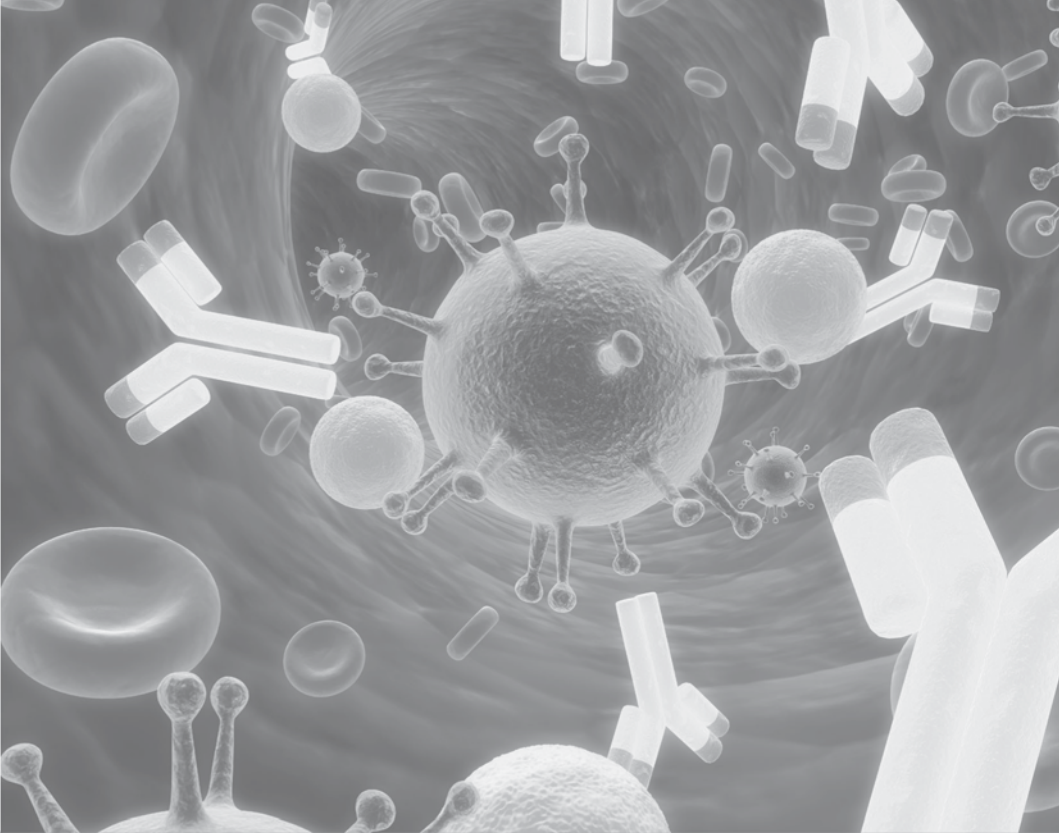


# CONTROVÉRSIAS em imunizações 2015

Guido Carlos Levi  
Mônica Levi  
Renato de Ávila Kfourir





# CONTROVÉRSIAS em imunizações 2015

Guido Carlos Levi  
Mônica Levi  
Renato de Ávila Kfourir



## Controvérsias em Imunizações – 2015

Copyright© 2015 Guido Carlos Levi, Mônica Levi e  
Renato de Ávila Kfourri (Coordenadores)

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

### Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

LEVI, Guido Carlos  
L664c Controvérsias em imunizações : 2015 / Guido Carlos Levi,  
Mônica Levi, Renato de Ávila Kfourri. – São Paulo: Segmento  
Farma, 2015.

160 p.

Inclui bibliografia.  
ISBN 978-85-7900-092-8

1. Imunização. 2. Vacinação – Brasil. 3. Política de saúde –  
Brasil. I. Levi, Mônica. II. Kfourri, Renato de Ávila. III. Título.

CDD 614.47

### Índices para catálogo sistemático

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



Impresso no Brasil  
2015

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



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

[www.segmentofarma.com.br](http://www.segmentofarma.com.br) • [segmentofarma@segmentofarma.com.br](mailto:segmentofarma@segmentofarma.com.br)

**Diretor-geral:** Idelcio D. Patrício **Diretor executivo:** Jorge Rangel **Gerente editorial:** Cristiane Mezzari  
**Coordenadora editorial:** Angela Viel **Designer:** Andrea T. H. Furushima **Revisoras:** Angela Viel e Lia Buratto  
**Produtor gráfico:** Fabio Rangel • **Cód. da publicação:** 20845.12.2015

# CONTROVÉRSIAS em imunizações 2015

Guido Carlos Levi  
Mônica Levi  
Renato de Ávila Kfourir







**PROMOTORA**





# Introdução

No campo das doenças imunopreveníveis, as adequadas indicações de imunobiológicos, os esquemas e as faixas etárias preconizadas, além da seleção de grupos mais vulneráveis, são sempre motivos de muitas controvérsias e discussões por vezes acaloradas.

A edição de 2015 deste já tradicional Encontro não foge à regra, e grandes especialistas da área expõem seus pontos de vista sobre temas ainda não claramente resolvidos, baseados nas mais recentes publicações e, por vezes, na experiência de outros países.

Esta publicação é mais uma excelente oportunidade de atualização em vacinologia produzida com esmero e carinho pela SBIIm, que assim cumpre, mais uma vez, seu papel na educação continuada do profissional da saúde que atua na área de imunizações.

Boa leitura!

Os editores



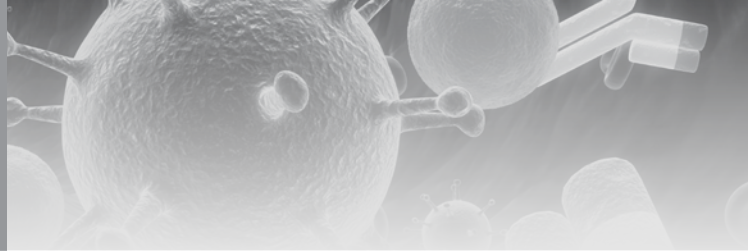




# Sumário

- 1 HPV em menores de 15 anos: duas ou três doses?  
Mônica Levi
- 7 Reação de ansiedade pós-imunização:  
mito ou realidade?  
Helena Keico Sato  
Ricardo Becker Feijó
- 21 A vacinação no ambiente escolar: prós e contras  
Clelia Maria Sarmiento de Souza Aranda
- 37 Como interpretar na rotina as dosagens  
de anticorpos pós-vacinais contra  
os sorotipos de pneumococo?  
Marco Aurélio Palazzi Sáfyadi
- 45 Influenza tri ou tetravalente: existem diferenças de  
imunogenicidade ou tolerância entre elas? Existem  
grupos prioritários para vacina tetravalente?  
Guido Carlos Levi
- 51 Prevenção da pneumonia em idosos  
saudáveis: como eu faço?  
Silvia Bardella Marano
- 63 Vacina dengue: quem vacinar?  
Consuelo Oliveira

- 71 Vacina herpes-zóster para o imunocomprometido. Quando indicar?  
Lauro Pinto Neto
- 83 Como vacinar recém-nascidos de mães que usaram biológicos durante a gestação?  
Tânia Cristina de Mattos Barros Petraglia
- 91 Dessensibilização de pacientes com alergia a componentes vacinais: quando indicar?  
Fátima Rodrigues Fernandes
- 109 Vacinação para coqueluche no início da gestação: adiar ou não perder a oportunidade?  
Lily Yin Weckx
- 115 Vacina meningocócica B: para quem indicar?  
Renato de Ávila Kfourri
- 125 Esquema de vacinação pneumocócica na infância: existem diferenças entre os esquemas 3+1, 2+1 ou 3+0?  
Gabriel Wolf Oselka
- 129 Reforço de dTpa no adolescente: qual é a melhor idade?  
Isabella Ballalai
- 141 Vacina herpes-zóster: qual é o melhor momento para vacinar?  
Rosana Richtmann



## HPV em menores de 15 anos: duas ou três doses?

Mônica Levi

Embora esquemas alternativos para as vacinas contra o papilomavírus humano (HPV) já tenham sido abordados em *Controvérsias* dos últimos dois anos, surgiram mais alguns dados que tornam pertinente retomar a discussão sobre este importante tema.

Apesar da excelente eficácia protetora demonstrada pelas vacinas HPV, houve barreiras iniciais que limitaram o sucesso dos programas de vacinação nos países que incluíram esta vacina em seus calendários: o alto custo e as dificuldades logísticas de operacionalizar esquemas de três doses, principalmente na faixa etária-alvo da vacinação. Nesse sentido, o esquema reduzido de doses poderia diminuir as barreiras e ampliar o benefício da vacinação para um número maior de meninas, sem aumento do custo.

Na questão da imunogenicidade, vários estudos com as duas vacinas HPV demonstraram que duas doses em meninas com menos de 15 anos são tão

ou ainda mais imunogênicas do que três doses em adolescentes mais velhas e mulheres jovens adultas, faixa etária esta para a qual a eficácia da vacinação está comprovada. Entretanto, esses estudos têm a limitação de não estabelecerem correlação de não inferioridade imunológica com relevância clínica em programas de saúde. A eficácia das vacinas HPV está demonstrada em estudos de acompanhamento de longo prazo em jovens de 16 a 23 anos que receberam três doses, mesmo com declínio dos títulos anticórpicos com o passar dos anos. Com esquema de duas doses, os estudos têm um tempo limitado de avaliação, não sendo possível ainda afirmar que a resposta imunológica seja mantida no longo prazo, além de não haver dados que possam comprovar eficácia clínica. Outra questão levantada é a de como será a eficácia da vacinação com esquema reduzido de doses em países economicamente desfavorecidos, onde uma parcela relevante da população é desnutrida ou apresenta comorbidades que possam afetar a resposta imunológica. Justamente nessas regiões estão concentrados mais de 85% dos óbitos por câncer cervical e a vacinação teria papel fundamental na prevenção.

Analisando todos os aspectos que envolvem a implementação da vacina HPV em programas de imunização, a Organização Mundial da Saúde (OMS) se pronuncia favorável à adoção do esquema de duas doses para meninas com menos de 15 anos, levando em consideração os dados imunológicos e reconhecendo as vantagens econômicas e logísticas para aumentar as taxas de cobertura. Ressalta porém, nesse mesmo documento, que seja considerada prioridade máxima em pesquisa a avaliação da eficácia no longo prazo do esquema de duas doses. Em outubro de 2014, a OMS publicou recomendações em relação ao esquema reduzido de doses, reiterou a importância de vacinar as meninas entre

9 e 13 anos, e estabeleceu diretrizes para vacinação com duas doses em menores de 15 anos, mantendo esquema-padrão de três doses para adolescentes com mais de 15 anos, adultas e para imunodeficientes, inclusive mulheres infectadas pelo vírus HPV.

Em maio de 2014, o Departamento de Saúde Pública do Reino Unido alterou suas recomendações de uso da vacina HPV, introduzida no país em 2008. Para as meninas de 12 a 13 anos de idade, faixa etária-alvo do programa de vacinação nesse país, reduziu o esquema para duas doses com intervalo mínimo de seis meses e máximo de 24 meses. Para maiores de 15 anos também manteve-se esquema-padrão de três doses.

Alguns países que introduziram a vacina HPV nos programas com esquema estendido (0-6 meses-5 anos) assumiram já a redução para esquema de apenas duas doses, enquanto outros deixam em aberto a possibilidade da terceira dose se for comprovada a necessidade de reforço para manutenção da proteção de longo prazo.

Em conclusão, com os dados atualmente disponíveis, pode-se dizer que:

- Os estudos foram contundentes ao demonstrar que, com ambas as vacinas, duas doses são extremamente imunogênicas em meninas de 9 a 13 anos, e com títulos anticórpicos no mínimo iguais (geralmente mais elevados) quando comparados com adolescentes mais velhas e adultas jovens. Porém, existem ainda dúvidas quanto à sustentação desses altos títulos obtidos no curto prazo com apenas duas doses.
- Existem vantagens indiscutíveis do ponto de vista econômico e logístico de utilizar esquema reduzido de doses. Portanto, se os estudos em andamento puderem comprovar eficácia clínica na prevenção de câncer cervical e de outros

órgãos e que a proteção seja de longa duração, a redução do esquema de vacinação para HPV com apenas duas doses representará grande benefício em saúde pública.

No início de 2014, o Brasil incorporou a vacina HPV quadrivalente ao Programa Nacional de Imunizações (PNI), inicialmente para meninas de 11 a 13 anos e, em 2015, estendeu o benefício para meninas de 9 e 10 anos. Optou-se pela estratégia híbrida, com vacinação mista em postos de saúde e escolas, e o esquema de vacinação adotado foi o estendido, com duas doses iniciais com intervalo de seis meses e um reforço programado para cinco anos após a primeira dose. Recentemente, o Ministério da Saúde publicou uma Nota Técnica referente às mudanças no calendário de vacinação para o ano de 2016; em relação à vacina HPV, assumiu-se o esquema vacinal de duas doses (0-6 meses), retirando-se do esquema vacinal a administração da terceira dose.

## Referências bibliográficas

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

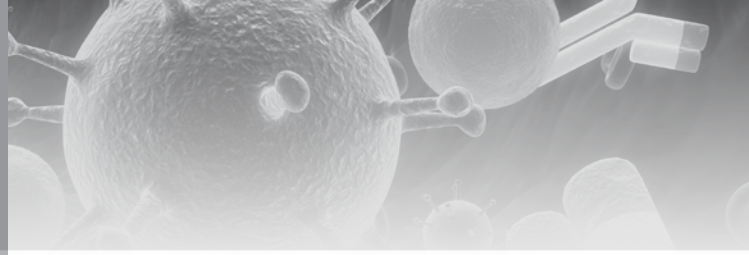
Romanowski B, Schwarz TF, Ferguson LM, Peters K, Dionne M, Schulze K, et al. Immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose schedule compared with the licensed 3-dose schedule: results from a randomized study. *Hum Vaccin.* 2011;7(12):1374-86.

Smolen KK, Gelinas L, Franzen L, Dobson S, Dawar M, Ogilvie G, et al. Age of recipient and number of doses differentially impact human B and T cell immune memory responses to HPV vaccination. *Vaccine.* 2012;30(24):3572-9.

World Health Organization. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper October 2014. Disponível em: <http://www.who.int/wer/2014/wer8943.pdf> [Acessado em 8 fev 2015].







## Reação de ansiedade pós-imunização: mito ou realidade?

Relato de evento em Bertiooga, SP:  
lições aprendidas

Helena Keico Sato

Em setembro de 2014, quando se iniciava em todo o Estado de São Paulo a aplicação da segunda dose da vacina papilomavírus humano (HPV), em uma escola no município de Bertiooga, depois de vacinadas 80 alunas, aproximadamente duas horas após a vacinação, 13 meninas (16,2%) apresentaram quadro de dor de cabeça, tontura, falta de ar, fraquezas nas pernas e três delas apresentaram também parestesia e/ou parestesia. A idade variava entre 11 e 13 anos e a maioria estava recebendo a segunda dose da vacina HPV.

Todas as 13 meninas foram avaliadas e acompanhadas no pronto-socorro (PS) do município e, como não foram identificadas alterações clínicas e/ou

laboratoriais e todas apresentaram boa evolução, receberam alta. No dia seguinte, entretanto, após chegarem à escola, as mesmas meninas tiveram recorrência das manifestações clínicas do dia anterior. Voltaram ao mesmo PS da cidade, foram reavaliadas e, como todas apresentavam boa evolução, novamente tiveram alta.

As três meninas que se queixavam de parestesia e/ou parésia apresentaram nova recorrência das manifestações clínicas e pela terceira vez retornaram ao PS, desta vez para uma avaliação clínica mais detalhada, quando foram internadas no hospital de referência da região.

Após nova avaliação clínica e realização de exames específicos, novamente não foram observadas alterações nem sequelas. Após investigação e exclusão de doença orgânica, definiu-se que as meninas apresentaram reação de ansiedade pós-vacinação.

É importante esclarecer que não foram observados relatos semelhantes em outros municípios do Estado de São Paulo que utilizaram a vacina HPV do mesmo lote das que foram aplicadas nas meninas que tiveram a reação de ansiedade.

Ainda no mês de setembro, mais quatro meninas, com idade entre 12 e 14 anos, tiveram reação de ansiedade pós-vacina HPV, com intervalo variando entre 12 horas até oito dias após a vacinação. Essas meninas apresentaram manifestações clínicas semelhantes às das meninas de Bertiooga, ou seja, dificuldade de deambular. Foram internadas para investigação e, a depender da clínica, realizados exames laboratoriais como hemograma, transaminases, CPK, dosagem de sódio e potássio, PCR, VHS e coleta de liquor – em alguns casos foram realizadas tomografia e ressonância magnética. Afastadas as causas orgânicas e frente à boa evolução do quadro clínico, fechou-se o diagnóstico de reação de ansiedade após a vacina HPV. O acolhimento das pacientes e dos familiares foi fundamental para a adequada investigação.

A reação de ansiedade relacionada à vacinação é motivada por ansiedade ao processo de vacinação, pelo medo da dor que a injeção possa provocar. O ambiente escolar, que proporciona um convívio próximo entre os alunos, pode favorecer a ocorrência de distúrbios psicogênicos, especialmente quando antecedidos por um evento que possa suscitar alguma ansiedade ou dor, como a vacinação. Destaca-se, no entanto, que esta reação foi passageira e todas as adolescentes evoluíram bem.

Algumas meninas da escola de Bertiooga apresentaram síncope, uma alteração transitória acompanhada por perda de consciência e do tônus postural, causada pela diminuição do fluxo sanguíneo no cérebro, com recuperação espontânea (a maioria ocorreu nos primeiros 15 minutos após a vacinação). A síncope é uma das causas mais comuns de perda parcial ou total de consciência e, embora seja um distúrbio geralmente benigno, tem potencial para produzir lesões, como fraturas ocasionadas pela queda. Por isso, o Programa Nacional de Imunização (PNI) recomenda que após a vacinação, adolescentes sejam mantidas sentadas sob supervisão por 15 minutos.

Na Austrália e nos Estados Unidos, onde a vacina HPV já é aplicada na rotina há vários anos, a taxa de síncope é baixa: 8,0/100.000 doses distribuídas. Geralmente há um estímulo desencadeante, como dor intensa, expectativa de dor ou choque emocional súbito. É conhecido há muito tempo o potencial de vários fatores, tais como: jejum prolongado, medo da injeção, ambientes muito quentes ou superlotados e permanência em pé por longo tempo podem aumentar a ocorrência de síncope.

Na Austrália, em 2007, 720 meninas com idade entre 12 e 17 anos foram vacinadas com a vacina HPV em uma escola. Aproximadamente duas horas depois, 26 meninas (3,6%)

apresentaram sintomas incluindo tontura, síncope e queixas como dificuldade de andar. Sem evidência de uma etiologia orgânica, e após exames laboratoriais e de imagens ou de relatos semelhantes em outros locais que utilizaram o mesmo lote da vacina, concluiu-se que se tratava de uma reação de ansiedade pós-vacinação.

Em Taiwan, no período de novembro 2009 a janeiro de 2010, durante a vacinação nas escolas para os adolescentes entre 12 e 15 anos de idade contra o vírus influenza AH1N1, foram notificados 23 surtos de reação de ansiedade pós-vacinação, com o acometimento de 350 estudantes, a maioria (68%) meninas.

Na Colômbia, em agosto de 2014, 276 adolescentes de uma mesma escola, após receberem a vacina HPV, apresentaram sintomas como desmaios, dor de cabeça, tonturas, dormência e formigamento em várias partes do corpo. Levadas ao hospital, não foi encontrada causa clínica que justificasse os sintomas. Após a investigação, concluiu-se que se tratava de reação de ansiedade pós-vacinação.

Apesar de a vacina HPV já ter sido amplamente estudada e utilizada de forma universal em diversos países, a investigação de evento adverso pós-vacinação (EAPV) é imprescindível para avaliar a segurança do produto. Para isso, tornam-se necessárias a notificação e a investigação de todos os eventos adversos graves.

A vacina HPV é segura e aprovada pelo Comitê Consultivo Global sobre Segurança das Vacinas da Organização Mundial da Saúde (OMS), European Medicines Agency (EMA), Food and Drug Administration (FDA) e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

## Referências bibliográficas

- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Brasília. Departamento de vigilância das doenças transmissíveis. Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações. Informe técnico da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante), segunda dose. Agosto 2015.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos pós-vacinação. 3rd ed. Brasília, 2014.
- Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. CDC Grand rounds: reducing the burden of HPV-associated câncer and disease. *MMWR*. 2014;63(4):1-69-72.
- Crawford NW, Clothier HJ, Elia S, Lazzaro T, Royle J, Buttery JB. Syncope and seizures following human papillomavirus vaccination: a retrospective case series. *MJA*. 2011;194(1):16-8.
- Huang WT, Hsu CC, Lee PI, Chuang JH. Mass psychogenic illness in nationwide in school vaccination for pandemic influenza A(H1N1) 2009, Taiwan, nov 2009-jan 2010. *Euro Surveill*. 2010;15(21):19575.
- São Paulo. Coordenadoria de Controle de Doenças. Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof Alexandre Vranjac”. Divisão de Imunização. Informe técnico Vacina contra o Papilomavírus humano segunda dose. Setembro 2015.
- WHO. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper. *Weekly Epid Rec*. 2014;89(43):465-92.

## Vacinação na adolescência: conflitos

Ricardo Becker Feijó

A adolescência é um período de grandes modificações físicas e psicossociais, resultando em significativas alterações no crescimento e no desenvolvimento da pessoa durante um curto período. Inseridos neste contexto, os jovens encontram-se continuamente em busca de uma identificação pessoal e de grupo, necessitando de informações, atenção, acompanhamento e ações preventivas, para que construam bases sólidas para o início da vida adulta.

Em razão dessas características dinâmicas, marcadas também por variações familiares e socioculturais, os jovens apresentam com frequência atitudes consideradas inadequadas, expressando assim preocupação e interesse de compreender as mudanças e seus significados.

### *Abordagem do adolescente*

A resposta imunológica dos adolescentes é adequada, principalmente considerando indivíduos hígidos, com boas condições nutricionais e hábitos saudáveis. Entretanto, uma parcela relevante é portadora de doenças crônicas, com ou sem imunossupressão, e precisa de enfoque especial.

A imunização na adolescência representa um grande desafio em todos os níveis: individual, familiar e social. Assim como existe dificuldade de adesão a tratamentos longos, esquemas vacinais compostos de várias doses podem facilitar o descumprimento do calendário vacinal, tornando um jovem saudável suscetível à doença imunoprevenível e a potencial portador de disseminação.

Deve-se considerar que os jovens, no dia a dia, avaliam situações de risco-benefício por evidências claras e concretas; dessa forma, todas as medidas preventivas de saúde, se não estiverem adequadamente esclarecidas, tornam-se pouco relevantes e sem interesse em curto prazo – as vacinas representam um exemplo de quando o desconforto imediato de uma aplicação injetável torna-se mais significativo que a proteção em longo prazo.

Ante esses conceitos, todas as abordagens relacionadas à imunização de adolescentes devem ser baseadas no estabelecimento de um canal de comunicação adequado, por meio de linguagem, materiais e ferramentas que oportunizem aos jovens exercer papel ativo na decisão do procedimento e, assim, não apenas proteger a saúde, como tornar-se um multiplicador desta atitude. Relatos internacionais de sucesso de campanhas de vacinação, nessa faixa etária, sempre são acompanhados de estudo prévio das características socioculturais da população-alvo, assim como da participação efetiva dos jovens na execução das estratégias.

Em razão do reduzido número de consultas de rotina durante a adolescência em relação à infância, o período inicial dessa fase representa o melhor momento de intervenção: taxas de 9% a 15% de consultas preventivas anuais decrescem rapidamente após os 14 anos de idade. Considerando a escassez de tempo nessas oportunidades, torna-se necessária a utilização de ferramentas que agilizem e otimizem o tempo de todos. A internet tem a velocidade de comunicação dos jovens – rápida, objetiva e de acesso fácil – sendo que *sites*, *folders*, *blogs*, *podcasts*, redes sociais e vídeos podem ser utilizados. Muitos órgãos de saúde (internacionais e nacionais) já utilizam essas ferramentas com muita propriedade, pois são úteis para profissionais da saúde tanto na rede pública quanto na privada.



As taxas de coberturas vacinais entre os jovens, embora venham crescendo gradativamente, permanecem muito aquém da necessidade da adequada proteção a essa população. Nos últimos anos, esse tema tem sido objeto de inúmeras pesquisas por parte da comunidade científica internacional, com o objetivo de encontrar respostas e soluções. Entre as evidências relatadas, destacam-se algumas que envolvem todos os níveis de inserção do adolescente:

- Estímulo a consultas preventivas de saúde;
- Orientação sobre imunizações em todas as oportunidades de consulta;
- Materiais informativos sobre doenças imunopreveníveis elaborados de forma didática, clara e com linguagem acessível;
- Envolvimento do adolescente como agentes de saúde na transmissão de informações;
- Envolvimento do núcleo familiar e escolar na discussão sobre prevenção de saúde e oportunidades de vacinação.

Entretanto, deve ser considerada a utilização simultânea dessas estratégias a fim de que resultados esperados possam ser atingidos. Oportunidades recentes de identificação de adolescentes como população-alvo para prevenção de influenza, doença meningocócica, *pertussis* e papilomavírus humano (HPV) representam um desafio ainda maior para alcançar metas.

Alguns autores destacam outros fatores limitantes para o sucesso da imunização de jovens: ainda que a maioria dos médicos e agentes de saúde confirme a importância da proteção oferecida pelas vacinas, muitos relatam dúvidas sobre a eficácia e a segurança das imunizações, tornando-se uma barreira inicial para a imunoprevenção. Além disso, o tempo escasso e o excesso de informações necessárias para uma consulta médica adequada tor-

nam-se justificativas para a não inclusão de vacinas como enfoque nessas visitas.

Em relação ao núcleo familiar, existem evidências consistentes de que o grau de convencimento dos pais está diretamente relacionado à vacinação dos filhos adolescentes. Entre os familiares, a mãe representa um papel fundamental nesse tipo de decisão: insegurança, culpa, desconhecimento sobre o processo de imunização e medo de efeitos adversos graves estão entre as principais preocupações.

Individualmente, o jovem estará mais suscetível a aceitar uma vacina quanto mais esclarecido estiver em relação ao risco de ser infectado, à gravidade da doença e à segurança da vacina, ainda que saiba estar sendo submetido a um procedimento potencialmente doloroso.

Deve compreender, também, que a ocorrência de uma doença (por falta de imunização) poderia inviabilizar uma atividade importante no curto prazo (festa, viagem) para a qual o adolescente já estivesse programado.

As fantasias sobre o desconhecido, principalmente sobre procedimentos na área da saúde, são um dos principais fatores da não aceitação por parte dos jovens, inclusive em relação a consultas médicas de rotina.

### *Objetivos da vacinação de adolescentes*

Considerando as baixas taxas de cobertura vacinal de adolescentes em relação à população infantil, as principais metas de imunização para os jovens estão direcionadas a atingir níveis de cobertura que promovam a proteção individual e coletiva da comunidade. Embora estudos de cobertura vacinal variem amplamente em relação à metodologia e sofram influência de fatores socioculturais e econômicos, os resultados podem apresentar indicadores

de interesse geral. Em um estudo avaliando dados de registros públicos de vacinação nos Estados Unidos (Dakota do Norte) relacionados às vacinas recomendadas para a faixa etária (tríplice bacteriana acelular do tipo adulto [dTpa], vacina meningocócica quadrivalente conjugada [ACWY] e HPV), foram observadas taxas de cobertura em torno de 60% em indivíduos entre 13 e 17 anos. Entretanto, quando avaliados adolescentes que receberam duas ou três vacinas na mesma visita, apenas 48% dos meninos e 11% das meninas aceitaram a aplicação simultânea desses imunobiológicos.

Além das taxas de cobertura vacinal, é fundamental avaliar o sucesso de esquemas vacinais completos na população jovem. Reiter *et al.* observaram que, apesar de altas taxas de vacinação para esquemas de uma dose de reforço (87% para dTpa), os índices de cobertura para vacinas com várias doses decresceram rapidamente (36% com primeira dose para HPV e apenas 17% com esquema completo de três doses).

Entretanto, nos últimos anos, resultados promissores têm indicado incremento de esquemas vacinais de múltiplas doses. Entre as principais conclusões, Stokley *et al.* recomendam que, para aumentar a cobertura vacinal, deve-se investir em informações aos pais sobre imunizações e estímulo a aplicações simultâneas na mesma visita médica.

### *Comportamento dos adolescentes durante a vacinação*

Ainda que a maioria dos adolescentes responda de maneira satisfatória à vacinação, deve-se prever a possibilidade de ocorrerem manifestações clínicas e psicológicas que possam atingir não apenas o jovem, mas também o grupo social ou escolar a que pertence.

