



# CONTROVÉRSIAS em imunizações 2013

Guido Levi  
Heloisa Ihle Garcia Giamberardino  
Renato Kfourir





# CONTROVÉRSIAS em imunizações 2013

Guido Levi  
Heloisa Ihle Garcia Giamberardino  
Renato Kfourir



## Controvérsias em Imunizações – 2013

Copyright© 2014 Guido Levi, Heloisa Ihle Garcia Giamberardino,  
Renato Kfourir (Editores)

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra,  
por qualquer meio ou sistema, sem prévio consentimento do editor.

Todos os direitos desta edição estão reservados a  
Segmento Farma Editores Ltda.

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

LEVI, Guido

L664c

Controvérsias em imunizações : 2013 / Guido Levi,  
Heloisa Ihle Garcia Giamberardino, Renato Kfourir. – São Paulo:  
Segmento Farma, 2014.

120 pp.

ISBN 978-85-7900-078-2

1. Imunização. 2. Vacinação – Brasil. 3. Política de saúde –  
Brasil. I. Giamberardino, Heloisa Ihle Garcia. II. Kfourir, Renato.  
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  
2014

O conteúdo desta obra é de inteira responsabilidade de seu(s) autor(es).

Produzido por Segmento Farma Editores Ltda., sob encomenda de Wyeth, em março de 2014.

**MATERIAL DE DISTRIBUIÇÃO EXCLUSIVA À CLASSE MÉDICA.**

 Segmento Farma  
editores

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 Renata Del Nero  
**Produtor gráfico:** Fabio Rangel • **Cód. da publicação:** 15963.03.2014

# CONTROVÉRSIAS em imunizações 2013

Guido Levi  
Heloisa Ihle Garcia Giamberardino  
Renato Kfour








**PROMOTORA**





# Introdução

Coube a Curitiba, por meio de nossa Regional Paraná, receber neste ano, a 10ª edição do já consagrado Encontro SBIIm de Controvérsias em Imunizações.

Com as constantes novidades na área e as múltiplas aplicações dos imunobiológicos, discutir temas ainda não consensuais tornou-se uma necessidade.

Debater as melhores e mais seguras maneiras de utilizar a “ferramenta” vacina em benefício da saúde individual e coletiva é nossa principal missão, e o “Controvérsias”, como é carinhosamente chamado, é a expressão desta nossa vocação.

Importante sempre destacar o cuidado com que nossos especialistas estudam e preparam suas apresentações, e posteriormente redigem seus capítulos, prestando inestimável colaboração na atualização do profissional que lida com imunizações.


É com muito orgulho e satisfação que chegamos à 10ª edição do Evento, e mais uma vez publicamos um apanhado rico e de extrema utilidade.

Boa leitura!

**Renato de Ávila Kfourri**  
*Presidente da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm)*







# Sumário

- 1 Vacinação do adulto contra poliomielite: há indicação?  
Lily Yin Weckx
- 9 Eficácia e eventos adversos da vacina influenza: temos dados?  
Cristina Rodrigues da Cruz
- 19 Há necessidade de doses de reforço para a vacina febre amarela?  
Reinaldo de Menezes Martins  
Akira Homma
- 33 Compensação por eventos adversos vacinais: é chegada a hora?  
Guido Carlos Levi
- 37 A região glútea para a aplicação de vacinas  
Mirian Martho de Moura
- 51 Recusa de vacinas: causas e consequências  
Guido Carlos Levi

- 57    Prevenção de doença pneumocócica em adulto:  
qual esquema vacinal mais adequado?  
Rosana Richtmann
- 65    Vacina hepatite A: uma dose é suficiente?  
Eliane Mara Cesário Pereira Maluf
- 77    Varicela: uma ou duas doses?  
Isabella Ballalai
- 89    Esquemas reduzidos de vacinação  
para HPV são possíveis?  
Mônica Levi
- 97    Esquema ideal para a prevenção da  
doença meningocócica no Brasil  
Marco Aurélio P. Sáfy
- 105   Vacinação na gestante ainda é um tabu?  
Heloisa Ihle Garcia Giamberardino

# Vacinação do adulto contra poliomielite: há indicação?

Lily Yin Weckx

A epidemiologia da poliomielite no Brasil, antes da erradicação da transmissão autóctone de poliovírus, era de padrão infantil, com mais de 90% dos casos ocorrendo em crianças menores de 5 anos. Toda estratégia de imunização no país foi focada nesse grupo, tanto na rotina quanto nas campanhas de vacinação. Com isso, a doença foi eliminada e estamos há 24 anos sem casos de pólio.

Porque então cogitar vacinar o adulto contra poliomielite?

- Qual é a duração de imunidade conferida pelas vacinas OPV e IPV?
- Há necessidade de doses de reforço?
- Estão ocorrendo casos de pólio em adultos?
- Há perda da imunidade em adultos?

Tentaremos analisar estas questões.

## Duração da imunidade

### *OPV*

Como a vacina pólio oral induz os mesmos tipos de anticorpos que o vírus selvagem e a infecção causada pelo vírus selvagem leva à proteção por toda a vida, é razoável portanto, por analogia, supor que a imunidade conferida pela vacina oral seja também duradoura, por toda a vida. A melhor evidência da persistência da imunidade conferida pela vacina é a ausência de casos em adolescentes e adultos vacinados previamente com OPV.

### *IPV*

Os dados de persistência de imunidade após IPV são todos de esquemas que utilizaram dose de reforço no pré-escolar (5-6 anos). A dose de reforço dada nesta idade suscita resposta *booster* com altos títulos de anticorpos, provavelmente duradoura. Entretanto, não há consenso, alguns países da comunidade europeia utilizam doses de reforço na adolescência (Reino Unido) ou na idade adulta (França), combinada com tríplice acelular de adulto (IPV/dTpa).

## Surtos de poliomielite em adultos

Alguns surtos de pólio em adultos foram registrados nos últimos anos e merecem análise. Em 1996, após um período de mais de 10 anos sem casos de doença, um grande surto de pólio ocorreu na Albânia, com taxa de ataque de 10/100.000 habitantes em adultos entre 19 e 25 anos. A Albânia utilizava a OPV na rotina desde 1960, mas sofreu períodos de falta de

fornecimento de vacina e, durante a crise política, queda na cobertura vacinal e principalmente, quebra da cadeia de frio por falta de gelo e caixas térmicas para transporte. Os adultos acometidos neste surto, muito provavelmente, receberam vacinas com perda de potência, expostas à temperatura ambiente por períodos prolongados.

Mais recentemente, em 2010-2011, um surto de pólio ocorreu na República Democrática do Congo, que estava livre de pólio desde 2000. Dos 445 casos reportados, 331 ocorreram em adultos, predominantemente entre 15 e 29 anos. Esta coorte não estava imune, pois durante o período da guerra civil (1993-2003), a cobertura vacinal chegou a níveis de apenas 20%.

O exemplo destes dois surtos alerta que em países que passaram por períodos de conflitos, com comprometimento das atividades de vacinação, pode haver falha da imunidade em algumas faixas etárias, incluindo crianças maiores e adultos, que geralmente não são cobertas pelas campanhas de vacinação. Além disso, os dados indicam que estes surtos ocorreram por algum motivo específico e não por perda da imunidade para pólio na idade adulta.

## Estudos de soroprevalência

Com o surgimento dos surtos, há sempre o risco de exportação de casos, o que levou alguns países a realizarem estudos soroepidemiológicos para avaliar sua imunidade para a poliomielite. A Grécia, país vizinho da Albânia, teve na ocasião, cinco casos importados de pólio. A Grécia utiliza na rotina vacina pólio oral no esquema de 2, 4, 6, 18 meses e reforço entre

4 e 6 anos. Estudo soroepidemiológico mostrou prevalência alta de anticorpos protetores em todas as faixas etárias para P1 (91,1%) e P2 (92,1%) e menor para P3 (83,1%). Para P3 há uma falha entre 10 e 29 anos (75,5%), sugerindo necessidade de revacinação na adolescência.

Da mesma forma, análise epidemiológica da imunidade para poliovírus após período de 37 anos de uso exclusivo da OPV na Alemanha, mostrou manutenção ao longo dos anos da prevalência de anticorpos para P1 e P2, porém, queda para P3, de 78% em 1990-1992 para 68% em 1997, sendo mais acentuada na faixa etária entre 5 e 14 anos.

Também em Portugal, com esquema OPV de três doses e um *booster* aos 5-6 anos, estudo de soroprevalência de anticorpos para poliovírus, realizado em 2002, evidenciou presença de anticorpos protetores em todas as faixas etárias para P1 e P2 acima de 90%, enquanto para P3, a prevalência foi abaixo de 80% em adolescentes e adultos jovens.

Os estudos soroepidemiológicos em países que utilizaram a OPV mostram consistentemente a menor proteção para P3, especialmente em adolescentes e adultos jovens. Cabe cogitar a necessidade de uma dose de reforço na adolescência.

Resultados diferentes foram encontrados no Uruguai. Estudo de soroprevalência mostrou queda acentuada da prevalência de anticorpos para pólio com o avançar da idade, de 72% a 95% em crianças entre 7 e 23 meses para 20% e 59,5% aos 20 e 39 anos. Vale ressaltar que o Uruguai suprimiu o segundo reforço da OPV aos 5 anos de idade e desde 2001, utiliza esquema de três doses aos 2, 4, 6 meses e um reforço aos 12 meses. Nunca houve implementação de campanhas de vacinação contra pólio no país.

Em relação à vacina IPV, é interessante analisar os dados holandeses. Desde 1957 a Holanda faz uso exclusivo da vacina IPV aos 3, 4, 5 e 11 meses e reforços aos 4 e 9 anos, com alta cobertura vacinal na população geral, ao redor de 97%. Na Holanda, há um grupo religioso de ortodoxos que recusa a vacinação e, nas últimas décadas, três grandes surtos de pólio ocorreram, todos acometendo pessoas não vacinadas por motivos religiosos. Um estudo populacional determinando anticorpos neutralizantes para pólio foi realizado, tanto na população geral quanto na ortodoxa. Nas pessoas ortodoxas, a prevalência de anticorpos para os poliovírus tipos 1, 2 e 3 foi de, respectivamente, 65%, 59% e 68,7%. Na população geral, vacinada com IPV, a prevalência de anticorpos foi de 96,6%, 93,4% e 89,7% para P1, P2 e P3, respectivamente. A prevalência foi alta em todas as faixas etárias indicando persistência da proteção em pessoas com imunidade adquirida naturalmente ou por vacinação. Esses dados indicam que a proteção conferida por IPV é duradoura.

### *Brasil*

Estudos realizados na década de 1980 em gestantes revelam alta taxa de proteção contra pólio em adultos, em decorrência ainda da imunidade natural. Existem poucos estudos epidemiológicos sobre imunidade atual da população para poliomielite. O mais recente vem do grupo do Instituto Adolfo Lutz – São Paulo que detectou anticorpos neutralizantes para pólio em amostras de soro de pacientes com suspeita de infecção por enterovírus, entre 1999 a 2005. A prevalência de títulos protetores foi ao redor de 88% para P1 e P2 e menor para P3 (61,6%). Ao analisar por faixa etária, constatou-se queda da proteção para P3,



principalmente acima de 15 anos. Esse estudo tem a limitação de ter sido realizado em um único local, com amostras de soro preexistentes e não pode ser representativo para o país todo. Entretanto, mais uma vez fica demonstrado que, na vacina pólio oral, o componente P3 é o menos imunogênico, podendo deixar coorte de suscetíveis.

## Considerações finais

Os estudos de soroprevalência mostram que de um modo geral há persistência de anticorpos para pólio após a vacinação, sendo menos consistente para componente P3 da vacina OPV. Neste momento de transição da vacina oral para inativada, não se deve cogitar administrar mais uma dose de OPV na adolescência.

- O Brasil necessita de um estudo epidemiológico abrangente para avaliar a atual imunidade da população para poliomielite. Qualquer eventual mudança no esquema vacinal, somente deverá ser instituída após esta avaliação.
- Os dados indicam que idealmente deve haver um reforço da vacina pólio aos 4-6 anos de idade. Atualmente, o calendário brasileiro contempla esquema básico sequencial de três doses (IPV aos 2 e 4 meses e OPV aos 6 meses) e uma dose de reforço com OPV aos 15 meses. O Programa Nacional de Imunizações (PNI) deve instituir o segundo reforço com vacina pólio oral, principalmente agora que estão sendo reduzidas as campanhas de vacinação para poliomielite.
- Os dados disponíveis no momento não apontam a necessidade de revacinação rotineira de adultos contra poliomielite.

- No Brasil, existe recomendação específica de vacinação contra poliomielite para viajantes, em consonância com a recomendação da Organização Mundial da Saúde (OMS):
  - Deve-se assegurar que viajantes para áreas com circulação de poliovírus tenham recebido esquema completo de vacinação contra poliomielite, de acordo com a idade. Viajantes que receberam previamente três ou mais doses da vacina OPV ou IPV devem tomar outra dose antes da partida.

## Referências

- Kiffer CRV, Conceição OJ, Santos EB, Sabino E, Focaccia R. Estimated prevalence of immunity to poliomyelitis in the city of São Paulo, Brazil: a population-based survey. *Braz J Infect Dis.* 2002;6(5):232-43.
- Luchs A, Cilli A, Russo DH, Costa FF, Carmona RCC, Timenetsky MCST. Monitoring of poliovirus neutralizing antibodies in São Paulo State, Brazil. *Trans Royal Soc Trop Med Hyg.* 2010;104:625-7.
- Prevots DR, Ciofi degli Atti MLC, Sallabanda A, Diamante E, Aylward RB, Kakariqi E, et al. Outbreak of para lytic poliomyelitis in Albania, 1996: high attack rate among adults and apparent interruption of transmission following nationwide mass vaccination. *Clin Infect Dis.* 1998;26:419-25.
- Sutter RW, Kew OM, Cochi SL; Aylward RB. Poliovirus vaccine-live. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines.* 6th ed. Elsevier Saunders; 2013.
- Vidor E, Plotkin AS. Poliovirus vaccine-inactivated. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines.* 6<sup>th</sup> ed. Elsevier Saunders; 2013.



# Eficácia e eventos adversos da vacina influenza: temos dados?

Cristina Rodrigues da Cruz

Influenza é uma infecção respiratória aguda conhecida como gripe, causada pelos vírus influenza A e B, que são responsáveis por epidemias anuais durante os meses de inverno nos locais de clima temperado. Em regiões tropicais, o vírus pode circular durante o ano todo.

Os vírus influenza circulam globalmente, acometendo 5% a 10% da população, 20% a 30% das crianças, resultando em 3 a 5 milhões de casos graves e 250 a 500 mil mortes anuais.

Em indivíduos previamente hígidos, o influenza costuma levar a doença aguda e autolimitada. Entretanto, alguns grupos de crianças e adultos apresentam risco aumentado de desenvolver doença grave ou complicações devidos à influenza, a citar:

- Crianças menores de 2 anos de idade.
- Adultos com idade maior ou igual a 65 anos de idade.
- Pacientes com enfermidades crônicas, como doenças pulmonares (incluído asma), cardiovasculares, renais, hepáticas, metabólicas, neurológicas, neuromusculares, hematológicas.

- Pacientes com imunossupressão.
- Gestantes ou puérperas (até 2 semanas após o parto).
- Pacientes com obesidade mórbida.
- Indivíduos menores de 19 anos de idade em uso crônico de ácido acetilsalicílico.

Apesar das epidemias acontecerem anualmente, informações como a época em que ocorrerá a epidemia, a gravidade e a distribuição dos vírus circulantes são variáveis e difíceis de prever. Por conta disso, nos últimos 60 anos a imunização é considerada a estratégia mais efetiva de prevenção e controle da infecção pelo influenza.

A primeira utilização em larga escala de uma vacina inativada contra influenza ocorreu em 1945 em militares americanos. Em 1960, devido à elevada morbimortalidade da pandemia de influenza de 1957-1959, surgiu nos Estados Unidos a primeira recomendação de vacinação anual de doentes crônicos, idosos e gestantes. É importante destacar que tal recomendação foi feita sem dados de eficácia e efetividade da vacina para essa população de risco.

## Características das vacinas para influenza

As vacinas contra gripe, cultivadas em ovos embrionados ou em cultura de células, podem ser inativadas (vírus mortos) ou atenuadas (vírus vivos). As vacinas inativadas em geral são multivalentes (contém três cepas de influenza – A/H1N1, A/H3N2 e B) e podem ser subdivididas em: vacinas de vírus inteiros, vacinas fragmentadas, vacinas de subunidade, vacinas com adjuvantes.

As vacinas compostas por vírus vivo atenuado, liberadas nos Estados Unidos para pessoas saudáveis de 2 a 49 anos de idade, não estão disponíveis no Brasil.

Anualmente, uma ou mais cepas são mudadas na composição das vacinas para o hemisfério norte e para o hemisfério sul, com base nos dados de vigilância epidemiológica, que procuram antecipar a cepa predominante que circulará na comunidade.

## Existem dados de eficácia e efetividade das vacinas para influenza?

Sim, existem dados, embora os estudos sejam de difícil realização e também de difícil comparação.

A eficácia da vacina (isto é, prevenção de doença entre indivíduos vacinados em estudos controlados) e a efetividade (prevenção de doença em uma população vacinada) dependem da idade da população vacinada, imunocompetência do indivíduo, coincidência das cepas contidas na vacina com a cepa circulante e dos desfechos definidos como eficácia protetora (por exemplo, infecção respiratória aguda, síndrome gripal, identificação do vírus por cultura, imunofluorescência ou métodos de biologia molecular).

De um modo geral, se houver similaridade entre a cepa circulante e a cepa vacinal, a vacina trivalente inativada previne influenza virologicamente confirmada em 70% (variando de 50% a 95%) das crianças saudáveis com mais de 2 anos de idade.

Um estudo realizado nos Estados Unidos avaliou a efetividade da vacina contra influenza na estação de 2012-2013. Tal estudo envolveu 2.967 adultos e crianças acima de 6 meses atendidos com síndrome gripal. A estimativa geral de efetividade para prevenção de influenza confirmada laboratorialmente e ajustada de acordo com diversos fatores foi de 52%. Considerando separadamente, para influenza A, a efetividade estimada foi de 47% e para influenza B, de 67%.

Nos últimos anos, têm sido publicadas revisões sistemáticas, que tem por objetivo reunir estudos semelhantes, avaliando-os criticamente em sua metodologia e reunindo-os numa análise estatística, a metanálise, quando isso é possível. Por sintetizar estudos semelhantes e de boa qualidade, as revisões sistemáticas são consideradas o melhor nível de evidência para tomada de decisões relacionadas a condutas de saúde.

Osterholm *et al.* publicaram em 2012 uma revisão sistemática e metanálise sobre eficácia e efetividade das vacinas contra influenza. Foram incluídos nessa análise 17 ensaios clínicos randomizados e controlados e 14 estudos observacionais que utilizaram como desfecho infecções por influenza confirmadas por cultura ou por técnicas de biologia molecular. Observaram uma eficácia de 59% da vacina trivalente inativada em adultos de 18 a 65 anos de idade em 8 das 12 temporadas do vírus analisadas. A efetividade da vacina foi variável para influenza sazonal, em que em 6 das 17 temporadas avaliadas encontraram proteção significativa contra influenza em pacientes ambulatoriais e hospitalizados. A efetividade da vacina influenza pandêmica A/H1N1 (2009) em cinco estudos observacionais teve uma mediana de 69% (variando de 60% a 93%).

Lukšić *et al.* avaliaram, por meio de revisão sistemática e metanálise, a eficácia e efetividade da vacina para influenza sazonal em crianças até 18 anos de idade. Foram incluídos 30 estudos, sendo 19 randomizados e controlados, 9 de coorte e 2 casos-controle. A eficácia das vacinas inativadas, considerando antígenos similares (coincidência da cepa circulante com a vacinal), foi de 67,3% (variando de 58,2% a 77,9%).

Outro estudo procurou avaliar o grau de evidência de efetividade das vacinas contra influenza em diferentes grupos, incluindo

do crianças, adultos saudáveis, idosos e indivíduos com comorbidades como diabetes, doenças pulmonares crônicas, doenças cardiovasculares, renais ou hepáticas e imunossupressão. A vacina inativada contra influenza mostrou-se eficaz na prevenção de gripe confirmada laboratorialmente entre adultos saudáveis (16 a 65 anos de idade) e crianças ( $\geq 6$  anos de idade), com grau de evidência A. Nas demais situações e faixas etárias, os resultados não foram consistentes.

Em relação à influenza pandêmica, dados publicados referentes à vacinação contra influenza (A/H1N1 pdm09) nos Estados Unidos, na temporada 2009 a 2010, estimam que, ao final de maio de 2010, aproximadamente 81 milhões de americanos haviam sido vacinados e que o programa de imunização preveniu 700 mil a 1,5 mil casos de influenza, 4 mil a 10 mil hospitalizações e 200 a 500 mortes.

## Existem dados de eventos adversos das vacinas para influenza?

As vacinas contra influenza disponíveis no Brasil contêm somente vírus inativados (mortos) e, portanto, não são capazes de produzir infecção ativa pelo vírus.

Os eventos adversos mais frequentes são: dor no local da aplicação (64%), febre (que ocorre de 6 a 24 horas depois em 10% a 35% das crianças menores de 2 anos de idade) e reações locais (hiperemia e edema).

Eventos sistêmicos também podem ocorrer em frequência variável, porém são geralmente leves, autolimitados e são mais relatados em crianças que receberam a vacina pela primeira vez e não tinha exposição prévia aos antígenos vacinais do vírus. Entre



esses eventos são descritos: náuseas, cefaleia, dores musculares, calafrios, sintomas oculares e respiratórios (hiperemia conjuntival, rouquidão e tosse).

As reações de hipersensibilidade a componentes da vacina, especialmente a ovo, são muito raras e podem variar de quadros de urticária leve a angioedema e anafilaxia.

Um estudo, realizado entre 1990 e 2003, analisou 166 eventos adversos (relatados ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos dos Estados Unidos) da vacina contra influenza trivalente inativada em crianças menores de 2 anos de idade. Desses eventos, 62 (37%) ocorreram após a aplicação isolada da vacina contra influenza e 104 (63%) após a vacina contra influenza administrada simultaneamente com outra(s) vacina(s). Os eventos mais observados foram febre em 59 (35%) casos, exantema inespecífico ou urticariforme em 42 (25%), reações locais em 28 (17%) e crises convulsivas em 28 (17%), destacando que entre as crises convulsivas, 19 (68%) foram caracterizadas como crises febris.

Outros estudos também identificaram a ocorrência de convulsões febris após vacinação contra influenza, associadas ou não à administração concomitante de outras vacinas, por exemplo, vacina pneumocócica conjugada 13 valente. Entretanto, destacaram que esse risco é pequeno e, em razão da evolução benigna e favorável dos casos, não se justificaram modificações nos calendários vacinais.

Recentemente, foram publicados estudos que sugerem um aumento da incidência de narcolepsia em crianças e adolescentes que receberam vacina monovalente inativada contra influenza pandêmica A/H1N1 (2009) com adjuvante ASO3 em alguns países como Inglaterra, Finlândia, Suécia e França. Entretanto, como a síndrome narcolepsia catalepsia é fortemente

associada a marcadores genéticos, os estudos ainda não foram conclusivos, e por vezes apresentam resultados contraditórios quanto a uma relação causal entre a vacinação e o desenvolvimento da síndrome.

A imunização contra influenza em alguns anos foi associada com um discreto aumento nos casos de síndrome de Guillain-Barré (SGB) em adultos – raramente acometendo crianças. Os relatos ocorreram especialmente após utilização de vacina contra influenza pandêmica realizada em 1976 e também após a imunização com a vacina influenza pandêmica A/H1N1 em 2009. É importante destacar que essa síndrome pode ser desencadeada por quadros de infecção pelo vírus influenza selvagem, o que torna difícil a associação com a imunização. Kwong *et al.* relataram em um estudo conduzido no Canadá que o risco atribuível de SGB após vacinação contra influenza sazonal é mais baixo do que o risco atribuível à doença pelo vírus selvagem.

## Conclusão

As vacinas contra influenza apresentam eficácia e efetividades muito variáveis, que dependem da população estudada, da concordância entre as cepas circulantes e as cepas contidas na vacina, além dos desfechos esperados.

Tais vacinas apresentam um bom perfil de segurança, com a maior parte dos eventos adversos caracterizando-se como leves e autolimitados.

Considerando a frequência e o potencial de gravidade das infecções pelo vírus influenza, especialmente em indivíduos nos extremos de idade e naqueles com comorbidades, é importante que a utilização das vacinas hoje disponíveis seja incentivada.

Entretanto, por essas mesmas razões, faz-se necessário o desenvolvimento de novas vacinas, com maior efetividade.

## Referências

- American Academy of Pediatrics. Influenza. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. Red Book: 2012 Report of Committee of Infectious diseases. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012. p. 439-53.
- Atallah AN, Castro AA. Revisão Sistemática e Metanálises, em: Evidências para melhores decisões clínicas. São Paulo: Lemos Editorial; 1998. Disponível em <http://www.centrocochranedobrasil.org/artigos/bestevidence.htm>
- Borse RH, Shrestha SS, Fiore AE, Atkins CY, Singleton JA, Furlow C, et al. Effects of vaccine program against pandemic influenza A(H1N1) virus, United States, 2009-2010. *Emerg Infect Dis.* 2013;19(3):439-48.
- Bresee J, Hayden FG. Epidemic influenza--responding to the expected but unpredictable. *N Engl J Med.* 2013;368(7):589-92.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim adjusted estimates of seasonal influenza vaccine effectiveness - United States, February 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2013;62(7):119-23.
- Kwong JC, Vasa PP, Campitelli MA, Hawken S, Wilson K, Rosella LC, et al. Risk of Guillain-Barré syndrome after seasonal influenza vaccination and influenza health-care encounters: a self-controlled study. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(9):769-76.
- McMahon AW, Iskander J, Haber P, Chang S, Woo EJ, Braun MM, et al. Adverse events after inactivated influenza vaccination among children less than 2 years of age: analysis of reports from the vaccine adverse event reporting system, 1990-2003. *Pediatrics.* 2005;115(2):453-60.
- Melén K, Partinen M, Tynell J, Sillanpää M, Himanen SL, Saarenpää-Heikkilä O, et al. No Serological Evidence of Influenza A/H1N1pdm09 Virus Infection as a Contributing Factor in Childhood Narcolepsy after Pandemrix Vaccination Campaign in Finland. *PLoS One.* 2013;8(8):e68402.

- Michiels B, Govaerts F, Remmen R, Vermeire E, Coenen S. A systematic review of the evidence on the effectiveness and risks of inactivated influenza vaccines in different target groups. *Vaccine*. 2011 Nov 15;29(49):9159-70.
- Miller E, Andrews N, Stellitano L, Stowe J, Winstone AM, Shneerson J, et al. Risk of narcolepsy in children and young people receiving AS03 adjuvanted pandemic A/H1N1 2009 influenza vaccine: retrospective analysis. *BMJ*. 2013;346:f794.
- Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(1):36-44.
- Rowhani-Rahbar A, Klein NP, Baxter R. Assessing the safety of influenza vaccination in specific populations: children and the elderly. *Expert Rev Vaccines*. 2012;11(8):973-84.
- Safadi MAP. Vacinas contra influenza: presente e futuro. In: Kfourri RA, Berezin EN, eds. *Atualização em vírus respiratórios 2011*. São Paulo: Guinom Propaganda & Comunicação; 2011. p. 65-71.
- WHO. Influenza vaccines. WHO position paper. *Weekly Epidemiological Record*, 2005(33):279. Disponível em: <http://www.who.int/wer/2005/wer8033.pdf>.



# Há necessidade de doses de reforço para a vacina febre amarela?

Reinaldo de Menezes Martins  
Akira Homma

Para responder à pergunta em epígrafe, vamos analisar três aspectos relacionados ao tema: a imunogenicidade da vacina de febre amarela (VFA) nas diversas faixas etárias, as falhas vacinais e os resultados dos estudos de duração da imunidade. Ao final, faremos comentários sobre o documento recente da Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre o assunto.

## Estudos de imunogenicidade em várias faixas etárias

O Grupo Colaborativo para Estudos com a Vacina Febre Amarela<sup>1</sup> encontrou a soroconversão (SC) de 82% em crianças de 6 a 8 meses, 72% de 9 a 11 meses e 88% de 12 a 23 meses. Suspeitou-se que a SC mais baixa em pacientes menores de 9 a 11 meses em comparação com os de 6 a 8 meses poderia ter ocorrido por causa da aplicação da vacina de sarampo, então recomendada aos 9 meses de idade.

Para esclarecer tal suspeita, foi realizado um grande estudo randomizado envolvendo 1.769 crianças em

Brasília, onde as vacinas febre amarela e tríplice viral SCR eram aplicadas, simultaneamente, de rotina aos 12 meses de idade<sup>1,2</sup>. Um grupo recebeu a VFA e SCR aos 12 meses; e outro grupo, a SCR aos 12 meses e a VFA aos 13 meses. As crianças que receberam as SCR e VFA simultaneamente tiveram SC mais baixas – 90% para rubéola, 70% para febre amarela e 61% para caxumba – do que as crianças que receberam as vacinas separadamente – 97% para rubéola, 87% para febre amarela e 71% para caxumba. As taxas de SC para sarampo foram superiores a 98% em ambos os grupos. Os títulos médios geométricos para rubéola e febre amarela foram, aproximadamente, três vezes mais altos entre os que receberam as vacinas separadamente. Os resultados foram similares entre os que receberam VFA 17DD (vacina de Bio-Manguinhos/Fiocruz) e a 17D-213 (cepa da OMS).

Em estudo realizado em adultos, o Grupo Colaborativo encontrou ainda a SC de 98%<sup>3</sup>, proporção igual à encontrada num estudo mais recente de dose-resposta, também em adultos, com a vacina na dose habitual<sup>4</sup>.

Ambos os estudos, o realizado com crianças e o com adultos, utilizaram os mesmos métodos laboratoriais, o teste de neutralização de redução de placas (PRNT50), e o mesmo laboratório da Fiocruz.

Portanto, os estudos realizados no Brasil apontam menor imunogenicidade da VFA em crianças e menor imunogenicidade quando as vacinas tríplice viral e possivelmente a vacina sarampo foram aplicadas simultaneamente à de febre amarela.

## Falhas vacinais

Tendo em vista a menor imunogenicidade em crianças, a pergunta óbvia é se há falhas vacinais após dose única de VFA aos 9 meses de idade. Dados do Ministério da Saúde mostram que, de 2007 a 2012, houve sete casos de febre amarela em crianças. Análise desses casos mostrou que em nenhum deles houve evidência de falha vacinal, pois todos ocorreram em não vacinados.

De 2007 a 2011, foram notificados 110 casos de febre amarela. Desses, 23 (20,9%) ocorreram em vacinados. Destes, 13 foram excluídos de falha vacinal, pelas seguintes razões:

- Em sete casos, a vacinação foi após o início da doença.
- Em dois casos, a vacinação foi no mesmo dia de início da doença.
- Em três casos, os intervalos de início da doença foram de um, dois e seis dias após a vacinação, isto é, antes que a vacina pudesse proteger.
- Em um caso, não havia data de vacina.

Dos dez casos em que os intervalos entre vacinação e o início da doença eram compatíveis, o diagnóstico de febre amarela foi estabelecido por Mac-Elisa e contexto clínico-epidemiológico em sete casos. Embora a IgM após VFA possa permanecer positiva durante muitos anos, o tempo decorrido desde a última dose e o contexto clínico-epidemiológico falam a favor de falha vacinal. Em um caso, confirmado por Elisa, o paciente recebeu duas doses, a última mais de dez anos antes do óbito. Três casos (dos quais dois óbitos) foram confirmados por IHQ ou RT-PCR (tabela 1).



**Tabela 1.** Febre amarela em vacinados, Brasil (2007-2011).

Idade (anos)	Intervalo em anos após última dose	Nº de doses	Óbito	Diagnóstico
42	2,60	1	S	IHQ
33	3,76	1	N	RT-PCR
27	6,84	1	N	Mac-Elisa
46	8,59	1	S	Mac-Elisa
29	9,20	1	N	Mac-Elisa
21	9,33	1	N	Mac-Elisa
15	9,35	1	S	Mac-Elisa
59	10,27	2	S	Mac-Elisa
15	11,90	1	S	Mac-Elisa
31	28,0	1	S	IHQ

De acordo com os dados, não é possível estabelecer uma relação entre o número de falhas vacinais e o tempo decorrido desde a última dose.

## Estudos de duração da imunidade

Esses estudos são de difícil interpretação, porque são utilizados diferentes métodos laboratoriais; diferentes métodos de avaliação da soroproteção, como inoculação em camundongos ou teste de neutralização; e diferentes critérios de avaliação nos testes de neutralização, como PRNT90 (90% de redução de placas de lise em relação a um soro controle não imune), PRNT80 (80% de redução de placas), PRNT50 (50% de redução de placas) ou LNI (*log neutralization index*, uma metodologia que calcula a diferença em *logs* entre os títulos pós e pré-vacinais). Além disso, os resultados são fornecidos em diluições ou em mUI/mL, e os pontos de corte

de soroproteção são variados, como 1:10 ou 1:20 (em diluição); 2,7 mUI/mL; 2,8 mUI/mL, e 2,9 mUI/mL. Não há um marcador sorológico de proteção bem estabelecido. Dados de imunidade celular são muito escassos.

A seguir, com as ressalvas citadas, uma breve revisão dos estudos de duração da imunidade após VFA. Os pontos de corte de SC são informados em recíprocas de diluição (por exemplo,  $\geq 10$  em vez de  $\geq 1:10$ ).