Sinais de ansiedade, agitação, queixas de cefaleia, náuseas, dor abdominal ou tonturas podem manifestar-se muito antes do ato vacinal, tendo início desde o momento em que o adolescente é

informado de que será vacinado. Os mesmos sintomas podem ocorrer durante ou após a administração do imunobiológico, estendendo-se durante dias e com grande diversidade clínica, uma vez que a resposta à dor da aplicação da vacina pode variar desde um desconforto local até uma síncope em razão da síndrome vasovagal.

O comportamento dos jovens é, com frequência, influenciado pelo grupo com o qual se identifica, sejam amigos ou colegas de escola; por essa razão, muitos relatos de alterações comportamentais associadas à vacinação têm sido descritos, independentemente de questões culturais ou socioeconômicas. Em 2003, Clements descreveu episódios de transtornos psicogênicos em massa (MPI, do inglês *mass psychogenic illness*) após a vacinação. O conceito desses episódios é baseado na manifestação de sintomas que sugeriam uma doença orgânica sem causa identificada, atingindo um grupo de indivíduos durante determinado período. Esse comportamento tem sido relatado em diferentes culturas e localidades, como escolas e ambientes de trabalho, e também durante atividades militares, como consequência de uma sensação de ameaça por algum agente que causa envenenamento/intoxicação, como alimentos, gases ou agentes químicos. Independentemente da parte do corpo envolvida, os sintomas são semelhantes: cefaleia, tonturas, fraqueza e perda de consciência.

Um dos primeiros episódios de MPI relatados na literatura científica ocorreu na Jordânia, em 1998, quando 160 adolescentes de 15 anos foram vacinados na escola contra difteria e tétano (dT). No dia seguinte à vacinação, uma queda acidental de um jovem dentro da escola causou ansiedade entre os estudantes e professores, que o encaminharam para atendimento hospitalar por possível reação adversa vacinal. Na sequência, inúmeros adolescentes apresentaram sintomas de mal-estar e desmaios, recebendo

recomendação das autoridades governamentais de procurarem atendimento hospitalar. Houve extensa divulgação nos meios de comunicação, já que aproximadamente 120 estudantes foram hospitalizados e atendidos sem um protocolo médico padronizado e objetivo. Mesmo após extensa investigação, que não identificou relação causal com a vacina, a campanha de vacinação foi suspensa, causando repercussão negativa na comunidade frente a imunizações.

Um relato de 2002, na China, descreve que aproximadamente mil estudantes entre 7 e 17 anos foram atendidos em hospitais após vacinação para encefalite japonesa, gerando pânico pela suspeita de miocardite. A rápida disseminação dessa suspeita mobilizou a população, causando tumultos, processos judiciais e graves problemas sociais. Após uma investigação detalhada, não foi identificada nenhuma evidência de doença clínica grave ou de alteração na vacina utilizada.

Episódios semelhantes foram relatados no Irã, em 1992 (vacina toxoide tetânico); na Itália, em 2000; em Madri, em 1996 (vacina para hepatite B); no Canadá, em 1992 (vacina dT); e em Taiwan, em 2009 (vacina influenza), todos envolvendo adolescentes vacinados em ambiente escolar, com manifestações em grupo consideradas psicogênicas, e ocorrendo, na maioria das vezes, no sexo feminino.

Tais situações, de reações de grupo, quando relacionadas à vacinação, não são exclusivamente associadas às injetáveis. Em 2003, Ha Ba Khiem *et al.* publicaram o relato de um episódio de MPI em estudantes de 10 a 12 anos no Vietnã após aplicação de vacina oral para cólera, durante o qual uma ação rápida e coordenada permitiu que a campanha prosseguisse sem interrupção ou rejeição por parte da população.

A vacinação de adolescentes deve sempre considerar, seja por questões individuais ou de grupo, possíveis manifestações repetidas entre os jovens, necessitando seguir diretrizes planejadas e

padronizadas, e é fundamental que as informações de divulgação também evitem causar estresse pré-vacinal.

Entre os aspectos institucionais, a identificação da autoridade responsável pela campanha, contatos prévios com meios de comunicação, atitude positiva e proativa de investigação de efeitos adversos e informação e discussão das características da vacinação para os jovens, familiares e professores devem estar presentes em um protocolo para o qual todos os profissionais envolvidos devem estar cientes e preparados.

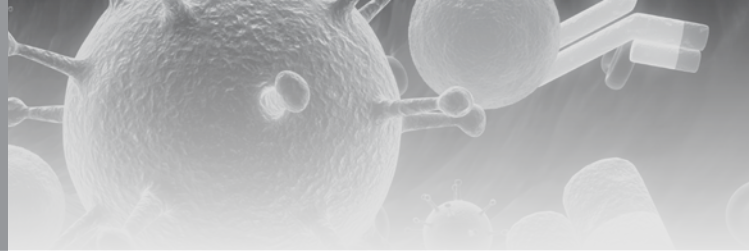
### *Considerações finais*

A adolescência deve ser considerada um período peculiar, com características próprias, devendo ser avaliada de forma integral quando o jovem for alvo de ações preventivas da área da saúde. Pela compreensão dos aspectos socioculturais e da utilização de canais de comunicação adequados à linguagem e aos hábitos dos adolescentes, é possível desenvolver estratégias de sucesso em imunizações. Entretanto, é fundamental a presença dos jovens no planejamento e na execução destas estratégias para se atingir os resultados esperados.

### *Referências bibliográficas*

- Clements CJ. Mass psychogenic illness after vaccination. *Drug Saf.* 2003;26(9):599-604.
- Dempsey AF, Freed GL. Health care utilization by adolescents on Medicaid: implications for delivering vaccines. *Pediatrics.* 2010;125(1):43-9.
- Elster A, Kuznets N. *AMA guidelines for adolescent preventive services (GAPS)*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994.
- Feijó RB, Oliveira EA. Comportamento de risco na adolescência. *J Pediatr (Rio J)*. 2001;77(Supl 2):S125-34.
- Feijó RB. Vacinação de Adolescentes. In: Balallai, editor. *Manual Prático de Imunizações*. Sao Paulo: AC Farmacêutica, 2013. pp. 323-31.

- Freitas AC, Okano V, Pereira JCR. Pertussis booster vaccine for adolescents and young adults in São Paulo, Brazil. *Rev Saúde Pública*. 2011;45(6):1062-71.
- Gamble HL, Klosky JL, Parra GR, Randolph ME. Factors influencing familial decision-making regarding human papillomavirus vaccination. *J Pediatr Psychol*. 2010;35(7):704-15.
- Gold MS, McIntyre P. Human papillomavirus vaccine safety in Australia: experience to date and issues for surveillance. *Sex Health*. 2010;7(3):320-4.
- Hammer LD, Curry ES, Harlor AD, Laughlin JJ, Leeds AJ, Lessin HR, et al. Increasing immunization coverage. *Pediatrics*. 2010;125(6):1295-304.
- Huang WT, Hsu CC, Lee PI, Chuang JH. Mass psychogenic illness in nationwide in-school vaccination for pandemic influenza A(H1N1) 2009, Taiwan, November 2009-January 2010. *Euro Surveill*. 2010;15(21):19575.
- Kharabsheh S, Al-Otoum H, Clements J, Abbas A, Khuri-Bulos N, Belbesi A, et al. Mass psychogenic illness following tetanus-diphtheria toxoid vaccinations in Jordan. *Bull World Health Organ*. 2001;79(8):764-70.
- Khiem HB, Huan le D, Phuong NT, Dang DH, Hoang DH, Phuong le T, et al. Mass psychogenic illness following oral cholera immunization in Ca Mau City, Vietnam. *Vaccine*. 2003;21(31):4527-31.
- LoMurray K, Sander M. Using the North Dakota immunization information system to determine adolescent vaccination rates and uptake. *Public Health Rep*. 2011;126(Suppl 2):78-86.
- Peiró EF, Yáñez JL, Carramiñana I, Rullán JV, Castell, J. Estudio de un brote de histeria después de la vacunación de hepatitis B. *Med Clin (Barc)*. 1996;107(1):1-3.
- Rand CM, Shone LP, Albertin C, Auinger P, Klein JD, Szilagyi PG. National health care visit patterns of adolescents: implications for delivery of new adolescent vaccines. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007;161(3):252-9.
- Reiter PL, McRee AL, Gottlieb SL, Brewer NT. Correlates of receiving recommended adolescent vaccines among adolescent females in North Carolina. *Hum Vaccin*. 2011;7(1): 67-73.
- Stokley S, Cohn A, Dorell C, Hariri S, Yankey D, Messonnier N et al. Adolescent vaccination coverage levels in the United States: 2006-2009. *Pediatrics*. 2011;128(6):1078-86.
- Yasamy MT, Bahramnezhad A, Ziaaddini H. Post-vaccination mass psychogenic illness in an Iranian rural school. *East Mediterr Health J*. 1999;5(4): 710-6.



## A vacinação no ambiente escolar: prós e contras

Clelia Maria Sarmiento de Souza Aranda

Saúde e educação constituem prioridades na definição de políticas públicas. No Brasil, já integraram uma única pasta no Ministério da Educação e Saúde quando, a partir da década de 1950, ganharam autonomia para desenvolvimento de atuação, desdobrando-se no Ministério da Saúde e Ministério da Educação e Cultura.

Nas últimas décadas, os conceitos e as práticas de promoção da saúde e saúde escolar têm se modificado e convergem para aprimorar a qualidade de vida da população. Na primeira conferência de promoção da saúde, em 1986, a carta de Otawa aponta a valorização do impacto que as condições socioeconômicas, políticas e culturais exercem sobre a saúde do indivíduo e reconhece que a promoção da saúde se dá por meio de atividades interseccionais e não como responsabilidade exclusiva do setor de saúde.



A promoção da saúde se apoia no desenvolvimento pessoal e social pela divulgação e informação, educação para a saúde e intensificação das habilidades vitais. Capacitar as pessoas para aprender durante toda a vida, preparando-as para as diversas fases da existência (o que inclui o enfrentamento das doenças crônicas e causas externas), amplia as opções para se exercer maior controle sobre a saúde e sobre o meio ambiente. Esta tarefa pode ser desenvolvida, além de nos lares, em diferentes espaços coletivos, transformando a escola em um dos grandes fomentadores do desenvolvimento de ambientes saudáveis.

Em 2014, a redefinição da Política Nacional de Promoção à Saúde trouxe, entre os objetivos específicos, o apoio ao incremento de espaços de produção social e ambientes saudáveis, favoráveis ao desenvolvimento humano, ao bem viver e à promoção de processos de educação, formação profissional e capacitação para trabalhadores, gestores e cidadãos.

Desde 2007, com a finalidade de contribuir para a formação integral de estudantes da rede pública de educação básica (educação infantil, ensino fundamental e ensino médio), foi instituída a Política de Saúde Escolar, envolvendo ambos os Ministérios, Educação e Saúde. O programa apresenta objetivos principais de prevenção de agravos, formação integral de educandos, promoção da cidadania e direitos humanos, enfrentamento de vulnerabilidades, articulação das ações da rede pública de saúde com a rede pública de educação básica e troca de informações sobre as condições de saúde dos estudantes. Nestes últimos quesitos focamos a atenção, pois esta articulação prima pela ampliação do alcance e do impacto das ações relativas aos estudantes e suas famílias, otimizando a utilização dos espaços, equipamentos e recursos disponíveis.

Na educação infantil, estão crianças entre 4 e 6 anos de idade, momento quando os reforços para as vacinas do calendário nacional recomendado pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI) estão indicados. Esse grupo, apesar de ser alvo de várias ações de saúde, seja da estratégia de saúde da família, frequência ao pediatra ou campanhas de vacinação, ainda pode estar vulnerável a adquirir e transmitir doenças imunopreveníveis, ocasionando surtos escolares.

A comunidade escolar, a partir do ensino fundamental, é constituída por crianças com 6 anos ou mais de idade, momento em que a visita ao pediatra já não é tão frequente. Por outro lado, a transição epidemiológica vivenciada na atualidade já não presencia as doenças infectocontagiosas dos anos 1980, mas enfrenta nas crianças o surgimento das doenças crônicas, como obesidade, hipertensão arterial e diabetes antes doenças de adultos. Apesar dos fatores determinantes deste incremento de doenças crônicas não se pode deixar de refletir sobre a contribuição das imunizações para o controle e a eliminação de doenças transmissíveis, antigamente definidas como 'próprias da infância', que são imunopreveníveis. A idade de início do ensino fundamental coincide com aquela quando a vacinação para crianças, definida no calendário nacional, deve estar completa; portanto, oportunizar estes momentos com atividades conjuntas de saúde e educação parece uma obviedade. No entanto, nem sempre esta conjunção de esforços se traduz facilmente nas ações do cotidiano.

Sem o propósito de fazer revisão sistemática das publicações sobre o assunto, serão destacados alguns estudos sobre vacinação e saúde escolar que podem exemplificar a temática.

Muito se comenta sobre o pedido de cartão de vacinas para a matrícula na escola e sua não efetividade, uma vez que não

recebe verificações periódicas. Diante desta prerrogativa, um estudo realizado no município de São Paulo (SP), com o desenvolvimento de um *software* para facilitar o acompanhamento da situação vacinal, cadastrou 286 crianças das 380 matriculadas em um escola pública infantil com idade de até 6 anos. Mais de 80% dos alunos eram filhos de funcionários do Hospital das Clínicas de São Paulo, da Faculdade de Medicina e da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo, e de funcionários da própria escola infantil, foram encontrados 82,5% de cartões com algum atraso. O objetivo do estudo não foi o de verificar as causas do atraso, mas a proporção foi considerável, ainda mais se tratando de escola localizada em região da capital paulista com acesso facilitado a várias instituições de saúde.

## Acesso às unidades de saúde

Acesso às unidades de saúde sempre é apontado como um dos principais motivos para o atraso na situação vacinal. Crianças com menos de 5 anos têm a oportunidade de atualizar as imunizações por ocasião das campanhas de multivacinação desenvolvidas no país desde os anos 1980. Hipoteticamente, o desenvolvimento das campanhas aos sábados contribui para facilitar o acesso de pais e responsáveis que durante os dias úteis cumprem jornada de trabalho incompatível com o funcionamento das unidades de saúde.

Em 2005, uma avaliação da situação vacinal de crianças em unidades de saúde do município de São Paulo (SP), durante a segunda etapa da multivacinação, apontou que, dentre 401 que portavam o cartão de vacinas, 14% estavam com situação de atraso. A média de idade foi de 30 meses e os principais motivos

referidos para a não vacinação foram: esquecimento (43%), desconhecimento de que estavam com atraso no calendário de vacinação (27%) e dificuldade de acesso à unidade de saúde (19%).

Além da ampliação do acesso aos serviços para vacinação, desenvolver estratégias que propiciem informação e conhecimento aos pais e responsáveis sobre a importância das imunizações, que doenças são prevenidas e quais são as idades para aplicação das doses parece se tornar também necessário. Ações educativas exercidas nas unidades de saúde, creches e unidades de educação infantil podem atender esta necessidade.

## Desconhecimento

O desconhecimento a respeito da disponibilidade de vacinas e de quais doenças são protegidas pode estar associado à baixa escolaridade. Inquérito domiciliar efetuado em Teresina (PI), em 2008, com adolescentes, apontou dados interessantes. O grupo entrevistado constituiu-se de 178 adolescentes, 63% do sexo feminino, idade entre 10 a 19 anos (57% entre 17 e 19 anos), mais de 60% com nove a 11 anos de estudo e 98% ainda frequentando a escola. A área do inquérito possuía elevada cobertura de equipes de saúde da família. Quase a metade (48%) não possuía cartão de vacinas, 22% não souberam referir um tipo de vacina existente e 32% não conseguiram lembrar um tipo de doença protegida por vacina.

O fato de o adolescente ser estudante poderia induzir à procura pela vacinação, tendo em vista que a escola, em tese, é o ambiente onde ele adquire informações e conhecimentos necessários à vida social e pessoal, bem como estabelece relações interpessoais que influenciarão no comportamento e na probabilidade de o indivíduo adotar uma postura favorável. Da mesma forma, a

abordagem da saúde da família atuaria como agente facilitador e fonte de ações educativas para práticas de prevenção. Refletir sobre novas estratégias de ação para privilegiar a educação em saúde e realizá-la articuladamente entre escola e serviços de saúde torna-se importante e necessário.

A adolescência tem se mostrado como período do desenvolvimento sujeito a riscos evitáveis, tornando-se uma das prioridades de atuação dos programas de vacinação. Em Belo Horizonte, (MG), um inquérito domiciliar semelhante, realizado em 2011, com participação de 210 pessoas, predomínio da faixa etária entre 15 e 19 anos (55%), 84% estudando no momento da entrevista, encontrou somente 18% com a vacinação em dia para a idade, a despeito de 71% possuírem cartão de vacinas. Nestas entrevistas, foi possível verificar o conhecimento de pais e adolescentes sobre doenças-alvo de vacinação para a idade, como hepatite B, sobre a qual 80,4% dos responsáveis e 91,1% dos adolescentes desconheciam ser uma doença sexualmente transmissível e prevenida por vacina disponível no serviço público. As experiências vivenciadas na família, além do conhecimento adquirido pelos anos de estudo, são indutoras dos cuidados adotados com a saúde, merecendo atenção quando da composição das estratégias de abordagem coletiva.

## Adolescência e baixa renda

Adolescência e baixa renda também têm sido descritas como limitadoras da aceitação de vacinação contra hepatite B. Para avaliar fatores preditores de não aceitação, um estudo realizado em Aparecida de Goiânia, região metropolitana da capital goiana, em 2004, ofereceu a vacina a 305 adolescentes no ambiente escolar.

O público-alvo frequentava duas das maiores escolas públicas do município, períodos diurno e noturno, e tinham entre 12 e 19 anos. Mais de um terço dos adolescentes (36%) não aceitou a primeira dose e, dentre os que iniciaram o esquema (195/305), 93,3% receberam as três doses. O turno noturno e a escola frequentada pelos alunos foram as variáveis associadas à não adesão. Alunos de turnos noturnos têm sido associados com maior frequência a comportamentos de risco e menor adesão a práticas de promoção da saúde. O esquema vacinal para hepatite B com longo período de execução é apontado como fator limitante da adesão. Uma das escolas, durante o desenvolvimento do estudo, apresentou envolvimento menor dos professores e supervisores pedagógicos e isso pode ter influenciado os resultados encontrados nessa unidade de ensino. Nesse estudo, a vacinação na escola facilitou o cumprimento das três doses (93% dos que aceitaram a vacinação). A concentração de adolescentes em um mesmo local e o decorrer do ano escolar são fatores facilitadores para o seguimento e o controle da situação vacinal dos alunos.

Incentivar a formação e atualização do corpo docente nas escolas integra a iniciativa da Escola Promotora da Saúde, proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS). O processo de educação continuada, desenvolvido no município de Vargem Grande Paulista (SP), pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, entre 1998 e 2000, contemplou entre os temas selecionados e identificados, de interesses e necessidades dos professores, a prevenção de doenças infecciosas e a vacinação. Relato da experiência apontou que os professores puderam atuar na identificação de crianças com atraso vacinal e articular com as equipes de saúde da família ou as unidades de saúde do território para mantê-las protegidas. O processo proporcionou aos profes-

sores a possibilidade de revisar conceitos sobre saúde e educação e o papel como agente promotor da saúde e da prevenção de doenças. Um mutirão para verificação do cartão de vacinas pelos professores foi a atividade decorrente do curso desenvolvido.

Utilizar o espaço escolar como ambiente para administrar vacinas constitui estratégia habitual para a realização de campanhas.

As campanhas contra paralisia infantil, iniciadas nos anos 1980 em todo o país, apontavam, nos planos operativos, milhares de endereços escolares atuando como postos de vacinação, habitualmente aos sábados, denominados 'dia D'. Embora a vacinação durante o período de aulas, por turno de frequência escolar, também seja utilizada em alguns municípios desde a época em que o calendário vacinal obrigatório orientava um reforço com a vacina tétano aos 7 anos, toma maior corpo nos últimos anos por ocasião das vacinações contra doença meningocócica e febre amarela em situações de surto ou situação epidemiológica de maior risco para a população adstrita e das campanhas para eliminação da rubéola.

Em 2014, a introdução da vacina papilomavírus humano (vacina HPV) para meninas adolescentes exigiu ampliação da estratégia de vacinação no ambiente escolar com vistas a propiciar elevadas coberturas. O objetivo da introdução da vacina no PNI, associada à manutenção das ações de rastreamento do câncer de colo de útero (Papanicolau), foi o de favorecer, nos próximos anos, a redução da mortalidade por esta doença, a quarta causa de morte por câncer em mulheres. Informações técnico-operacionais foram emanadas pelo Ministério da Saúde, fomentando estados e municípios a promover a articulação das respectivas secretarias estaduais e municipais de educação para que a vacinação pudesse ser executada no período escolar. A estratégia foi exitosa propi-

ciando, em 2014, a administração de mais de 8 milhões de doses, atingindo 100% da população estimada de meninas entre 11 e 13 anos para a primeira dose (D1) e 60% para segunda dose (D2). As ações permanecem em 2015, utilizando como população-alvo as meninas entre 9 e 11 anos com registro de mais de 2,3 milhões de D1, compreendendo 48% desta população.

Não se tem a informação sobre qual proporção destas doses corresponde àquelas aplicadas em adolescentes no ambiente escolar. Acredita-se que o contingente seja expressivo, mas é fato que a articulação local de iniciativa do setor de saúde foi o fator preponderante para o êxito.

No sentido de conhecer a opinião dos principais atores desta enorme atividade, um formulário eletrônico foi desenvolvido (FormSUS) e encaminhado às regionais de vigilância epidemiológica da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo para divulgação aos profissionais de saúde e educação. A adesão ao preenchimento foi voluntária, sem identificação nominal ou da unidade de trabalho, e ocorreu entre março e abril de 2015, permitindo a apresentação de algumas informações no evento Controvérsias em Imunização 2015, realizado pela Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm).

O formulário contou com a adesão de 452 pessoas, sendo 46,9% profissionais ( $n = 212$ ) da área da Educação e 53,1% ( $n = 240$ ) da Saúde. A maioria dos participantes era do sexo feminino (87%), tinha entre 30 e 49 anos (62%), tempo de exercício profissional maior do que 10 anos (64%) e vínculo exclusivamente público (82%). Na região metropolitana de São Paulo, os profissionais de saúde foram identificados com as maiores proporções de vínculos com o setor privado ou ambos (público e privado), destacando que 88% dos respondedores eram da capital e apenas 12% dos demais municípios (Tabela 1).

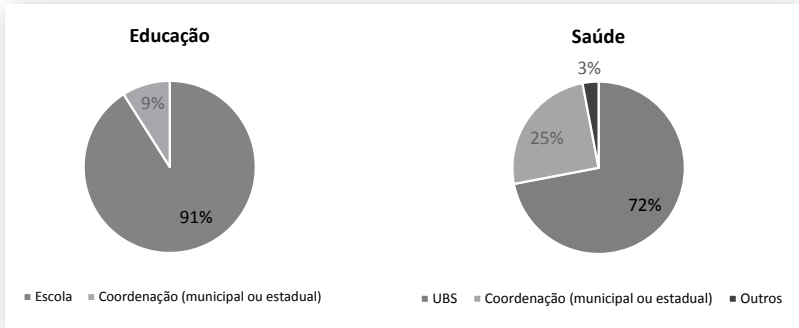


**Tabela 1. Características dos respondedores, pesquisa opinião (FORMSUS), março a abril de 2015, Estado de São Paulo**

Característica	Educação						Saúde						Total geral		
	GSP		Interior		Total		GSP		Interior		Total		N	%	
	%		%		%		%		%		%		%		
Faixa etária	15-29 a	0	0	17	9	17	8	12	9	21	20	33	14	50	11
	30-49 a	12	57	112	59	124	59	94	69	62	60	156	65	280	62
	≥ 50 a	9	43	62	32	71	33	30	22	21	20	51	21	122	27
Sexo	M	2	10	35	18	37	17	13	10	9	9	22	9	59	13
	F	19	90	156	82	175	83	123	90	95	91	218	91	393	87
Tempo exercício profissional	< 5 a	4	19	29	15	33	16	14	10	18	17	32	13	65	14
	5-9 a	5	24	31	16	36	17	33	24	28	27	61	26	97	22
	≥ 10 a	12	57	131	69	143	67	89	66	58	56	147	61	290	64
Vínculo trabalho	Público	18	86	174	91	192	91	89	65	91	88	180	75	372	82
	Privado	0	0	4	2	4	2	27	20	2	2	29	12	33	7
	Ambos	3	14	13	7	16	8	20	15	11	10	31	13	47	11
<b>Total profissionais respondedores</b>		21	10%	191	90%	212	47%	136	57%	104	43%	240	53%	452	100%

% = proporção do total respondedores da região/ área de atuação; GSP = região metropolitana de São Paulo, incluindo a capital (136/157)

A maioria dos respondedores atua diretamente com adolescentes, pois 72% dos profissionais de saúde exercem atividades nas unidades básicas de saúde (UBS) e 91% dos profissionais de educação, nas escolas (Figura 1).



**Figura 1.** Local de atuação profissional, pesquisa opinião (FORMSUS), março a abril, 2015, ESP.

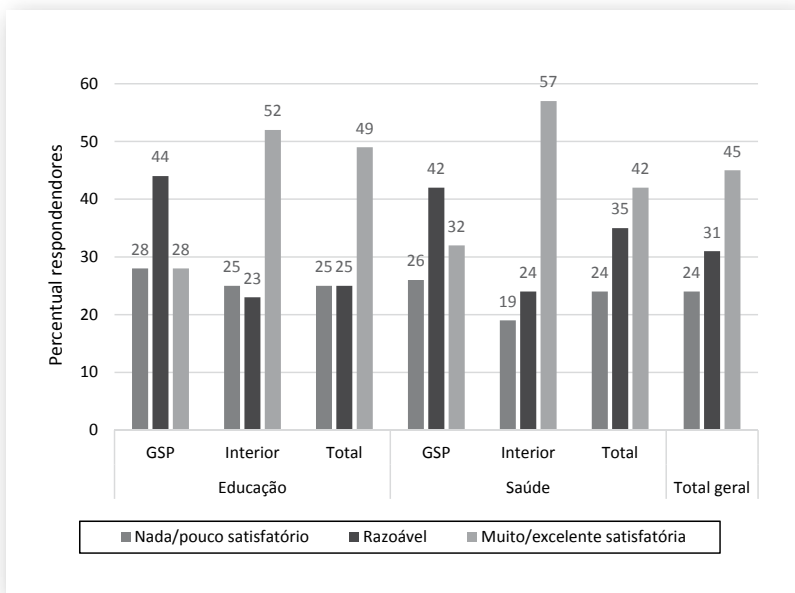
Estas características certamente influenciaram as respostas sobre a opinião da vacinação em ambiente escolar e podem ser interessantes para apoiar as discussões sobre esta prática junto a gestores do Sistema Único de Saúde (SUS) e coordenadores de saúde escolar.

A participação em vacinação no ambiente escolar foi apontada entre 81% (365/452) dos respondedores, sendo 153 profissionais da Educação e 212 da Saúde. Cerca de 85% dos respondedores participaram mais de uma vez desta atividade e 75% há menos de um ano. Ao se inquirir a faixa etária atendida nas atividades, a maior frequência foi apontada para adolescentes entre 10 e 14 anos (297/365), seguida daqueles com 15 a 19 anos (154/365) e dos menores de 5 anos (103/365), confirmando

que a vacinação contra HPV introduzida em 2014 foi o principal motivo da mobilização, embora a vacinação infantil ainda se mostre importante.

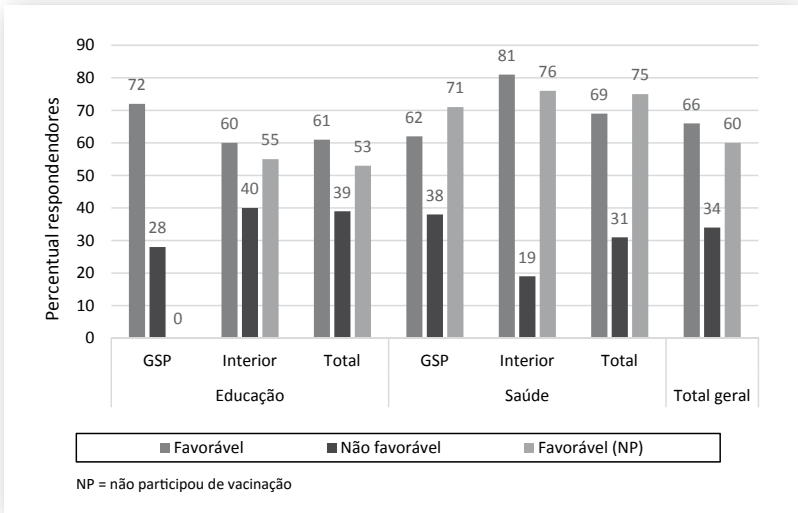
Dentre as questões sobre a opinião dos profissionais a respeito das atividades desenvolvidas destacam-se:

- 45% (163/365) dos respondedores consideraram a experiência de vacinar no ambiente escolar como muito/excelentemente satisfatória – os índices mais elevados foram apontados pelos que atuam no interior do Estado (Figura 2). Nada ou pouco satisfatório foi considerado por 24% dos respondedores, proporção ligeiramente mais elevada na equipe da educação da região metropolitana;



**Figura 2.** Avaliação da experiência vivida com a vacinação no ambiente escolar, pesquisa opinião (FORMSUS), março a abril 2015, ESP.