Os cinco primeiros estudos realizados no Brasil explorando a duração da imunidade após VFA referem-se a cepas que já não estão em uso. Sendo assim, tais estudos foram excluídos desta revisão<sup>5-9</sup>. O estudo tão citado de Groot e Ribeiro<sup>9</sup>, em que 76% dos voluntários continuavam soroprotégidos 17 anos após VFA, foi realizado entre pessoas que haviam sido vacinadas em Pouso Alegre, Minas Gerais, com a cepa 17D-NY 104, uma cepa altamente neurotrópica, cujo uso foi abandonado<sup>10,11</sup>.

Há apenas três estudos publicados de duração da imunidade com a cepa 17DD, dois no Brasil e um na Colômbia. O primeiro foi feito em 35 voluntários, adultos, vacinados 3 meses a 25 anos antes; todos os indivíduos apresentavam “algum grau de proteção” contra febre amarela. Não é informado qual foi o ponto de corte<sup>12</sup>.

O segundo estudo realizado no Brasil, de Melo *et al.*<sup>13</sup>, analisou dois grupos de voluntários adultos. No primeiro grupo, havia 40 pessoas, de 16 a 59 anos de idade, que, após cinco anos, continuavam soroprotégidas, com TMG de 149 (recíproca de diluição do teste de neutralização, PRNT50; ponto de corte de soroproteção  $\geq 20$ ); no segundo grupo, 20 pessoas, também todas soroprotégidas após dez anos (TMG 113). O TMG logo após a vacinação, no mesmo estudo (mas com diferentes voluntários, de 14 a 79 anos de idade) foi de 892.

Há estudos em andamento na Fiocruz avaliando a duração da imunidade, por meio de testes de neutralização, imunidade celular e memória.

Gómez e Ocazionez<sup>14</sup>, em estudo realizado na Colômbia com a vacina 17DD de Bio-Manguinhos, encontraram uma diminuição de soropositividade (PRNT75, com ponto de corte  $\geq 10$ ) para febre amarela de acordo com o tempo desde a última vacinação, em pessoas de 5 a 24 anos de idade ( $R = 0,95$ ;  $p = 0,04$ ) (tabela 2). Em contraste, não houve diferenças significativas de soropositividade de acordo com a idade.

**Tabela 2.** Anticorpos neutralizantes contra o vírus da febre amarela em colombianos vacinados em relação ao tempo desde a imunização

Anos depois da vacinação	n	Título $\geq 1:10$	
Até 1	35	34	97,1
1,1-2	32	31	96,9
2,1-3,9	14	12	85,7
$\geq 4$	19	13	68,4

Niedrig *et al.*<sup>15</sup>, em pessoas com 10 a 79 anos de idade, com ponto de corte de soroproteção de  $\geq 10$  (PRNT90), encontraram no período de até um ano após a vacinação 94% de soroproteção; de dois a dez anos, 81,5% de soroproteção, e de 11 a 38 anos após a vacinação, 74,5%. Esse estudo é frequentemente citado como evidência de que a VFA induz imunidade longa, talvez por toda a vida, mas o que se observa é uma queda da soroproteção à medida que decorre o tempo após a última dose.

Coulange-Bodilis *et al.*<sup>16</sup>, numa população de idosos (60 a 89 anos de idade), encontraram o resultado descrito na tabela 3, considerando como título protetor  $\geq 10$  (PRNT80).

**Tabela 3.** Soroproteção após vacinação contra febre amarela em população idosa

Anos desde última vacinação	SP/total
10-14	39/39
15-19	11/12
20-24	6/7
≥ 25	9/10

Um voluntário havia sido vacinado 60 anos antes e continuava protegido com título alto. Embora esses dados indiquem proteção duradoura, o número de pessoas testadas é pequeno, especialmente nos grupos com 15 anos ou mais desde a última dose. Outros estudos mostraram os dados referidos na tabela 4.

**Tabela 4.** Outros estudos de duração da imunidade após vacinação contra febre amarela

Autor, ano	n	População	Tempo após a vacinação	Teste	SP
Courtois, 1954 <sup>15</sup>	79	Endêmica, adultos	12 anos	Proteção em camundongo	96%
Dick, 1952 <sup>16</sup>	202	Endêmica, ≥ 4 anos e adultos	~ 9 anos	Proteção em camundongo	Crianças: 63% Adultos: 83%
Rosenzweig, 1963 <sup>17</sup>	29	Militares adultos	6-15 anos	Proteção em camundongo	Todos protegidos
Poland <sup>18</sup>	116	Militares adultos	30-35 anos	PRNT	78%, variando de 60% a 97%
Reinhardt <sup>19</sup>	5	Viajantes adultos	10 anos	PRNT90	Todos protegidos

## Discussão

O paradigma tradicional é que vacinas de vírus vivos conferem imunidade de longo prazo, potencialmente por toda a vida. Esse paradigma foi quebrado quando se percebeu que duas doses de vacina sarampo eram necessárias para controlar a doença, e que mais de uma dose também era necessária para conferir imunidade robusta e de longo prazo contra caxumba e varicela. Uma das possíveis causas desse fenômeno é a menor imunogenicidade dos vírus vacinais, atenuados, em relação aos selvagens, e a diminuição dos *boosters* naturais induzidos pela circulação dos vírus selvagens.

Outro paradigma é que, se a vacinação induz memória imunológica, a imunidade de longo prazo está garantida, mas esse paradigma foi rompido quando se verificou que, após a vacinação com a vacina conjugada meningococo C, a memória imunológica não era suficiente para evitar falhas vacinais, por causa do curto período de incubação da doença meningocócica. A febre amarela é também uma doença de período de incubação curto, e assim é possível que esteja na mesma situação.

Além disso, faltam dados para garantir que indivíduos vacinados e com títulos de anticorpos abaixo do ponto de corte de soroproteção estejam imunes pela atuação da imunidade celular. No mais, a gravidade da febre amarela e a impossibilidade de sua erradicação aconselham uma posição mais conservadora nas recomendações de revacinação.

## Conclusão

Os dados disponíveis apontam alta eficácia e efetividade da VFA. Não há indicações de que a menor SC observada em estudos clínicos em crianças esteja associada a menor efetividade da vacina

nessa faixa etária. As evidências não indicam necessidade de mudar a idade de início da vacinação contra febre amarela. Entretanto, não é possível garantir que uma dose única de vacina seja suficiente para conferir proteção durante toda a vida, especialmente após vacinação aos 9 meses de idade ou quando a VFA foi aplicada simultaneamente com outras vacinas de vírus vivos.

## O documento da Organização Mundial da Saúde

A OMS divulgou um *position paper* afirmando serem desnecessárias doses de reforço após vacinação contra febre amarela<sup>20</sup>. Respeitosamente, incluímos as afirmativas principais e alguns comentários.

Afirmativas do *position paper*:

- “Uma dose única de VFA é suficiente para conferir imunidade protetora sustentada por toda a vida, uma dose de reforço não é necessária.”

**Comentário:** Não há, de nosso conhecimento, estudos consistentes sobre a duração da imunidade após vacinação em lactentes (primeiro ano de vida). Um dos fundamentos mais relevantes para apoiar a decisão de não revacinar é a raridade de falhas vacinais. O documento dá o exemplo da Nigéria, país que tinha uma boa cobertura vacinal contra febre amarela até os anos 1960. Na metade dos anos 1980, ocorreram surtos na Nigéria que evoluíram para grandes epidemias entre 1986 e 1991, com notificação de 16.230 casos e 3.633 mortes. Durante essas epidemias, a febre amarela acometeu apenas indivíduos não vacinados; aqueles que tinham recebido a vacina décadas antes permaneceram protegidos. A referência bibliográfica é o documento do Sistema

de Apoio à Gestão Estratégica (SAGE, do inglês: WHO Strategic Advisory Group of Experts on Immunization) que deu suporte à decisão da OMS<sup>21</sup>. Mas nesse documento a referência que sustenta a afirmativa que citamos é uma “comunicação pessoal”. Sabendo da fragilidade do programa de imunização na Nigéria, um dos últimos países do mundo com circulação persistente de vírus selvagens da poliomielite, a preocupação quanto à desnecessidade de um reforço da vacina aumenta.

No Brasil, parece que as falhas vacinais são raras, mas o estudo de falhas vacinais requer uma vigilância muito mais minuciosa e com maior amplitude do que a realizada até agora.

- “Vigilância em países endêmicos e estudos clínicos devem ser usados para identificar grupos específicos de risco (como lactentes ou pacientes infectados pelo HIV) que poderiam, hipoteticamente, beneficiar-se de uma segunda dose ou reforço.”

**Comentário:** Lactentes, em países ou regiões endêmicas, não são grupo especial de risco, mas sim o público-alvo.

- “A VFA pode ser administrada simultaneamente com outras vacinas.”

**Comentário:** A OMS não deu a devida importância ao estudo realizado no Brasil especificamente para responder a essa questão.

- “Estudos de poder adequado e bem desenhados são necessários para avaliar a coadministração da VFA com outras vacinas de vírus vivos, incluindo SCR, e avaliar a segurança e a eficácia da VFA em gestantes e pessoas  $\geq 60$  anos.”

**Comentário nosso:** O protocolo do estudo de Silva *et al.* foi tão bem desenhado que foi publicado na revista *Vaccine*, em edição diferente do artigo propriamente dito<sup>1</sup>.

De modo geral, a produção da VFA tem sido inferior à demanda, especialmente para a África – é provável que essa realidade tenha influenciado a decisão da OMS. No entanto, esse não é o caso do Brasil, que produz a VFA e possui estoque estratégico confortável.

Em conclusão, a decisão da OMS é no mínimo ousada. Estudos em andamento e outros que venham a ser feitos poderão subsidiar uma decisão brasileira.

## Referências

1. Collaborative Group for Studies with yellow fever vaccine. Randomized, double-blind, multicenter study of the immunogenicity and reactogenicity of 17DD and WHO 17D-213/77 yellow fever vaccines in children: Implications for the Brazilian National Immunization Program. *Vaccine*. 2007;25(16):3118-23.
2. Nascimento Silva JR, Camacho LA, Siqueira MM, Freire MS, Castro YP, Maia Mde L, et al. Mutual Interference on the immune response to yellow fever vaccine and a combined vaccine against measles, mumps and rubella. *Vaccine*. 2011;29(37):6327-34.
3. Camacho LA, Freire Mda S, Leal Mda L, Aguiar SG, Nascimento JP, Iguchi T, et al. Immunogenicity of WHO-17D and Brazilian 17DD yellow fever vaccines: a randomized trial. *Rev Saúde Pública*. 2004;38(5):671-8.
4. Martins RM, Maia Mde L, Farias RH, Camacho LA, Freire MS, Galler R, et al. 17DD yellow fever vaccine. A Double blind, randomized clinical trial of immunogenicity and safety on a dose-response study. *Hum Vaccin Immunother*. 2013;9(4):879-88.



5. Smith HH, Penna HA, Paoliello A. Yellow fever vaccination with cultured virus (17D) without immune serum. *Am J Trop Med Hyg.* 1938;18(5):437-68.
6. Fox JP, Kossobudzki SL, Cunha JF. Field studies on the immune response to 17D yellow fever virus. *Am J Hyg.* 1943;38(2):113-38.
7. Fox JP, Cabral AS. The duration of immunity following vaccination with the 17D strain of yellow fever virus. *Am J Hyg.* 1943;37(1):93-120.
8. Fox JP, Cunha JF, Kossobudzki SL. Additional observations on the duration of immunity following vaccination with the 17D strain of yellow fever virus. *Am J Hyg.* 1948;47(1):64-70.
9. Groot H, Ribeiro RB. Neutralizing and hemagglutination-inhibiting antibodies to yellow fever 17 years after vaccination with 17D vaccine. *Bull Wld Hlth Org.* 1962;27:699-707.
10. Fox JP, Kossobudzki SL, Cunha JF. Field studies on the immune response to 17D yellow fever virus. *Am J Hyg.* 1943;38(2):113-38.
11. Fox JP, Lennette EH, Manso C, Aguiar JRS. Encephalitis in man following vaccination with 17D yellow fever virus. *Am J Hyg.* 1942;36(2):117-42.
12. Freire MS, Carvalho R, Yamamura AMY, Almeida LFC, Santos HHL, Borges MJB, et al. Seroconversion following vaccination with the 17DD substrain of yellow fever virus. *Virus Rev Res.* 2002;7:51-6.
13. de Melo AB, da Silva Mda P, Magalhães MCF, Gonzales Gil LH, Freese de Carvalho EM, Braga-Neto UM, Bertani GR, et al. Description of a prospective 17DD yellow fever vaccine cohort in Recife, Brazil. *Am J Trop Med Hyg.* 2011;85(4):739-47.
14. Gómez SY, Ocazonez RE. Anticuerpos neutralizantes contra El virus de La fiebre amarilla 17D em colombianos vacunados y no vacunados com inmunidad a dengue. *Rev. Salud Pública.* 2008;10(5):796-807.
15. Niedrig M, Lademann M, Emmerich P, Lafrenz M. Assessment of IgG antibodies against yellow fever virus after vaccination with 17D by different assays: neutralization test, haemagglutination inhibition test, immunofluorescence assay and ELISA. *Trop Med Int Health.* 1999;4(12):867-71.

16. Coulange Bodilis H, Benabdelmoumen G, Gergely A, Goujon C, Pelicot M, Poujol P, et al. Persistence à long terme des anticorps neutralisants de la fièvre jaune chez les personnes âgées de 60 ans et plus. *Bull Soc Pathol Exot.* 2011;104(4):260-5.
17. Weekly Epidemiological Record. Vaccines and vaccination against yellow fever. WHO Position Paper. 2013;88:269-84.
18. Poland JD, Calisher CH, Monath TP, Downs WG, Murphy K. Persistence of neutralizing antibody 30-35 years after immunization with 17D yellow fever vaccine. *Bull World Health Organ.* 1981;59:895-900.
19. Reinhardt B, Jaspert R, Niedrig M, Kostner C, L'age-Stehr J. Development of viremia and humoral and cellular parameters of immune activation after vaccination with yellow fever virus strain 17D: a model of human flavivirus infection. *J Med Virol.* 1998.56:159-67.
20. WHO. Vaccines and vaccination against yellow fever. WHO Position Paper – June 2013. *Wkly Epidemiol Rec.* 2013.88:269-84.
21. WHO/SAGE Yellow Fever working group. YF working group background paper prepared for the SAGE meeting of April 2013. Disponível em: [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2013/april/1\\_Background\\_Paper\\_Yellow\\_Fever\\_Vaccines.pdf](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2013/april/1_Background_Paper_Yellow_Fever_Vaccines.pdf) [Acesso em jun 2013].



# Compensação por eventos adversos vacinais: é chegada a hora?

Guido Carlos Levi

As vacinas podem ser vítimas do próprio sucesso. Com a diminuição marcante do risco de algumas doenças que já foram um flagelo no passado, é natural que muitas pessoas, esquecidas de tais riscos, passem a se preocupar mais com a segurança das vacinas do que com a prevenção que elas oferecem. E quando analisamos qualquer estatística sobre os motivos de recusa vacinal, sempre encontramos o temor de eventos adversos como um dos principais argumentos.

Não se pode esquecer que no passado já tivemos importantes eventos adversos relacionados com algumas vacinas ou com alguns lotes de determinados fabricantes. Em 1955, por exemplo, houve contaminação pelo vírus selvagem de dois lotes da vacina da poliomielite inativada do laboratório Cutter. Em 1999, foi suspenso o uso da vacina Rotashield por causa do aumento no número de ocorrências de intussuscepção intestinal. A vacinação contra gripe suína de 1976 foi acompanhada do aparecimento de um número aumentado de casos de síndrome de Guillain-Barré.

Outros exemplos poderiam ser enumerados. No entanto, é importante ressaltar que hoje em dia são exigidos testes rigorosos de segurança para qualquer vacina, desde seu planejamento até seu licenciamento. Esses controles para eventos adversos são mantidos mesmo após a entrada em uso do agente imunizante, e foram inclusive criadas databases internacionais para monitorar o aparecimento e a magnitude dessas possíveis consequências imprevistas e indesejáveis.

Os Estados Unidos foram pioneiros na área da segurança vacinal. Em 1986, o congresso americano aprovou o National Childhood Vaccine Injury Act. Isso levou ao estabelecimento pela Food and Drug Administration (FDA) e pelo Centers for Disease Control and Prevention (CDC) do sistema de coleta de informações relativas a eventos adversos vacinais, o Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS).

Em consequência, começaram a surgir numerosos processos legais contra os fabricantes de vacinas. Para a justiça, ocorria uma grande dificuldade em diferenciar efeitos colaterais provenientes de imunizações daqueles com relação somente cronológica. Isso levou a uma retração da indústria farmacêutica, com sérios riscos de desabastecimento vacinal e interrupção na pesquisa de novos agentes.

Foi então estabelecido, em 1988, o National Vaccine Injury Compensation Program (NVICP), que determinou compensação pecuniária para qualquer evento adverso vacinal que resultasse em consequência grave ou morte. Foi criada, para tanto, uma lista, que era atualizada periodicamente, de eventos adversos merecedores de compensação, e determinou-se também o período de tempo aceitável para cada requerimento.

A verba para a manutenção do fundo é proveniente de taxa cobrada nas vacinas cobertas pelo fundo. Só tem direito à solicitação da compensação quem não tenha entrado com processo na justiça comum. A remuneração é feita pelo governo sem que se atribua em condições normais qualquer culpabilidade ao fabricante ou aos responsáveis pela vacinação (*no-fault system*), exceto quando ocorrer negligência comprovada.

No Brasil, a lei 6.360, de 1976, dispõe sobre a vigilância sanitária que ficam sujeitos os medicamentos e afins. O decreto 79.094, de 1977, veio regulamentar essa lei. Em 2008, a Portaria conjunta nº 92 dispõe sobre o mecanismo de articulação entre Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Secretaria de Vigilância em Saúde e Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz em relação à farmacovigilância de vacinas e a outros imunobiológicos.

Ressalte-se que alguns estados já apresentam seus próprios Centros de Farmacovigilância, bem como algumas universidades, hospitais e outras instituições.

Começa agora também entre nós a discussão sobre a criação de um sistema de compensação para eventos adversos de vacinas, tendo o Comitê Técnico Assessor em Imunizações (CTAI) do Ministério da Saúde criado, em maio de 2013, grupo de trabalho para análise e sugestões sobre a matéria. No entanto, o assunto envolve aspectos administrativos e econômicos de grande monta. Basta citar, por exemplo, que nos EUA, até 2008, ou seja, 20 anos após a implementação do VICP, haviam sido consideradas corretas 2.114 solicitações, com despesas de remuneração decorrentes de 1,7 bilhões de dólares.

## Referências

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). History of Vaccine Safety. Disponível em: [HTTP://www.cdc.gov/vaccinesafety/vaccine\\_monitoring/history.html](http://www.cdc.gov/vaccinesafety/vaccine_monitoring/history.html). [Acesso em 2 abr 2013].
- Chen RT, Glasser JW, Phodes PH, Davis R L, Barlow WE, Thompson RS, et al. Vaccine Safety Datalink project: a new tool for improving vaccine safety monitoring in the United States. *Pediatrics*. 1997;99:765-73.
- Chen RT, Hibbs B. Vaccine Safety: Current and future challenges. *Pediatric Annals*. 1998;27:445-55.
- Farmacovigilância/Assunto de Interesse/Farmacovigilância de vacinas. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Pos++Comercializacao++Pos++Uso/Farmacovigilancia/Assunto+de+Interesse/Farmacovigilancia+de+Vacinas> [Acessado em 18 abr 2013].
- Health Resources and Services Administration. Nacional Vaccine Injury Compensation Program Statistics Reports. Disponível em: [http://www.hrsa.gov/vaccinecompensation/statistic\\_report.htm](http://www.hrsa.gov/vaccinecompensation/statistic_report.htm) [Acesso em 22 jan 2008].
- Immunization Action Coalition. Historic Dates and Events Related to Vaccines and Immunization. Disponível em : <http://www.immunize.org/timeline/>. [Acesso em 2 abr 2013].
- National Institutes of Health. Understanding vaccines. Bethesda MD: NIH; 1998.

# A região glútea para a aplicação de vacinas

Mirian Martho de Moura

## Introdução

O objetivo de realizar uma administração correta de uma vacina é assegurar imunidade máxima com o mínimo de dano possível. Para isso, o profissional necessita não somente ter habilidade, mas também conhecimentos de anatomia, fisiologia, microbiologia, farmacologia, além de ética e legislação.

Vacinas e outros imunobiológicos são geralmente aplicados por via parenteral, intramuscular e subcutânea.

A via intramuscular é, sem dúvida, aquela que suscita maiores dúvidas e levantam maiores polêmicas. As regiões de eleição para a via muscular são:

- Deltóidea.
- Dorsoglúteo (DG).
- Ventroglúteo (VG).
- Face lateral da coxa.

O Programa Nacional de Imunizações (PNI) durante 30 anos preconizou a região glútea como local de aplicação das vacinas de uso intramuscular, com o sucesso que todos conhecem. A recomendação para o



uso, em crianças, da região da face lateral da coxa (músculo vasto lateral da coxa) em detrimento da região glútea (DG) foi incluída no *Manual de Procedimentos para Vacinação* publicado pelo Ministério da Saúde do Brasil em 2001 (p.138)<sup>1</sup>:

*Nas crianças com menos de dois anos de idade, a injeção é feita no vasto lateral da coxa. A região do deltoide, face externa superior do braço, é utilizada, preferencialmente, para a administração da vacina nos maiores de dois anos. Em adultos, pode ser utilizada também a região glútea no quadrante superior externo.*

A origem dessa recomendação se fundamenta em estudos anatómicos que mostram o risco de lesão do nervo ciático e no fato de que, em crianças que ainda não andam, a musculatura glútea não é desenvolvida, sendo a região constituída essencialmente de tecido adiposo, podendo levar a uma absorção inadequada de algumas vacinas.

**Os riscos associados ao uso da região dorsoglútea são lesão no nervo ciático e administração no subcutâneo (SC) em vez de intramuscular (IM).**

## Lesão do nervo ciático

Um dos artigos que dá início a contraindicação da aplicação de injeções intramusculares na região glútea na verdade não apresenta evidências fortes contra essa prática<sup>2</sup>. Segundo tal artigo, no qual encontramos a discussão de 21 casos de paralisia do ciático em lactantes e crianças:

- A penicilina e a tetraciclina são os únicos dois antibióticos diretamente implicados, diversas outras drogas foram incriminadas por associação.
- O glúteo deve ser abandonado como local de injeção intramuscular em lactentes e crianças. Essa recomendação foi baseada em estudos anatômicos, experimentais, anatomopatológicos e clínicos.
- O terço distal lateral da coxa deve ser o local preferido.

A leitura cuidadosa do artigo, no entanto, revela que os casos relatados de lesão do nervo ciático seguiram-se a múltiplas injeções, e injeção sempre de antibióticos, sendo a penicilina em 15 dos 21 casos. Outras drogas aplicadas foram: tetraciclina, eritromicina, cloranfenicol e vitamina K. Em dois casos, houve a aplicação repetida de substâncias não identificadas, e o estudo anatômico, exaustivamente citado, se restringe à dissecação de cadáveres de lactentes mostrando que o nervo ciático é relativamente superficial e que, dada a pequena área do glúteo, a aplicação de injeção intramuscular em local inadequado pode ocorrer com facilidade. No estudo anatômico, para demonstrar o risco de lesão do nervo ciático, os autores empregam uma agulha longa inserida em local incorreto (local recomendado é o quadrante superior externo).

Outro estudo anatômico<sup>3</sup> chega a uma conclusão diferente:

*Nossos resultados indicam que a aplicação intraglútea é ideal para medicação intramuscular desde que o ângulo da agulha seja perpendicular à superfície e a localização acima de uma linha ligando a porção posterior da crista ilíaca superior e o grande trocânter, independentemente da posição*

*do lactente. A face lateral da coxa não parece ser adequada para injeção intramuscular em lactentes pequenos*<sup>3</sup>.

(Tradução da autora.)

Em artigos mais recentes, Small<sup>4</sup> e Mishra e Stringer<sup>5</sup> fazem uma revisão da literatura na língua inglesa, no período de 1966-2003 e no período de 2005-2008, sobre a lesão do nervo ciático. Esses artigos mostram o risco de lesão, sendo que somente um é por vacina e que não é muito claro<sup>6</sup> e os demais são por outros medicamentos, e o erro na técnica está diretamente relacionado.

Ainda que vários relatos de lesão do nervo ciático após injeções intramusculares tenham sido publicados, outras regiões também têm sido objeto de relatos relacionados a lesões.

A opção pela face lateral da coxa não é totalmente isenta de riscos, havendo relatos de atrofia muscular após a aplicação. Alvarez *et al.*<sup>7</sup> relataram 404 casos de contratura do quadríceps, dos quais 78% foram por causa da injeção intramuscular.

Meireles e Motta Filho<sup>8</sup> e Duque e Chagas<sup>9</sup> apresentam relato de casos relacionados à lesão do nervo axilar em adultos causados pela injeção no músculo deltoide.

Vários artigos têm sido publicados sobre avaliação das regiões para administração de injeções intramusculares, vacinas ou outros medicamentos. Ressaltamos aqui alguns, como Cassiani, Rangel<sup>10</sup>, Felipe *et al.*,<sup>11</sup> e da Silva, Vaz Vidal<sup>12</sup>. Em um artigo, Petousis-Harris<sup>13</sup> faz uma revisão das evidências para a prática sobre a técnica e a reatogenicidade na administração de vacinas e apresenta como uma das variáveis com evidência para a prática

é de que a região glútea é um local com menor reatogenicidade comparada à região do vasto lateral.

Uma revisão de Bergerson, Singer e Kaplan<sup>14</sup> – trabalho sempre citado nas publicações sobre o assunto – sobre aplicação de injeções intramusculares tem uma visão mais conciliadora:

*As complicações comuns mais graves das injeções intramusculares em crianças são a contratura muscular e a lesão de nervo. A contratura muscular costuma ocorrer após injeções nas faces lateral e anterior da coxa e a lesão do nervo ciático é a lesão grave mais comum após injeções no glúteo. A técnica de aplicação compreende tamanho de agulha, local de aplicação e ângulo de inserção da agulha. A escolha do local adequado depende da idade e do tamanho da criança. Outros locais podem ser preferíveis em algumas situações. Uma adequada técnica rigorosamente seguida pode reduzir a incidência de complicações, no entanto, essas podem ocorrer mesmo em condições ideais.*

(Tradução da autora.)

## Administração no subcutâneo em vez de intramuscular

Alguns trabalhos têm demonstrado que a região glútea, por apresentar maior tecido adiposo, aumenta o risco de a vacina não chegar ao músculo, permanecendo no subcutâneo, podendo acarretar mais reações locais e também uma diminuição na resposta imunogênica de algumas vacinas.

Burbridge<sup>15</sup>, Sakamaki *et al.*<sup>16</sup> e Nisbet<sup>17</sup> avaliam em seus artigos, por meio de tomografia computadorizada (TC) ou ultrassom, o tamanho do subcutâneo na região dorso glútea de adultos, e os resultados mostram que a média foi maior que 37 mm em mulheres adultas com sobrepeso. Burbridge<sup>15</sup> avaliou 298 adultos, sendo 150 mulheres e 148 homens. O resultado foi que uma agulha de 37 mm penetrou 6 mm do músculo glúteo e não teria atingido as fibras musculares dos glúteos em 81 (54,7%) dos 148 indivíduos do sexo feminino, em 21 (14%) dos 150 indivíduos do sexo masculino, e em 102 do total da amostra de 298 (34,2%). Esse trabalho, como outros, demonstra a necessidade de se utilizar uma agulha mais longa quando do uso desse local na administração de vacinas e medicamentos.

Por meio desses artigos, vemos que há o risco de a vacina administrada na região DG não atingir o músculo, somente o subcutâneo. Cook<sup>18</sup> avalia, com base na revisão de vários artigos, a via de administração (SC e IM) baseada em evidências. Esse trabalho registra como algumas vacinas respondem imunogenicamente quando administrada via SC ou IM, por exemplo, a vacina poliomielite inativada (IPV), influenza, pneumocócica polissacarídea, DTP, DTpa, dTpa, *Haemophilus influenzae* (Hb).

Em trabalho realizado no Brasil, Alves *et al.*<sup>19</sup> mostram uma adequada conversão sorológica em menores de 1 ano após a aplicação no glúteo.

## Considerações finais

A região do músculo DG ainda é um local de escolha para administração de medicamentos, principalmente os de maior volume, independentemente da idade do paciente. Essa é uma

recomendação inclusive para administração de imunoglobulinas. Uma opção é a região ventroglútea, cujo uso não tem sido muito comum no Brasil, mas se apresenta como uma boa alternativa, pela ausência de estruturas nervosas passíveis de serem lesadas.

Walsh e Brophy<sup>20</sup> avaliam a região de escolha para administração de injeções intramusculares em pacientes adultos em ambiente hospitalar de cuidados intensivos. Esse trabalho mostra que os enfermeiros preferem utilizar a região DG para injeções intramusculares em adultos em vez da região VG, como recomendado na literatura de enfermagem recente. Um resultado interessante nesse trabalho é a verificação de que a escolha do local VG variou significativamente com a idade. Sessenta e sete por cento dos enfermeiros entre 20 e 24 anos de idade optavam pela região do VG. Isso diminuiu de acordo com o grupo de idade, para 28% (25 a 29 anos de idade), 10% (30 a 39), 5% (40 a 49) e 8% (50 anos de idade ou mais).

O inverso é verdadeiro para a região do DG, variando de 89% dos enfermeiros na faixa etária mais velha até 33% dos enfermeiros na faixa etária mais jovem.

Com o advento de novas vacinas, sendo a maioria com indicação de uso intramuscular, é importante que os profissionais tenham conhecimento e sejam capacitados para administração de vacinas tanto na VG quanto no DG.

Em outubro de 2013, a Divisão de Imunização do Centro de Vigilância Epidemiológica “Alexandre Vranjac”, da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, publicou em seu site as Recomendações para a Administração Parenteral das Vacinas do Calendário Básico<sup>21</sup>. Essas recomendações apresentam para algumas vacinas e também idades locais alternativos como VG e DG.

Cabe lembrar que independentemente da localização, a frequência de eventos adversos depende da escolha adequada da agulha, da técnica de aplicação e do preparo adequado da vacina a ser aplicada. A agulha deve ser escolhida tendo em vista a espessura da camada subcutânea e a distância entre a pele e as estruturas ósseas subjacentes. Quanto à técnica de aplicação, o emprego da técnica em Z e o adequado posicionamento do paciente e o relaxamento do músculo escolhido são fundamentais. As vacinas com sais de alumínio devem ser agitadas suavemente para que ocorra homogeneização da solução, que tende a apresentar depósito, evitando-se assim, reações locais e formação de nódulo.

Concluimos com duas referências bibliográficas fundamentais:

*Devido ao risco potencial de lesão do nervo ciático, a região glútea não é recomendada para a vacinação rotineira. Essa recomendação deve-se a relatos de casos de lesão do ciático após a injeção de medicamentos e soros. Não há relatos de lesão do ciático após o uso de vacinas na infância.*

*Se as injeções forem administradas na região glútea, cuidado deve ser tomado para evitar lesão nervosa. A região central deve ser evitada. A agulha deve ser inserida no quadrante superior externo e dirigido anteriormente (não caudalmente ou perpendicular à superfície). A região VG (i.e. o centro de um triângulo formado pela crista ilíaca anterior superior, o tubérculo da crista ilíaca e o limite superior do trocânter maior do fêmur) pode ser usada. Devido ao grande volume a ser apli-*

*cado, a região glútea, por sua massa muscular maior, frequentemente é utilizada para a aplicação passiva com imunoglobulinas.<sup>22</sup>*

(Tradução da autora.)

*Para maioria dos lactentes, a porção anterolateral da coxa é recomendada pela sua maior massa muscular. Em determinadas circunstâncias (p. ex. **sem acesso à região por impedimento físico e sem possibilidade de adiar as injeções**) o músculo glúteo pode ser usado. Nessa circunstância deve ser exercido cuidado em delimitar a região. Se o músculo glúteo for escolhido, a injeção deve ser administrada em local lateral e superior à uma linha entre a crista ilíaca superior e o trocânter maior, ou na região ventroglútea, o centro de um triângulo limitado pela crista ilíaca anterossuperior, o tubérculo da crista ilíaca e a margem superior do trocânter maior<sup>23</sup>*

(Tradução da autora).

## Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Manual de Procedimentos para Vacinação. 4<sup>th</sup> ed. Brasília: Ministério da Saúde/FUNASA; 2001. Disponível em <http://www.saude.gov.br/svs> [acesso em 10 nov 2013].
2. Gilles FH, French JH. Postinjection sciatic nerve palsies in infants and children. J Pediatrics. 1961;58:195-204.