- Mais de 65% (241/365) daqueles que atuaram na vacinação assinalam ser favoráveis a esta ação. Um dado interessante surgiu entre os profissionais que não participaram das vacinações, pois 60% (52/87) assinalam serem favoráveis a esta ação no ambiente escolar (Figura 3);



**Figura 3.** Avaliação do aspecto favorável à vacinação no ambiente escolar, pesquisa opinião (FORMSUS), março a abril 2015, ESP.

- Quando favorável à vacinação, os três motivos apresentados pelos profissionais com maior frequência foram:

Educação (n = 94)		Saúde (n = 147)	
Contribui para integração das áreas de educação e saúde	61%	Contribui para integração das áreas de educação e saúde	69%
É estratégia para manter alunos com a vacinação em dia	59%	É estratégia para manter alunos com a vacinação em dia	67%
Contribui para a redução de doenças	56%	Ações de saúde como vacinação devem integrar o cotidiano da escola	53%

- Quando não favoráveis à vacinação, os três motivos apresentados pelos profissionais com maior frequência foram:

Educação (n = 59)		Saúde (n = 65)	
Ações de saúde devem ser realizadas nas UBS	88%	Os pais não apoiam esta iniciativa	65%
Manter a vacinação em dia é responsabilidade dos pais e da área da saúde	76%	Manter a vacinação em dia é responsabilidade dos pais e da área da saúde	43%
Os pais não apoiam esta iniciativa	27%	Não contribui para aprendizado dos alunos	30%

Estas informações, ainda que incipientes, já sinalizam que os profissionais associam a vacinação em ambiente escolar como atividade agregadora entre educação-saúde e que, ao integrar o cotidiano do aluno, propiciará melhor condição de saúde ('reduz ocorrência de doenças'). Aspectos desfavoráveis apontados merecem reflexão no sentido de: ampliar a participação de pais e responsáveis nas atividades escolares e nas ações de saúde; revisar conceitos e práticas de educação integral e atenção integral à saúde que não contemplem apenas acesso e viabilizar agendas comuns que propiciem inclusão da promoção da saúde nas ações e atividades desenvolvidas, de maneira participativa.

A OMS refere que efetuar imunizações na escola, além de permitir o alcance de crianças mais velhas e adolescentes, constitui estratégia promissora pelo aumento de acesso da população à escola. Reforça ainda que o interesse é mútuo: para a saúde, auxilia o alcance de elevadas coberturas vacinais e o controle de doenças; para a educação, a não ocorrência de doenças promove a manutenção do sistema escolar sem ruptura.

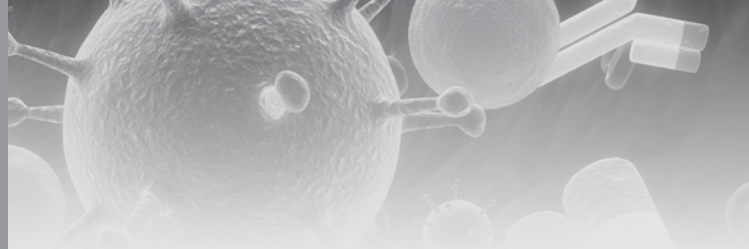
## Conclusão

Sustentar o êxito das vacinações no Brasil constitui desafio constante, exigindo monitoramento e identificação de fatores dificultadores e o desenvolvimento de estratégias para corrigi-los/eliminá-los. No entanto, ressalta-se que dispor de calendário oficial no país, gratuidade de produtos, cartões padronizados para registro de aplicações e dispositivos legais formalizando políticas públicas, como as de Promoção à Saúde e Saúde Escolar, constituem aspectos de grande valia, sendo que o grande desafio reside em utilizá-los na prática.

## Referências bibliográficas

- Araújo TME, Carvalho de Sá L, Silva AAS, Costa JP. Cobertura vacinal e fatores relacionados à vacinação dos adolescentes residentes na área norte de Teresina/PI. *Rev Eletr Enf.* 2010;12(3):502-10. Disponível em: <http://www.fen.ufg.br/revista/v12/n3/v12n3a13.htm> [Acessado em: 27 jul 2015].
- Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de informática do Sistema Único de Saúde. Sistema de Informações do Programa Nacional de Imunizações. Disponível em: <http://pni.datasus.gov.br> [Acessado em: 27 jul 2015].
- Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.446, de 11 de novembro de 2014. Redefine a Política Nacional de Promoção à Saúde. Brasília: D.O.U. 13-11-2014, p.68, Seção I, nº 220.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Saúde na Escola. Série B. Textos Básicos de Saúde, Cadernos de Atenção Básica; n. 24. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de vigilância das doenças transmissíveis. Coordenação Geral do Programa de Nacional de Imunizações. Informe técnico sobre a vacina contra o papilomavírus humano (HPV). Brasília: MS/SVS, 2013.

- Brasil. Presidência da República. Decreto nº 6.286, de 5 de dezembro de 2007. Institui o Programa de Saúde na Escola. Brasília: D.O.U. 6-12-2007, p.2, Seção I, nº 234.
- Iervolino AS, Pelicioni MCF. Capacitação de professores para a promoção e educação em saúde na escola: relato de uma experiência. *Rev Bras Cresc Desenv Hum.* 2005;15(2):99-110.
- Juliano Y, Compri PC, Almeida LR, Freire PV, Moreira FT, Vieira FHS, et al. Segunda etapa da Campanha Nacional de Multivacinação do município de São Paulo, 2005: perfil de cobertura de diferentes Unidades Básicas de Saúde. *Rev Paul Pediatr.* 2008;26(1):14-9.
- Oliveira MDS, Paggoto V, Matos MA, Kozłowski AG, Rúbia da Silva N, Junqueira AL, et al. Análise de fatores associados à não aceitação da vacina contra hepatite B em adolescentes escolares de baixa renda. *Cien Saúde Colet.* 2007;12(5):1247-52.
- Pereira AK, Silveira CG, Gonçalves RCB, Marinho PA, Pereira LM. Cobertura vacinal dos adolescentes da área de abrangência do centro de saúde cachoeirinha na região nordeste de Belo Horizonte – MG. *Rev Med Minas Gerais.* 2013;23(3):284-9.
- Silveira ASA, Silva BMF, Peres EC, Meneghin P. Controle de vacinação de crianças matriculadas em escolas municipais da cidade de São Paulo. *Rev Esc Enferm USP.* 2007;41(2):299-305.



# Como interpretar na rotina as dosagens de anticorpos pós-vacinais contra os sorotipos de pneumococo?

Marco Aurélio Palazzi Sáfadi

## Introdução

Determinar a mínima concentração de anticorpos necessária para conferir proteção contra doenças preveníveis por vacinas é de fundamental importância, não só para avaliar individualmente a proteção contra doenças, mas também para identificar se novas vacinas serão tão efetivas quanto aquelas para as quais foram realizados estudos de eficácia clínica. Esses títulos de anticorpos correlacionados à proteção são também utilizados quando é avaliada a possibilidade de interferência entre vacinas, se administradas concomitantemente.



Para a maioria das vacinas, a capacidade de proteção está associada exclusiva- ou primordialmente à produção de anticorpos, e assim o correlato de proteção é uma estimativa da concentração de anticorpos necessária para conferir proteção a indivíduos imunizados. Além disso, o método deve ser padronizado, validado, de custo acessível e de fácil realização e reprodução em diferentes locais. Por último, as concentrações de anticorpos protetoras escolhidas devem se associar diretamente e com acurácia à demonstração de proteção em estudos clínicos de eficácia.

As concentrações de anticorpos correlacionadas à proteção estão bem estabelecidas para várias doenças passíveis de prevenção por vacinas, como rubéola, sarampo, hepatite B, tétano, difteria, poliomielite, doença meningocócica e doença invasiva causada pelo *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), entre outras.

## Concentrações de anticorpos associadas à proteção após a vacina pneumocócica conjugada

Concentrações de anticorpos associadas à proteção contra doença pneumocócica invasiva, após a vacinação pneumocócica conjugada em lactentes, foram estimadas baseando-se nos dados de três grandes estudos controlados, duplo-cegos, de eficácia clínica (dois nos Estados Unidos e um na África do Sul). Esses estudos identificaram uma resposta imune similar aos sorotipos vacinais, com pequenas variações. Os dados de eficácia também demonstraram resultados similares para os diferentes sorotipos vacinais. Dos lactentes que receberam a vacina pneumocócica conjugada heptavalente aos 2, 4 e 6 meses, 97% alcançaram títulos de anticorpos anticapsulares

$\geq 0,15 \mu\text{g/mL}$  para todos os sorotipos contemplados na vacina, havendo correspondência destes valores com a eficácia protetora observada de 97,3%.

Com o objetivo precípua de estabelecer um parâmetro a ser utilizado para licenciamento de novas vacinas pneumocócicas conjugadas candidatas, em função de limitações de ordem ética e prática para realização de estudos de eficácia clínica, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomendou a adoção de títulos de anticorpos anticapsulares polissacarídicos da classe IgG, medidos pelo método de Elisa,  $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$  e avaliados um mês após o término da imunização primária como sendo a concentração mínima de anticorpos associada à eficácia clínica protetora contra doença pneumocócica invasiva.

Nessa mesma recomendação, a OMS salienta que estes parâmetros sorológicos não devem ser utilizados para a determinação do estado de proteção de um indivíduo, tampouco para avaliar proteção contra os outros desfechos de doença (por exemplo, pneumonia ou otite média).

Após a definição, pela OMS, da concentração de anticorpos antipolissacarídeos capsulares pneumocócicos  $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$  como associada à estimativa de eficácia clínica protetora contra doença pneumocócica invasiva em crianças, foi incorporada uma nova técnica que aumentou a especificidade do método de Elisa utilizado na mensuração das imunoglobulinas IgG. Esta técnica consiste da utilização de uma absorção adicional, com o polissacarídeo do pneumococo 22F, o que permite remover os anticorpos não específicos. Dessa maneira, ao utilizar a metodologia de Elisa com dupla absorção, a concentração mínima de anticorpos associada à proteção passa a ter valores diferentes, a partir de  $0,20 \mu\text{g/mL}$ , dependendo da metodologia utilizada,

necessitando de uma ponte para esse método obter um valor de concentração equivalente.

A demonstração de anticorpos funcionais, medidos pelo ensaio opsonofagocítico (OPA), parece ser melhor opção para avaliação de imunogenicidade das vacinas pneumocócicas conjugadas, havendo, entretanto, a necessidade de padronização comercial deste método para que se torne referência para avaliação da resposta imune dessas vacinas.

A indução de memória imunológica é também um método adicional de avaliação da resposta imune às vacinas pneumocócicas conjugadas. Pode ser comprovada pela resposta observada após a utilização da vacina polissacarídica em crianças previamente imunizadas com a vacina conjugada. A avidéz de anticorpos é também um marcador útil da memória imunológica.

## Uso da sorologia pós-vacinal na prática clínica

Pode-se afirmar que na prática clínica a solicitação de ensaios sorológicos pneumocócicos ocorre basicamente em duas situações:

- Para averiguar a presença ou não de imunidade contra o pneumococo. Recomenda-se, nesta situação, a coleta da sorologia um a três meses após a vacinação para avaliar a presença ou não de soroconversão;
- Para distinguir a resposta imune normal de deficiência humoral. Para essa investigação recomenda-se que seja realizada a vacina polissacarídica 23V, como um antígeno polissacarídico independente de linfócitos T (para hipogamaglobulinemia, síndrome de Wiskott-Aldrich ou síndrome de DiGeorge), procedendo-se à coleta da sorologia depois de um a três meses da dose da vacina.

Vêm sendo observados, entretanto, frequentes equívocos nas indicações e na interpretação desses exames, particularmente naqueles com o objetivo de investigar a presença ou não de imunidade individual contra o pneumococo. Os laboratórios no Brasil utilizam padronizações diferentes para definir a concentração mínima de anticorpos que seria necessária para proteção, o que vem causando confusão na interpretação de sorologias pós-vacinais realizadas com o intuito de avaliar a soroconversão de crianças imunizadas. Por exemplo, vários destes laboratórios identificam somente concentrações de anticorpos acima de 0,5 µg/mL ou até mesmo 1 µg/mL. Dessa forma, uma criança que apresente concentrações de 0,35 µg/mL para determinado sorotipo pneumocócico (o que teoricamente significaria presença de anticorpos em títulos protetores contra doença invasiva causada por aquele sorotipo) terá como resultado do exame uma dosagem abaixo do limite de detecção, impedindo que se tenha, nestas situações, um resultado que de fato permita identificar ou não a proteção.

Outro aspecto relevante que deve ser salientado é o tempo decorrido entre o término da imunização primária e a coleta da sorologia para verificação dos títulos de anticorpos. Nessas avaliações de imunogenicidade existe a padronização de coleta da sorologia para um mês depois do término da imunização primária. Caso a coleta seja realizada muito tempo depois da imunização é esperado que tenha havido queda natural dos níveis de anticorpos, prejudicando a possibilidade de interpretar os resultados adequadamente.

Finalmente, cabe destacar que esses valores de concentrações de anticorpos protetores foram estabelecidos para proteção contra doença pneumocócica invasiva, em populações com características semelhantes à dos estudos de eficácia clínica. Maiores

concentrações de anticorpos provavelmente são necessárias para conferir proteção a indivíduos imunocomprometidos. Além disso, as concentrações mínimas necessárias para prevenção de pneumonias, otites e colonização em nasofaringe não estão ainda estabelecidas e provavelmente serão também maiores.

Em resumo, entende-se que a dosagem de anticorpos pneumocócicos é uma ferramenta útil para a avaliação da imunidade humoral e de soroconversão pós-vacinal, havendo entretanto, necessidade de cautela na interpretação para não gerar equívocos no manejo desses pacientes.

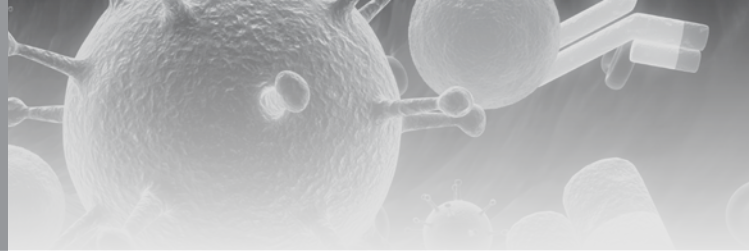
## Referências bibliográficas

- Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19:187-95.
- Black SB, Shinefield HR, Hansen J, Elvin L, Laufer D, Malinoski F. Postlicensure evaluation of the effectiveness of seven valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20:1105-7.
- Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Prevention of Pneumococcal disease among infants and children--use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *MMWR.* 2010;59(RR11):1-18.
- Dagan R, Givon-Lavi N, Fraser D, Lipsitch M, Siber GR, Kohberger R. Serum serotype-specific pneumococcal anticapsular immunoglobulin G concentrations after immunization with a 9-valent conjugate pneumococcal vaccine correlate with nasopharyngeal acquisition of pneumococcus. *J Infect Dis.* 2005;192:367-76.
- Fedson DS, Musher. Pneumococcal polysaccharide vaccine. In: Plotkin SA, Orestein WA. *Vaccines.* 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2004. pp.529-88.

Como interpretar na rotina as dosagens de anticorpos  
pós-vacinais contra os sorotipos de pneumococo?

- Jodar L, Butler J, Carlone G, Dagan R, Goldblatt D, Käyhty H, et al. Serological criteria for evaluation and licensure of new pneumococcal conjugate vaccine formulations for use in infants. *Vaccine*. 2003;21:3265-72.
- Lee LH, Frasch CE, Falk LA, Klein DL, Deal CD. Correlates of immunity for pneumococcal conjugate vaccines. *Vaccine*. 2003;21(17-18):2190-6.
- Siber G, Chang I, Baker S, Fernsten P, O'Brien K, Santosham M, et al. Estimating the protective concentration of anti-pneumococcal capsular polysaccharide antibodies. *Vaccine*. 2007;25:3816-26.
- Zhang X, Simmerman K, Yen-Lieberman B, Daly TM. Impact of analytical variability on clinical interpretation of multiplex pneumococcal serology assays. *Clin Vaccine Immunol*. 2013;20(7):957-61.





## Influenza tri ou tetravalente: existem diferenças de imunogenicidade ou tolerância entre elas? Existem grupos prioritários para vacina tetravalente?

Guido Carlos Levi

Desde o início deste século duas cepas diversas do vírus influenza B têm circulado pelo mundo. No entanto, a vacina preventiva de gripe que tem sido empregada, a inativada trivalente, contém somente um tipo B (Yamagata ou Victoria). A não coincidência da cepa B presente na vacina com aquela efetivamente circulante em determinada temporada (*mismatch*) tem impactado negativamente nos índices de proteção e, conseqüentemente, na confiança da população na eficácia da vacina influenza.



As dificuldades de se prever qual será a cepa B prevalente na sazonalidade, em cada país ou região, fizeram com que os fabricantes optassem pela produção de uma vacina inativada quadrivalente (VIQ), contendo os dois tipos de influenza B circulantes globalmente. Esta vacina tornou-se disponível no Brasil em 2015, fabricada por dois laboratórios. O laboratório Sanofi-Pasteur tem o produto autorizado para uso a partir dos 6 meses de idade, ao passo que o do laboratório GSK está licenciado a partir dos 36 meses.

Vejam, pois, quais são os benefícios adicionais na prevenção da gripe que a VIQ possa trazer em relação à trivalente (VIT).

A única diferença entre as duas vacinas é que a VIQ contém antígenos de dois tipos B de influenza. Como é sabido pelos números fornecidos por vários estudos a respeito, a mortalidade por influenza B situa-se entre aquelas relativas ao H3N2 e o H1N1, em geral menor que aquela relacionada ao primeiro, porém maior que a do segundo. A frequência é variável conforme o ano considerado, mas quase sempre os índices de incidência no total dos casos é bastante relevante. Nos Estados Unidos, por exemplo, entre 2001-2002 e 2010-2011, excetuando-se a pandemia de 2009-2010, o tipo B foi o responsável por 24% do total de casos e por 34% dos óbitos relacionados. Na Europa, em igual período, o tipo B foi o agente encontrado em 23% do total das gripes.

Qual é a relação desses dados com a proteção induzida pela vacina? Sabe-se que em relação à influenza B, contra cepa contida na vacina trivalente, ela é de cerca de 78%, porém somente de 22% a 52% para cepa diversa. Assim sendo, seria de grande importância a predição correta da cepa B que circularia na temporada gripal seguinte, permitindo o preparo de vacina adequada. No entanto, os erros nesse aspecto (*mismatches*) têm sido consideráveis (Quadro1).

**Quadro 1.** Frequência de erros (*mismatches*) na cepa B prevista para a temporada gripal seguinte

Cepa oposta	
EUA – 2001-2002 – 2010-2011	46%
Europa – 8 anos	58%
Brasil – 2002-2013	50%

Fonte: Bricks LF, Paiva T, Carvalhanas T. Mismatch rate between influenza strains included in the inactivated influenza vaccine São Paulo Brazil 2003-2013. Presented at ESPID Congress Dublin, May, 2014.

Fica óbvia, portanto, a vantagem de dispor de vacina com melhor cobertura para os principais tipos B circulantes em épocas recentes e, provavelmente, também em futuro próximo.

Em relação à imunogenicidade, estudos de fase 3, multicêntricos e randomizados, demonstraram a não inferioridade da VIQ em relação à VIT para todas as cepas comuns às duas e, como esperado, superioridade para a cepa B diversa da contida na vacina trivalente.

Em relação à segurança e à reatogenicidade, não foram constatadas diferenças entre VIQ e VIT.

Cabe, agora, tentar responder à pergunta que dá título a este capítulo: quem deve utilizar a VIQ de preferência à TIQ?

A resposta óbvia, do ponto de vista teórico, seria: todos. No entanto, dois fatores devem ser levados em conta para uma resposta mais realística: custo da vacina e disponibilidade de fornecimento.

A quantidade de VIQ disponibilizada no Brasil, em 2015, foi suficiente para o abastecimento de toda a rede privada, e o custo foi apenas um pouco mais elevado que o da VIT.

Assim sendo, na rede privada, a VIQ esteve disponível para todos que a ela deram preferência e para quem o custo marginalmente maior que o da VIT não representou empecilho.

No entanto, ainda não foi possível fornecimento em quantidade suficiente para utilização em ampla escala, como para vacinação em empresas com elevado número de funcionários.

Já na rede pública, a vacina ainda não foi disponibilizada. No futuro, quando isso ocorrer, é provável que inicialmente seja oferecida a alguns grupos preferenciais, representados por indivíduos com risco de maior gravidade de aquisição da influenza. Dependendo da capacidade de fornecimento e do custo pelo qual a vacina seja oferecida aos órgãos governamentais, minha opinião pessoal é que os seguintes deveriam ser os grupos inicialmente contemplados:

- Crianças de 6 a 24 meses de idade;
- Idosos com  $\geq 70$  anos de idade;
- Imunossuprimidos;
- Transplantados;
- Profissionais da saúde;
- Cuidadores de crianças e idosos;
- Gestantes e puérperas.

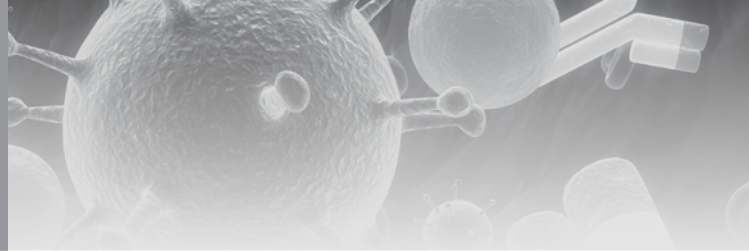
Por fim, uma consideração a ser levada em conta relativa aos idosos. Se estiver disponível a vacina trivalente com quantidade aumentada de antígenos (4 x), como ela parece fornecer nível aumentado de proteção em relação à vacina comum, quando houver segurança quanto à não ocorrência de *mismatches*, talvez seja preferencial para a imunização desta categoria em relação a uma quadrivalente não de altas doses antigênicas. Não são disponíveis, no entanto, estudos nesse sentido.

Informação complementar, ainda com números pouco expressivos, revela que no primeiro trimestre deste ano a maioria dos acometimentos pelo tipo B, no Estado de São Paulo, foi devido ao subtipo Yamagata, contido na vacina trivalente.

## Referências bibliográficas

- Ballalai I. Vacina Influenza Quadrivalente. Racional e Resultados dos estudos de imunogenicidade e segurança.
- Ballalai I. Vacina influenza quadrivalente – Resultados dos estudos de imunogenicidade e segurança. *Rev Immuniz.* 2015;8(1):19-21. Disponível em: <http://www.sbim.org.br/wp-content/uploads/2015/08/revista-imuniz-sbim-v8-n1-2015-04-150424c-web.pdf> [Acessado em 17 nov 2015].
- Barr IG, Jelley LL. The coming era of quadrivalent human influenza vaccines: Who will benefit? *Drugs.* 2012;72:2177-85.
- Belshe RB. The need for quadrivalent vaccine against seasonal influenza. *Vaccine.* 2010;285:D45-53.
- Greenberg DP, Robertson CA, Landolfi VA, Bhaumik A, Senders SD, Decker MD. Safety and immunogenicity of an inactivated quadrivalent influenza vaccine in children 6 months through 8 years of age. *Pediatr Infect Dis.* 2014;33:630-6.
- Greenberg DP, Robertson CA, Noss MJ, Blatter MM, Biedenbender R, Decker MD. Safety and immunogenicity of a quadrivalent inactivated influenza vaccine compared to licensed trivalent inactivated influenza vaccines in adults. *Vaccine.* 2013;31:770-6.
- Izurieta HS, Thadani N, Shay DK, Lu Y, Maurer A, Foppa IM, et al. Comparative effectiveness of high – dose versus standard – dose aged 65 years and older from 2012 to 2013 using Medicare data: a retrospective cohort analysis. *Lancet Infect Dis.* 2015;15:293-300.
- Kieninger D, Sheldon E, Lin WY, Yu CJ, Bayas JM, Gabor JJ, et al. Immunogenicity, reactogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine candidate versus inactivated trivalent influenza vaccine: a phase III, randomized trial in adults aged  $\geq 18$  years. *BMC Infect Dis.* 2013;13:343.
- Levi GC. Gripe: indicações 2015. *Imunizações.* 2014;7:6-7.





## Prevenção da pneumonia em idosos saudáveis: como eu faço?

Silvia Bardella Marano

A maior parte das pessoas ao adoecer não necessita de internação nem de procedimentos de alta complexidade, recuperando-se em alguns dias ou semanas. Alguns indivíduos, no entanto, mesmo que previamente saudáveis, por circunstâncias temporais ou individuais, são mais suscetíveis a complicações, que podem resultar em hospitalizações e eventualmente, morte.

Nesse contexto, as vacinas têm se mostrado importante ferramenta de promoção de saúde pública e individual, auxiliando grupos mais propensos às complicações a não adoecer e consequentemente ter melhor qualidade de vida.

A doença pneumocócica é um clássico exemplo dessa situação. Com a característica de acometer principalmente os dois extremos da idade, ou seja, menores de 2 anos e maiores de 60, o pneumococo

representa grande preocupação quando se apresenta como doença invasiva.

Estudos demonstram que o risco de doença pneumocócica em adultos saudáveis entre 18 e 34 anos é de 3,8 casos para cada 100.000 habitantes. Idosos com mais de 60 anos apresentam risco dez vezes maior, ou seja, as taxas de incidência passam para 36,4 casos para cada 100.000 habitantes.

Em 2014, nos Estados Unidos, as pneumonias pneumocócicas acometeram cerca de 175 mil pessoas. Aproximadamente 36% adquiriram a infecção na comunidade e 50% em hospitais, decorrente de internações por outras patologias, e de 5% a 7% dos casos resultaram em óbito.

O pneumococo é um dos agentes mais frequentemente causadores de pneumonias adquiridas na comunidade (PAC), e aproximadamente 20% dos pacientes com pneumonia pneumocócica desenvolvem infecção da corrente sanguínea.

As bacteremias por pneumococo representaram em 2014, nos Estados Unidos, mais de 50 mil casos entre menores de 2 e maiores de 65 anos, e cerca de 20% a 60% dos idosos com doença invasiva morreram. Se consideradas as meningites pneumocócicas, as sequelas neurológicas são frequentes e as taxas de óbito chegam de 60% a 80% nessa faixa etária.

Estudos mais recentes têm demonstrado também que a infecção pneumocócica pode desestabilizar placas de ateroma, levando o paciente ao primeiro episódio de doença isquêmica cardíaca. Outros estudos demonstram que o pneumococo apresenta fatores de cardiotoxicidade, que geram microlesões no músculo cardíaco, contribuindo para a disfunção cardíaca e oferecendo risco de morte súbita no primeiro ano pós-infecção pneumocócica.

Sabe-se que as vacinas não cobrem todos os sorotipos e, mesmo para aqueles contemplados pelas vacinas, o grau de proteção é variável. Sistemas integrados de vigilância epidemiológica e redes de laboratórios foram criados em todo o mundo, permitindo conhecer os principais sorotipos e avaliar se a vacina que se pretende utilizar é adequada ou não para determinada região e se há ou não emergência de sorotipos resistentes a antibióticos.

Desde 2007, o Brasil, em parceria com Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), Instituto Sabin e Pneumo ADIP (Pneumococcal Vaccines Accelerated Development and Introduction Plan) do GAVI (Global Alliance for Vaccines and Immunization) da Universidade de John Hopkins, vem construindo uma base de dados para vigilância do pneumococo, o que auxilia a definir quais são os sorotipos mais frequentes no país. Recente levantamento de dados no Brasil revelou que os 13 sorotipos contidos na vacina pneumocócica conjugada 13-valente (VPC13V) são responsáveis por 50% dos casos sorotipados pela vigilância laboratorial.

Os dados do SIREVA II, publicados em 2012, para *Streptococcus pneumoniae*, mostraram que os sorotipos mais frequentes identificados em adultos com mais de 60 anos foram 3, 12F, 14, 23F, 19A, 5, 7F e 8, em ordem de frequência, dos quais seis estão contidos na VPC13.