3. Johnson EW, Raptou AD. A study of intragluteal injection. *Arch Phys Med Rehabil.* 1965;46:167-77.
4. Small PS. Preventing sciatic nerve injury from intramuscular injections: literature Review. *J Adv Nursing.* 2004;47(3):287-96.
5. Mishra P, Stringer MD. Sciatic nerve injury from intramuscular injection: a persistent and global problem. *Int J Clin Pract.* 2010;64(11):1573-9.
6. Marcuse EK, MacDonald NE. Neurologic injury after vaccination in buttocks. *Can Med Assoc J.* 1996;155(4):374.
7. Alvarez EV, Munters M, Lavine LS, Manes H, Waxman J. Quadriceps myofibrosis. A complication of intramuscular injections. *J Bone Joint Surg Am.* 1980;62(1):58-60.
8. Meireles H, Motta-Filho GR. Lesão do nervo axilar causada pela injeção intramuscular no deltoíde: relato de caso. *Rev Bras Ortopedia.* 2004;39:615-9.
9. Duque FL, Chagas CA. Acidente por injeção medicamentosa no músculo deltoide: lesões locais e à distância, revisão de 32 casos. *J Vasc Bras.* 2009;8(3):238-46. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/jvb/v8n3/v8n3a09.pdf> [Acesso em 10 nov 2013].
10. Cassiani SHB, Rangel SM. Complicações locais pós-injeções intramusculares em adultos: revisão bibliográfica. *Rev Med Ribeirão Preto.* 1999;32(4):444-50.
11. Felipe AOB, Bazzano FCO, Andrade MBT, Terra FS. Avaliação dos efeitos inerentes à administração intramuscular de vacinas nas regiões deltoideo e vasto lateral em crianças. *Pediatria (São Paulo).* 2011;33(2):73-8.
12. da Silva PS, Vaz Vidal S. As relações anatômicas envolvidas na administração de medicamentos por via intramuscular: um campo de estudo do enfermeiro. *Enfermeria Global.* 2013;30:170-82.
13. Petousis-Harris H. Vaccine injection technique and reactogenicity – evidence for practice. *Vaccine.* 2008;26(50):6299-304
14. Bergerson OS, Singer AS, Kaplan AM. Intramuscular injections in children. *Pediatrics.* 1982;70:944-8.

15. Burbridge BE. Computed tomographic measurement of gluteal subcutaneous fat thickness in reference to failure of gluteal intramuscular injections. *Canad Ass Radiolog J*. 2007;58(2):72-5.
16. Sakamaki S, Yasuhara Y, Motoki K, Takase K, Tanioka T, Locsin R. The relationship between body mass index, thickness of subcutaneous fat, and the gluteus muscle as the intramuscular injection site. *Health*. 2013;5:1443-8.
17. Nisbet AC. Intramuscular gluteal injections in the increasingly obese population: retrospective study. *British Med J*. 2006;332:637-8.
18. Cook IF. Evidence based route of administration of vaccines. *Human Vaccines*. 2008;4(1):67-73.
19. Alves AS, Nascimento CM, Granato CH, Sato HK, Morgato MF, Pannuti CS. Hepatitis B vaccine in infants: a randomized controlled trial comparing gluteal versus anterolateral thigh muscle administration. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2001;43(3):139-43.
20. Walsh L, Brophy K. Staff nurses' sites of choice for administering intramuscular injections to adult patients in the acute care setting. *J Adv Nurs*. 2011;67:1034-40.
21. Brasil. Divisão de Imunização do Centro de Vigilância Epidemiológica "Alexandre Vranjac", da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Recomendações para a Administração Parenteral das Vacinas do Calendário Básico. Disponível em: [http://www.cve.saude.sp.gov.br/html/imuni/pdf/recomenda13\\_admin\\_vac\\_parenterais.pdf](http://www.cve.saude.sp.gov.br/html/imuni/pdf/recomenda13_admin_vac_parenterais.pdf) [Acesso em 10 nov 2013].
22. Atkinson WL, Kroger AL, Pickering LK. General immunization practices. In: Plotkin AS, Orenstein WA, editors. *Vaccines*. 5th ed. Philadelphia:WB Saunders; 2008. p. 83-109.
23. Centers for Disease Control and Prevention. General Recommendations on Immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 2011;60(2):1-64. Disponível em <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr6002.pdf> [Acesso em 10 nov 2013].

## Bibliografia recomendada

- American Academy of Pediatrics. Immunization Training Guide & Practice Procedure Manual; 2013. Disponível em: <http://www2.aap.org/immunization/pediatricians/pdf/ImmunizationTrainingGuide.pdf> [Acesso em 10 nov 2013].
- Beecroft PC, Redick SA. Intramuscular injection practices of pediatric nurses: site selection. *Nurse Educator*. 1990;15(4):23-8.
- Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Atkinson W, Wolfe S, Hamborsky J (eds). 12th ed. Washington DC: Public Health Foundation, 2012. Disponível em <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/index.html#appendices> [Acesso em 10 nov 2013].
- Chezem JL. Multiple intramuscular injections: effects of mechanical trauma on muscle tissue and clearance rates of hippuran. *Nursing Res*. 1973;22(2):138-43.
- Choi DW, Sohng KY, Kim BS. Prediction of optimal gluteal intramuscular needle length by skinfold thickness measurements in Korean adults. *Journal of Korean Academy of Nursing*. 2010;40(6):844-851.
- Cook IF, Murtagh J. Ventrogluteal area: a suitable site for intramuscular vaccination of infants and toddlers. *Vaccine*. 2006;24(13):2403-8.
- Cook IF, Pond D, Hartel G. Comparative reactogenicity and immunogenicity of 23 valent pneumococcal vaccine administered by intramuscular or subcutaneous injection in elderly adults. *Vaccine*. 2007;25(25):4767-74.
- COREN-SP. Administração de medicamentos por via intramuscular. 2009;1-6. Disponível em [www.coren-sp.gov.br](http://www.coren-sp.gov.br) [Acesso em 10 nov 2013]
- Diggle L, Richards S. Best practice when immunising children. *Primary Health Care*. 2007;7:41-6.
- Feetam C, White J (eds). Guidance on the Administration to Adults of Oil-based Depot and other Long-Acting Intramuscular antipsychotic Injections. 2nd ed. Hull: University of Hull, 2010.

- Fishbein DB, Sawyer LA, Reid-Sanden FL, Weir EH. Administration of human diploid-cell rabies vaccine in the gluteal area [Letter]. *N Eng J Med.* 1988;318(2):124-5.
- Günes Y.Ü, Kara D, Ari S, Ceyhan. Which site is more painful in intramuscular injections? The dorsogluteal site or the ventrogluteal site? A case study from Turkey. *Clin Nurs Stud.* 2013;1(4).
- Keen MF. Comparison of intramuscular injection techniques to reduce site discomfort and lesions. *Nursing Res.* 1986;35(4):207-10.
- Koster MP, Stellato N, Kohn N, Rubin LG. Needle length for immunization of early adolescents as determined by ultrasound. *Pediatrics.* 2009;124(2):667-72.
- Lippert WC, Wall EJ. Optimal intramuscular needle-penetration depth. *Pediatrics.* 2008;122(3):e556-63.
- Oliveira MAC, Takahashi RF, Araújo NVDL. Questões práticas relacionadas à aplicação de vacinas. In: Farhat CK, Carvalho ES, Weckx LY, Carvalho LHFR, Succi RCM (eds). *Imunizações. Fundamentos e prática.* 5th. ed. São Paulo: Atheneu; 2008. p. 157-71.
- Small PS. Preventing sciatic nerve injury from intramuscular injections: literature Review. *J Adv Nursing.* 2004;47(3):287-296.
- Zabak A, Gunes UY, Tamsel S, Khorshid L, Eşer I. Does obesity prevent the needle from reaching muscle in intramuscular injections? *J Adv Nursing.* 2007;58(6):552-6.



# Recusa de vacinas: causas e consequências

Guido Carlos Levi

No final do século 20, o Centers for Disease Control and Prevention (CDC), órgão máximo da saúde pública dos Estados Unidos, publicou uma lista das dez maiores conquistas nesse campo entre 1900 e 1999. Em primeiro lugar, estavam as imunizações. Conclusão semelhante com certeza seria verificada em qualquer outro país que publicasse esse tipo de avaliação. De fato, ao lado das melhorias sanitárias, em particular a oferta de água tratada, nada trouxe tantos avanços em benefícios da saúde humana quanto as vacinas. Estimase que estas, isoladamente, sejam responsáveis nos últimos dois séculos pelo aumento de cerca de 30 anos em nossa expectativa de vida.

No entanto, ainda há grupos de médicos e leigos que enchem a mídia, em particular a eletrônica, de informações negativas sobre as vacinas e de veementes apelos contra seu uso. Algumas dessas informações derivam de má-fé, outras de erros científicos, outras por

crenças religiosas ou filosóficas, e outras, finalmente, pelo simples desconhecimento dos dados oferecidos por fontes científicas de seriedade indiscutível e pela própria história da humanidade, e da medicina em particular.

Quais são as principais causas de recusa de vacinação por indivíduos, familiares ou responsáveis? O quadro 1 resume os motivos principais desse tipo de decisão.

Não vacinação Motivos da decisão	
Por indivíduos ou familiares adversos ou responsáveis	Filosóficos Religiosos Medo de eventos adversos
	Orientação médica

**Quadro 1.** Principais motivos de recusa de vacinação

O quadro 2 resume os motivos de não indicação das vacinas por médicos (ou outros profissionais da saúde).

Não vacinação Motivos da decisão	
Pelo médico	Radicais – contrários a todas as imunizações
	Seletivos – contrários a algumas imunizações
	Displcência, descuido ou ignorância

}
Filosóficos  
Religiosos  
Científicos

}
Científicos

**Quadro 2.** Motivos de não indicação das vacinas por médicos (ou outros profissionais da saúde)

O quadro 3 resume os argumentos dos seletivos.

**Argumentos dos seletivos**

1. Superioridade da imunidade natural – produzida pela própria doença.
2. Indução de autoimunidade pelas vacinas.
3. Sobrecarga antigênica pelos atuais esquemas vacinais.

**Quadro 3.** Argumentos dos seletivos

O quadro 4 mostra os principais grupos não religiosos com número importante de membros contrários às vacinas.

Quiropráticos  
Homeopatas  
Naturopatas  
Antroposóficos

**Quadro 4.** Principais grupos (não religiosos) contrários às vacinas

Em relação à recusa por motivos religiosos, ela é na atualidade bastante rara, e em geral ocasionada mais por motivos políticos que realmente ligados a crenças religiosas.

Será impossível, no espaço deste pequeno livro, discutir quais as respostas científicas, quais os aspectos legislativos e éticos da recusa e da vacinação compulsória, bem como as grandes controvérsias nessa área e as consequências da não vacinação para o indivíduo e para a comunidade. No entanto, para os interessados em informações aprofundadas sobre esses temas, sugerimos a leitura do livro *Recusa de vacinas – causas e consequências*, de minha autoria, publicado pela Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm). Quanto à argumentação sobre a possível sobrecarga antigênica



pelas vacinas estão as respostas da ciência a essa suposição disponíveis no volume 5, número 4 de 2012 da revista *Imunizações*, também publicada pela SBIIm.

Gostaríamos de terminar este artigo com uma opinião pessoal. Parece-nos que a grande batalha a favor da vacinação deverá ocorrer basicamente na área de informação e esclarecimento. Grande número de pessoas tem sua opinião formada por informações disponíveis na Internet. Entretanto, nesse meio de comunicação os sítios contrários às vacinas superam em muito os favoráveis. Tais sites estão, em geral, carregados de informações pseudocientíficas ou até de total ficção. É necessário, portanto, que as autoridades sanitárias de todos os países, bem como as organizações profissionais e todos os indivíduos conscientes da importância das imunizações, reajam a essa situação. Devem ser divulgados o máximo possível de informações corretas a respeito da importância das vacinas, seus resultados benéficos, seus possíveis eventos adversos, sua disponibilidade, e os cuidados que cercam sua fabricação, transporte, manutenção, aplicação e controle de segurança, tudo isso numa linguagem clara e de fácil compreensão. A utilidade das vacinas na proteção da saúde da população deve ser enfatizada, pois esse é um campo que não permite acomodação, sob pena de retrocessos inaceitáveis nessa área que seguramente representa o maior presente que a Medicina já ofereceu à humanidade.

## Referências

- Brito GS. Vacinar ou adoecer... a quem cabe esta decisão? *Imunizações*. 1997;1:46-54.
- Busse JW, Morgan L, Campbell JB. Chiropractic antivaccination arguments. *J Manipulative Physiol Ther*. 2005;28:367-73.

- Campbell JB, Busse JW, Injeyan HS. Chiropractors and vaccination: a historical perspective. *Pediatrics*. 2000;105:e43.
- Ernst E. Rise in popularity of complementary and alternative medicine: reasons and consequences for vaccination. *Vaccine*. 2001;20:S89-93.
- Hahnemann S. *Organon da Arte de Curar*. 6th ed. 1842.
- Hindle RC. Immunization and homeopathy. *N Z Med J*. 1991;104:174.
- Isbell W. Immunization and homeopathy. *N Z Med J*. 1991;104:237.
- Kossach-Romanach AK. 826. A incoerência da não vacinação. *Homeopatia em 1000 conceitos*. São Paulo: ELCID; 1987.
- Levi GC. *Recusa de Vacinas: causas e consequências*. São Paulo: Segmento Farma; 2013.
- Meade T. Living worse and costing more: resistance and riot in Rio de Janeiro, 1890-1917. *J Lat Am Stud*. 1989;21:241-66.
- Russel ML, Injeyan HS, Verhoef MJ, Eliasziv M. Beliefs and behaviours: understanding chiropractors and immunization. *Vaccine*. 2004;23:372-9.
- White AD. *Theological opposition to inoculation, vaccination and the use of anesthetics. A history of the warfare of science with theology in christendom*. New York: Appleton; 1896.
- Wikipedia. *Vaccine controversies*. Disponível em: [http://en.wikipedia.org/wiki/Vaccine\\_controversies](http://en.wikipedia.org/wiki/Vaccine_controversies) [Acesso em 25 mar 2013].



# Prevenção de doença pneumocócica em adulto: qual esquema vacinal mais adequado?

Rosana Richtmann

Pneumonia adquirida na comunidade (PAC) é uma das principais causas de morbimortalidade na população geral, atingindo especialmente os extremos etários, ou seja, lactentes e idosos<sup>1</sup>. Além de ser uma infecção de elevada incidência, é uma doença infecciosa que pode ter sérias implicações e complicações, podendo inclusive levar o paciente a óbito. Outra população de risco para PAC são os pacientes que apresentam comorbidades, como doença obstrutiva crônica, hábitos de risco como tabagismo, etilismo e doença obstrutiva crônica, entre outras. Doença pneumocócica invasiva (DPI) está relacionada à alta mortalidade.

- *S. pneumoniae* é a principal causa de PAC:
  - Existem mais de 90 sorotipos de *S. pneumoniae*.
  - 8 a 10 destes causam dois terços das infecções graves nos adultos.
- Infecções causadas pelo pneumococo: pneumonia, bacteremia e meningite.

Na sequência, dados sobre a mortalidade relacionada à doença pneumocócica:

- 1 a cada 20 adultos que adquirem pneumonia por pneumococo morre.
- 2 a cada 10 adultos que adquirem bacteremia morrem.
- 3 a cada 10 adultos com meningite morrem.

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

Em relação à incidência da doença, esta acomete os extremos etários, sendo crianças menores de 5 anos e adultos maiores de 65 anos de idade os mais envolvidos. Por outro lado, ao analisar a faixa etária com maior incidência de morte, percebemos que quanto maior a idade do paciente, maior o risco de morrer devido à doença pneumocócica. Assim, já podemos concluir que qualquer vacina que se proponha a prevenir pneumococo em adulto deverá ser eficaz contra pneumonia, especialmente na população acima de 65 anos de idade.

A tabela 1 resume o risco de doença invasiva pneumocócica em relação a diferentes condições clínicas. Além dos apresentados, outros fatores, como alcoolismo, tabagismo, asma e asplenia, estão associados a pneumonias pneumocócicas.

A taxa de incidência aumenta com o avançar da idade em adultos com doença pulmonar crônica, diabetes e câncer de órgão sólido.

Diante do exposto, temos que indicar a melhor proteção para os pacientes adultos, por meio da imunização. Sabe-se que hoje existem duas vacinas licenciadas no Brasil para prevenção da DPI na população adulta: vacina polissacarídea pneumocócica

**Tabela 1.** Influência da doença crônica na incidência de DPI em adultos

Doença	Casos /100 mil pessoas	Aumento do risco (vezes)
Adulto saudável	8,8	0
Diabetes	51,4	5,8
Doença pulmonar crônica	62,9	7,1
Cardiopatia crônica	93,7	10,6
Alcoolismo	100,4	11,3
Câncer de órgão sólido	300,4	34,1
HIV/aids	422,9	48,1
Câncer hematológico	503,1	57,1

23-valente (VPP23) e a vacina pneumocócica conjugada 13-valente (VPC13). A VPP23, por ser polissacarídea, apresenta as seguintes características:

- Antígenos independentes da célula T.
- Escassa imunogenicidade em crianças menores de 2 anos.
- Não induz memória imunológica.
- Não tem resposta secundária.
- Não ↓ colonização da orofaringe.
- Risco de hiporesposta na revacinação.

Já a VPC13, segundo vários estudos, é extremamente eficaz na prevenção de DPI nas crianças, para os sorotipos incluídos na vacina. Além disso, as vacinas conjugadas apresentam as seguintes características:

- Eficácia em lactentes (a partir de 2 meses)<sup>1</sup>.
- Memória imunológica<sup>1</sup>.
- Possibilidade de efeito *booster*<sup>2</sup>.

- Ausência de hiporresposta<sup>1</sup>.
- Redução de portador nasofarínge<sup>3</sup>.
- Efeito indireto (proteção de grupo/rebanho)<sup>2</sup>.
- Proteção prolongada<sup>1,2</sup>.

Outro aspecto muito relevante é que, por ter um número maior de sorotipos na sua composição, a VPP23 oferece a possibilidade de proteção para os sorotipos não contidos na VPC13, que tendem a ser os mais prevalentes, por conta do fenômeno de *replacement*, ou seja, emergência de novos sorotipos. Assim, fica clara a necessidade da associação dessas duas vacinas quando se trata de paciente adulto com elevado risco de DPI. A VPP23 já está incluída no Programa Nacional de Imunizações, em situações especiais, podendo ser adquirida junto aos Centros de Referência Imunobiológicos Especiais (CRIEs). Essas situações incluem pacientes esplenectomizados, institucionalizados, entre outros. A VPP23 está indicada como dose única para os pacientes com mais de 65 anos de idade, não sendo recomendada revacinação após essa faixa etária.

A VPC13 está licenciada para uso na população adulta acima dos 50 anos de idade, especialmente para pacientes com comorbidades como imunodeficiências, cardiopatias crônicas, pneumopatias crônicas e hepatopatias ou que apresentem hábitos de risco para DPI, como tabagismo ou alcoolismo. Já existem estudos com a VPC13 em relação à imunogenicidade na população acima de 50 anos. Nos estudos comparativos de resposta imune (opsonofagocitose), a VPC13 mostrou melhor resposta anticórpica para os sorotipos em comum com a VPP23. A VPC13 também foi estudada quando usada concomitantemente com a vacina da gripe, sendo que a resposta imune para os três tipos de influenza foi

semelhante no uso concomitante ou separado, porém a resposta para os 13 sorotipos do pneumococo foi ligeiramente mais baixo quando feitas as vacinas ao mesmo momento. Assim, sempre que possível, recomenda-se um intervalo entre a vacina da gripe e a VCP13, um intervalo de 30 dias. Estudos também mostram boa segurança no uso da VPC13 quando comparada com a VPP23.

Faltam ainda os resultados de eficácia da VPC13 em relação à proteção de pneumonia bacterêmica e não bacterêmica, resultados estes que estão sendo aguardados para os próximos meses, quando do término do estudo CAPITA (estudo randomizado, placebo controlado), realizado na Holanda com mais de 8.500 pacientes adultos.

Concluindo, até o presente momento e com os dados disponíveis sobre as VPP23 e VPC13, nossa opinião é que sejam utilizadas ambas as vacinas nos pacientes de risco para DPI, iniciando sempre com a vacina conjugada (VCP13), e após dois meses da aplicação, pode-se complementar com a vacina polissacarídea (VPP23) para maior e melhor proteção.

## Referências

1. American Academy of Pediatrics. Pneumococcal infections. In: Red Book – Report of the Committee on Infectious Diseases. 28th ed. Illinois, Elk Grove Village: 2009. p. 524-35.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Progress in Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccine-Worldwide, 2000-2008. MMWR. 2008;57(42):1148-51.
3. Black S, Eskola J, Whitney C, Shinefield H. Pneumococcal conjugate vaccine and pneumococcal common protein vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein W, Offit P (editors). Vaccines. 5th ed. Philadelphia: W B Saunders; 2008. p. 531-67.



4. World Health Organization (WHO). Target Product Profile for the Pneumococcal Advanced Market Commitment. Independent Assessment Committee. Department of International Health. Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. Baltimore, 2008. Disponível em: [http://www.vaccineamc.org/updatedec\\_08.html](http://www.vaccineamc.org/updatedec_08.html) [Acesso em 23 fev 2009].
5. WHO. Acute respiratory infections (Update september 2009). [www.who.int/vaccine\\_research/diseases/ari/en/print.html](http://www.who.int/vaccine_research/diseases/ari/en/print.html) [Acesso em dec 2010].
6. CDC. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. 11th ed. 2009;217-30.
7. Jansen AG, Rodenburg GD, van der Ende A, van Alphen L, Veenhoven RH, Spanjaard L, et al. Invasive pneumococcal disease among adults: associations among serotypes, disease characteristics, and outcome. *Clin Infect Dis*. 2009;49(2):e23-e29.
8. World Health Organization (WHO). Acute Respiratory Infection (Update September 2009). Pg 1-41. [http://www.who.int/vaccine\\_research/diseases/ari/en/print.html](http://www.who.int/vaccine_research/diseases/ari/en/print.html) [Acesso em 24/04/2010].
9. Johnson HL, Deloria-Knoll M, Levine OS, Stoszek SK, Hanse LF, Reithinger R, et al. Systematic Evaluation of Serotypes Causing Invasive Pneumococcal Disease among Children Under Five: The Pneumococcal Global Serotype Project. *PLOS Medicine*. 2010;7(10):1-13.
10. Kyaw MH, Rose CE Jr, Fry AM, Singleton JA, Moore Z, Zell ER, et al. The influence of chronic illnesses on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults. *J infect dis*. 2005;192(3):377-86.
11. Feikin DR, Klugman KP. Historical changes in pneumococcal serogroup distribution: implications for the era of pneumococcal conjugate vaccines. *Clin Infect Dis*. 2002;35(5):547-55.
12. Feikin DR, Klugman KP, Facklam RR, Zell ER, Schuchat A, Whitney CG, et al. Increased prevalence of pediatric pneumococcal serotypes in elderly adults. *Clin Infect Dis*. 2005;41(4):481-7.

13. Guevara M, Barricarte A, Gil-Setas A, Garcia-Irure JJ, Beristain X, Torroba L, et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease following increased coverage with the heptavalent conjugate vaccine in Navarre, Spain. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15(11):1013-9.
14. Kellner JD, Vanderkooi OG, Macdonald J, Church DL, Tyrrell GJ, Sheifele DW. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease in Canada, 1998-2007: update from the Calgary-area Streptococcus pneumoniae (CASPER) study. *Clin Infect Dis.* 2009;49(2):205-212.
15. Albrich WC, Baughman W, Schmotzer B, Farley MM. Changing characteristics of invasive pneumococcal disease in metropolitan Atlanta, Georgia, after introduction of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis.* 2007;44(12):1569-76.
16. World Health Organization. The top 10 causes of death. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index> [acesso em 5 ago 2013].
17. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Transatlantic Task Force on Antimicrobial Resistance. Recommendations for future collaboration between the US and the EU, 2011. Disponível em: <http://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/tatfar-report.pdf>[acesso em 5 ago 2013].
18. World Health Organization. <http://www.who.int/wer/en>. WER. 2008;83(42):373-84.
19. World Health Organization. <http://www.who.int/wer/en>. WER. 2012;87(14): 129-44.



# Vacina hepatite A: uma dose é suficiente?

Eliane Mara Cesário Pereira Maluf

## Vacina hepatite A: paradoxos

As vacinas contra o vírus da hepatite A (HAV) comercializadas atualmente apresentam alta eficácia, demonstrando taxas de soroconversão próximas a 100%. A idade mínima para a obtenção de resposta satisfatória da vacina é de 12 meses.

Inúmeros estudos apontam que a vacina HAV causa impacto em curto prazo, como observado em países como Israel, Estados Unidos, Espanha e Canadá. Entretanto, existe importante paradoxo com relação à população a ser vacinada. Esse paradoxo surge quando se constata que as pessoas que vivem em regiões menos desenvolvidas, expostas precocemente aos fatores de risco para doenças relacionadas ao meio ambiente e às más condições higiênico-sanitárias, estão sob maior risco de adquirir hepatite A. A primeira ideia é que essa população deveria ser alvo prioritário da vacinação contra o HAV. Porém, inúmeros estudos

científicos demonstram que a infecção por esse vírus nessas regiões acontece tão precocemente que a vacinação realizada a partir de 1 ano de idade corresponderia a uma baixa relação custo-efetividade. A questão intrigante a ser levantada é: se a maior parte das crianças que vive em áreas carentes já está infectada com o vírus da hepatite A, que critério utilizar para a seleção da população a ser vacinada?

Outras questões levantadas em relação à vacinação contra a hepatite A:

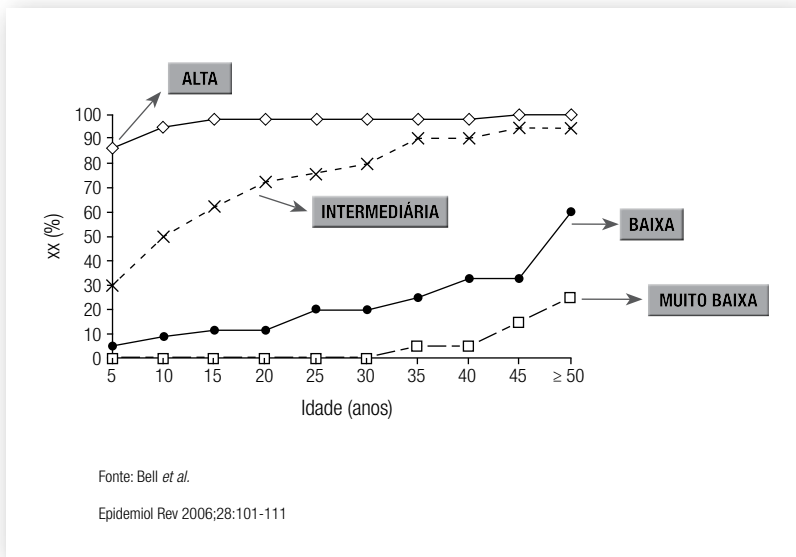
- Risco de deslocamento dos casos de hepatite de acordo com a faixa etária. Por exemplo, ao vacinar crianças precocemente contra hepatite A, considerando a possibilidade da imunidade induzida pela vacina não ser vitalícia, essa população chegará à vida adulta com baixos níveis de anticorpos anti-HAV. A infecção pelo HAV na vida adulta representa maior taxa de complicações e letalidade.
- Sendo a taxa de soroconversão com uma dose da vacina próxima a 100%, seria dispensável a segunda dose?

## Fatores a serem considerados na recomendação da vacina hepatite A

A proteção individual induzida pela vacina hepatite A é inquestionável. Entretanto, quando se trata do resultado da vacinação numa comunidade, vários fatores devem ser conhecidos e analisados.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda a vacinação universal contra hepatite A para os países com média endemicidade ou endemicidade intermediária. Os parâmetros para a classificação pelo perfil epidemiológico da doença na região são sintetizados na figura 1 e apresentados a seguir:

- Áreas de alta endemicidade: a infecção pelo HAV ocorre precocemente na infância, e a grande maioria das infecções é inaparente. A maioria dos casos ocorre em crianças (< 10 a 14 anos de idade). A soroprevalência de anticorpos anti-HAV na população geral é > 90%.
- Área de endemicidade intermediária: a infecção ocorre mais tardiamente. Muitas pessoas não expostas na infância precoce adquirem a doença entre a infância tardia e início da vida adulta (entre 5 e 24 anos de idade), quando a doença clinicamente manifesta é mais frequente. A transmissão ocorre primariamente de pessoa a pessoa na comunidade, com surtos periódicos.
- Áreas de baixa endemicidade: a doença ocorre principalmente em adolescentes e adultos (entre 5 e 39 anos de idade), com surtos ocasionais da doença transmitida por água ou alimentos.
- Áreas em transição: a melhora das condições sanitárias e da água leva à diminuição da infecção na infância, aumentando o risco de surtos com fonte comum entre crianças maiores, adolescentes e adultos, e a incidência da doença clinicamente manifesta/grave é mais frequente, aumentando a importância da hepatite A como problema de saúde pública.



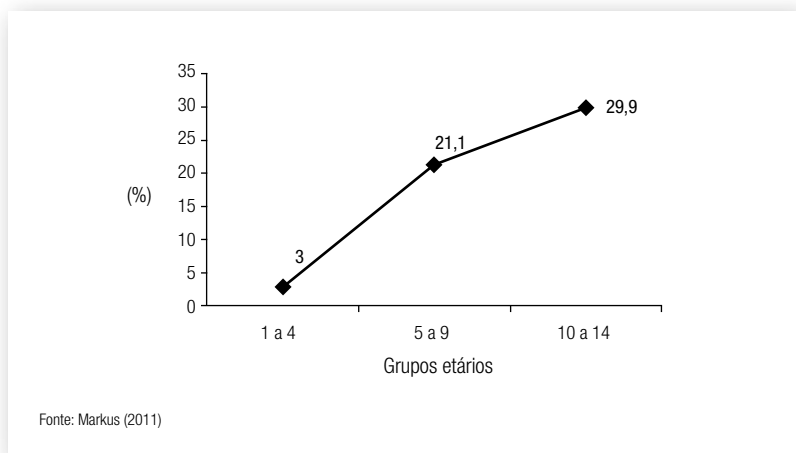
**Figura 1.** Prevalência de anticorpos anti-HAV e áreas de diferentes endemicidades

Em qual das classificações se encontra o Brasil? A tabela 1 apresenta as taxas de soroprevalência de anticorpos anti-HAV no Brasil nas faixas de 5 a 9 e 10 a 19 anos de idade, obtidas no Inquérito Nacional de Hepatites Virais/MS BR. Observam-se diferentes padrões de comportamento para as diversas regiões do País.

**Tabela 1.** Soroprevalência de anticorpos anti-HAV IgG (%), conforme a faixa etária e a região de residência (Inquérito Nacional das Hepatites Virais), 2004-2009

Idade (anos)	Norte	Nordeste	Centro-Oeste	Distrito Federal	Sudeste	Sul	Brasil
5-9	28,7	41,5	32,3	33,8	20,6	18,9	27,4 (23,9-30,9)
10-19	67,5	57,4	56	65,1	37,7	34,5	48,5 (45,2-51,70)

Estudo sorológico realizado em Curitiba-PR no ano de 2006 (figura 2) também contribuiu para o conhecimento do padrão epidemiológico da região. Observa-se baixa prevalência de anticorpos anti-HAV entre crianças até 4 anos de idade, alcançando na adolescência a taxa de 29,9%. Os resultados mostraram também diferença significativa das taxas de soroconversão entre populações com diferentes rendas (figura 3). A população mais carente apresentou taxa de soroprevalência de anticorpos anti-HAV superior em todas as faixas etárias estudadas.

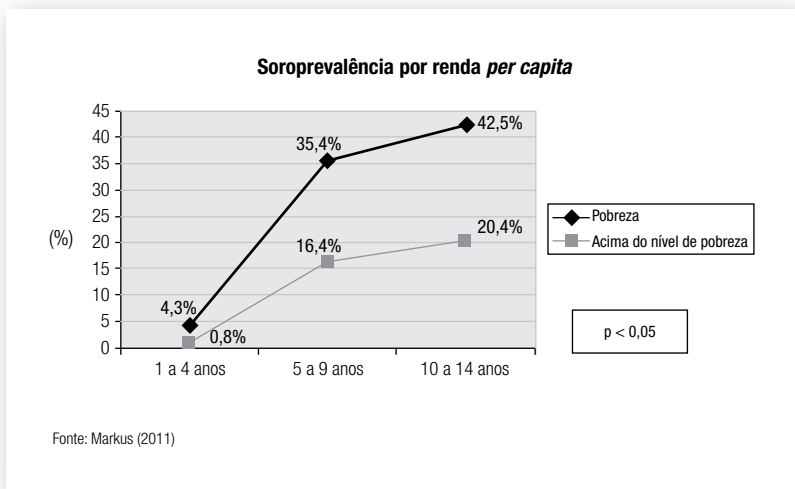


**Figura 2.** Taxas de soropositivos para hepatite A por faixa etária, em Curitiba, 2006

Existe risco de a vacinação levar ao deslocamento da faixa etária dos casos? Dados da literatura confirmam a maior morbidade e letalidade da doença causada pelo VHA na faixa etária adulta. As informações da tabela 2, referentes aos Estados Unidos, documentam essa afirmação, demonstrando o aumento da taxa de



hospitalização e da letalidade com o aumento da faixa etária. Se o esquema de vacinação implantado implicar em população adulta suscetível, certamente contribuirá para a ocorrência de maior número de casos graves.



**Figura 3.** Taxas de soropositivos para hepatite A e condição socioeconômica, em Curitiba, 2006

**Tabela 2.** Características clínicas da hepatite A, conforme a faixa etária, EUA, 2001-2005

	< 5 anos	5-14	15-39	40-59	60 +	Total
Hospita- lização	78/584 (13,4%)	410/1.870 (21,9%)	1.676/5.688 (29,5%)	1.078/3.496 (30,8%)	779/1.851 (42,1%)	4.021/13.489 (29,8%)
Morte	0/623 (0)	7/2.034 (0,3%)	12/6.488 (0,2%)	27/3.848 (0,7%)	28/1.880 (1,5%)	74/14.871 (0,5%)

Fonte: National Notifiable Diseases Surveillance System, CDC. Adaptado de: Fiore AE, Feinstone SM, Bell BP. Hepatitis A vaccines. Plotkin S, Orenstein W, Offit P, editors, 5<sup>th</sup> ed. Saunders Elsevier; 2008. p. 177-203.