## Agente etiológico

O *Streptococcus pneumoniae* é uma bactéria Gram-positiva, com mais de 90 sorotipos já identificados. De oito a 13 sorotipos são causadores de 60% a 80% das doenças pneumocócicas, cuja infecção pode manifestar-se de várias maneiras, como otites,



sinusites, pneumonias, meningites e bacteremias em todas as idades. Em adultos, o pneumococo causa predominantemente PAC e bacteremias.

Os sorotipos são determinados pela composição dos polissacarídes presentes na cápsula e possuem propriedades químicas e antigênicas que desencadeiam imunidade sorotipo específica. Doença e gravidade variam em função do sorotipo envolvido e do *status* imunológico do hospedeiro. É uma patologia que predomina no inverno, associada ao período de maior circulação viral.

## Fatores de risco

- Idade: menores de 2 e maiores de 60 anos;
- Doenças crônicas em adultos imunocompetentes: doenças cardíaca, pulmonar, renal e hepática, diabetes, fístula liquórica e implante coclear;
- Câncer hematológico ou sólido;
- Imunocomprometidos: HIV, asplenia anatômica ou funcional, imunodeficiências primária, quimioterapia, corticoterapia, transplantados;
- Relacionados ao estilo de vida: tabagismo, etilismo, estado nutricional, condições socioeconômicas, contato com crianças pequenas e saúde dental.

As vacinas pneumocócicas licenciadas para adultos no Brasil são de dois tipos, conforme a seguir.

### *Vacina pneumocócica polissacarídica 23 (VPP23V)*

Foi uma das primeiras vacinas desenvolvidas para o pneumococo. No Brasil, desde 1992 é disponibilizada nos Centros de Referências

para Imunobiológicos Especiais (CRIEs) para pacientes de alto risco, e desde 1999 para adultos com mais de 60 anos que vivem em ambientes de risco, como asilos e hospitais (institucionalizados). Contém 25 mg de cada sorotipo relacionados: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F e 33F.

### Características

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

### *Vacina pneumocócica conjugada 13 valente (VPC13V)*

Contém 2,2 µg de sacarídeo dos sorotipos: 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F; e 4,4 µg de sacarídeo do sorotipo 6B.

Possui 12 sorotipos em comum com VPP23. Os sorotipos 6A, contido na VPC13, e 19A, contido em ambas, são importantes por estarem frequentemente associados com resistência à penicilina. Em alguns estudos comparativos, a VPC13V possui melhor resposta anticórpica aos sorotipos comuns à VPP23V.

## Características

- Eficaz na prevenção da doença pneumocócica invasiva para todas as idades;
- Redução de estado de portador para até 97%;
- Erradica pneumococo da nasofaringe, portanto, gera proteção de rebanho, protegendo indiretamente grupos não vacinados;
- Possibilita reforços, pois não apresenta fenômeno da hiporresponsividade;
- Produz memória imunológica prolongada pela participação dos linfócitos T na resposta imune.

## Estudo CAPiTA

O estudo CAPiTA, recentemente realizado na Holanda, avaliou, por meio de um dos maiores ensaios prospectivos já realizados, a eficácia da VPC13V na prevenção de PAC em adultos com 65 anos ou mais.

No estudo randomizado, duplo-cego, com tempo de seguimento de quase quatro anos, foram envolvidos cerca de 85 mil participantes.

Foram analisados e considerados os seguintes objetivos e resultados de eficácia para sorotipos vacinais:

- Objetivo primário:
  - Demonstrar eficácia da VPC13V na prevenção de um primeiro episódio de PAC causada pelos sorotipos vacinais (inclui PAC invasiva e não invasiva). Resultado de eficácia: 45,56%;
- Objetivos secundários:
  - Demonstrar eficácia da VPC13V na prevenção de um primeiro episódio de PAC pneumocócica causado pelos

sorotipos vacinais (somente PAC não invasiva). Resultado de eficácia: 45%;

- Demonstrar eficácia da VPC13V na prevenção de um primeiro episódio de DPI, com ou sem pneumonia. Resultado de eficácia: 75%.

A VPC13V mostrou, com relação aos sorotipos vacinais, eficácia de 75% para DPI considerando-se todas as idades e, nos menores de 75 anos, a eficácia chegou a 84%, mostrando que quanto menos idade, melhor a resposta à vacina. Imunogenicidade igual ou superior foi observada quando VPC13V foi dada antes da VPP23V.

A imunogenicidade induzida pela VPC13V comparada com VPP23V foi evidenciada, em outros estudos, pela mensuração da resposta anticórpica pelo ensaio de opsonofagocitose (OPA) e pela mensuração média de títulos de anticorpos pelo método Elisa.

No Brasil, segundo dados do Instituto Adolfo Lutz, 51% da DPI dos adultos são causadas pelos sorotipos contidos na VPC13V e aproximadamente 78% da DPI são causadas pelos sorotipos contidos na VPP23V.

Os eventos adversos da VPC13V *versus* VPP23V foram analisados por seis estudos randomizados com aproximadamente 6 mil adultos imunocompetentes e não houve diferença significativa quanto à frequência de eventos adversos sistêmicos entre as duas vacinas.

Com relação aos eventos adversos locais, a VPC13V apresentou mais queixas de dor, vermelhidão e edema no local da injeção com limitação do movimento no braço da aplicação.

## Recomendações SBIm

Com base nessas informações, a Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm) recomenda que adultos com idade maior ou igual a 60 que nunca receberam vacina pneumocócica iniciem o esquema vacinal pela VPC13V e, após seis meses a um ano, recebam uma dose de VPP23V. Cinco anos após a primeira dose da VPP23V, administrar uma segunda e última dose da VPP23V.

Pacientes que aos 60 anos ou mais tenham recebido uma dose de VPP23V devem receber após um ano ou mais a VPC13V, e, após cinco anos da última dose da VPP23V, uma nova dose de VPP23V.

Pacientes que aos 65 anos ou mais já tenham recebido duas doses prévias de VPP23V devem receber, após um ano da última dose de VPP23V, a VPC13V.

### *Exceção*

Para aqueles que já receberam duas doses de VPP23V antes dos 65 anos de idade, recomenda-se fazer uma dose de VPC13V (pelo menos um ano após a última VPP23V) e uma terceira dose de VPP23V pode ser feita nestes casos. Respeitar o intervalo de seis a 12 meses quando VPC13V for seguida pela VPP23V e cinco anos entre doses de VPP23V.

## Conclusão

Apesar dos avanços médicos – incluindo a maior disponibilidade de terapia antimicrobiana potente, a melhora dos cuidados médicos e de enfermagem e até mesmo a criação de unidades

de terapia intensiva avançadas – a mortalidade por pneumonia pneumocócica, bacterêmica ou não, permanece inaceitavelmente alta.

A alternativa de vacinar esses grupos surge como uma ferramenta indispensável à prevenção da doença e é recomendada por várias sociedades médicas, além da SBIIm, como as Sociedades Brasileiras de Cardiologia, Pneumologia e Geriatria, cujas diretrizes são embasadas em documentos mundialmente aceitos.

Não se pode perder as oportunidades vacinais que se apresentam. Nas consultas de rotina, na alta hospitalar e em salas de vacinação quando avós acompanham os netos, o indivíduo está mais sensibilizado a receber orientações sobre prevenção e é extremamente importante o médico ou o profissional da saúde que os atende informar sobre a relevância da prevenção e a existência de vacinas para esta faixa etária.

### *Nota*

Em 4 de setembro de 2015, o Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) publicou as novas recomendações do Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) para uso sequencial das vacinas pneumocócicas conjugada e polissacarídica para adultos imunocompetentes  $\geq 65$  anos.

Os intervalos recomendados pelo ACIP entre VPC13V e VPP23V, quando administradas em série, diferem de acordo com idade, número de doses prévias, fator de risco e ordem em que as duas vacinas são dadas. As recomendações para outros grupos de risco permaneceram inalteradas.

A nova recomendação refere-se apenas aos adultos imunocompetentes e visa a simplificar e harmonizar os intervalos recomendados.

As razões dessa mudança basearam-se em oito estudos comparando a resposta imune de adultos saudáveis  $\geq 50$  anos que receberam VPC13V e VPP23V em seqüência e que demonstraram que (i) intervalos mais curtos podem ser associados a maior reatogenicidade local; (ii) intervalos mais longos melhoram a resposta imune para sorotipos comuns às duas vacinas quando comparadas com doses únicas de cada uma das vacinas isoladamente; e finalmente (iii) unificando os intervalos entre ambas as vacinas facilita-se a adesão do paciente ao esquema, de modo que o retorno ao médico coincida com a data de recomendação da outra vacina.

Portanto, para adultos imunocompetentes o intervalo recomendado pelo ACIP desde junho de 2015 passa a ser  $\geq 1$  ano, tanto de VPC13V para a VPP23V como de VPP23V para a VPC13V.

## Referências bibliográficas

- Bonten MJM, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, et al. Polysaccharide Conjugate Vaccine against Pneumococcal Pneumonia in Adults. *N Engl J Med.* 2015;372:1114-25.
- Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) for Pneumococcal Vaccines for Adults aged  $\geq 65$  years. Grade tables: 2014. Advisory Committee on Immunization Practices [ACIP]. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2014. Disponível em: <http://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/grade/pneumo-vac-adult.html> [Acessado em ago 2015].
- Greenberg RN, Gurtman A, Frenck RW, Strout C, Jansen KU, Trammel J, et al. Sequential administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 60–64 years of age. *Vaccine.* 2014;32:2364-74.
- Informe Regional SIREVA II 2012: Datos por país y por grupos de edad sobre las características de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*,

*Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*, en procesos invasores. Washington, D.C.: OPS, 2013.

Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, Frenck RW, Treanor J, Jansen KU, et al. Influence of initial vaccination with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine or 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on anti-pneumococcal responses following subsequent pneumococcal vaccination in adults 50 years and older. *Vaccine*. 2013;31:3594-602.

Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, Jansen KU, Jayawardene D, Devlin C, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naive adults. *Vaccine*. 2013;31(35):3577-84.

Kobayashi M, Bennett NM, Gierke R, Almendares O, Moore MR, Whitney CG, Pilishvili T. Intervals between PCV13 and PPSV23 vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64(34):944-7.

Levi G. Vacinas pneumocócicas: qual o melhor esquema para idosos hígidos? In: Levi G, Giamberardino HIG, Kfourri R, coordenadores. *Controvérsias em Imunizações 2013*. São Paulo: Segmento Farma; 2014.

Lima APNB. Prevenção de doença pneumocócica em adultos: qual esquema vacinal mais adequado? In: Burian AP, Levi G, Kfourri R, coordenadores. *Controvérsias em Imunizações 2014*- São Paulo: Segmento Farma; 2014.

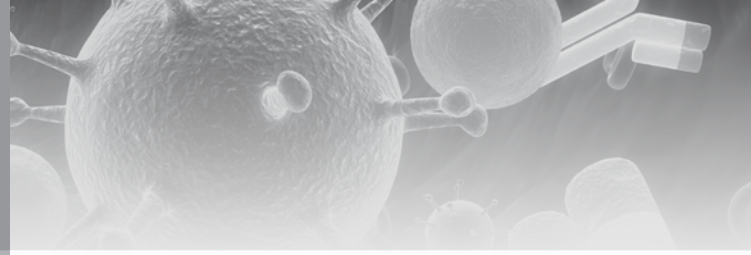
Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, April 2012-conclusions and recommendations. *Wkly Epidemiol Rec*. 2012;87(21):201-16.

Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS). 22nd Meeting of the Technical Advisory Group on Vaccine-preventable Diseases. Vaccination: your best shot. Vaccination week in the Americas. 2014; Washington, 1-2 July Disponível em: <http://www.paho.org/hq/index> [Acessado em: 19 ago 2014].

Sociedade Brasileira de Imunizações [SBIIm]. *Calendários de Vacinação do Adulto e do Idoso 2014-2015*. Disponível em: [http://www.es.gov.br/Banco%20de%20Documentos/calendarios/Calendario\\_Vacinacao\\_AdultoIdoso.pdf](http://www.es.gov.br/Banco%20de%20Documentos/calendarios/Calendario_Vacinacao_AdultoIdoso.pdf) [Acessado em ago 2015].



- Stambouliau D, Vasquez H, Confaloneri V. Multicenter retrospective study on *Streptococcus pneumoniae* serotypes isolated from adult patients with invasive pneumococcal disease in Latin America. Congresso IDWEEK 2014. Poster 189.
- Stoecker C. Incremental cost-effectiveness of modifying PPSV and PCV recommendations for adults age 50 and over. Advisory Committee on Immunization Practices. June 25, 2014, Atlanta, GA; 2014.
- Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C, Gierke R, Moore MR, Whitney CG, et al.; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults  $\geq 65$  years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014;63(37):822-5.
- van Werkhoven CH, Huijts SM, Bolkenbaas M, Grobbee DE, Bonten MJM. The impact of age on the efficacy of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in elderly. *Clin Infect Dis.* 2015 Aug 11. pii: civ686. [Epub ahead of print].



## Vacina dengue: quem vacinar?

Consuelo Oliveira

A dengue é uma doença febril aguda causada por um vírus de genoma RNA, do gênero *Flavivirus*, família *Flaviviridae*, que apresenta quatro sorotipos conhecidos como [DENV] 1, 2, 3 e 4. A transmissão ocorre pelas picadas de mosquitos fêmeas do gênero *Aedes*, majoritariamente *Aedes aegypti* adaptados aos ambientes domésticos e peridomésticos. É a arbovirose de maior importância em saúde pública e de maior impacto de morbimortalidade na população mundial.

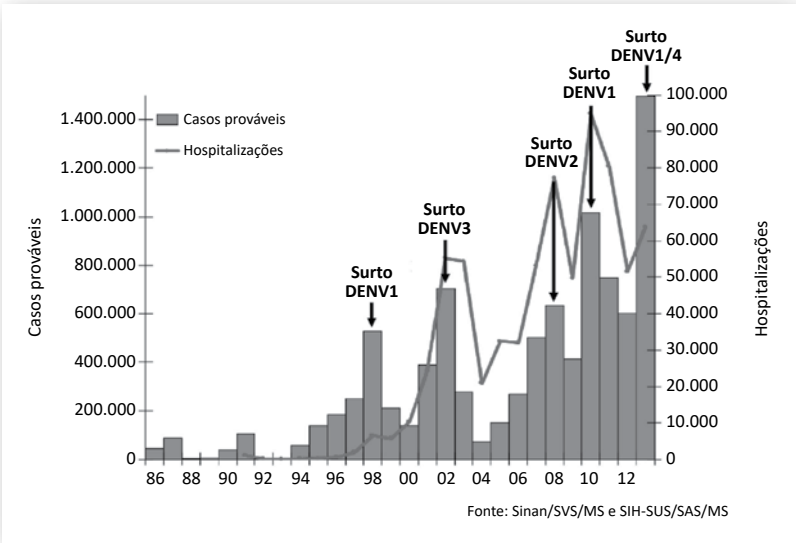
Nos últimos 50 anos, a incidência mundial da doença teve aumento de mais de 30%, é considerada endêmica em mais de 128 países e tem registros de casos autóctones em novas áreas geográficas, como França e Croácia, e de casos importados de vários países da Europa. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), foram notificados

mais de 3 milhões de casos de dengue em 2013 e houve o registro de casos de doença inclusive em áreas consideradas sem circulação do vírus, como Flórida, Estados Unidos e em uma província da China.

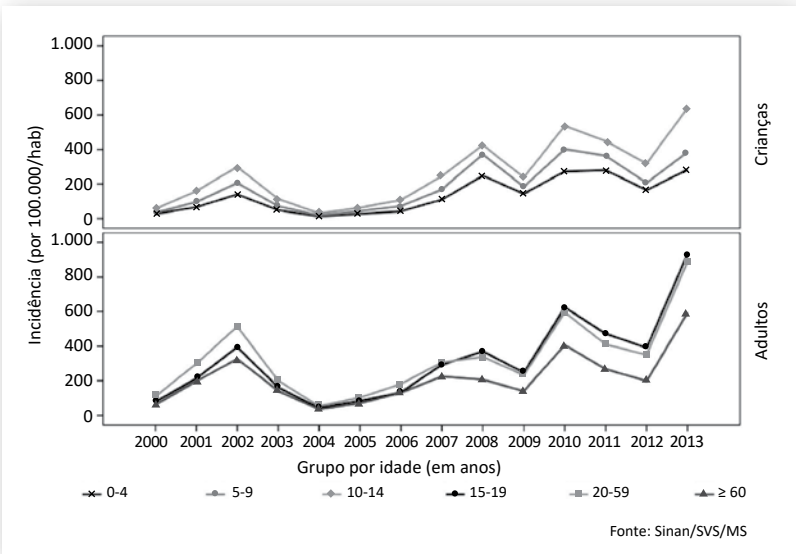
No Brasil, a partir da introdução do DENV1, em 1986, a doença vem se tornando um importante problema de saúde pública ocorrendo em todas as regiões do país, com ampla dispersão do vetor, endêmica em 25 dos 27 estados e com a circulação dos quatro sorotipos. O cenário de transmissão se caracteriza por ciclos com predomínio de um dos sorotipos, e esta alternância implica importantes mudanças na epidemiologia da doença com a ocorrência de grandes epidemias e maior gravidade dos casos, como observado na introdução do sorotipo 3, em 2002, e na mudança de faixa etária, que no início ocorria predominantemente em adultos. Entre 2007 e 2009, registrou-se o aumento significativo de casos graves em crianças com a recirculação de DENV2 (Figuras 1 e 2).

No período de 2008 a 2012, foram notificados mais de 3,4 milhões de casos de dengue no país com mais de 400 mil hospitalizações. Com a identificação em 2010 de um novo sorotipo (DENV4), na região Norte, registrou-se rápida dispersão para as outras regiões e a ocorrência de grandes epidemias em 2012 e particularmente em 2013, quando houve a notificação entre janeiro e dezembro de mais de dois milhões de casos suspeitos, ano considerado epidêmico nas Américas. Os grupos etários mais atingidos foram adultos jovens e idosos, em todas as regiões, exceto no Nordeste.

Entre as mudanças epidemiológicas mais marcantes pela incidência da dengue no Brasil, destaca-se o aumento de número de óbitos a partir de 2002, com maior prevalência na faixa etária



**Figura 1.** Número de casos prováveis e hospitalizações de dengue, Brasil, 1986 a 2013.



**Figura 2.** Incidência de dengue por grupo de faixa etária, Brasil, 2000 a 2013.

pediátrica entre 2007 e 2009, com mais de 25% desses em menores de 15 anos. Nos anos seguintes, a maior letalidade ocorreu no grupo de idosos com comorbidades e em 2013 foram registrados 683 óbitos por dengue no Brasil.

As epidemias de dengue determinam importante sobrecarga aos serviços de saúde e à economia dos países. Indivíduos e famílias são afetados por perdas salariais, custo da procura por atendimento médico, custo do tratamento, absenteísmo na escola e no trabalho, além do efeito prolongado na recuperação da doença. Na região das Américas, estima-se que o impacto econômico anual da dengue seja em torno de 2 bilhões de dólares, podendo variar de 1 a 4 bilhões de dólares.

Não obstante o caráter autolimitado da doença, alguns pacientes podem evoluir com fadiga prolongada, estado depressivo e/ou dificuldade de exercer atividades de vida diária, mesmo após a remissão dos sintomas, que sugere impacto da doença na qualidade de vida durante o episódio agudo da doença, como demonstrado nos estudos pioneiros conduzidos de Martelli *et al.* (2011), na região Centro-Oeste, que revelaram a baixa qualidade de vida dos acometidos, quando adultos, e a necessidade de expandir esse tipo de mensuração para outros contextos regionais.

Na ausência de uma droga antiviral específica, o controle da transmissão vetorial tem sido a única estratégia disponível para reduzir a morbidade por dengue. No entanto, o controle vetorial vem se mostrando insuficiente, apesar dos avanços recentes de novas técnicas, como o uso de mosquitos geneticamente modificados ou infectados com a bactéria *Wolbachia*. A OMS, com base no aumento da incidência progressiva da dengue nos últimos anos e nos recentes avanços, lançou em 2014 as novas diretrizes que compõem a Estratégia Global de Prevenção e Controle

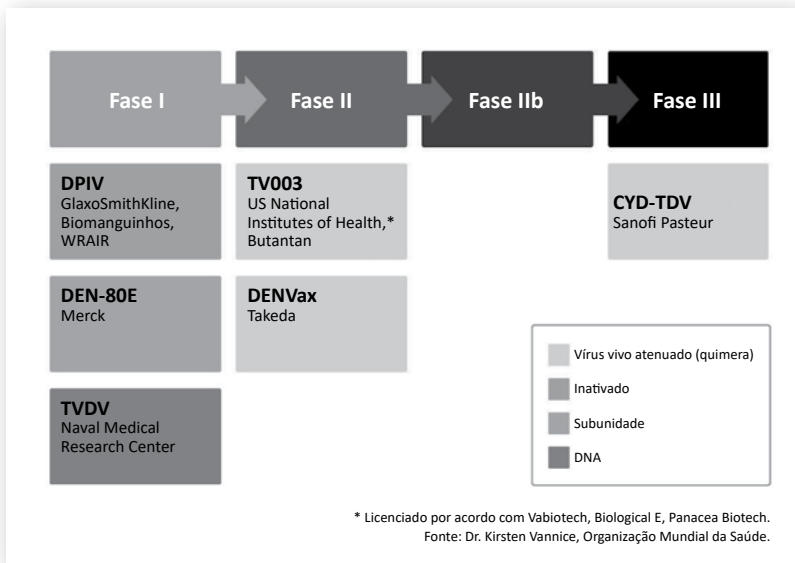
2012-2020, com o objetivo de promover a redução da morbidade por dengue em pelo menos 25% e a mortalidade em 50% até 2020, pela integração de ações que envolvam o diagnóstico e o manejo clínico precoce, vigilância e preparação de enfrentamento de surtos, controle sustentado do vetor e introdução de uma vacina dengue.

Segundo as recomendações da OMS, a vacina ideal contra dengue deve apresentar as seguintes características:

- Ser segura para crianças e adultos;
- Proteger contra os quatro sorotipos;
- Apresentar-se geneticamente estável;
- Possuir esquemas vacinais com uma ou duas doses;
- Não induzir à resposta ampliada de anticorpos (ADE);
- Ter baixo custo;
- Induzir à imunidade prolongada.

Atualmente existem cinco candidatas à vacina dengue em diferentes estágios de desenvolvimento, três na fase I (avaliação de segurança), duas na fase II (avaliação de imunogenicidade) e uma na fase III (avaliação de eficácia), como mostra o Quadro 1.

A vacina candidata em estágio de desenvolvimento mais avançada é a de vírus vivos atenuado, tetravalente, produzida pelo laboratório Sanofi Pasteur, com os estudos de fase III já concluídos, que foram realizados em nove dos dez países com maior número de casos notificados, utilizando o esquema de três doses (0, 6 e 12 meses). Os resultados demonstraram a segurança da vacina, conferiram diferentes níveis de proteção contra os quatro sorotipos (maior eficácia contra os sorotipos 3 e 4) e eficácia elevada contra doença grave e hospitalização.



**Figura 1.** Número de casos prováveis e hospitalizações de dengue, Brasil, 1986 a 2013.

Recentemente foram divulgados os resultados de uma nova análise combinada de eficácia e segurança nos dois estudos de fase III, realizados na Ásia (CYD 14) e na América Latina (CYD 15), com a vacinação de mais de 35 mil indivíduos na faixa etária de 2 a 16 anos, que revelaram proteção de 66% contra a dengue, maior proteção contra a forma grave (93%) e prevenção de internações (80%). Evidenciou-se ainda que esta vacina candidata protegeu os participantes do estudo com idade a partir de 9 anos que foram anteriormente expostos à dengue (82%), bem como aqueles que ainda não haviam contraído a doença (52,5%).

As outras vacinas candidatas (Butantan e Takeda) estão avançando nos estudos clínicos e com expectativas de iniciar os ensaios clínicos de fase III, em 2016.

A discussão atual é definir as estratégias de utilização das vacinas contra dengue quando estiverem disponíveis e as possibilidades de futura incorporação nos países. No Brasil, estão sendo estudadas as prevalências de cada sorotipo da doença nas diversas regiões, para estimar quais são os grupos prioritários a serem vacinados. Esses estudos, realizados em 63 cidades brasileiras, são pioneiros em escala internacional e fornecerão uma base científica consistente para a futura utilização racional de vacinas contra a dengue.

A OMS, por meio do seu grupo de trabalho assessor em vacinas de dengue e vacinação (SAGE), com base na revisão dos dados disponíveis dos estudos clínicos concluídos recentemente, elaborará a recomendação formal para o uso da vacina dengue, prevista para abril de 2016.

## Referências bibliográficas

- Capeding MR, Tran HN, Hadinegoro SRS, Ismail HI, Chotpitayasunondh T, Chua MN, et al.; CYD14 Study Group. Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;384(9951):1358-65.
- Ghosh A, Dar L. Dengue vaccines: Challenges, development, current status and prospects. *Indian J Med Microbiol*. 2015;33:3-15.
- Hadinegoro SR, Arredondo-García JL, Capeding MR, Deseda C, Chotpitayasunondh T, Dietze R, et al.; CYD-TDV Dengue Vaccine Working Group. Efficacy and long-term safety of a dengue vaccine in regions of endemic disease. *N Engl J Med*. 2015;373(13):1195-206.
- Potts JA, Gibbons RV, Rothman AL, Srikiatkachorn A, Thomas SJ, Supradish PO, et al. Prediction of dengue disease severity among pediatric thai patients using early clinical laboratory indicators. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4(8):e769.



Report of the Americas Dengue Prevention Board Meeting - Bogota, Colombia | March 16–17 2015 Dengue Vaccine Initiative. Disponível em: <http://www.denguevaccines.org/sites/default/files/Americas%20Dengue%20Prevention%20Board%20-%20Bogota%202015.pdf> [Acessado em: ago 2015].

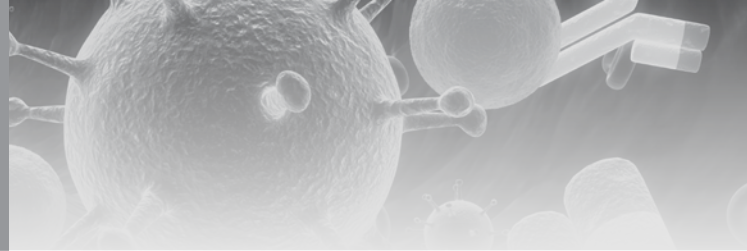
Schwartz LM, Halloran ME, Durbin AP, Longini IM Jr. The dengue vaccine pipeline: Implications for the future of dengue control. *Vaccine*. 2015;33:3293-8.

Teixeira MG, Siqueira JB Jr., Ferreira GL, Bricks L, Joint G. Epidemiological trends of dengue disease in Brazil (2000-2010): a systematic literature search and analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(12):e2520.

Villar L, Dayan GH, Arredondo-Garcia JL, Rivera DM, Cunha R, Deseda C, et al.; CYD15 Study Group. Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Children in Latin America. *New Engl J Med*. 2015;372(2):113-23.

World Health Organization. Global Strategy for dengue prevention and control, 2012–2020. Disponível em: <http://www.who.int/denguecontrol/9789241504034/en/> [Acessado em ago 2015].

World Health Organization. Immunization, Vaccines and Biologicals Questions and Answers on Dengue Vaccines: Efficacy and longer-term safety of CYD-TDV July 2015. Disponível em: [http://www.who.int/immunization/research/development/dengue\\_q\\_and\\_a/en/](http://www.who.int/immunization/research/development/dengue_q_and_a/en/) [Acessado em ago 2015].



## Vacina herpes-zóster para o imunocomprometido. Quando indicar?

Lauro Pinto Neto

O vírus varicela-zóster (VZV) é um dos mais contagiosos do grupo herpes, causando varicela durante a infância e herpes-zóster na vida adulta, embora ambos possam ocorrer em qualquer faixa etária. Estimativas conservadoras da Organização Mundial da Saúde (OMS) calculam que a carga global anual da doença inclui 4,2 milhões de complicações graves levando à hospitalização e 4.200 óbitos.

A incidência e a gravidade do herpes-zóster aumentam após os 50 anos de idade, com o declínio na imunidade celular que ocorre com o envelhecimento. Estudos no Canadá, Estados Unidos e Japão relatam a incidência na população geral de 3, 4 e 5 casos por 1.000 pessoas-ano, que, após os 65 anos, aumenta para 8 a 11 por 1.000 pessoas-ano após a idade. A incidência está aumentando

no mundo inteiro, independentemente do envelhecimento da população mundial.