A segunda dose da vacina hepatite A é necessária? Os laboratórios produtores da vacina hepatite A recomendam duas doses para garantir proteção em longo prazo. Entretanto, uma única dose da vacina induz alto nível de proteção, pelo menos em curto prazo, reduzindo a incidência da doença.

Em 2005, a Argentina foi o primeiro país a introduzir a vacina no calendário infantil em esquema de dose única, com excelente resultado até o momento, segundo avaliação da OMS. Foi observada redução de 88% da taxa de incidência da doença após dois anos de implantação do programa, com redução expressiva do número de casos da doença não apenas na faixa etária das crianças vacinadas, mas também entre as populações de crianças mais velhas, adultos e idosos. O país continua monitorando o impacto do programa para avaliar a necessidade de inclusão de segunda dose na rotina.

É importante conhecer a justificativa do país vizinho para implantar o esquema de dose única:

- Estudos de eficácia da vacina em bloqueio de surtos, não ocorrendo novos casos em qualquer faixa etária em sete anos de acompanhamento.
- Uma única dose produz resposta imunitária de 95% a 99%. A segunda dose atua como reforço prolongando a duração da imunidade.
- Há circulação do vírus mantendo a exposição e o efeito *booster* natural.
- Existe proteção coletiva ou de grupo.

O monitoramento das crianças vacinadas tem mostrado persistência de anticorpos após quatro anos da vacinação. Das crianças de 4 a 5 anos de idade que receberam uma única dose, 93%

tinham títulos protetores ( $> 10$  mUI/mL). Pesquisas recentes sugerem que a imunidade induzida pela vacina pode não ser apenas humoral, mas também celular, o que garantiria proteção em longo prazo.

## Conclusão

Apesar da comprovada eficácia da vacina anti-HAV, a implantação em larga escala deve ser bem avaliada. A indicação inadequada pode causar prejuízos à saúde da população, principalmente pelo deslocamento da idade de ocorrência de casos para faixas mais avançadas, aumentando as taxas de complicações e óbito. A utilização da classificação por parâmetros epidemiológicos é recomendada e requer estudos sorológicos da população.

Dentro dos critérios de classificação apresentados, a região Sul do Brasil se insere no grupo de nível endêmico intermediário, situação na qual a OMS recomenda a vacinação na rotina.

Resta ainda responder à questão: devemos utilizar o esquema de uma ou duas doses? A importante experiência da Argentina tem mostrado bons resultados com uma única dose. Porém, é fundamental o seguimento da população vacinada por um tempo maior, com realização de inquéritos sorológicos de forma sistemática, identificando precocemente a necessidade de aplicação da segunda dose caso os títulos de anticorpos se reduzam ao longo do tempo.

## Referências

1. ACIP. Recommendations for administering hepatitis A vaccine to contacts of international adoptees. *Pediatrics*. 2011;128(4):803-4.

2. Bell BP, Kruszon-Moran D, Shapiro CN, Lambert SB, McQuillan GM, Margolis HS. Hepatitis A virus infection in the United States: serologic results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Vaccine*. 2005;23(50):5798-806.
3. Bell BP, Negus S, Fiore AE, Plotnik J, Dhotre KB, Williams J, et al. Immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine in infants and young children. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(2):116-22.
4. Blanco Fernández MD, Torres C, Riviello-López G, Poma HR, Rajal VB, Nates S, et al. Analysis of the circulation of hepatitis A virus in Argentina since vaccine introduction. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(12):E548-51.
5. CDC. Updated recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) for use of hepatitis A vaccine in close contacts of newly arriving international adoptees. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009;58(36):1006-7.
6. Dagan R, Leventhal A, Anis E, Slater P, Ashur Y, Shouval D. Incidence of hepatitis A in Israel following universal immunization of toddlers. *JAMA*. 2005;294(2):202-10.
7. de Alencar Ximenes RA, Martelli CM, Merchán-Hamann E, Montarroyos UR, Braga MC, de Lima ML, et al. Multilevel analysis of hepatitis A infection in children and adolescents: a household survey in the Northeast and Central-west regions of Brazil. *Int J Epidemiol*. 2008;37(4):852-61.
8. Ellis A, Rüttimann RW, Jacobs RJ, Meyerhoff AS, Innis BL. Cost-effectiveness of childhood hepatitis A vaccination in Argentina: a second dose is warranted. *Rev Panam Salud Publica*. 2007;21(6):345-56.
9. Fiore AE, Wasley A, Bell BP, (ACIP) ACoIP. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2006;55(RR-7):1-23.
10. Hollinger FB, Bell B, Levy-Bruhl D, Shouval D, Wiersma S, Van Damme P. Hepatitis A and B vaccination and public health. *J Viral Hepat*. 2007;14(Suppl 1):1-5.

11. Irving GJ, Holden J, Yang R, Pope D. Hepatitis A immunisation in persons not previously exposed to hepatitis A. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;7:CD009051.
12. Jonas MM. Hepatitis A virus infection: progress made, more work to be done. *J Pediatr (Rio J).* 2011;87(3):185-6.
13. Krebs LS, Ranieri TM, Kieling CO, Ferreira CT, Silveira TR. Shifting susceptibility to hepatitis A among children and adolescents over the past decade. *J Pediatr (Rio J).* 2011;87(3):213-8.
14. López EL, Contrini MM, Mistchenko A, Debbag R. Long-term immunity after two doses of inactivated hepatitis A vaccine, in Argentinean children. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29(6):568-70.
15. López EL, Contrini MM, Xifró MC, Cattaneo MA, Zambrano B, Dumas R, et al. Hepatitis A vaccination of Argentinean infants: comparison of two vaccination schedules. *Vaccine.* 2007;25(1):102-8.
16. Lopez E, Debbag R, Coudeville L, Baron-Papillon F, Armoni J. The cost-effectiveness of universal vaccination of children against hepatitis A in Argentina: results of a dynamic health-economic analysis. *J Gastroenterol.* 2007;42(2):152-60.
17. Malla I. [Control of hepatitis A through vaccination in Argentina]. *Medicina (B Aires).* 2012;72(4):350-2.
18. Markus JR, Cruz CR, Maluf EM, Tahan TT, Hoffmann MM. Seroprevalence of hepatitis A in children and adolescents. *J Pediatr (Rio J).* 2011;87(5):419-24.
19. Raczniaik GA, Bulkow LR, Bruce MG, Zanis CL, Baum RL, Snowball MM, et al. Long-term immunogenicity of hepatitis A virus vaccine in Alaska 17 years after initial childhood series. *J Infect Dis.* 2013;207(3):493-6.
20. Ringold S, Lynn C, Glass RM. JAMA patient page. Hepatitis A virus. *JAMA.* 2005;294(2):270.
21. Rosenthal P. Cost-effectiveness of hepatitis A vaccination in children, adolescents, and adults. *Hepatology.* 2003;37(1):44-51.
22. Rüttimann RW, Clemens RL. Argentine and Latin American hepatitis A. *J Travel Med.* 2002;9(4):220.

23. Vacchino MN. Incidence of Hepatitis A in Argentina after vaccination. *J Viral Hepat.* 2008;15 Suppl 2:47-50.
24. Van Damme PA, Van Herck K, Banatvala JE. Do we need hepatitis A booster vaccinations? *J Travel Med.* 2004;11(3):179-80.
25. Van Damme P, Van Herck K. Effect of hepatitis A vaccination programs. *JAMA.* 2005;294(2):246-8.
26. Vladimírsky S, Silvina MM, Otegui L, Altabert N, Soto S, Brajterman L, et al. [Surveillance of viral hepatitis in Argentina: analysis of information from sentinel units 2007-2010]. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2013;43(1):22-30.
27. Wasley A, Fiore A, Bell BP. Hepatitis A in the era of vaccination. *Epidemiol Rev.* 2006;28:101-11.



# Varicela: uma ou duas doses?

Isabella Ballalai

## Introdução

A varicela é uma doença de elevada morbidade, podendo causar complicações (infecções bacterianas de pele moderadas à graves, pneumonia, síndrome de Reye, complicações hemorrágicas, encefalite, septicemia, osteomielite e artrite séptica), hospitalizações e óbitos, tanto em pacientes imunocomprometidos como em imunocompetentes. Estima-se que 2% a 6% dos casos de varicela atendidos ambulatorialmente podem resultar em complicações<sup>1</sup>.

Presume-se que, na ausência de um programa de vacinação universal com a vacina varicela, ocorrem no Brasil anualmente cerca de 3 milhões de casos de varicela, 880 mil consultas ambulatoriais, 4.500 hospitalizações e 120 óbitos decorrentes de complicações dessa doença, representando um custo total anual de aproximadamente R\$ 14,5 milhões para o sistema de saúde e um ônus social de R\$ 27,5 milhões<sup>2</sup>.



Trata-se de uma doença altamente transmissível (cerca de 90% de contagiosidade intradomiciliar), sendo transmitida por via respiratória, por contato direto com o líquido das vesículas e por via intrauterina. O período de maior risco de transmissão ocorre 48 horas antes do aparecimento das vesículas até a formação de crostas em todas as lesões. O período de incubação por obviedade varia de 10 a 21 dias (comumente entre 14 e 16)<sup>1</sup>.

Surtos de varicela não são raros, principalmente, em escolas. Ainda que frequentemente não complique, a varicela é uma importante causa de absentéismo nas escolas e no trabalho, elevando ainda mais o impacto econômico dessa doença, que tem seu custo muito subestimado.

A varicela é mais comum em crianças entre 1 e 10 anos de idade, mas pode ocorrer em pessoas de qualquer faixa etária que estejam suscetíveis. Nos Estados Unidos, segundo o Centers for Disease Control and Prevention (CDC), mais de 90% dos casos, 60% das hospitalizações e 40% dos óbitos, antes de adotada a vacinação em massa, ocorriam em menores de 10 anos de idade<sup>1</sup>.

Os adultos são responsáveis por apenas cerca de 5% de todos os casos de varicela, mas apresentam mais frequentemente doença grave e risco de morte 25 vezes maior do que o das crianças. Também os indivíduos imunocomprometidos tendem a apresentar quadros mais graves da doença<sup>3,4</sup>.

Ainda segundo o CDC, nos EUA, antes de introduzida a vacinação para a prevenção da varicela no programa de imunizações, constatava-se anualmente: mais de 4 milhões de casos dessa doença, 9 mil hospitalizações e cem óbitos (a maioria em pessoas saudáveis)<sup>1</sup>.

No Brasil, a varicela não é uma doença de notificação compulsória, embora os surtos devam ser notificados às secretarias municipais e estaduais de saúde. No período de 2008 a 2012, foram re-

gistradas no Sistema de Internação Hospitalar (SIH-SUS) 45.495 internações por varicela, com uma média anual de 9.099 casos (desvio-padrão = 2366,3). Em 2008, foram registradas 11.858 internações e, em 2012, 5.729. Nesse período, observou-se que o número de óbitos foi de 811, sendo que, em 2008, foram 169 e, em 2012, 102. A taxa de mortalidade foi de 0,09 e 0,05, nos respectivos anos. O maior número de hospitalizações está entre crianças, grupo em que se espera a maior quantidade de casos da doença, proporcionalmente<sup>5</sup> e concentra-se na faixa etária de 1 a 4 anos de idade, seguido dos < 1 ano e de 5 a 9 anos de idade.

Portanto, longe de se tratar de uma doença benigna, a varicela é uma doença que, se não complicar, implica em muito desconforto, riscos desnecessários e faltas à escola ou ao trabalho.

A vacina varicela foi desenvolvida no Japão na década de 1970, licenciada mundialmente para uso em pacientes de risco em 1984 e implantada no Japão em 1987 e na Coreia do Sul em 1988<sup>1</sup>. Nos Estados Unidos, a vacinação universal foi introduzida em 1995. Estudos pós-licenciamento demonstraram que uma dose da vacina possibilita prevenir cerca de 85% de qualquer forma de apresentação da varicela e é altamente efetiva (97% a 100%) para prevenir os casos graves da doença<sup>6</sup>.

## Estudo de efetividade da vacinação para varicela durante surto da doença em comunidade escolar

(Pôster apresentado no congresso da Sociedade Europeia de Infecto-pediatria – ESPID 2004)<sup>7</sup>.

Em 2003, durante surto de varicela em escola privada do Rio de Janeiro (ocorrido entre agosto e outubro de 2003), diante do relato de que 50% das crianças doentes eram vacinadas, Ballalai e

Migowski<sup>7</sup> investigaram (por meio de questionários, entrevistas e avaliação das carteiras de vacinação) o surto em busca da efetividade da vacinação naquela comunidade escolar.

A escola atendia 161 crianças de 4 meses a 7 anos de idade, sendo 7 (4%) menores de 1 ano, 23 (14%) entre 1 e 2 anos, 25 (16%) entre 2 e 3 anos, 75 (47%) entre 3 e 5 anos e 31 (19%) com mais de 5 anos de idade.

Foram excluídas da análise 28 crianças por apresentarem registros incompletos. Das 133 avaliadas: 5 (3,8%) já tinham relato anterior de varicela, 74 (55,6%) estavam vacinadas para varicela antes do surto e 54 (40,6%) estavam suscetíveis durante o surto.

Entre agosto e outubro de 2003, registraram-se 31 casos de varicela, o equivalente a 23,3% da população da escola. Desses, 17 eram crianças previamente vacinadas (54,8% da população que apresentou a doença durante esse surto na escola), nenhuma relatava doença anterior e nenhuma havia sido vacinada durante o surto. Duas crianças excluídas do estudo apresentaram varicela durante a pesquisa.

Foi realizada vacinação de bloqueio na escola. Das 16 crianças vacinadas durante o surto, nenhuma adoeceu.

O cálculo da efetividade da vacinação na prevenção da varicela foi feito da seguinte forma:

- Taxa de ataque da doença para a população vacinada (TAV) = número de vacinados que desenvolveu varicela durante o surto dividido pelo número total de previamente vacinados.
- Taxa de ataque da doença para a população não vacinada (TANV) = número de não vacinados que desenvolveu varicela durante o surto dividido pelo número total de não vacinados.
- Efetividade da vacinação na prevenção da varicela =  $(\text{TANV} - \text{TAV}) / \text{TANV} \times 100$ .

Durante o surto escolar investigado, a TAV foi de 23% e a TANV foi de 26%. A TEV foi de 11,5%, se forem incluídas as crianças vacinadas durante o surto (n = 16), ou ainda de 37,8%, excluídas essas crianças do cálculo.

Entre os vacinados que adoeceram, dois (11,8%) haviam recebido a vacina há menos de um ano, sete (41,2%) entre um e dois anos e oito (47,0%) há mais de dois anos.

Relatos como esses não são incomuns na literatura. Alguns exemplos no quadro 1.

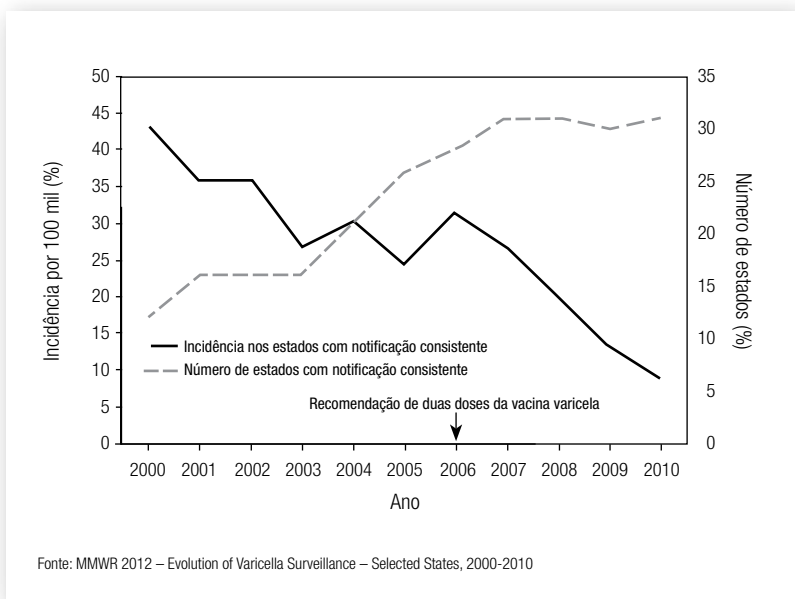
**Quadro 1.** Artigos que citam casos pertinentes de varicela

Referência	Conclusões dos autores
Pediatrics. 2004;113(3):455-9.	Surto escolar: a varicela ocorreu onde 52% das crianças não tinham histórico da doença e 97% destas foram vacinadas antes do surto; 12% dos vacinados e 43% dos não vacinados desenvolveram varicela durante o surto; o risco foi maior depois de cinco anos de vacinados; talvez uma segunda dose fosse necessária
JID. 2004;190(3):477-83.	Varicela em vacinados casos leves; vacinados com varicela são transmissores eficazes; vacinados há mais de quatro anos têm risco maior de contrair a doença
NEJM. 2002;347(24):1909-15.	Vacina proteção pobre para varicela, boa proteção para casos graves; índice funcionou como não vacinado; risco aumenta depois de três anos de vacinação
JAMA. 2004;291(7):8511-5.	A eficácia é perdida com o passar do tempo; maioria dos casos leves ou moderados
MMWR. 2004;53(18):389-92	A transmissão persistiu por um mês na escola, apesar da vacinação; foi leve a maioria dos casos em vacinados; a vacinação realizada há mais de cinco anos aumenta em cinco vezes a chance de varicela em vacinados
PIDJ. 2005;24(3):233-6.	Vacina proteção pobre para varicela, principalmente em crianças vacinadas há mais de dois anos; a maioria dos casos em vacinados foi leve

## Uma ou duas doses?

A efetividade de duas doses da vacina varicela nos primeiros dois anos e meio após recomendação do ACIP foi de 98,3%. As chances de desenvolvimento de varicela foram 95% menores para crianças que receberam duas doses em comparação com as que receberam apenas uma dose<sup>8</sup>.