Múltiplos estudos conduzidos em países desenvolvidos, como Austrália, Canadá, Japão, Espanha, Reino Unido e Estados Unidos, mostraram tendência de aumento da incidência de zóster. Especula-se se a introdução de programas públicos de vacinação contra varicela nos países desenvolvidos, com a conseqüente limitação da exposição da população ao vírus selvagem, poderia estar resultando no aumento da incidência (pela redução do *booster* natural do vírus selvagem), mas nos Estados Unidos, por exemplo, as curvas de aumento da incidência ocorreram antes e depois da introdução da vacina varicela em larga escala, e aumento da incidência de zóster tem sido relatado em países sem programa público de vacinação contra varicela.

No Brasil, o Ministério da Saúde (Datusus) estima pouco mais de 300 óbitos por ano por varicela e herpes-zóster, mais concentrados na faixa acima dos 50 anos de idade. Estudos de vigilância realizados em São Paulo mostraram que o contato com a varicela ocorre cedo na infância e a prevalência de anticorpos para o vírus de varicela-zóster em adultos jovens em diferentes regiões do Brasil variou de 89,4% a 97%.

## Herpes-zóster

O herpes-zóster é uma erupção cutânea localizada geralmente em um só dermatomo, causada pela reativação de um vírus que permaneceu, por décadas, dormente em gânglios sensoriais das raízes dorsais da medula vertebral.

A complicação mais temível e debilitante é uma dor neuropática que é mais intensa e crucial quando acomete pessoas mais

idosas, a neuralgia pós-herpética, que pode ter impacto devastador na qualidade de vida.

Estudos mais recentes da patogênese da doença mostraram que, após reativação nos gânglios sensoriais, o VZV trafega pelos axônios, com migração transmural na média e íntima das artérias cerebrais. A replicação nas artérias cerebrais se associa a ataque isquêmico transitório, acidente vascular encefálico isquêmico e hemorrágico. Um estudo caso-controle, acompanhando mais de 6.500 pacientes no Reino Unido, demonstrou que o zóster se acompanhava de um risco maior de acidente vascular encefálico nos seis meses iniciais após o episódio. Este risco chegava a ser três vezes maior em zóster oftálmico, mas também era relevante em outras distribuições do nervo trigêmeo. A capacidade de replicação do VZV em artérias cerebrais intracranianas tem levado à pesquisa do vírus em doenças extracranianas, como arterite temporal. Estudos imuno-histoquímicos demonstraram antígenos do vírus VZV em pacientes com apresentação clínica de arterite de células gigantes.

Desde o início de 2014 foi aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e está disponível uma vacina de vírus vivo atenuada para herpes-zóster, a Zostavax, da MSD, preparada com 19.400 UFC (unidade formadora de colônias) da cepa OKA/Merck, mesma cepa das vacinas de varicela, isolada no Japão na década de 1970. A vacina zóster equivale em potência a 14 vezes a vacina varicela e foi aprovada em dose única para adultos imunocompetentes com mais de 50 anos de idade. O Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recomenda a vacina para adultos com mais de 60 anos, pelo maior risco da doença nesta faixa etária.

Como toda nova vacina, a utilização ainda é esparsa no Brasil, até porque não é usada na infância e não tem eficácia plena como

ocorre com outras vacinas aplicadas no idoso. Trata-se, enfim, de mudar um paradigma: criar no atendimento do adulto idoso uma rotina de prescrição de vacinas como ocorre na pediatria. Idosos têm mais comorbidades, muitas com comprometimento do sistema imunológico, quando a eficácia e a segurança das vacinas precisa ser demonstrada.

Uma comorbidade bastante comum com o envelhecimento é o diabetes. Pacientes com diabetes são mais suscetíveis às infecções. A quimiotaxia de neutrófilos, adesão ao endotélio vascular, fagocitose, atividade intracelular bactericida, opsonização e imunidade mediada por células são mais fracas em diabéticos. Um estudo elegante desenvolvido por pesquisadores do Laboratório de Virologia e Vacinologia do Instituto Nacional de Inovação Biomédica e do Departamento de Doenças Infecciosas da Universidade de Kobe, no Japão, demonstrou que a imunidade mediada por células anti-VZV foi menor em diabéticos que em indivíduos saudáveis aos 40, 50 e 60 anos. A imunidade humoral é sabidamente menos importante na resposta à varicela-zóster. Nesse estudo, a média de anticorpos anti-VZV foi semelhante nos diabéticos e indivíduos saudáveis e não teve decréscimo importante com o avançar da idade.

Um estudo-piloto foi publicado recentemente comparando a resposta humoral e celular à vacina VZV em idosos diabéticos e em indivíduos saudáveis. Testes cutâneos com antígenos de varicela e ensaios de anticorpos por hemaglutinação foram realizados antes, três e seis meses após a vacinação, e ensaios Elispot Interferon-gama em células mononucleares foram realizadas antes e depois da vacinação. Nenhuma diferença significativa foi observada entre idosos diabéticos e indivíduos saudáveis, demonstrando resposta vacinal adequada. A vacina também se

mostrou segura, sem efeitos colaterais, embora o grupo de estudo ainda fosse pequeno.

Outro estudo-piloto na cidade de Osaka, no Japão, com o uso da vacina VZV em pacientes diabéticos de 60 a 70 anos de idade, mostrou segurança e aumento da imunidade humoral e celular específica para o vírus nos pacientes vacinados. O ACIP recomenda formalmente a vacinação para zóster em pacientes com mais de 60 anos e doenças crônicas, como doença renal ou pulmonar e diabetes.

Outro grupo de pacientes imunodeprimidos que merece destaque é representado por infectados com o vírus HIV. A moderna terapêutica antirretroviral (ART) tornou HIV/aids uma doença crônica e a população infectada com mais de 50 anos tem aumentado progressivamente no país e no mundo. Herpes-zóster sempre foi uma doença debilitante com forte impacto nas pessoas vivendo com HIV na era pré-ART (na verdade, continua a ser importante na era pós-ART). O serviço de aids da Universidade Johns Hopkins acompanhou 4.353 pacientes entre janeiro de 2002 e dezembro de 2009, com 19.752 pessoas-ano e identificou que a incidência de herpes-zóster nesta coorte urbana de pessoas com HIV foi de 9,3 por 1.000 pessoas-ano, variando de 13,1, em 2003, a 4,7, em 2009. Ou seja, embora houvesse queda da incidência do herpes-zóster nas pessoas vivendo com HIV/aids com melhor controle da imunidade com os modernos antirretrovirais, ela ainda é superior à da população geral. Na análise multivariada, os fatores associados ao zóster foram: ter iniciado terapia nos últimos 90 dias, ter um HIV-RNA-detectável e contagem de linfócitos TCD4 entre 350 e 500 ou abaixo de 350 (menor imunidade celular). As complicações do zóster, como neuralgia pós-herpética e outras, também foram mais frequentes nas pessoas vivendo com

HIV/aids (28%). Os autores comentam que, embora em sua opinião a vacina para zóster deva ser dada para pacientes estáveis, com CD4 acima de 200 células/mL ou acima de 15% do total de linfócitos, nenhum paciente da coorte da Hopkins recebeu a vacina zóster, talvez em razão do pouco tempo de disponibilidade na época do estudo (concluído em dezembro de 2009). Na verdade, o ACIP já em 2008 contraindicava formalmente a vacina zóster apenas para pessoas com aids ou aquelas infectadas pelo vírus HIV com linfócitos TCD4 abaixo de 200 células/mL ou com menos de 15% dos linfócitos totais. Por outro lado, uma diretriz publicada em 2013 pela Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (IDSA) para vacinação em imunossuprimidos contraindica a vacina herpes-zóster em pacientes com HIV/aids, embora descreva que resultados preliminares da vacinação de zóster em 286 pacientes infectados pelo HIV, estáveis em terapia antirretroviral, mostraram segurança e imunogenicidade.

Na Conferência de Retrovírus e Infecções Oportunistas (CROI) de 2012, em Seattle, foi apresentado um estudo de segurança e imunogenicidade de Zostavax (MSD) em 295 pacientes HIV(+) adultos com supressão virológica em ART. A experiência havida com a vacina varicela inicialmente não usada em pacientes infectados pelo vírus HIV – e, depois, à medida que a segurança do uso em pacientes estáveis com carga viral do HIV sob controle e bons níveis de linfócitos TCD4 foi se impondo nos serviços de tratamento de aids em todo o mundo –, parece se repetir com a vacina zóster.

Pacientes com artrite reumatoide e lúpus eritematoso também são mais suscetíveis ao zóster. O uso de corticosteroides é um fator de risco adicional, além do uso de biológicos, agentes anti-TNF como infliximab e adalimumab (não relatado com etarnecept).

Atualmente, o ACIP e as sociedades de reumatologia liberam a vacina zóster para pacientes em uso de corticosteroide até 20 mg de prednisona/dia, metotrexato até 0,4 mg/kg/semana, azatioprina até 3 mg/kg/dia e 6-mercaptopurina até 1,5 mg/kg/dia. Com relação aos imunobiológicos, o ACIP aconselha a administração de vacina zóster de preferência três semanas antes ou um mês depois da descontinuação, ou, caso não seja possível, analisar risco-benefício caso a caso.

Um estudo retrospectivo de pacientes do Medicare (EUA) com artrite reumatoide, psoríase, espondilite anquilosante e doença intestinal inflamatória mostrou que o risco de herpes-zóster nas pessoas vacinadas foi de 0,58 em relação às não vacinadas. Nesta coorte, 633 pessoas foram vacinadas mesmo em uso de imunobiológicos, sem nenhum caso de zóster induzido pela vacina. Um outro estudo de coorte retrospectivo, também envolvendo pacientes do Medicare, identificou 4.469 indivíduos imunossuprimidos (a maioria em tratamento para artrite reumatoide ou doença inflamatória intestinal) que receberam a vacina zóster com efetividade de 0,37 contra a doença e de 0,59 contra neuralgia pós-herpética.

O herpes-zóster também é mais frequente e apresenta mais complicações em pacientes em quimioterapia. Estima-se que adultos com 60 anos de idade tenham risco de 40% de câncer no período de vida. O ACIP recomenda vacinação contra zóster no mínimo 14 e preferencialmente 30 dias antes de quimioterapia. Até recentemente não se sabia se pacientes em quimioterapia teriam proteção específica contra zóster se previamente vacinados.

Um estudo de coorte de pacientes da Kaiser Permanente do Sudeste da Califórnia, com 4.710 pessoas vacinadas e 16.766 não vacinadas, acima de 60 anos, em terapia com agentes mielossuppressores, mostrou efetividade da vacina em 42% (12,87 casos/1.000



pessoas-ano entre vacinados contra 22,05 entre não vacinados). A incidência de zóster em pessoas não vacinadas em quimioterapia é mais de duas vezes maior que em idosos imunocompetentes. Uma vez que o diagnóstico de câncer é feito, e o estadiamento completo, oncologistas e pacientes nem sempre estão dispostos a retardar o início da quimioterapia por 14 a 30 dias. Após a quimioterapia ter iniciado, ACIP e Centers for Disease Control and Prevention (CDC) aconselham somente prescrever vacinas de vírus vivos atenuados pelo menos três meses após o encerramento. Daí a importância de se indicar rapidamente a vacina zóster ou simplesmente prescrevê-la de rotina em idosos saudáveis.

Outra opção de proteção de pacientes imunossuprimidos ainda em estudos é a vacina recombinante de antígenos da glicoproteína gE do VZV, da GSK, com adjuvante AS01, vacina investigacional subunidade HZ (HZ/su). Uma fase 1/2A foi concluída em pacientes infectados pelo vírus HIV, mostrando segurança e resposta imune com duas e três doses. Essa mesma vacina também foi testada em pacientes com mieloma múltiplo, linfoma não Hodgkin, doença de Hodgkin e leucose mieloide aguda, submetidos a transplante de medula óssea autólogo aproximadamente dois meses antes, demonstrando imunogenicidade e segurança. A glicoproteína E (gE) é a mais abundante glicoproteína em virions VZV e em células infectadas e parece ser um dos mais importantes alvos da resposta celular TCD4 específica. Pesquisadores da Universidade de Ghent (Bélgica) e da própria GSK publicaram que essa vacina, em duas doses, seria inclusive mais imunogênica que a própria vacina de vírus vivo atenuada hoje disponível.

Myron Levin em interessante artigo de revisão especula a possibilidade de sequenciar uma vacina inativa com a vacina de vírus

vivos atenuados para melhorar a resposta CD8 específica contra zóster no idoso. Em recente estudo publicado no *New England Journal of Medicine*, essa vacina mostrou eficácia de 97% mesmo em faixas etárias mais avançadas, mas esta vacina (inativa) ainda não está disponível. De qualquer forma, temos uma boa e segura vacina que pode e deve ser mais usada em idosos saudáveis e mesmo idosos com imunossupressão, selecionados, avaliando-se cuidadosamente caso a caso.

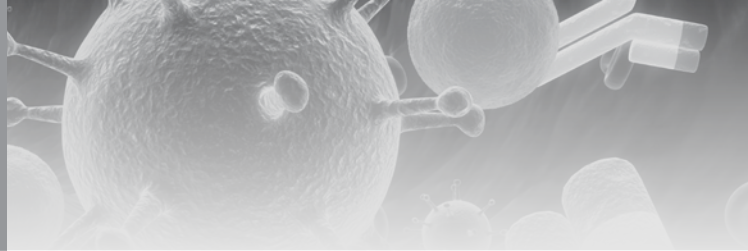
## Referência bibliográficas

- Benson CA, et al. ZOSTAVAX is generally safe and immunogenic in HIV(+) adults virologically suppressed on ART: results of a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. In: 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 5-8 March 2012. Seattle, WA. Abs 96.
- Berkowitz EM, Moyle G, Stellbrink HJ, Schürmann D, Kegg S, Stoll M, et al.; Zoster-015 HZ/su Study Group. Safety and immunogenicity of an adjuvanted herpes-zoster subunit candidate vaccine in HIV-infected adults: a phase 1/2A randomized placebo-controlled study. *J Infect Dis*. 2015;211(8):1279-87.
- Blank LJ, Polydefkis MJ, Moore, RD, Gebo KA. Herpes-zoster among persons living with HIV in the current ART era. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;61(2):203-7.
- Groce C. Glycoproteins encoded by varicella-zóster virus: biosynthesis, phosphorylation and intracellular trafficking. *Annu Rev Microbiol*. 1990;44:59-80.
- Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF. Prevention of herpes-zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2008;57:1-30.
- Hata A, Inoue F, Yamasaki M, Fujikawa J, Kawasaki Y, Hamamoto Y, et al. Safety, humoral and cell-mediated immune responses to herpes-zoster vaccine in subjects with diabetes mellitus. *J Infection*. 2013;67:215-219.

- Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, Chlibek R, Diez-Domingo J, Hwang SJ, et al.; ZOE-50 Study Group. Efficacy of and adjuvanted herpes-zoster subunit vaccine in older adults. *NEJM* 2015 Apr 28. (Epub ahead of print) DOI: 10.1056/NEJMoa1501184
- Langan SM, Minassian C, Smeeth L, Thomas SL. Risk of stroke following herpes-zóster. A self-controlled case-series study. *Clin Infect Dis*. 2014;58(11):1497-503.
- Langan SM, Smeeth L, Margolis DJ, Thomas SL. Herpes-zóster vaccine effectiveness against incidente herpes-zoster and post-herpetic neuralgia in an older US population: a cohort study. *PLOS Med*. 2013;10:e1001420.
- Leroux-Roels I, Leroux-Roels G, Clement F, Vandepapelière P, Vassilev V, Ledent E, Heineman TC. A phase1/2 clinical trial evaluating safety and immunogenicity of a varicela-zoster glycoprotein E subunit vaccine candidate in Young and older adults. *J Infec Dis*. 2012;206:1280-90.
- Levin MJ. Immune senescence and vaccines to prevent herpes-zoster in older persons. *Curr Op in Immunol*. 2012;24:494-500.
- Nagel MA, Bennett JL, Khmeleva N, Choe A, Rempel A, Boyer PJ, Gilden D. Multifocal VZV vasculopathy with temporal artery infection mimics giant cell arteritis. *Neurology*. 2013; 80:2017–21.
- Okamoto S, Hata A, Sadaoka K, Yamanishi K, Mori Y. Comparison of varicela-zóster vírus-specific immunity of patients with diabetes mellitus and healthy individuals. *J Infec Dis*. 2009;200:1606-10.
- Oxman MN, Schmader KE. Comm. Zoster vaccine and immunocompromised patients: time to reconsider current recommendations. *Clin Inf Dis*. 2014;59: 920-2.
- Reis AD, Pannuti CS, de Souza VA. Prevalência de anticorpos para o vírus da varicela-zóster em adultos jovens de diferentes regiões climáticas brasileiras. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2003;36(3):317-20.
- Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al.; Infectious Diseases Society of America. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014;58(3):e44-100.

- Stadtmauer EA, Sullivan KM, Marty FM, Dadwal SS, Papanicolaou GA, Shea TC, et al. A phase 1/2 study of an adjuvanted varicella-zóster virus subunit vaccine in autologous hematopoietic cell transplant recipients. *Blood*. 2014;124(19):2921-9.
- Strangfeld A, Listing J, Herzer P, Liebhaber A, Rockwitz K, Richter C, Zink A. Risk of Herpes-zóster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF- $\alpha$  agents. *JAMA*. 2009;301(7):737-44.
- Tseng HF, Tartof S, Harpaz R, Luo Y, Sy LS, Hetcher RC, Jacobsen SJ. Vaccination against zóster remains effective in older adults who later undergo chemotherapy. *Clin Inf Dis*. 2014;59(7):913-9.
- WHO position paper. Varicella and herpes-zóster vaccines: June 2104. WHO – WER. 2014;25(89):265-88.
- Zhang J, Xie F, Delzell E, Chen L, Winthrop KL, Lewis JD, et al. Association between vaccination for herpes-zóster and risk of herpes-zóster infection among older patients with selected immune-mediated diseases. *JAMA*. 2012;308(1):43-9.





# Como vacinar recém-nascidos de mães que usaram biológicos durante a gestação?

Tânia Cristina de Mattos Barros Petraglia

## Introdução

Novos medicamentos que levam a diferentes graus de imunossupressão prolongam a vida de muitos portadores de doenças crônicas, mas também criam novas demandas para estudos sobre os reflexos destes medicamentos sobre o sistema imune e as implicações para a imunização.

A imunização com vacinas inativadas para imunocomprometidos não oferece riscos adicionais de eventos adversos, porém a eficácia pode ficar comprometida, na dependência do grau de imunossupressão.

Em relação às vacinas vivas atenuadas, ainda que possam ser utilizadas em vigência de alguns imunossupressores em doses baixas, em geral, ficam contraindicadas.

Vacinar um imunocomprometido implica avaliação do tipo e da dose do imunossupressor, além do tempo de uso. A concomitância do uso de mais de um imunossupressor piora ainda mais a resposta vacinal.

No caso de gestantes em uso de imunossupressores, o impacto para o conceito precisa ser avaliado também durante todas as fases da exposição ao produto, tanto intraútero como após o nascimento, durante o aleitamento materno e a avaliação dos níveis sanguíneos dos biológicos na criança, com as devidas repercussões para a vacinação. Isso, sem dúvida, é um grande desafio atual.

## O que são biológicos?

Biológicos são produtos fabricados a partir de biotecnologia, à base de anticorpos monoclonais, proteínas de fusão celular, anti-interleucinas e bloqueadores da coestimulação do linfócito T, que inativam determinados alvos constituídos por células, citocinas e mediadores imunes presentes de forma anormal na circulação de pacientes com doenças reumatológicas e inflamatórias intestinais, por exemplo.

As terapias biológicas trouxeram grande impacto para o tratamento de doenças reumáticas (DR) e inflamatórias intestinais (DII), que acometem principalmente mulheres em idade fértil, tornando importante a avaliação da segurança daquelas que pretendem engravidar, gestantes e lactantes, além das possíveis repercussões para o lactente.

Os biológicos mais utilizados estão listados no Quadro 1, assim como a classificação de risco para uso na gravidez, segundo a Food and Drugs Administration (FDA) americana, que preconiza a classificação que varia de A a C: (A) totalmente segura na gestação; (B) estudos em animais sem risco, porém sem estudos em humanos

Como vacinar recém-nascidos de mães que usaram biológicos durante a gestação?

e (C) estudos em animais revelaram efeito teratogênico, mas sem estudos em humanos ou sem estudos em animais e humanos.

**Quadro 1.** Biológicos mais utilizados e classificação de risco

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

Modificado de Hyrich KL, Verstappen SMM. *Rheumatology*. 2014;53:1377-85.

## Impacto do uso de biológicos nas crianças durante a gravidez

A transferência de anticorpos maternos ao feto ocorre a partir do segundo trimestre de gestação. Os anticorpos monoclonais do tipo IgG apresentam comportamento similar e passam para o feto na mesma época, o que também ocorre em menor grau com as proteínas de fusão recombinantes.

Dados de estudos com mulheres expostas a anti-TNF durante a concepção e a gestação não estão associados a anomalias congênitas, porém, o uso de anticorpos monoclonais durante o final da gestação está relacionado com altos níveis do medicamento no recém-nascido (RN), e os efeitos na criança ainda são desconhecidos.

Informações publicadas sobre o possível impacto negativo da exposição intrauterina a agentes biológicos sobre o sistema imune



dos RN são escassas, principalmente durante a fase de lactentes, quando deveriam receber grande parte do esquema vacinal.

Em uma revisão sistemática de literatura, Bogas incluiu 65 estudos e a conclusão foi de que o benefício da exposição do feto a anti-TNF durante a gestação se sobrepõe aos riscos.

Apenas poucos casos foram relatados na literatura quanto ao uso de rituximab durante a gestação e nenhum caso de efeito adverso foi constatado tanto no feto como no RN, porém há relato de um caso de depleção de linfócitos B no lactente, com restabelecimento dos níveis normais após 6 meses de vida.

No total, três trabalhos detectaram níveis diminuídos de linfócitos B ao nascimento de bebês expostos ao rituximab durante a gestação.

## Biológicos e aleitamento materno

Existem poucos estudos sobre o assunto e restritos ao uso de alguns anti-TNF.

A imunoglobulina que prepondera no leite materno é da classe IgA; sendo assim, níveis baixos de anti-TNF foram detectados no leite materno e mesmo no sangue da criança, cujos níveis decaem a despeito da continuação do aleitamento materno. Uma hipótese seria a ação de enzimas proteolíticas que agiriam no biológico, impedindo ou diminuindo a absorção para a circulação da criança.

## Imunização da criança exposta a biológicos – considerações

Apesar de níveis altos de anti-TNF terem sido detectados no cordão umbilical em múltiplos estudos, inclusive em alguns deles

em níveis mais elevados do que os da mãe, as vacinas inativadas mostraram-se seguras, sem risco aumentado de eventos adversos. Crianças expostas ao anti-TNF apresentaram respostas adequadas às vacinas inativadas.

Um caso emblemático foi o de uma mulher de 28 anos tratada durante a gestação com infliximab para doença de Crohn, cujo RN nasceu saudável e recebeu a vacina BCG aos 3 meses de vida. Aos 4,5 meses de idade, a criança faleceu por disseminação de BCG.

O guia de imunização australiano enfatiza que a vacina BCG deva ser postergada até 6 meses de vida em lactentes cujas mães foram expostas a biológicos; porém em relação à vacina rotavírus, embora haja risco teórico, não há atualmente dados que substanciem tal medida. Em relação às vacinas inativadas, o calendário vacinal deve ser mantido, ainda que possa haver resposta subótima.

## Resumindo

- Vacinas inativadas devem respeitar o calendário vacinal da criança.
- Vacinas atenuadas devem ser indicadas a partir de 6 meses de vida.

## Conclusão

A ausência de dados expressivos sobre a influência de biológicos na formação do sistema imune de crianças expostas durante a gestação impõe vigilância necessária para futuros relatos de eventos adversos pós-vacinais, principalmente com o uso de vacinas atenuadas.

## Referências bibliográficas

- Bogas M, Leandro MJ. Biologic therapy and pregnancy. A systematic literature review. *Acta Reumatol Port.* 2011;36:219-32.
- Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood.* 2011;117:1499-506.
- Cheent K, Nolan J, Shariq S, Kiho L, Pal A, Arnold J. Case Report: Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2010;4(5):603-5.
- Clowse MEB. The use of anti-TNF medications for rheumatologic disease in pregnancy. *Int J Womens Health.* 2010;2:199-209.
- Dezfoli S, Melmed GY. Vaccination Issues in Patients with Inflammatory Bowel Disease Receiving Immunosuppression. *Gastroenterol Hepat.* 2012;8(8):504-12.
- Habal FM, Huang VW. Review article: a decision-making algorithm for the management of pregnancy in the inflammatory bowel disease patient. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35:501-15.
- Horst S, Kane S. Biologic Agents in Pregnancy and Breastfeeding. *Gastroenterol Clin N Am.* 2014;43(3):495-508.
- Hyrich KL, Verstappen SMM. Biologic therapies and pregnancy: the story so far. *Rheumatology.* 2014;53:1377-85.
- Kane SV, Acquah LA. Placental transport of immunoglobulins: a clinical review for gastroenterologists who prescribe therapeutic monoclonal antibodies to women during conception and pregnancy. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:228-33.
- Klink DT, van Elburg RM, Schreurs MW, van Well GT. Rituximab Administration in Third Trimester of Pregnancy Suppresses Neonatal B-Cell Development. *Clin Dev Immunol.* 2008;2008:271363.
- Ostensen M. Safety issues of biologics in pregnant patients with rheumatic diseases. *Ann N Y Acad Sci.* 2014;1317:32-8.
- Rashier JF, Moutschen M, Gompel AV. Vaccinations in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Rheumatology.* 2010;49:1815-27.

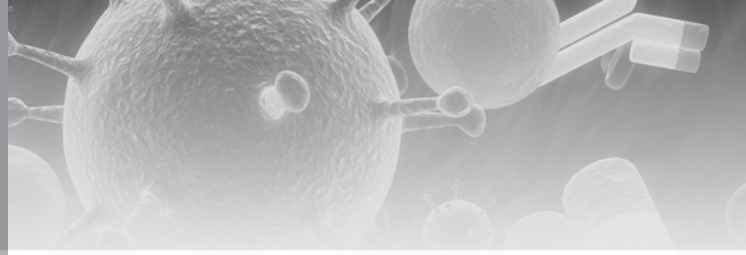
Como vacinar recém-nascidos de mães que usaram biológicos durante a gestação?

Stengel JZ, Arnold HL. Is infliximab safe to use while breastfeeding? *World J Gastroenterol.* 2008;14(19):3085-7.

The Australian Immunisation Handbook. 10th ed. 2013. Updated January 2014.

Zelinkova Z, de Haart C, de Ridder L, Pierik MJ, Kuipers EJ, Peppelenbosch MP, van der Woude CJ. High intra-uterine exposure to infliximab following maternal anti-TNF treatment during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:1053-8.





# Dessensibilização de pacientes com alergia a componentes vacinais: quando indicar?

Fátima Rodrigues Fernandes

## Introdução

As infecções ainda são responsáveis por 40% das mortes de crianças com menos de 5 anos em todo o mundo e cerca de 60% destas mortes são preveníveis por vacinas. A imunização é talvez a maior conquista da saúde pública de todos os tempos, tendo reduzido significativamente a morbidade e mortalidade de muitas doenças infecciosas, particularmente em crianças e adolescentes. No século passado, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), os programas de imunizações foram o principal fator de impacto em saúde pública (CDC, 1999).

Pacientes que tenham sofrido reações adversas a vacinas podem, desnecessariamente, ser aconselhados a evitar imunização subsequente, levando a

importantes prejuízos para a saúde pessoal e da população em geral. Embora existam eventos adversos a vacinas que constituam contraindicações absolutas para a administração de doses futuras, na maioria das vezes, tais reações não implicam restrições para imunização posterior.

Dessa forma, o mito dos eventos adversos, em detrimento do temor da doença imunoprevenível, pode prejudicar a cobertura vacinal, diminuindo o sucesso dos programas de imunizações. A grande frequência de quadros infecciosos e de natureza alérgica na população, bem como os quadros neurológicos que eclodem com ou sem vacinação, tornam inevitáveis essas associações temporais, principalmente em crianças. Para minimizar essa distorção é preciso que os relatos dos eventos adversos pós-vacinais sejam apreciados na perspectiva adequada, como instrumento de busca de qualidade dos programas de imunização, sabendo-se que muitos deles consistem em associações temporais em que a vacina, muitas vezes, não é a responsável.

Existem diferentes tipos de eventos adversos relacionados a vacinas: aqueles que podem ser atribuídos diretamente ao antígeno vacinal, sintomas sistêmicos ou locais e as reações de hipersensibilidade.

## Reações de hipersensibilidade

As reações de hipersensibilidade são raras, podem ser desencadeadas por diferentes mecanismos e ainda ser atribuídas a diversos componentes vacinais.

### *Reações tipo I*

Mediadas pela imunoglobulina E, surgem em geral alguns minutos após a aplicação da vacina. São mais frequentes em indi-

víduos alérgicos, podem ocorrer após qualquer vacina ou imunoglobulina heteróloga ou homóloga e serem ocasionadas por diferentes antígenos:

- Meios de cultivo biológico (por exemplo, proteínas do ovo);
- Estabilizadores (por exemplo, gelatina);
- Conservantes (por exemplo, timerosal);
- Antimicrobianos (por exemplo, neomicina);
- Adjuvantes (por exemplo, sais de alumínio);
- Antígenos bacterianos (por exemplo, toxoide tetânico);
- Proteínas do látex da borracha natural (presentes no frasco da vacina).

Os sintomas mais comuns das reações tipo I são: prurido, urticária, angioedema, congestão nasal, tosse, estridor, sibilos, vômitos, dor abdominal, diarreia e hipotensão, podendo chegar ao coma. O quadro mais temido é a anafilaxia, com manifestações em dois ou mais órgãos, em função do risco de morte associado a este evento. Entretanto, estudos epidemiológicos apontam incidência rara destas reações, com risco de 0,65 a 1,53 casos por milhão de doses.

### *Reações tipo II*

Decorrentes da fixação de anticorpos às células do paciente, as manifestações de hipersensibilidade do tipo II dependem da célula-alvo envolvida. Anticorpos específicos são necessários para iniciar essa forma de reação citotóxica, mas, em contraste com as reações do tipo I, são das classes IgG ou IgM (por exemplo, síndrome de Guillain-Barré).



### *Reações tipo III*

Causadas por imunocomplexos (por exemplo, fenômeno de Arthus, doença do soro e artrite). Caracterizam-se pela formação de complexos imunes em portadores de um número muito elevado de anticorpos contra o antígeno vacinal, levando à inflamação local causada por vasculite de pequenos vasos da pele. Estas reações, quando localizadas no sítio de aplicação de vacinas ou soros, caracterizam o fenômeno de Arthus, que se manifestam por dor, calor, tumefação e rubor em diferentes intensidades, podendo estender-se e afetar todo o membro. Nas formas graves, o infiltrado inflamatório dos tecidos profundos causa hemorragia e necrose tecidual. Naqueles com exposição prévia ao antígeno, a reação tem início após duas horas, com resposta máxima após quatro a dez horas e, naqueles sem exposição prévia, a reação ocorre depois de duas a três semanas. O quadro é autolimitado, quase sempre benigno e evolui para resolução espontânea em alguns dias.

Podem ser utilizadas compressas frias locais. Nos casos mais graves, prescreve-se anti-histamínicos e/ou anti-inflamatórios não esteroidais sistêmicos. A ocorrência não contraindica doses subsequentes da vacina, mas indica a precaução de adiar a dose seguinte para um intervalo maior, como dez anos para as vacinas difteria e tétano.

O fenômeno de Arthus pode ocorrer após numerosas doses das vacinas difteria e tétano. Porém, estudos recentes demonstram que a associação com a vacina coqueluche não aumenta o risco da ocorrência, o que embasa a recomendação atual de aplicar a vacina dTpa após qualquer intervalo da vacina dT. Essa reação, quando generalizada, caracteriza a doença do soro, que pode ocorrer associada também ao uso de soros heterólogos.

### *Reações tipo IV*

São resultantes da hipersensibilidade tardia mediada por células TCD4+ e CD8+. Um exemplo dessas reações é a dermatite de contato no local da injeção, causada por adjuvantes como timerosal ou alumínio (que não contraindicam doses futuras). Muito mais raramente, as vacinas e outros imunobiológicos podem ocasionar síndromes cutâneas graves, como a de Stevens-Johnson.

## Componentes vacinais e alergias

### *Reações alérgicas às proteínas do ovo*

Algumas vacinas são cultivadas em material derivado de ovos embrionados. Como exemplo, podem ser citadas a gripe e a febre amarela. A vacina sarampo ou a SCR (sarampo, caxumba e rubéola) é cultivada em fibroblastos de frango. A quantidade de proteína do ovo é desprezível e, portanto, vários estudos demonstram a segurança do uso desta vacina mesmo em pacientes alérgicos ao ovo.

Em relação à vacina influenza, o cultivo é realizado em fluido alantoide de ovos embrionados de galinha, podendo a quantidade de proteínas do ovo variar de 0,2 a 42 µg/mL. Observou-se que as vacinas com maior conteúdo dessas proteínas teriam mais probabilidade de ocasionar eventos adversos. Hoje, a quantidade de proteínas de ovo nas vacinas comercializadas é menor que 1,2 µg/mL.

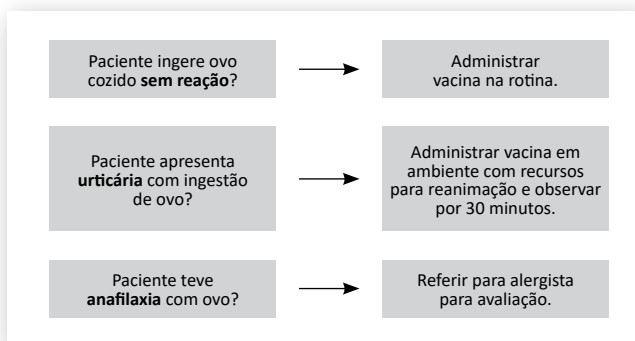
Nos últimos anos, em função da ampliação do uso da vacina influenza, vários estudos procuraram estabelecer critérios de segurança. Em uma revisão, entre 2010 e 2012, que analisou sete estudos incluindo 1.600 pacientes, a vacina trivalente para influenza não ocasionou reação grave em pacientes alérgicos a ovo – como desconforto respiratório ou hipotensão. Observou-se baixa

taxa de reações menores, incluindo urticária e sibilos, que foram equivalentes entre alérgicos e não alérgicos ao ovo.

Nessa mesma revisão, avaliou-se a segurança em pacientes com alergia grave ao ovo. Entre eles, 185 tinham histórico de anafilaxia e apresentaram boa tolerância à vacina. Observou-se, também, que a taxa de reações foi a mesma em pacientes com testes negativos e positivos, bem como nos pacientes em que a administração da vacina foi fracionada ou dada de forma integral.

Dessa forma, tais estudos sugerem que a vacina influenza possa ser administrada a pacientes alérgicos ao ovo e que o teste cutâneo com a vacina não está recomendado, pois não é preditivo de reações. Também não é necessária a aplicação em doses fracionadas. Portanto, a conduta recomendada é a aplicação da vacina em dose total, com a assistência médica adequada e em ambiente preparado para socorro de possível anafilaxia. Recomenda-se observar o paciente por 30 minutos e utilizar vacinas com conteúdo de ovoalbumina menor de 0,7 µg/0,5 mL.

## Precauções para administração de vacina influenza em indivíduos alérgicos a ovo



Em relação à vacina febre amarela, ocorre o cultivo em ovos embrionados de galinha, com a permanência de maior quantidade de proteínas. Foram relatados casos de erupção cutânea, urticária, broncoespasmo e reações anafiláticas, inclusive com choque, após a aplicação da vacina. Em estudo americano que avaliou a incidência de reações adversas em decorrência da aplicação de 1.534.170 doses da vacina entre 2000 e 2006, observou-se a taxa de anafilaxia de 1,8 por 100 mil doses (VAERS). Os sintomas ocorriam na primeira hora após a administração, principalmente em pacientes jovens. Recomenda-se, portanto, que, diante de casos de alergia prévia grave, seja realizado teste com a vacina.

### *Reações alérgicas a conservantes: timerosal*

Tem havido crescente interesse em caracterizar a porção da molécula de timerosal responsável pela reação de hipersensibilidade. Um estudo realizado com 175 pacientes concluiu que a alergia a esse conservante se deve ao mercúrio ou ao ácido tiosalicílico.

O timerosal contém etilmercúrio, utilizado desde 1930 como aditivo para produtos biológicos e vacinas, com o intuito de prevenir a contaminação por bactérias e fungos. É também encontrado nas soluções para lentes de contato, colírios oculares e auriculares e em antissépticos cutâneos. A prevalência da hipersensibilidade varia de 1% a 26% e é mais frequente em países em que os antissépticos, contendo mercúrio, são utilizados em larga escala.

As vacinas contendo timerosal são aquelas inativas e que possuem a formulação multídose. Salienta-se, no entanto, que nenhuma das vacinas de vírus vivos contém esse conservante e que há, para todas as vacinas, alternativas.

Em 1999, a Academia Americana de Pediatria (AAP) recomendou a eliminação completa do timerosal das vacinas (ou, pelo menos, a diminuição), pelo risco teórico de intoxicação pelo mercúrio. No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), pela Resolução Federal nº 528, de 17 de abril de 2001, proibiu a utilização de compostos mercuriais como conservantes em medicamentos e antissépticos, permitindo a manutenção apenas em vacinas. No entanto, se as vacinas sem timerosal não estiverem disponíveis, a vacinação deve ser efetuada assim mesmo, uma vez que o risco de infecções ultrapassa o risco hipotético de intoxicação pelo mercúrio. Apesar da alta prevalência de hipersensibilidade de contato, esse conservante tem um perfil de segurança excelente, existindo apenas raros casos relatados de eczema generalizado e urticária, não havendo caso descrito de anafilaxia atribuído ao composto.

Os indivíduos alérgicos ao timerosal costumam tolerá-lo nas vacinas, existindo reações locais ligeiras apenas em 1% a 20% dos casos. Assim, a hipersensibilidade a tal composto não constitui contraindicação absoluta para a vacinação.

### *Reações alérgicas a antimicrobianos*

Os antimicrobianos encontrados em algumas vacinas são: neomicina, estreptomina, polimixina B e tetraciclina. Nenhuma das vacinas comercializadas hoje contém penicilina, sulfamidas ou derivados. A história prévia de reação anafilática a um antibiótico constitui contraindicação absoluta à administração de vacinas contendo esse antibiótico, não sendo recomendada a realização de testes cutâneos nesses indivíduos. Também não foi proposto qualquer protocolo de indução de tolerância.

A neomicina é o antibiótico mais associado a reações adversas nas vacinas. Está presente na tríplice viral, poliomielite inativada (VIP), poliomielite oral (VOP) e na vacina varicela, em quantidades de cerca de 25 µg/dose, quatro vezes inferior à necessária para desencadear uma resposta cutânea alérgica de contato.

A dermatite de contato à neomicina existe em aproximadamente 1% da população e não constitui contraindicação à imunização com vacinas contendo neomicina. No entanto, alguns indivíduos alérgicos à neomicina podem desenvolver uma reação de hipersensibilidade tardia local de leve intensidade nas 48 a 96 horas após a administração das mesmas.

### *Reações a sais de alumínio*

Os sais de alumínio (hidróxido de alumínio e fosfato de alumínio) são muito utilizados como adjuvantes em vacinas, particularmente na DTPa/DTP, vacinas hepatites A e B, *Haemophilus influenza* do tipo b e papilomavírus humano (HPV); têm o papel de lentificar a liberação do antígeno e aumentar a resposta inflamatória local, a fim de atrair células imunomoduladoras para o local da injeção.

A preocupação em relação aos sais de alumínio nas vacinas advém do fato de estarem associados a eventos adversos locais, não havendo caso descrito de anafilaxia associado. De modo ocasional, são encontrados nódulos subcutâneos, contendo cristais de alumínio no local da injeção, em especial quando a administração é subcutânea, podendo persistir por semanas ou meses. Em casos raros, esses nódulos associam-se à dor e ao prurido e podem durar anos, sendo necessária, nessa situação, a excisão cirúrgica.

### *Reações alérgicas a antígenos vacinais*

Embora a maioria das reações de hipersensibilidade às vacinas ocorra pelos aditivos, o próprio antígeno vacinal pode, em raros casos, ser o agente causal. O toxoide tetânico é uma vacina segura e eficaz, constituída pela toxina tetânica tratada com formaldeído. No entanto, estão descritas reações locais em 13% dos casos e reações sistêmicas em 0,2% das administrações.

As reações locais surgem, em 50% a 85% dos casos, entre duas a oito horas após a administração. Alguns autores sugerem a hipótese da hiperimunização como causa desses eventos adversos, uma vez que se correlacionam com o número de imunizações prévias e o título de anticorpos protetores.

As reações sistêmicas em geral não são mediadas por IgE, mas já foram descritos raros casos de anafilaxia com testes cutâneos e dosagem de IgE especificamente positivos para o toxoide tetânico. Apesar de estar contraindicada a imunização com a antitetânica em indivíduos com história de anafilaxia à vacina, têm sido efetuados, com sucesso, testes cutâneos e protocolos de indução de tolerância, após discussão do caso entre os especialistas envolvidos.

### *Reação alérgica à gelatina*

A gelatina é usada no preparo de muitos alimentos e formulações farmacêuticas, graças às propriedades espessantes, obtidas por meio do tratamento fisicoquímico do colágeno, sobretudo os de origem bovina e suína. Como estabilizadora, é encontrada na formulação de várias vacinas (influenza, varicela, tríplice viral, *pertussis*, poliomielite, raiva, febre tifoide, febre amarela, rotavírus, Lyme e cólera).

A quantidade de colágeno nas vacinas varia de 250 µg/0,5 mL a 15.000 µg/0,5 mL. Há muitos estudos sobre os mecanismos envolvidos nas reações alérgicas à gelatina que podem ser imunológicas (mediado por IgE) ou não, pois em 1993, Kelso *et al.* detectaram anticorpos da classe IgE específicos nesse produto.

A gelatina contida nos alimentos e nas vacinas pode ser a causa da sensibilização prévia nas crianças que desenvolvem reações alérgicas após receberem vacina com esse tipo de estabilizante, sugerindo a possibilidade de uma reação cruzada entre as diferentes fontes do produto.

As manifestações podem ser imediatas, com sintomas de anafilaxia de vários graus, ou não imediatas, pois é um antígeno que estimula os linfócitos T, produzindo sintomas cutâneos locais ou generalizados como *rash*, eritema, angioedema e urticária. Uma história de hipersensibilidade a alimentos contendo gelatina, associada ao teste cutâneo positivo, suporta o diagnóstico.

Contudo, uma história de reação associada a alimento não é essencial, e é aconselhável um teste cutâneo com a vacina a ser utilizada. A hipersensibilidade à gelatina não é uma contraindicação absoluta a vacinas que a contenham e pode ser manejada com produtos alternativos (livres desse estabilizante) ou com procedimentos de dessensibilização sob condições controladas, quando não houver a opção anterior.

### *Reações alérgicas ao látex*

O látex é derivado da árvore *Hevea brasiliensis* e as proteínas desse vegetal têm o potencial de desencadear reações alérgicas, inclusive anafiláticas, sobretudo em certos grupos de risco, que incluem:



- Portadores de espinha bífida e outras malformações urogenitais;
- Pacientes expostos a múltiplas cirurgias;
- Profissionais da saúde;
- Profissionais do setor de limpeza e indústrias de manufatura da borracha.

Embora raro, indivíduos com anafilaxia ao látex podem apresentar reações pela exposição a injeções cujas agulhas tenham penetrado algum tampão de borracha ou quando a seringa possuir êmbolo de borracha. Um estudo demonstrou a prevalência de 28 casos em uma série de 160 mil eventos adversos reportados.

## Conduta frente à suspeita de reações imediatas graves a vacinas

Reações locais leves e sintomas constitucionais, como febre, são comuns após a vacinação e não contraindicam doses futuras. Reação de hipersensibilidade tardia causada por constituintes das vacinas e caracterizada por um nódulo no local da aplicação é rara e também não contraindica doses subsequentes.

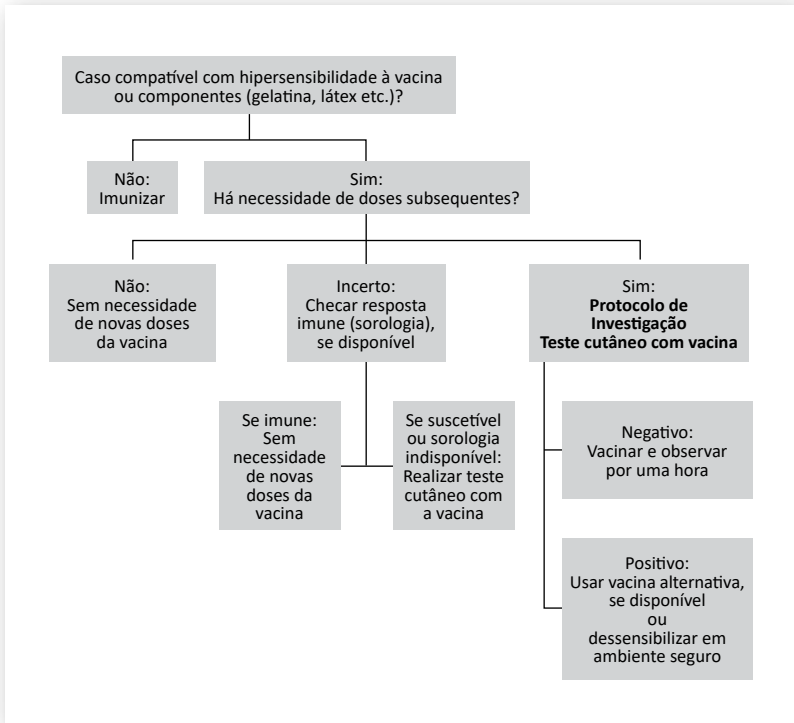
Nos pacientes que sofreram reação prévia de suspeita de anafilaxia e que não são sabidamente alérgicos a algum componente da vacina recomenda-se realizar o protocolo de investigação em ambiente hospitalar, com acompanhamento do médico alergista, conforme a descrito na sequência:

- **Teste cutâneo de puntura (*prick*) com a vacina em questão (1:10 – pura):** se positivo, avaliar falsos-positivos pela possibilidade de irritação inespecífica. Recomenda-se fazer o mesmo teste em indivíduos sãos; se negativo, realizar teste intradérmico;

- **Teste intradérmico:** 0,02 mL da diluição 1:100 da vacina. Se for positivo, indica-se a administração gradativa da vacina (dessensibilização); e, se negativo, a administração é segura;
- **Dessensibilização:** busca provocar tolerância, possibilitando concluir a imunização, quando for necessária. Deve ser realizada em ambiente hospitalar, com observação rigorosa e retaguarda para emergência. Aplica-se a vacina em doses progressivas, com intervalos de 15 minutos e diluições sucessivas (protocolo AAP):
  - Iniciar com diluição 1/10: 0,05 mL;
  - Continuar com vacina pura: 0,05 mL; 0,10 mL; 0,15 mL; 0,20 mL (total 0,5 mL).

Em caso de suspeita de reação sistêmica grave a um componente de uma vacina, é preciso avaliar, em primeiro lugar, a necessidade da administração da vacina. Se a administração estiver indicada, pode-se fazer a investigação a partir da dosagem de IgE específica ou testes cutâneos para a substância em questão.

No caso de serem documentadas dosagens de IgE específica e/ou testes cutâneos negativos, recomenda-se realizar prova de provocação oral, com vistas à exclusão do diagnóstico, realizando-se, em caso de negatividade, a vacinação da forma habitual. No caso dos testes cutâneos e/ou dosagens de IgE específicas e/ou prova de provocação oral serem positivos, deve ser administrada uma marca de vacina sem este agente. Se não estiver disponível, deve-se proceder à vacinação em ambiente hospitalar, com os meios adequados para tratar uma possível reação anafilática.



**Figura 1.** Algoritmo para condução dos casos suspeitos de reação de hipersensibilidade a vacinas

## Conclusão

São raríssimos os eventos adversos anafiláticos que constituem contraindicações absolutas para a administração de doses futuras de vacinas ou soros – grande parte de tais reações não impede a seqüência da imunização.

Os indivíduos que sofreram uma reação alérgica grave ou outra reação adversa séria devem ser avaliados por um alergista/imunologista. Pacientes com problemas de saúde preexistentes

que possam predispor a reações adversas a vacinas também podem se beneficiar de uma avaliação.

Em todos os casos de reações graves a vacinas, deve-se, idealmente, fazer um esforço para determinar o agente causal. Na maioria das vezes, uma análise risco-benefício favorecerá a imunização posterior.

O primeiro passo para a solução de um problema é reconhecer sua existência e entender sua dimensão. Não é possível reduzir tais riscos a zero, mas é possível torná-los identificáveis e previsíveis. Não é tarefa fácil, mas é necessária e prioritária diante da importância da imunização para o controle de muitas doenças.

Para melhor entendimento desta dimensão em nosso meio, é também de fundamental importância que todos os profissionais de saúde se condicionem a registrar e notificar todos os eventos adversos, contribuindo para ampliar o conhecimento sobre o problema.

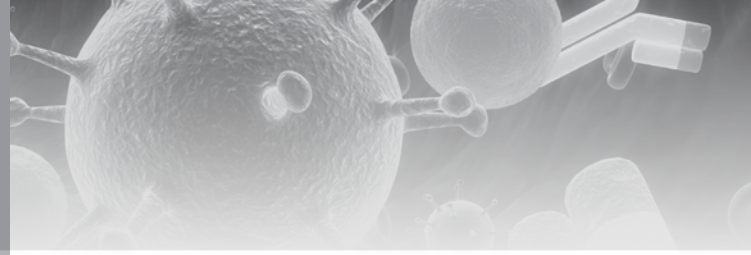
## Referências bibliográficas

- American Academy of Pediatrics. Peter G, editor. Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 24th ed. Elk Grove Village, IL: AAPP, 1997.
- American Academy of Pediatrics. Active and passive immunization. In: Pickering LK, editor. 2000 Red book: report of the committee on infectious diseases. 25th ed. Elk Grove Village (IL): AAPP, 2003.
- Ball R, Ball LK, Wise RP, Braun MM, Beeler JA, Salive ME. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis after vaccination: reports to the vaccine adverse event reporting system. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20(2):219-23.
- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Anvisa]. Sistema de Informação da Vigilância Eventos Adversos Pós-Vacinação (SI-EAPV). Manual de Vigilância Epidemiológica dos Eventos Adversos

- Pós-Vacinação. Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/b8267b8047457ad687a6d73fbc4c6735/manual\\_pos\\_vacina.pdf](http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/b8267b8047457ad687a6d73fbc4c6735/manual_pos_vacina.pdf) [Acessado em: 30 mar 2015].
- Brasil. Ministério da Saúde. Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação. 3rd ed. 2014.
- Carey AB, Meltzer EO. Diagnosis and desensitization in tetanus vaccine hypersensitivity. *Ann Allergy*. 1992;69:336-8.
- Cogné M, Ballet JJ, Schmitt C, Bizzini B. Total and IgE antibody levels following booster immunization with aluminium absorbed and non absorbed tetanus toxoid in humans. *Ann Allergy*. 1985;54:148-51.
- Echeverría Zudaire L, Ortigosa del Castillo, E. Alonso Lebrero, F.J. Álvarez García, N. Cortés Álvarez, N. García Sánchez, A. Martorell Aragonés, en representación de la Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica (SEICAP) y el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP). Documento de consenso sobre la actitud ante un niño con una reacción alérgica tras la vacunación o alergia a componentes vacunales. *Na Pediatr (Barc)*, 2015;83(1):e1-63. e10. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1695403314005244> [Acessado em: 30 mar 2015].
- Esposito S, Gasparinia C, Martelli A, Zengab A, Tremolatia E, Varina E, et al. Safe administration of an inactivated virosomaladjuvanted influenza vaccine in asthmatic children with egg allergy. *Vaccine*. 2008;26:4664-8.
- Fernandes GC, Camacho LAB, Carvalho MS. Surveillance system of vaccine adverse events and local data analysis – the experience in a middle-sized city in Brazil, 1999–2001. *Vaccine*. 2005;23:2349-53.
- Frank MM, Hester CG. Immune Complex-Mediated Diseases. In: Adkinson NF, et al., editors. *Middleton's Allergy Principles and Practice*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier, 2014.
- Gruber C, Niggeman B. A 99 vaccination granulomas and aluminium allergy: course and prognostic factors. *Contact Dermatitis*. 1992;26:304-6.
- Kelso JM, Greenhawt MJ. Adverse Reactions to Vaccines for Infections Diseases. In: Adkinson NF, et al., editors. *Middleton's Allergy Principles and Practice*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier, 2014.

- Kelso JM, Greenhawt MJ, Li JT, Nicklas RA, Bernstein DI, Blessing-Moore J, et al. Adverse reactions to vaccines practice parameter 2012 update. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(1):25-43.
- Kelso JM. Administration of influenza vaccines to patients with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:800-2.
- Kelso JM. Safety of influenza vaccines. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012;12:383-8.
- Kelso JM. Influenza vaccine and egg allergy: nearing the end of an evidence-based journey. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3:140-1.
- Lindsey NP, Schroeder BA, Miller ER, Braun MM, Hinckley AF, Marano N, et al. Adverse event reports following yellow fever vaccination. *Vaccine.* 2008;26:6077-82.
- Madaan A, Maddox DE. Vaccine allergy: diagnosis and management. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2003;23:555-88.
- Margarida G, Americo F, Saudade G. Hipersensibilidade ao timerosal. Caracterização da porção sensibilizante. *Clínica de Dermatologia do Hospital Universitário de Coimbra.* 1995;16-8.
- Martin BL, Nelson MR, Hershey JN, Engler RJM. Adverse Reactions to Vaccines. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2003;24:263-75.
- Novadzki I, Rosario N. Reações adversas a gelatina em imunobiológicos. *Rev Bras Alergia Imunopatol.* 2006;29(1):2-8.
- Sakaguchi M, Nakayama T, Inoye S. Food Allergy to gelatin in children with systemic immediate-type reactions including anaphylaxis to vaccines. *J. Allergy Clin Immunology.* 1999;96:286-90.
- Schafer T, Enders F, Przybilla B. Sensitization to thimerosal and previous vaccination. *Contact Dermatitis.* 1995;32:114-6.
- Wood RA, Berger M, Dreskin SC, Setse R, Engler RJM, Dekker CL, Halsey NA,; the Hypersensitivity Working Group of the Clinical Immunization Safety Assessment (CISA) Network. An Algorithm for Treatment of Patients with Hypersensitivity Reactions after Vaccines. *Pediatrics.* 2008;122:e771-7.





## Vacinação para coqueluche no início da gestação: adiar ou não perder a oportunidade?

Lily Yin Weckx

Desde 2011, o Brasil vem registrando aumento dos casos de coqueluche, sobretudo em lactentes jovens, população em que a doença tem maior gravidade. Virtualmente, em 2011 e 2012, todos os óbitos por coqueluche ocorreram em crianças com menos de 1 ano, particularmente com menos de 6 meses de idade. Estes, entretanto, são ainda jovens demais para se beneficiarem da vacinação para *pertussis*, com DTP, com esquema primário administrado aos 2, 4 e 6 meses. Uma alternativa seria a proteção nos primeiros meses de vida conferida pelos anticorpos passivamente adquiridos da mãe, via placenta. Assim, em 2014, o Programa Nacional de Imunizações (PNI) introduziu a vacina tríplice acelular do adulto (dTpa) para



gestantes, com o objetivo de proteger os lactentes jovens contra a coqueluche.

Segundo a Norma Técnica do Ministério da Saúde, a vacina dTpa é indicada para gestantes a partir da 27<sup>a</sup> até a 36<sup>a</sup> semana de gestação, preferencialmente, podendo ser administrada até 20 dias antes do parto. Em locais de difícil acesso, poderão ser vacinadas gestantes a partir da 20<sup>a</sup> semana. A vacina dTpa deve ser administrada a cada gestação.

Por que preferencialmente entre 27<sup>a</sup> e 36<sup>a</sup> semanas de gestação? Como se chegou a esta recomendação? Se for aplicada antes deste período, pode ser considerada como dose efetiva?

Vale lembrar que as vacinas dTpa foram licenciadas em 2005 e, por falta de dados sobre a segurança e eficácia na gravidez, a primeira recomendação do Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), em 2006, foi administrar dTpa no pós-parto, mantendo a vacina dupla adulto (dT) durante a gestação. Em 2011, após acumular dados sobre a segurança da vacina dTpa na gravidez e evidências de um eficiente transporte transplacentário de anticorpos antipertússis, o ACIP passou a recomendar a administração de dTpa na gestação. Para otimizar a concentração de anticorpos transferidos para o feto, uma dose de dTpa deveria ser administrada a grávidas previamente não imunizadas, preferencialmente no terceiro trimestre, ou no final do segundo trimestre (após 20 semanas de gestação). Por fim, em 2013, o ACIP atualizou esta recomendação, passando a preconizar o uso de dTpa a cada gestação. Além disso, atualizou também o momento da administração da vacina, estabelecendo o período entre 27 a 36 semanas de gestação como ideal para maximizar a resposta materna e a transferência de anticorpos para o recém-nascido (RN).

Estudos sobre persistência de anticorpos antipertússis com dTpa em adultos hígidos mostram que, depois de atingir o pico no primeiro mês após a vacinação, ocorre a queda substancial de anticorpos em um ano. O mesmo foi observado em gestantes. Healy *et al.* avaliaram concentrações de anticorpos antipertússis em 105 pares de sangue de mães e de cordão umbilical no momento do parto. Foram incluídas mães que receberam dTpa em qualquer período da gestação atual e aquelas que receberam a vacina anteriormente, até dois anos antes do parto. Os autores concluíram que lactentes de mães vacinadas na pré-concepção ou no início da gestação têm anticorpos antipertússis insuficientes para proteger o lactente contra a infecção. Estes dados indicam que mulheres vacinadas antes da concepção não mantêm anticorpos protetores por mais de um ano, levando à necessidade de revacinar em gestações subsequentes. Embora com um número pequeno de mulheres vacinadas na gestação ( $n = 19$ ), o estudo mostrou também que vacinando no primeiro trimestre, ou mesmo no segundo trimestre, após a 20<sup>a</sup> semana, os anticorpos passados para o RN eram insuficientes para conferir proteção contra *pertussis*.

Por outro lado, um estudo clínico randomizado, controlado por placebo, evidenciou que a vacina dTpa administrada a gestantes entre 30 a 32 semanas de gestação resultou em altas concentrações de anticorpos antipertússis em lactentes nos dois primeiros meses de vida e não alterou a resposta da criança à imunização primária com DTPa.

Recentemente, dois estudos realizados em Israel, país que recomenda a vacinação de gestantes com a dTpa, concluíram que as maiores concentrações de IgG para *pertussis* (PT e FHA) no cordão umbilical, assim como anticorpos com maior

avidez, foram associadas com o uso de dTpa entre 27 a 30 semanas de gestação.

As primeiras evidências da efetividade da vacinação na gravidez vieram do Reino Unido. Em 2012, foi implantado o programa de vacinação da gestante com dTpa (28 a 38 semanas). Os dados mostraram que a efetividade da vacinação na redução de casos de *pertussis* em crianças menores de 3 meses foi de 91%, quando a vacinação se deu até 28 dias antes do parto. Entretanto, se a vacina foi administrada no final da gravidez, a efetividade caiu para 38%, demonstrando a importância da administração da vacina dTpa dentro do período recomendado. A melhor efetividade neste período se deve provavelmente ao fato de o transporte transplacentário de anticorpos ser mais efetivo após a 30ª semana de gestação e a necessidade de pelo menos 14 dias para produção adequada de anticorpos após vacinação.

Assim, se uma gestante comparece no início da gravidez para receber a dTpa, é preferível adiar a vacinação e administrar a vacina conforme recomendação do PNI, isto é, entre 27 e 36 semanas de gestação. E se a gestante já recebeu a dTpa no início da gestação? Neste caso, é recomendada a administração de nova dose de dTpa entre 27 e 36 semanas de gestação, observando o intervalo mínimo de quatro semanas entre as doses.

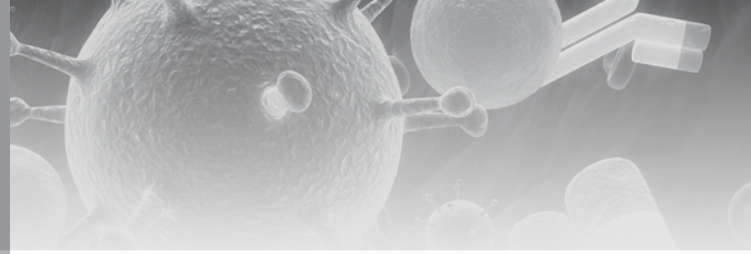
## Referências bibliográficas

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações. Informe Técnico para Implantação da Vacina Adsorvida Difteria, Tétano e Coqueluche (Pertussis Acelular) Tipo adulto – dTpa. Brasília, 2014.

Vacinação para coqueluche no início da gestação: adiar ou não perder a oportunidade?

- CDC. Prevention of pertussis, tetanus and diphtheria among pregnant and postpartum women and their infants. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR. 2008; 57:RR-4.
- CDC. Updated Recommendations for Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine (Tdap) in Pregnant Women and persons who have or anticipate having close contact with an infant aged <12 months—Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. MMWR. 2011;60:1424-6.
- CDC. Updated Recommendations for Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine (Tdap) in Pregnant Women — Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012. MMWR. 2013;62(07):131-5.
- Healy CM, Rench MA, Baker CJ. Importance of timing of maternal Tdap immunization and protection of young infants. Clin Infect Dis. 2013;56:539-44.
- Kirkland KB, Talbot EA, Decker MD, Edwards KM. Kinetics of pertussis immune responses to tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine in health care personnel: implications for outbreak control. Clin Infect Dis. 2009;49:584-7.
- Le T, Cherry JD, Chang SJ, Knoll MD, Lee ML, Barenkamp S, et al.; APERT Study. Immune responses and antibody decay after immunization of adolescents and adults with an acellular pertussis vaccine: the APERT study. J Infect Dis. 2004;190:535-44.
- Munoz FM, Bond NH, Maccato M, Pinell P, Hammill HA, Swamy GK, et al. Safety and immunogenicity of tetanus diphtheria and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy in mothers and infants: a randomized clinical trial. JAMA. 2014;311(17):1760-9.
- Public Health England. Vaccination against pertussis (Whooping cough) for pregnant women – 2014 – version v.3. Disponível em: [www.gov.uk/phe](http://www.gov.uk/phe)[Acessado em 10 abr 2015).
- Raya BA, Bamberger E, Almog M, Peri R, Sruogo I, Kessel A. Immunization of pregnant women against pertussis: the effect of timing on antibody avidity. Vaccine. 2015;33(16):1948-52.

Raya BA, Srugo I, Kessel A, Peterman M, Bader D, Gonen R, Bamberger E.  
The effect of timing of maternal tetanus, diphtheria, and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy on newborn pertussis antibody levels – A prospective study. *Vaccine*. 2014;32(44):5787-93.



## Vacina meningocócica B: para quem indicar?

Renato de Ávila Kfourí

A doença meningocócica representa importante desafio em saúde pública, nem tanto pela frequência da ocorrência de casos, mas principalmente pelas altas taxas de letalidade (cerca de 20% em média em nosso país), e pelas epidemias que demandam muitas vezes rápida ação e custosas medidas de bloqueio. As taxas de sequelas entre os sobreviventes não são desprezíveis: amputações, surdez e déficits neurológicos são as mais comuns.

Os adolescentes são reconhecidos, em diversos estudos, como o grupo de indivíduos cujas taxas de portadores são as mais elevadas, funcionando como carreadores e transmissores do agente entre si e para as demais faixas etárias.

Embora os maiores coeficientes de incidência da doença estejam entre as crianças com menos de 5 anos de idade, a doença pode ocorrer em qualquer

faixa etária, predominando em adolescentes e adultos jovens durante epidemias e surtos.

De acordo com a composição da cápsula do polissacarídeo da membrana externa do meningococo, podem ser classificados em 12 diferentes sorogrupos, seis deles respondendo pela quase totalidade de casos em todo o mundo: A, B, C, W, Y e X. Os meningococos podem também ser classificados de acordo com a composição da membrana externa e de estruturas subcapsulares, em diferentes sorotipos e soro-subtipos.

Além disso, a capacidade de mutação faz emergir diferentes clones, por vezes hipervirulentos, com maior capacidade infectiva.

Importante destacar que a resposta imune, seja pela infecção natural ou induzida por vacinas, é primordialmente sorogrupos-específica, ou seja, os anticorpos são dirigidos a cada sorogrupo de maneira individual.

A epidemiologia da distribuição desses sorogrupos varia globalmente, bem como os coeficientes de incidência. Em uma mesma região, temporalmente, ocorrem variações de casos ocasionados por determinado sorogrupo, denotando a importância da vigilância epidemiológica para seu reconhecimento e para definição das melhores estratégias de prevenção.

Após a dramática redução dos casos de meningites causadas pelo *Haemophilus influenzae* tipo b, secundária à introdução da vacina Hib, e paralelamente à introdução da vacina pneumocócica conjugada no Programa Nacional de Imunizações (PNI), ambas com elevadas coberturas, o meningococo hoje representa a principal causa de meningites bacterianas no país.

Segundo dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) do Ministério da Saúde (MS), são notificados

no Brasil de 3 a 4 mil casos de doença meningocócica por ano, causadas por qualquer sorogrupo em todas as faixas etárias.

No Brasil, a vacina conjugada contra o sorogrupo C foi introduzida no PNI em 2010 para crianças com menos de 2 anos de idade, e se tem observado a redução nos coeficientes de incidência da doença nas coortes vacinadas com o aumento proporcional expressivo de casos relacionados ao sorogrupo B nessa população, este agora, o sorogrupo mais identificado em casos de doença meningocócica nesta faixa etária.

## Vacina meningocócica B

Foi licenciada, recentemente no Brasil, uma vacina para o sorogrupo B produzida por uma nova tecnologia (vacinologia reversa), que superou a dificuldade de desenvolvimento de vacinas capsulares contra esse sorogrupo, em razão do sorogrupo B, especificamente, apresentar cápsula com alta similaridade com tecidos embrionários neuronais.

Face à baixa imunogenicidade do polissacarídeo capsular do meningococo B, a estratégia utilizada para o desenvolvimento da nova vacina focou no reconhecimento de alguns antígenos subcapsulares da bactéria, que estivessem presentes e conservados entre ampla variedade de cepas do sorogrupo B.

Após o sequenciamento genômico do meningococo B, foram identificadas três proteínas da porção subcapsular relacionadas à resposta imune:

1. fHbp: proteína de ligação ao fator H;
2. NadA: adesina A da *Neisseria*;
3. NHBA: antígeno da *Neisseria* de ligação à heparina.



Associou-se a essas três proteínas o PorA, ou vesícula de membrana externa (OMV), de uma cepa de meningococo B da Nova Zelândia (NZ298/254), altamente imunogênica.

Esses quatro componentes antigênicos estão presentes na vacina recombinante contra o meningococo B (4CMenB), internacionalmente conhecida como Bexsero<sup>®</sup>, produzida pelo laboratório GSK e licenciada no Brasil no início de 2015.

Para avaliar a potencial cobertura da vacina 4CMenB frente às cepas de meningococo B que circulam em diferentes regiões do mundo, foi desenvolvido um ensaio chamado Sistema de Tipagem de Antígeno Meningocócico (MATS), que avalia o grau de similaridade das cepas de uma região que expressam um ou mais dos quatro antígenos vacinais (fHbp, NadA, NHBA e PorA), a magnitude dessa expressão e a capacidade bactericida de anticorpos induzidos frente a determinado painel de cepas.

Existem aproximadamente 1.000 diferentes cepas de meningococo B causadoras de doença invasiva, e estima-se a cobertura, com essa vacina, de 81% das diferentes cepas que circulam no Brasil.

Outra vacina de dois componentes (fHbp1 e 2) Trumemba<sup>®</sup>, do laboratório Pfizer, está licenciada nos Estados Unidos para uso em adolescentes, em três doses (esquema 0, 2 e 6 meses), mas ainda não se encontra disponível no Brasil.

O fato de a vacina conter componentes subcapsulares que possam estar presentes também em cepas de meningococo de sorogrupos não B cria a perspectiva de uma proteção ampliada, em algum grau, para outros sorogrupos que compartilhem esses antígenos.

## Recomendações de uso

As Sociedades Brasileiras de Imunizações (SBIIm) e de Pediatria (SBP) passaram a recomendar o uso rotineiro da nova vacina meningocócica B para crianças e adolescentes, conforme calendário a seguir.

Faixa etária	Esquema primário de vacinação	Intervalo entre as doses primárias	Doses de reforço
Lactentes de 2 a 5 meses	3 doses	2 meses	Uma dose no segundo ano de vida
Lactentes não vacinados de 6 a 11 meses	2 doses	2 meses	Uma dose no segundo ano de vida com intervalo mínimo de 2 meses após a dose do esquema primário
Crianças de 1 a 10 anos	2 doses	2 meses	Necessidade ainda não estabelecida
Adolescentes com mais de 11 anos	2 doses	1 mês	Necessidade ainda não estabelecida

A SBIIm não recomenda, em seus calendários, a vacinação rotineira de adultos e idosos saudáveis, exceto em situações epidemiológicas que justifiquem o uso (epidemias), ou ainda em indivíduos portadores de condições de risco para a doença.

São considerados indivíduos de risco para o desenvolvimento de doença meningocócica os seguintes grupos:

- Portadores de deficiência de complemento: C3, properdina, fator D, fator H, C5 a C9;
- Portadores de imunodeficiências;
- Portadores de asplenia anatômica ou funcional;

- Microbiologistas que manipulam meningococo;
- Indivíduos em uso de eculizumab (anticorpo monoclonal para tratamento de síndrome hemolítica urêmica e hemoglobinúria paroxística noturna).

A SBIm, no Guia de Vacinação para Pacientes Especiais, ainda inclui a recomendação de vacinação meningocócica aos portadores de hepatopatias crônicas, nefropatias, doenças reumatológicas, imunodeficiências primárias, indivíduos expostos ou vivendo com HIV/aids, portadores de neoplasias, pacientes em uso de drogas imunossupressoras, candidatos a transplantes de órgãos sólidos ou transplantados, transplantados de células-tronco hematopoiéticas, portadores de doenças de depósito, trissomias, fístula líquórica e doenças neurológicas crônicas incapacitantes.

Os Estados Unidos, nos últimos anos, têm utilizado com sucesso as vacinas para o meningococo B lá licenciadas para controle e bloqueio de surtos que ocorreram em universidades americanas.

Recentemente, o Reino Unido introduziu a vacina meningocócica B no programa de vacinação, para lactentes, no esquema 2 + 1, ou seja, aos 2, 4 e 12 meses de idade.

Importante destacar que eventuais atrasos nos esquemas vacinais devem ser o quanto antes resolvidos, a fim de se obter a proteção ideal, e esquemas iniciados devem ser concluídos e não recomeçados.

Já o uso rotineiro dentro do PNI do Brasil ainda merece melhor avaliação após a obtenção de mais dados a respeito da duração da proteção e da necessidade de doses de reforço, estudos de custo efetividade e evidências sobre a redução do estado de portador.

## Conclusão

Para responder à controvérsia: “vacina meningocócica B: para quem indicar?”, em termos de recomendação individual, vacinação universal de crianças e adolescentes parece ser a conduta mais apropriada, além dos grupos considerados de risco, e também para outras faixas etárias em situações epidemiológicas que justifiquem seu uso (surto ou viagens).

Em relação à incorporação no calendário do PNI brasileiro, creio que a indicação, neste momento, deveria contemplar os grupos de maior risco para desenvolvimento de qualquer doença meningocócica: asplênicos (funcionais ou anatômicos), portadores de deficiência persistente de complemento, microbiologistas que manipulam cepas de meningococo e pacientes em uso de eculizumab, além daqueles portadores de imunodeficiências ou em uso de drogas imunossupressoras, bem como portadores de algumas doenças crônicas.

A utilização da vacina como controle de surtos pelo PNI deve ser considerada e avaliada caso a caso.

## Referências bibliográficas

- American Academy of Pediatrics. Meningococcal infections. In: Pickering LK, Baker CI, Kimberlin DW, Long SS, editors. Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases. 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015. pp. 547-58.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated recommendations for use of meningococcal conjugate vaccines: Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2011;60:72-6.
- Christensen H, May M, Bowen L, Hickman M, Trotter CL. Meningococcal carriage by age: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2010;10(12):853-61.

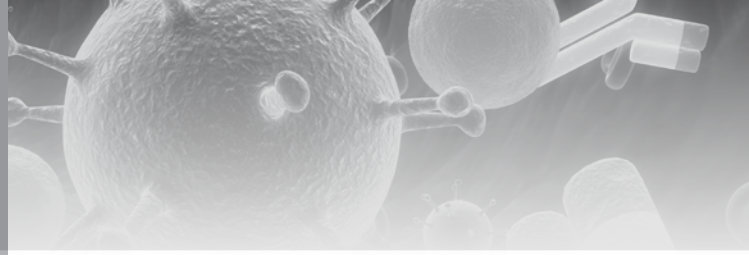
- Cohn AC, MacNeil JR, Clark TA, Ortega-Sanchez IR, Briere EZ, Meissner HC, et al.; Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of meningococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2013;62(RR-2):1-28.
- Costa I, Pajon R, Granoff DM. Human factor H (FH) impairs protective meningococcal anti-FHbp antibody responses and the antibodies enhance FH binding. *MBio.* 2014;5:e0625-14.
- Delkany I, Rappuoli R, Seib KL. Vaccines, reverse vaccinology and bacterial pathogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013;3(5):a012476.
- Estadísticas de la vigilancia en Salud Pública. *Neisseria meningitidis* (aislamientos invasores). Instituto Nacional de Salud Web site. Disponível em: [http://www.ins.gov.co/pdf\\_investiga/Microbiologia\\_nm\\_07\\_jun.pdf](http://www.ins.gov.co/pdf_investiga/Microbiologia_nm_07_jun.pdf). Updated June 30, 2007 [Acessado em: 13 jul 2009].
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Annual Epidemiological Report 2012. Reporting on 2010 surveillance data and 2011 epidemic intelligence Dara. Stockholm, Sweden: ECDC, 2013.
- Lemos AP, Brandão AP, Gorla MC, Paiva MV, Simonsen V, Melles CE. Phenotypic characterization of *Neisseria meningitidis* strains isolated from invasive disease in Brazil from 1990-2001. *J Med Microbiol.* 2006;55:751-7.
- Lemos AP, Gorla MC, Brandileone MC, et al. MATS based coverage prediction for the 4CMenB vaccine on *Neisseria meningitidis* B (MenB) Brazilian invasive strains. 18th International Pathogenic *Neisseria* Conference (IPNC) Meeting; Sep 9-14,2012; Wuzburg, Germany. Poster P272.
- MacNeil JR, Rubin L, Folaranmi T, Ortega-Sanchez IR, Patel M, Martin SW. Use of Serogroup B Meningococcal Vaccines in Adolescents and Young Adults: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization practices, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015.64;41:1171-6.
- Novartis Biociências. Bula da Vacina Adsorvida Meningocócica B (recombinante) da Novartis, aprovada pela Anvisa em 05/01/2015, sob o número de registro no MS 1.0068.1118. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=463492015&pIdAnexo=2406215](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=463492015&pIdAnexo=2406215) [Acessado em out 2015].

- Organización Panamericana de la Salud. Informe Regional de SIREVA II, 2012. Datos por país y por grupos de edad sobre las características de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*, en procesos invasores. Washington, DC: Opas, 2013.
- Perret KP, McVernon J, Richmond PC, Marshall H, Nissen M, August A, et al. Immune responses to a recombinant, four component meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) in adolescents: a phase III, randomized, multicentre, lot-to-lot consistency study. *Vaccine*. 2015;33:5217-24.
- Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM. Meningococcal disease. *N Engl J Med*. 2011;344:1378-88.
- Safadi MA, Berezin E, Oselka G. A critical appraisal of the recommendations for the use of meningococcal conjugate vaccines. *J Pediatr (Rio J)*. 2012;88(3):195-202.
- Sáfadi MA, Cintra AO. Epidemiology of meningococcal disease in Latin America: current situation and opportunities for prevention. *Neurol Res*. 2010;32(3):263-71.
- Safadi MA, McIntosh ED. Epidemiology and prevention of meningococcal disease: a critical appraisal of vaccines policies. *Expert Ver Vaccines*. 2011;10(12):1717-30.
- Santolaya ME, O’Ryan M, Valenzuela MT, Prado V, Vergara RF, Muñoz A, et al. Persistence of antibodies in adolescents 18-24 months after immunization with one, two or three doses of 4CMenB meningococcal serogroup B vaccine. *Hum Vaccin Immunother*. 2013;9:2304-10.
- Serruto D, Bottomley M, Ram S, Giliani M, Rappuoli R. The new multicomponent vaccine against meningococcal serogroup B, 4CMenB: immunological, functional and structural characterization of the antigens. *Vaccine*. 2012;30S:B87-B97.
- Snape MD, Dawson T, Oster P, Evans A, John TM, Ohene-Kena B, et al. Immunogenicity of two investigational serogroup B meningococcal vaccines in the first year of the life: a randomized comparative Trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:e71-e79.

Sociedade Brasileira de Imunizações [SBIm]. Calendário SBIm de Vacinação do Adolescente. Disponível em: [http://www.sbim.org.br/wp-content/uploads/2013/06/adolescente\\_calendarios-sbim\\_2013-2014\\_130610.pdf](http://www.sbim.org.br/wp-content/uploads/2013/06/adolescente_calendarios-sbim_2013-2014_130610.pdf) [Acessado em: 4 out 2015].

Sociedade Brasileira de Imunizações [SBIm]. Calendário SBIm de Vacinação da Criança. Disponível em: [http://www.sbim.org.br/wp-content/uploads/2013/06/crianca\\_calendarios-sbim\\_2013-2014\\_130621.pdf](http://www.sbim.org.br/wp-content/uploads/2013/06/crianca_calendarios-sbim_2013-2014_130621.pdf) [Acessado em: 4 out 2015].

Sociedade Brasileira de Imunizações [SBIm]. Guia de Vacinação SBIm – Pacientes Especiais. Disponível em: <http://www.sbim.org.br/wp-content/uploads/2013/07/calend-vac-pacientes-especiais-2015-2016-150915-bx.pdf> [Acessado em 4 out 2015].



## Esquema de vacinação pneumocócica na infância: existem diferenças entre os esquemas 3+1, 2+1 ou 3+0?

Gabriel Wolf Oselka

Em 2016, o atual esquema do calendário do Programa Nacional de Imunizações (PNI) para prevenção de doença pneumocócica, de três doses da vacina pneumococo conjugada 10V (PC10V) no primeiro ano de vida e uma dose de reforço no segundo (esquema 3+1) será modificado: duas doses no primeiro ano (aos 2 e 4 meses de idade) e um reforço após um ano de idade (esquema 2+1).

Esquema semelhante já é empregado nos programas rotineiros de imunização de muitos países. Em 2012, 35, 23 e 30 países adotavam esquemas 2+1, 3+1 e 3+0 (três doses no primeiro ano, sem



reforço), respectivamente. Também em 2012, a Organização Mundial da Saúde recomendou, para as vacinas pneumococo conjugadas (10V e 13V): “Três doses primárias (esquema 3+0) ou, como alternativa, duas doses primárias e um reforço (esquema 2+1)”.

Para os grupos considerados de risco para doença pneumocócica, o PNI continua recomendando o esquema 3+1.

Quais são os dados que justificam a mudança no esquema?

Quanto à imunogenicidade, os estudos mostram melhor resposta após três doses da série primária (principalmente se medida aos 7 meses); as diferenças com o esquema de duas doses são principalmente para os sorotipos 6B e 3F e muito pequenas para os outros. Essas diferenças praticamente desaparecem com 1 ano de idade, antes ainda da dose de reforço. Após o reforço, diferença significativa persiste apenas para o sorotipo 6B. É importante salientar que os níveis de anticorpos após terceira dose são mais elevados com o esquema 2+1, em comparação com o 3+0.

Em relação ao estado de portador, as pequenas diferenças entre os que recebem duas ou três doses na série primária desaparecem após a dose de reforço.

Os estudos de eficácia e efetividade têm mostrado que os três esquemas são adequados. Para prevenção de doença invasiva (DI) por tipos vacinais (TV), a eficácia dos três esquemas varia de 85% a 100%. Já na prevenção de pneumonia em geral (diagnóstico clínico ou radiológico, sem comprovação de etiologia), a efetividade varia de 20% a 30%. Assim, por exemplo, em estudo controlado que avaliou a vacina 10V em países da América Latina (esquema 3+1, com seguimento de 24 meses), a eficácia na prevenção de provável pneumonia bacteriana com ou sem consolidação (RX) foi de 25% e 22%, respectivamente.

O único estudo publicado que comparou diretamente os esquemas 2+1 e 3+1, com a vacina 10V, envolveu 30.527 crianças da Finlândia; a efetividade na proteção contra DI por TV foi de 92% (um caso) e 100% (nenhum caso), respectivamente. Depois disso, o esquema 2+1 foi introduzido no programa nacional deste país (2010), para lactentes, sem vacinação de outros grupos etários (sem *catch-up*).

A efetividade de esquemas reduzidos já foi demonstrada: em Quebec (Canadá), a introdução do esquema 2+1, inicialmente com a vacina 7V e depois com a 10V, levou à queda na incidência de DI pneumocócica em menores de 5 anos, de 67/100.000 habitantes para 24/100.000 habitantes em poucos anos, com total eliminação da circulação dos sorotipos vacinais (e pequeno aumento dos sorotipos 19A e 7F).

No Reino Unido, a adoção do esquema 2+1, de início com a vacina 7V e depois com a 13V, levou à acentuada redução na incidência de doença pneumocócica.

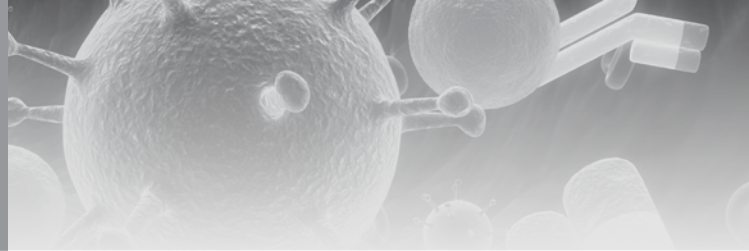
Um aspecto ainda pouco avaliado com os esquemas reduzidos é a duração da proteção. Um estudo na África do Sul (com uma vacina experimental 9V) mostrou que a proteção conferida pelo esquema 3+0 contra DI por TV manteve-se praticamente inalterada após 6,2 anos de seguimento (78%) em comparação com 2,3 anos (83%) em crianças sem infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Nas crianças com HIV, porém, a eficácia caiu de 65% para 39% nos períodos citados.

Com qualquer dos esquemas (3+1, 2+1 ou 3+0) manter altas coberturas é fundamental para garantir que a excelente proteção coletiva (*herd immunity*), muito evidente com o uso das vacinas conjugadas pneumocócicas, seja alcançada na plenitude. A diminuição da circulação dos sorotipos vacinais levará –

como já está ocorrendo no Brasil e foi comprovada em outros países – à diminuição progressiva e importante do número de casos de doença pneumocócica também nos grupos etários não contemplados com a vacina.

## Referências bibliográficas

- De Wals P, Lefebvre B, Markovski F, Deceuninck G, Defay F, Douville-Fradet M, Landry M. Impact of 2+1 pneumococcal conjugate vaccine program in the province of Quebec, Canada. *Vaccine*. 2014;32:1501-6.
- Loo JD, Conklin L, Fleming-Dutra KE, Knoll MD, Park DE, Kirk J, et al. Systematic review of the effect of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules on prevention of pneumonia. *Ped Infect Dis J*. 2014;33(S2):140-51.
- Palmu AA, Jokinen J, Borys D, Nieminen H, Ruokokoski E, Siira L, et al. Effectiveness of the ten- valent pneumococcal Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD–CV10) against invasive pneumococcal disease: a cluster randomised trial. *Lancet*. 2013;381:214-22.
- Whitney CG, Goldblatt D, O'Brien KL. Dosing schedules for pneumococcal conjugate vaccines. Consideration for policy makers. *Ped Infect Dis J*. 2014;33(S2):172-81.
- World Health Organization (WHO). Pneumococcal Vaccines. WHO position paper. *Weekly Epidem Rec*. 2012;87:129-44.



## Reforço de dTpa no adolescente: qual é a melhor idade?

Isabella Ballalai

### Situação da coqueluche no Brasil e no mundo

A introdução de vacinas contendo o componente *pertussis* (DTP de células inteiras ou acelulares e combinações) nos programas de vacinação para crianças em todo o mundo resultou na redução substancial da incidência da doença. No entanto, apesar de sustentados altos níveis de cobertura com essas vacinas, se está assistindo o ressurgimento da coqueluche, com aumento das taxas relatadas entre adolescentes e adultos, em diferentes partes do mundo, particularmente na última década.

Em todos esses lugares, uma observação comum: as maiores taxas de incidência foram observadas em lactentes, principalmente naqueles com menos de três meses de idade, faixa etária na

qual as taxas de hospitalizações, complicações e óbitos também foram significativamente maiores. Em geral, mais de 90% de todas as mortes associadas à coqueluche ocorreram em crianças muito jovens, antes que completassem a série básica de imunização (três doses a partir dos 2 meses de idade), na maioria dos países.

No Brasil, desde a década de 1990, houve importante redução na incidência de casos da doença na medida em que se ampliaram as coberturas para vacinas com componente *pertussis*. No entanto, a partir de meados de 2011, observou-se súbito aumento no número de casos da doença no país, cuja incidência quadruplicou em relação ao ano anterior (2010), atingindo a taxa de 2,8/100.000 habitantes, em 2013.

Segundo os registros do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), no período de 2007 a 2013, foram confirmados 17.532 casos de coqueluche no país, dos quais 11.316 (64,5%) ocorreram em menores de 1 ano de idade. Na faixa etária até 3 meses de vida, concentram-se 71% dos casos (8.032). Em relação à mortalidade por coqueluche no mesmo período (2007 a 2013), dos 301 óbitos, 295 (98%) ocorreram em menores de 1 ano de idade, 270 (89%) em idade inferior a 3 meses. Ao analisar a letalidade média no período de 2007 a 2013, em menores de 1 ano, as taxas são maiores em crianças com menos de 3 meses de vida, especialmente naquelas com menos de 1 mês (5%), o que sugere transmissão recente e ativa da coqueluche nesta faixa etária, confirmando, desta forma, que os lactentes jovens são os mais afetados pelo pior desfecho da coqueluche, o óbito.

Cherry considera que existam duas epidemiologias relevantes: a dos casos de coqueluche e a da infecção pela *Bordetella pertussis*. A primeira depende do programa de vigilância em cada localidade;

quanto melhor for, maior será a incidência relatada. A segunda depende de estudos de prevalência da infecção. Nos Estados Unidos, estudos demonstraram que 13% a 20% dos quadros de tosse prolongada em adolescentes e adultos eram imputáveis à infecção pela *B. pertussis*. Já estudo que analisou títulos de anticorpos contra a toxina *pertussis* nos Estados Unidos demonstrou taxas de infecção entre 1% e 6%.

Estudo conduzido por Analiria Pimentel, em Recife, com o objetivo de identificar a prevalência e avaliar a frequência da reação em cadeia de polimerase (PCR) e cultura positiva entre adolescentes e adultos com tosse por mais de 14 e menos de 30 dias, a coqueluche foi confirmada em dez casos dos 192 suspeitos da doença com prevalência de 5,21% IC (2,03 a 8,38). Apenas dez dos 192 casos suspeitos informaram o estado vacinal. Esses indivíduos tinham entre dez e 19 anos de idade e informaram ter realizado esquema completo de vacina com componente *pertussis*. Entre esses indivíduos, um teve o diagnóstico confirmado por cultura e PCR e o outro por PCR somente.

## Motivos para o ressurgimento da doença

As razões para o ressurgimento da coqueluche ainda não estão bem estabelecidas. Algumas hipóteses foram levantadas, incluindo o uso de melhores técnicas diagnósticas (particularmente a disponibilidade rotineira de PCR); maior sensibilização entre os trabalhadores da saúde; alterações genéticas de cepas da *Bordetella pertussis* e rápida perda da imunidade com vacinas tríplices bacterianas acelulares e combinações.

Mas, como bem coloca Marco Aurélio Sáfy, em seu editorial para a *Expert Reviews Vaccines*: “É intrigante, no entanto,

que o ressurgimento da coqueluche também tem sido relatado em lugares como a América do Sul, com limitada disponibilidade generalizada das ferramentas de diagnóstico mais sensíveis e em que as vacinas *pertussis* de células inteiras continuam a ser rotineiramente utilizadas”.

Artigo recente de Torres *et al.* demonstrou que a incidência de coqueluche no Estado do Paraná aumentou acentuadamente de 0,15 a 0,76 por 100 mil habitantes entre 2007-2010 para 1,7 a 4,28 por 100 mil habitantes entre 2011-2013. Os pacientes com menos de 1 ano de idade foram os mais afetados (67,5%). Além disso, 59 crianças (5%) desenvolveram coqueluche mesmo depois de receberem três doses e dois reforços de vacina contendo o componente *pertussis* de células inteiras. Nesse estudo, que tinha entre os objetivos o de fazer a caracterização genotípica de isolados de *Bordetella pertussis* que circulam no Estado do Paraná, os autores concluem, após identificadas as cepas circulantes entre janeiro de 2007 e dezembro de 2013, que devem ser estimuladas novas pesquisas com o objetivo de desenvolver vacinas *pertussis* com maior capacidade de proteção contra os clones atuais.

Mooi *et al.*, em editorial para o *Jornal de Pediatria* (RJ), afirmam que, à luz dos conhecimentos atuais, a principal suposição para o aumento de casos de coqueluche baseia-se em dois principais fatores: a diminuição da imunidade induzida pelas vacinas e a adaptação da *Bordetella pertussis* por mutações do DNA. Os autores consideram que os dois fatores não são independentes, já que a adaptação do patógeno reduz o período de efetividade das vacinas, aumentando assim, a velocidade com que a imunidade protetora diminui.

## Resultados com as vacinas com componente *pertussis*

Recentemente, em agosto de 2015, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recapitulou e sintetizou os principais resultados da utilização das vacinas *pertussis* acelulares e de células inteiras nos diferentes programas nacionais de imunização.

De acordo com esse documento, ao longo dos anos, percebem-se modificações moderadas da sequência genotípica da pertactina e da PTX bacterianas. No entanto, os temores de que a eficácia das vacinas pudessem progressivamente se perder diante de novo derivado antigênico e de seleção contínua de novas clones menos sensíveis às vacinas ainda não se concretizou.

Exame sistemático dos dados de 49 estudos randomizados e de três estudos de coortes sobre a efetividade das vacinas contendo componente *pertussis* apontaram que a eficácia das vacinas de células inteiras contra a coqueluche (de acordo com definição da doença pela OMS) foi de 78% nas crianças, mas, apresentou variações importantes entre as diferentes vacinas. A eficácia da vacina *pertussis* de células inteiras isolada foi de 61% a 85%, enquanto aquela das vacinas combinadas a DTPw foi de 46% a 92%.

Um estudo randomizado duplo-cego realizado no Senegal mostrou eficácia de 55% para o esquema de três doses da vacina de células inteiras (para doença definida como 21 dias ou mais de tosse com confirmação por cultura, sorologia ou contato com pessoa com diagnóstico de coqueluche confirmado por cultura), contra 96% para os casos segundo definição da OMS (21 dias ou mais de “quintas” de tosse, além dos outros critérios de confirmação diagnóstica).



Dados da vigilância na Polônia indicam diminuição da eficácia da vacina de células inteiras ao longo dos anos, no período de 1996 a 2001, tendo passado de 97% para 73% nas crianças com idade entre 2 e 5 anos e de 84% para 69% para aquelas com 6 a 9 anos. Estudo desenvolvido no Reino Unido também demonstrou queda progressiva da eficácia da vacina de células inteiras, passando de 100% no primeiro ano para 84% no quarto ano, 52% no quinto ano e 46% no sétimo ano após a vacinação.

Em relação às vacinas acelulares, o documento da OMS afirma não terem sido observadas diferenças entre eficácia de vacinas com três ou cinco componentes *pertussis*.

Um estudo em grande escala realizado na Itália, seis anos após a série da primovacinação com três doses (aos 2, 4 e 6 meses de idade) de duas vacinas acelulares, demonstrou eficácia de 76% a 85%, que dependeu da definição de coqueluche adotada. Na Suécia, com o esquema de duas doses de vacina acelular no primeiro ano de vida e reforço aos 12 meses, obteve-se proteção contra a doença por aproximadamente 5 anos.

A OMS, em seu documento, concluiu que a eficácia das vacinas acelulares e de células inteiras varia em função da definição de caso adotada e que, de maneira geral, as melhores vacinas acelulares podem ser mais eficazes do que as piores vacinas de células inteiras, mas, podem ser menos eficazes do que as melhores vacinas de células inteiras.

Além disso, dados, ainda que limitados, de uma revisão sistemática sugerem que a resposta imune em curto prazo (algumas semanas a alguns meses após a vacinação) se amplifica com o número de doses e parece maior com intervalos maiores entre as doses primárias. Estudos observacionais relatam níveis de anticorpos mais elevados seis a oito semanas após a terceira dose,

quando esta é administrada aproximadamente seis meses após a segunda dose, ou seja, após a administração de esquema primário de duas doses no primeiro ano de vida seguidas de um reforço aos 12 meses (esquema 2 + 1) em comparação com o esquema tradicional de três doses mais um reforço (3 + 1).

Tartof *et al.* avaliaram o risco da coqueluche ao longo do tempo em crianças de Minnesota e Oregon (EUA) que receberam cinco doses de vacinas tríplex bacterianas acelulares (DTPa). Essa avaliação reportou aumento constante do risco de *pertussis* nos anos após a conclusão da série de cinco doses de DTPa, como mostra a Tabela 1.

**Tabela 1.** Risco de *pertussis* em 2 a 6 anos depois da dose de DTaP, em crianças de Minnesota e Oregon (EUA), 2010

Ano	Minnesota RR (95% CI)	Oregon RR (95% CI)
1	Referência	Referência
2	1,9 (1,3-2,9)	1,3 (0,6-2,8)
3	2,6 (1,7-3,8)	1,5 (0,7-3,7)
4	3,2 (2,1-4,8)	1,7 (0,8-3,7)
5	6,1 (4,1-8,9)	2,6 (1,2-5,6)
6	8,9 (6-13)	4 (1,9-8,4)

RR = risco relativo.

Ashleigh *et al.*, em metanálise com o objetivo de avaliar e comparar a duração da imunidade protetora conferida por uma série de imunização com três ou cinco doses de vacina difteria-tétano-*pertussis* acelular (DTPa), encontraram diferenças significativas entre a probabilidade anual de coqueluche para aqueles

que receberam três ou cinco doses. Para cada ano adicional após a última dose de DTPa, as chances de coqueluche aumentaram em 1,33 vezes (IC 95%: 1,23-1,43). Os autores, assumindo a eficácia de 85% para a vacina, estimaram que 10% das crianças vacinadas com DTPa seriam imunes para coqueluche 8,5 anos após a última dose.

De acordo com a OMS, as evidências disponíveis apontam que vacinas *pertussis* acelulares ou de células inteiras têm eficácia inicial equivalente na prevenção da coqueluche no primeiro ano de vida. No entanto, a proteção conferida pelas vacinas acelulares se perde mais rapidamente, e possivelmente, com impacto mais limitado na redução da transmissão.

## Reforço de dTpa no adolescente: considerações

Adolescentes e adultos geralmente cursam com formas clínicas atípicas da doença, como tosse de evolução prolongada, persistente e não específica. A coqueluche é pouco lembrada como diagnóstico diferencial das doenças respiratórias nessas faixas etárias.

Recentemente, um estudo americano, em contraste aos resultados de estudos anteriores, demonstrou que as fontes mais comuns da infecção para lactentes jovens nos Estados Unidos eram irmãos (35,5%), seguidos de mães (20,6%) e pais (10%). No geral, a média de idade da fonte de infecção (FI) foi de 14 anos (intervalo: 0 a 74 anos) e a idade mediana dos irmãos foi de 8 anos.

A imunidade conferida pelas vacinas DTPw e DTPa para o componente *pertussis* decresce com o tempo. Diferentes estudos no mundo têm revelado que a proteção dessas vacinas diminui de seis a 12 anos após o esquema de vacinação.

Na metanálise desenvolvida por Ashleigh *et al.* foram encontradas provas de diminuição da imunidade para a vacina DTpa e estimada duração média de proteção com essa vacina de aproximadamente três anos, assumindo 85% de eficácia. Os autores concluem que com a aplicação de um reforço de DTpa entre 4 e 6 anos de idade, os resultados sugerem que muito poucas crianças ao longo de dez anos estariam protegidas contra coqueluche, sinalizando a necessidade de antecipar o reforço com dTpa para adolescentes.

## Estratégias para controle da doença em lactentes

A implementação de programas de vacinação de adolescentes com uma única dose da vacina tríplice bacteriana acelular do tipo adulto (dTpa) nos Estados Unidos resultou na diminuição das taxas de incidência da doença na faixa etária alvo da vacinação. No entanto, os efeitos indiretos esperados pela vacinação desse grupo não foram observados em outras faixas etárias, incluindo crianças.

Apesar de a clara demonstração na literatura de que crianças, adolescentes e adultos são fonte de infecção para o lactente, a estratégia de vacinar contactantes próximos de lactentes, incluindo os profissionais da saúde, com o objetivo de evitar a transmissão da doença para este grupo vulnerável, mostrou ter impacto limitado no cenário do mundo real. Isto se deve ao grande desafio de se atingir ampla cobertura vacinal entre todos os potenciais contatos do recém-nascido.

Já a vacinação de gestantes no terceiro trimestre de gestação, além de reduzir o risco de transmissão domiciliar (protegendo a mãe), permite a transferência de anticorpos maternos para o feto e a consequente proteção do lactente nos 2 a 3 primeiros meses de

vida, período em que a taxa de incidência da coqueluche é maior, assim como a de hospitalizações e óbitos pela doença.

Portanto, diante do fato de serem os lactentes os mais atingidos pela coqueluche, da efetividade da vacinação de gestantes e da atual impossibilidade de altas coberturas vacinais em todos contactantes, sem dúvidas, no momento, a melhor estratégia de saúde pública é a vacinação de gestantes.

Para a OMS, a vacinação de adolescentes contra a coqueluche deve ser recomendada levando-se em consideração a epidemiologia local para a doença nessa faixa etária e com objetivo principal de prevenir a doença nesse grupo.

Para a proteção do recém-nascido, além da indicação da vacina para as gestantes, o Programa Nacional de Imunizações (PNI) considera de fundamental importância a vacinação dos profissionais de saúde – médicos (anestesistas, ginecologistas, neonatologistas, obstetras e pediatras), enfermeiros e técnicos de enfermagem – que atuam em maternidades e unidades de internação neonatal (UTI/UCI convencional e UCI Canguru) atendendo recém-nascidos.

## Conclusões

Apesar das limitações, as vacinas atualmente disponíveis contra a coqueluche continuam a ter um impacto importante sobre o controle da doença. Devem ser priorizadas as estratégias de vacinação para evitar os casos mais graves, que ocorrem principalmente em lactentes jovens.

A vacinação de contactantes próximos a lactentes, do ponto de vista individual, é recomendada pela Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm) e Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP),

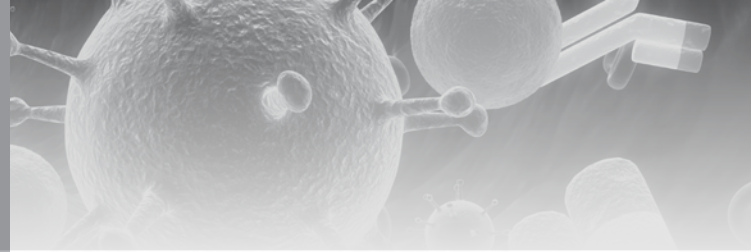
visto permitir proteção do lactente, apesar de não se mostrar uma estratégia efetiva em larga escala.

Diante do fato de que as vacinas acelulares protegem por cinco a oito anos, a antecipação do reforço com dTpa a partir dos 10 anos de idade deve ser considerada, principalmente para aqueles vacinados na infância com DTPa, e foi adotada nos calendários de vacinação da SBIm.

## Referências bibliográficas

- Brasil. Ministério da Saúde. Informe Técnico para Implantação da Vacina Adsorvida Difteria, Tétano e Coqueluche (Pertussis Acelular) Tipo adulto – dTpa. Brasília, Setembro 2014. Disponível em [http://www.crmpr.org.br/uploadAddress/info\\_dtpa\\_ministerio-saude-setembro-2014\[1614\].pdf](http://www.crmpr.org.br/uploadAddress/info_dtpa_ministerio-saude-setembro-2014[1614].pdf) [Acessado em: 27 out 2015].
- Bricks LF. Pertussis: new vaccination strategies to prevent an old disease. *J Health Biol Sci.* 2013;1(2):73-83.
- Cherry JD. Epidemic Pertussis in 2012 — The resurgence of a vaccine preventable disease. *N Engl J Med.* 2012;367:785-7.
- McGirr A, Fisman DN. Duration of pertussis immunity after DTaP Immunization: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2015;135(2):331-43.
- Mooi FR, Zeddeman A, van Gent M. The pertussis problem: classical epidemiology and strain characterization should go hand in hand. *J Pediatr (Rio J).* 2015;91:315-7.
- Pimentel AM. Prevalência da coqueluche e avaliação da reação em cadeia de polimerase em tempo real para seu diagnóstico em adolescentes e adultos com tosse prolongada assistidos em unidades de saúde da rede pública da cidade do Recife. [Tese] Medicina Tropical. Universidade Federal de Pernambuco. Recife, 2012.
- Sáfadi MA. Control of pertussis in infants: time has finally come? *Expert Rev Vaccines.* 2015;14(6):781-3.

- Skoff TH, Kenyon C, Cocoros N, Liko J, Miller L, Kudish K, et al. Sources of Infant Pertussis Infection in the United States. *Pediatrics*. 2015;136(4):635-41.
- Tartof SY, Lewis M, Kenyon C, White K, Osborn A, Liko J, et al. Waning immunity to pertussis following 5 doses of DTaP. *Pediatrics*. 2013;131(4):e1047-52.
- Torres RS, Santos TZ, Torres RA, Pereira VV, Fávero LA, Filho OR, et al. Resurgence of pertussis at the age of vaccination: clinical, epidemiological, and molecular aspects. *J Pediatr (Rio J)*. 2015;91(4):333-8.
- World Health Organization. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Fifty-sixth report. WHO Technical Report Series, No. 941. See Annex 6, Recommendations for whole cell pertussis vaccine. Geneva: WHO, 2007. pp.301-33.
- World Health Organization. WHO Surveillance and burden: pertussis. Disponível em: [http://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/burden/vpd/surveillance\\_type/passive/pertussis/en/](http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type/passive/pertussis/en/) [Acessado em: 27 out 2015].



## Vacina herpes-zóster: qual é o melhor momento para vacinar?

Rosana Richtmann

Independentemente do “melhor momento”, a indicação da vacina herpes-zóster (HZ) apresenta os seguintes objetivos:

- Prevenção do HZ;
- Prevenção da neuralgia pós-herpética (NPH) e demais complicações;
- Prevenção da dor aguda e crônica associada ao HZ.

Assim, de forma didática, a indicação da vacina HZ é dividida em três categorias:

- Clássica (> 60 anos);
- Desejável (> 70 anos);
- Discutível (> 50 anos).



## Clássica

Pacientes com as seguintes características:

- $\geq 60$  anos, independentemente de história prévia de varicela (quase 100% já teve varicela);
- Sem antecedentes de HZ;
- Sem doença imunossupressora.

Qual é o racional desta indicação para pessoas com idade  $\geq 60$  anos?

- Eficácia e efetividade já documentadas;
- Segurança documentada;
- Imunogenicidade documentada;
- População de maior risco de HZ e complicações;
- Indicação mais frequente em vários calendários pelo mundo.

Alguns exemplos de calendários internacionais de vacinação de HZ:

- Estados Unidos – Advisory Committee on Immunization Practices – Centers for Disease Control and Prevention (EUA-ACIP-CDC): adultos 60 anos de idade, podendo ser usada a partir dos 50 anos de idade, a critério médico;
- Reino Unido – Comitê Adjunto de Vacinas e Imunização: adultos de 70 e 79 anos de idade;
- Canadá – Comitê Consultivo Nacional de Imunizações: adultos  $\geq 60$  anos de idade, podendo ser usada  $\geq 50$  anos de idade;
- Austrália – Grupo Australiano de Aconselhamento Técnico em Imunizações: adultos  $\geq 60$  anos de idade;

- Brasil: Calendário da Sociedade Brasileira e Imunizações (SBIIm) do Idoso ( $\geq 60$  anos), rotina, dose única. Pode ser usada  $> 50$  anos, a critério médico.

Em relação aos estudos sobre eficácia da vacina, segue o estudo clássico que permitiu o licenciamento da vacina em vários países, pelas agências regulatórias.

- Desenho do estudo:
  - Estudo randômico, multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo;
  - A distribuição randômica estratificada por idade 60 a 69 anos,  $\geq 70$  anos;
  - 38.546 adultos  $\geq 60$  anos com antecedente de varicela e que nunca tiveram HZ.
- Objetivo do estudo:
  - Redução da incidência de HZ;
  - Redução da incidência de neuralgia pós-herpética;
  - Redução do impacto da doença por HZ.
- Subestudos:
  - Subestudo de Monitoramento de Eventos Adversos;
  - Subestudo de Imunidade Celular.

Neste estudo, os principais resultados foram eficácia protetora da vacina HZ de 51% (IC de 95%: [44% a 58%]) em relação ao placebo e em relação à prevenção da neuralgia pós-herpética – a eficácia protetora da vacina foi de 67% (IC de 95%: [48% a 79%]) para a população com idade acima de 60 anos.

A vacina HZ (atenuada) reduziu à incidência de HZ em 64% (IC de 95%: [56% a 71%]) em indivíduos com 60 a 69 anos e em 38% (IC de 95%: [25% a 48%]) em indivíduos com  $\geq 70$  anos.

No estudo de prevenção do HZ, os casos suspeitos foram acompanhados prospectivamente para ser verificado o desenvolvimento de complicações relacionadas à doença. A neuralgia pós-herpética foi definida como dor associada ao HZ (pontuada como  $\geq 3$  em escala de 10 pontos) com ocorrência ou persistência por no mínimo 90 dias após o início da erupção cutânea.

A eficácia protetora da vacina HZ (atenuada) contra NPH foi de 67% (IC de 95%: [48% a 79%]) e a redução da incidência de NPH foi semelhante nos dois grupos etários (60 a 69 e  $\geq 70$  anos). Além disso, a eficácia da vacina HZ (atenuada) não alterou significativamente quando se definiu a NPH em outros períodos de duração da dor (30, 60, 120 ou 182 dias). Assim, apesar da eficácia da vacina para a prevenção do HZ nos indivíduos  $\geq 70$  anos ser baixa, a eficácia para prevenção de NPH foi bastante satisfatória, o que é importantíssimo para esta faixa etária.

Em relação à segurança, a vacina se mostrou muito segura em todas as idades estudadas.

Ainda sobre a indicação clássica para pessoas  $> 60$  anos, com os dados de efetividade na vida real com recente publicação, analisando coorte de mais de 760 mil indivíduos, a efetividade da vacina foi muito semelhante ao estudo relatado.

## Indicação desejável (pessoas $> 70$ anos)

Sabendo-se que a incidência e o nível de gravidade do HZ aumentam com a idade, esta seria a melhor indicação. Dos estimados um milhão de casos ao ano, aproximadamente 70% ocorrem em adultos  $\geq 50$  anos de idade. Aos 85 anos de idade, aproximadamente 50% dos indivíduos terão HZ. O CDC estima que uma em cada três pessoas desenvolverão HZ durante a vida.

Além disso, o risco de HZ é maior nesta faixa etária devido à frequência de comorbidades.

O que é preciso discutir é a proteção nesta idade e a duração de proteção vacinal para a população com mais de 70 anos, pois estudos já demonstram que o tempo de proteção é mais curto quanto maior for a idade cronológica do indivíduo devido ao fenômeno da imunossenescência.

## Indicação “discutível” (> 50 anos)

Racional para vacinar esta faixa etária:

- Elevada expectativa de vida;
- Melhor resposta imune;
- Melhor eficácia para doença HZ (70%).

Pontos para reflexão:

- Custo-benefício (< incidência da doença);
- Não há dados sobre prevenção de NPH e sobre o tempo de proteção de longo prazo com a vacina.

Em teoria, a melhor eficácia para NPH, maior tempo de proteção por vacinação, e incidência de HZ em idades mais jovens.

Assim, conforme recente publicação do ACIP sobre melhor idade para imunização contra o HZ deve embasar a decisão levando em conta a incidência da doença, custo-efetividade e duração de proteção conferida pela vacina. A conclusão dos autores foi a seguinte:

- Aos 50 anos = não recomendada de rotina nos Estados Unidos;
- Elevado custo;

- Falta de proteção quando chegar aos 60 anos (estimaram dez anos de proteção);
- Baixo risco de HZ e complicações.

Assim, o ACIP recomenda de rotina a vacina para indivíduos com idade > 60 anos, e fica a critério médico a vacinação entre 50 e 59 anos. Registra-se que a vacina Zostavax está licenciada pelo FDA nos Estados Unidos a partir de 50 anos. A opinião pessoal da autora é que ainda há muitas dúvidas a serem esclarecidas com o passar do tempo e novos estudos, mas algumas reflexões e lições já foram aprendidas:

- Discutir/apresentar sempre ao paciente as vacinas disponíveis (a vacina HZ está licenciada no Brasil pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Anvisa] a partir dos 50 anos);
- Discutir vantagens e desvantagens;
- Lembrar-se de que a incidência de HZ está cada vez mais precoce;
- Recordar que não se conhece o tempo de proteção da vacina nas diversas idades;
- Lembrar-se de que, se necessário, pode-se eventualmente pensar em reforço ou novas vacinas.

## Conclusão

A vacina HZ é uma inovação no calendário do adulto e idoso, prevenindo uma situação clínica limitadora da qualidade de vida dos pacientes, que hoje apresentam expectativa de vida mais longa e saudável. Além da vacina HZ, é preciso lembrar das demais vacinas que fazem parte do calendário do adulto/

idoso, como a vacina pneumocócica, a vacina influenza, a tríplice bacteriana tipo adulto (tétano, difteria e coqueluche), entre outras.

Hoje, o paciente “maduro” necessita de orientação quanto à prevenção para uma vida saudável, tanto relacionada aos hábitos, quanto à imunoprevenção por meio das vacinas. Cabe aos profissionais de saúde informá-lo de forma clara sobre quais são as vacinas disponíveis e seus respectivos benefícios.

## Referências bibliográficas

- Arvin A. Aging, immunity, and the varicella-zoster virus. *N Engl J Med.* 2005;352(22):2266-7.
- Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF; Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2008;57(RR-5):1-30.
- Insinga RP, Itzler RF, Pellissier JM, Saddier P, Nikas AA. The incidence of herpes zoster in a United States administrative database. *J Gen Intern Med.* 2005;20(8):748-53.
- Langan SM, Minassian C, Smeeth L, Thomas SL. Risk of stroke following herpes zoster: a self-controlled case-series study. *Clin Infect Dis.* 2014;58(11):1497-503.
- Langan SM, Smeeth L, Margolis DJ, Thomas SL. Herpes Zoster Vaccine Effectiveness against Incident Herpes Zoster and Post-herpetic Neuralgia in an Older US Population: A Cohort Study. *PLOS Medicine.* 2013;10(4):e1001420
- National Advisory Committee on Immunization (NACI). *Can Commun Dis Rep.* 2004;30:1-26.
- Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, et al. Shingles Prevention Study Group. A vaccine to prevent herpes

- zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med.* 2005;352(22):2271-84.
- Oxman MN. Clinical manifestations of herpes zoster. In: Arvin AM, Gershon AA, editors. *Varicella-Zoster Virus: Virology and Clinical Management.* Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2000. pp.246-75.
- Pappagallo M, Haldey EJ. Pharmacological management of postherpetic neuralgia. *CNS Drugs.* 2003;17(11):771-80.
- Reis AD, Pannuti CS, de Souza VA. Prevalence of varicella-zoster virus antibodies in young adults from different Brazilian climatic regions. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2003;36(3):317-20.
- Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al.; Infectious Diseases Society of America. 2013 IDSA Clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis.* 2014;58(3):309-18.
- Schmader K. Herpes zoster in older adults. *Clin Infect Dis.* 2001;15;32(10):1481-6.
- Schmader KE, Levin MJ, Gnann JW Jr, McNeil SA, Vesikari T, Betts RF, et al. Efficacy, safety, and tolerability of herpes zoster vaccine in persons aged 50-59 years. *Clin Infect Dis.* 2012;54(7):922-8.
- Schmader KE, Oxman MN. In: Goldsmith LA, et al, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* 8th ed. McGraw-Hill; 2012:1-43. Disponível em: [accessmedicine.com/content.aspx?aid56088542](http://accessmedicine.com/content.aspx?aid56088542) [Acessado em 5 Set 2012].
- Simberkoff MS, Arbeit RD, Johnson GR, Oxman MN, Boardman KD, Williams HM, et al.; Shingles Prevention Study Group. Safety of herpes zoster vaccine in the shingles prevention study: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2010;152(9):545-54.
- Yawn BP, Wollan PC, Kurland MJ, St Sauver JL, Saddier P. Herpes zoster recurrences more frequent than previously reported. *Mayo Clin Proc.* 2011;86(2):88-93.

Yawn BP, Saddier P, Wollan PC, St Sauver JL, Kurland MJ, Sy LS. A population-based study of the incidence and complication rates of herpes zoster before zoster vaccine introduction. *Mayo Clin Proc.* 2007;82(11):1341-9.

Yu AL, Costa JM, Amaku M, Pannuti CS, Souza VA, Zanetta DM, et al. Three year seroepidemiological study of varicella-zoster virus in São Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2000;42(3):125-8.