Os efeitos da política de duas doses nos EUA terá importante implicações para os programas nacionais de imunização nos países que usam a vacina<sup>8</sup>. A figura 1 mostra a incidência de varicela nos EUA antes, após a introdução de esquema de dose única e após duas doses da vacina varicela<sup>9</sup>.



**Figura 1.** Incidência de varicela nos estados que atendem adequadamente aos critérios de notificação e número de estados que notificam anualmente – Estados Unidos, 2000-2010.

No Uruguai, a partir de 1993, optou-se pelo programa de vacinação pública com a introdução de uma única dose de vacina varicela para crianças com 12 meses de idade. Entre 1999 e 2005 foi atingida cobertura vacinal de 88% a 98% e, nesses seis anos, houve 87% de redução das consultas ambulatoriais relacionadas à varicela e 81% de redução das hospitalizações por causa da doença<sup>10</sup>.

Ainda no Uruguai, observou-se que os casos de varicela ocorridos em pessoas que foram vacinadas se mostraram com menor gravidade, como demonstrado na tabela 1<sup>10</sup>.

**Tabela 1.**

	Menos do que 50 lesões	Pelo menos 150 lesões	Febre	Febre maior que 38,5°C	Complicações	Hospitalizações
Vacinados	78%	0	39,8%	31,9%	6,8%	0
Não vacinados	32,9%	23,8%	77,1%	48,6%	11,7%	1,2%

Percentuais sobre o total de vacinados e NÃO vacinados que adoeceram.

**Fonte:** Quian J, Ruttimann R, Romero C, Dall'Osso P, Cerisola A, Breuet T, et al. Impact of universal varicella vaccination on 1-year-olds in Uruguay: 1997-2005. Arch Dis Child. 2008;93:845-50.

## Varicela: uma ou duas doses?

Países que adotaram uma única dose da vacina varicela em seu Programa Nacional de Imunizações, sem dúvida, puderam diminuir substancialmente o impacto da doença na população vacinada (e outras faixas etárias), e assim obtiveram resultados significativos na redução de hospitalizações e óbitos pela doença. Nos EUA, com a introdução de uma segunda dose da vacina, observou-se uma queda substancial do número de casos no país (figura 1).

Entende-se que do ponto de vista público e considerando também a disponibilização de vacinas na rede pública, uma única dose de varicela é recomendada e trará bons resultados. No entanto, espera-se que com a introdução de uma segunda dose haja redução no número de casos e surtos, principalmente escolares. Do ponto de vista individual, o esquema de duas doses seria o mais indicado.

### Qual seria a melhor idade para a segunda dose?

- **Esquema acelerado:** dose 1: entre 11 e 23 meses de idade; dose 2: entre 12 e 24 meses de idade, com intervalo mínimo de três meses entre as doses.

**Considerações:** melhor cobertura vacinal e, se houver falha primária, o período de suscetibilidade será menor<sup>4</sup>.

A SBIm e a SBP recomendam que doses aplicadas antes dos 12 meses não sejam consideradas, pelo risco de falha vacinal.

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

**Considerações:** robusta resposta imune é obtida com a segunda dose aos 5-6 anos de idade. No entanto, existe o risco de doença e surtos em comunidades durante o extenso intervalo entre doses<sup>4</sup>.

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

**Considerações:** risco de infecção em adolescentes e adultos<sup>4</sup>.

## Recomendações brasileiras

O Programa Nacional de Imunizações (PNI), em 2013, ampliou o Calendário Básico de Vacinação da Criança, com a introdução de uma única dose da vacina tetra viral (sarampo, caxumba, rubéola e varicela) aos 15 meses de idade. Com essa medida, o PNI tem como objetivo evitar complicações, casos graves e óbitos por varicela no grupo alvo da vacinação e prevenir, controlar e até mesmo eliminar o sarampo, a caxumba e a rubéola<sup>5</sup>. Essa medida, sem dúvidas, trará excelentes resultados para o País.

O PNI irá monitorar a situação epidemiológica da varicela na pós-introdução da vacina com objetivo de avaliar a adoção de estratégias de implementação de uma segunda dose de acordo com o comportamento epidemiológico desse agravo<sup>5</sup>.

A exemplo de outros países, é provável que casos e surtos de varicela continuem acontecendo e, do ponto de vista da proteção individual, no momento, duas doses são recomendadas pelas Sociedades Brasileiras de Pediatria (SBP) e de Imunizações (SBIIm).

Hoje, a SBP e a SBIIm recomendam a aplicação da primeira dose da vacina varicela aos 12 meses e de uma segunda dose (de preferência combinada à tríplice viral – vacina tetra viral) entre 15 e 24 meses de idade (respeitando intervalo mínimo de três meses da última dose de varicela e de um mês da última de tríplice viral). Isso aumentaria a quantidade de anticorpos séricos e produziria imunidade mais eficaz. Para os maiores de 13 anos de idade, o intervalo entre as doses da vacina varicela deve ser de um a três meses<sup>11,12</sup>.



A aplicação de uma segunda dose da vacina varicela previne a doença e a transmissão contínua do vírus e reduz o risco de herpes-zóster, pela diminuição da infecção latente de tipo selvagem com o vírus varicela-zóster (VZV). No entanto, será importante continuar a monitorizar a eficácia de duas doses da vacina ao longo do tempo.

## Referências

1. Ballalai I. Manual prático de imunizações. São Paulo: AC. Farmacêutica, 2013.
2. Valentim J, Sartori AMC, Soárez PC, Amaku M, Azevedo RS, Novaes HMD. Cost-effectiveness analysis of universal childhood vaccination against varicella in Brazil. *Vaccine*. 2008;26(49):6281-91.
3. Marin M, Meissner HC, Seward JF. Varicella Prevention in the United States: A Review of Successes and Challenges. *Pediatrics*. 2008;122(3):744-51.
4. Bonanni P, Breuer J, Gershon A, Gershon M, Hryniewicz W, Papaevangelou V, et al. Varicella vaccination in Europe – taking the practical approach. *BMC Medicine*. 2009;7(26):7015-26.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Atualização do informe técnico após introdução da vacina tetra viral na rede do SUS. 2ª Versão. Brasília. Outubro de 2013.
6. Seward JF, Marin M, Vazquez M. Varicella vaccine effectiveness in the US vaccination program: a review. *J Infect Dis*. 2008;197(suppl 2):S82-S89.
7. Ballalai I, Migowski E. Efetividade da vacinação para varicela durante surto da doença em comunidade escolar. Pôster apresentado no congresso da Sociedade Europeia de Infecto pediatria – ESPID 2004.
8. Shapiro ED, Vazquez M, Esposito D, Holabird N, Steinberg SP, Dziura J, et al. Effectiveness of 2 doses of varicella vaccine in children. *J Infect Dis*. 2011;203(3):312-5.

9. CDC. Evolution of Varicella Surveillance — Selected States, 2000–2010. *MMWR*. 2012;61(32):609-12. Disponível em: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6132a2.htm> [Acesso em 18 nov 2013].
10. Quian J, Ruttimann R, Romero C, Dall’Osso P, Cerisola A, Breuet T, et al. Impact of universal varicella vaccination on 1-year-olds in Uruguay: 1997-2005. *Arch Dis Child*. 2008;93(10):845-50.
11. Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm). Calendário de vacinação da criança. [acesso em 18 nov 2013] Disponível em: [http://www.sbim.org.br/wp-content/uploads/2013/10/crianca\\_calendarios-sbim\\_2013-2014\\_130916.pdf](http://www.sbim.org.br/wp-content/uploads/2013/10/crianca_calendarios-sbim_2013-2014_130916.pdf)
12. Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Calendário de vacinação da criança. [acesso em 18 nov 2013] Disponível em: [http://www.sbp.com.br/pdfs/calendarioVacinal2013\\_aprovado1.pdf](http://www.sbp.com.br/pdfs/calendarioVacinal2013_aprovado1.pdf)



# Esquemas reduzidos de vacinação para HPV são possíveis?

Mônica Levi

Encontram-se disponíveis, há alguns anos, duas vacinas para HPV que atualmente integram o calendário de vacinação de crianças e pré-adolescentes em mais de 40 países: a vacina bivalente para HPV 16/18, produzida pelo laboratório GSK e conhecida internacionalmente como Cervarix (HPV2), e a vacina quadrivalente para HPV 6/11/16/18, produzida pelo laboratório MSD e conhecida internacionalmente como Gardasil (HPV4). Ambas foram licenciadas e aprovadas com esquema padrão de três doses aplicadas no período de seis meses para qualquer idade em que seja feita a vacinação.

Apesar da excelente eficácia protetora verificada com essas vacinas, existem barreiras que têm limitado o sucesso dos programas de vacinação em países que incluíram a vacinação para HPV em seus calendários: o alto custo e as dificuldades logísticas de operacionalizar esquemas de três doses, principalmente na faixa

etária alvo da vacina HPV. Em muitos países, tem havido pouca adesão e baixas taxas de cobertura vacinal. Nos Estados Unidos, por exemplo, os registros mostram que somente 1/3 das jovens de 13 a 17 anos de idade receberam pelo menos uma dose de vacina, e 30% das que iniciaram não completaram a vacinação. Já no Reino Unido e na Austrália, países nos quais a vacinação foi implementada com programas junto às escolas, as coberturas vacinais têm sido bem mais elevadas.

Nesse sentido, o uso potencial de esquema de vacinação para HPV com número menor de doses poderia melhorar as barreiras e contribuir para o sucesso dos programas. A resposta imunológica mais robusta em menores de 15 anos de idade (justamente a faixa etária alvo) verificada em estudos anteriores somada às barreiras mencionadas motivaram estudos sobre a possibilidade de reduzir o esquema para apenas duas doses em meninas nessa faixa etária.

O primeiro estudo que avaliou esquema de duas doses com a vacina quadrivalente (HPV4) foi realizado por Dobson *et al.*<sup>1</sup> no Canadá. O objetivo primário era verificar se o esquema de duas doses preenchia os critérios de não inferioridade imunológica em relação ao esquema de três doses em jovens de 16 a 26 anos de idade. Os investigadores compararam os títulos geométricos médios (TGM) em meninas de 9 a 13 anos de idade com duas doses aplicadas aos 0 e 6 meses com os TGM obtidos em mulheres jovens de 16 a 26 anos que receberam três doses seguindo o esquema padrão (0-2-6 meses). Para este último grupo, a eficácia da vacina já foi comprovada. Outro objetivo desse estudo foi avaliar a não inferioridade dos títulos para HPV6 e HPV11 no grupo de meninas de 9 a 13 anos de idade com duas doses em relação aos obtidos em jovens de 16 a 26 anos de idade com três doses.

Os pesquisadores compararam também os TGM em meninas da mesma idade (9 a 13 anos) com esquema de duas e três doses.

## Resultados

Houve soroconversão em mais de 99% das participantes com qualquer esquema, e os títulos anticórpicos foram 1,77 a 2,24 vezes mais elevados em meninas de 9 a 13 anos de idade com duas doses do que em jovens de 16 a 26 anos de idade que receberam três doses. Portanto, a resposta imune em meninas de 9 a 13 anos com 2 doses não foi inferior a de jovens de 16 a 26 anos com 3 doses, e os títulos anticórpicos mantiveram-se altos por 36 meses.

Quando compararam meninas da mesma idade (9 a 13 anos) com duas ou três doses, verificou-se não haver diferença nos títulos anticórpicos obtidos um mês após a última dose para os quatro tipos de HPV contidos na vacina. Porém, os anticorpos anti-HPV18 no mês 24 e anti-HPV6 no mês 36 foram significativamente mais elevados nas meninas que receberam três doses, havendo perda da não inferioridade com esquema de duas doses para HPV6 e HPV18 e mantida não inferioridade para HPV16 e HPV11 durante o período de observação de três anos. O tempo de acompanhamento previsto para esse estudo é de dez anos. Sua limitação é justamente não ser possível estabelecer correlação de não inferioridade imunológica com relevância clínica para análise em programas de saúde. A eficácia da vacina HPV4 está demonstrada por período longo (acima de cinco anos) em jovens de 16 a 23 anos de idade, mesmo com declínio dos títulos anticórpicos com o passar do tempo.

Smolen *et al.*<sup>2</sup> avaliaram a indução de células T e B de memória nas participantes do estudo canadense descrito acima, com o

objetivo de avaliar se a idade da vacinação ou número de doses interferem na proteção de longo prazo. Os resultados mostraram que o número de doses impactou na formação de células B de memória somente para HPV18, não havendo diferença para os outros tipos de HPV contidos na vacina. O grupo que recebeu duas doses não teve indução de células B específicas para HPV18; já nos grupos que receberam três doses houve significativo aumento.

Comparando meninas de 9 a 13 anos de idade com jovens de 16 a 26 anos, verificou-se quantidade estatisticamente maior de células B de memória nas mais jovens. Isso mostra que a idade é fator de relevante interferência na formação de células B de memória para HPV<sup>18</sup>.

Houve também prejuízo na resposta de células T para HPV 6/16/18 nas meninas que receberam duas doses de vacina HPV4. Naquelas que receberam três doses, a resposta de células T foi semelhante nas duas faixas etárias, mostrando que o impacto na resposta de células T correlaciona-se com o número de doses e não com a idade. Está previsto longo acompanhamento das participantes desse estudo canadense para saber se essas interferências imunológicas afetarão a eficácia e a proteção de longo prazo.

Em um grande estudo de eficácia da vacina bivalente (HPV2) na Costa Rica, Kreimer *et al.*<sup>3</sup> avaliaram eficácia vacinal em mulheres saudáveis de 18 a 25 anos de idade que haviam recebido três ou menos doses, já que 20% das participantes não completaram esquema de três doses, o que permitiu avaliar a eficácia para a nova infecção persistente pelos HPV 16/18 também naquelas que receberam uma ou duas doses da vacina. Este grupo foi comparado ao de mulheres que receberam as três doses do esquema padrão. Esse acompanhamento durou quatro anos.

Para nova infecção persistente pelos HPV 16/18 por período  $\geq 10$  meses, a eficácia encontrada foi de 80,9% nas mulheres que receberam três doses, 84,1% nas que receberam duas doses e 100% nas que receberam apenas uma dose. A análise desses resultados sugere que duas doses possam ser tão eficientes quanto três para esse desfecho avaliado. O número pequeno de mulheres que receberam apenas uma dose e a pouquíssima quantidade de eventos ocorridos não permitiu análises seguras de eficácia com uma dose.

Em relação à proteção cruzada para infecção persistente para tipos filogeneticamente relacionados (31, 33, 45), verificou-se ausência de eficácia para duas doses, e a pequena quantidade de mulheres que receberam uma dose não permitiu também análise de proteção cruzada.

Apesar de grandes evidências de que duas doses possam ser altamente eficazes, a grande limitação é o curto período de observação, o que não permite ainda confirmar se esses resultados persistem com o passar do tempo.

Romanowsky *et al.*<sup>4</sup> fizeram um estudo controlado, randomizado, comparando imunogenicidade de duas *versus* três doses de HPV2 em várias faixas etárias: 9 a 14 anos; 15 a 19 anos e 20 a 25 anos. Os pesquisadores compararam a imunogenicidade do esquema de duas doses em cada faixa etária com três doses em mulheres jovens de 15 a 25 anos de idade.

Os resultados mostraram que todas as participantes soroconverteram para HPV16 e HPV18 no sétimo mês e mantiveram-se soropositivas aos 24 meses.

Importante resultado desse estudo foi a demonstração de que meninas de 9 a 14 anos de idade vacinadas com duas doses em qualquer esquema e formulação não apresentaram resposta imu-



ne inferior às jovens de 15 a 25 anos de idade vacinadas com três doses, e essa não inferioridade foi mantida por dois anos. Em outras faixas etárias, já se observou diferenças na resposta imune com duas ou três doses.

Com todos esses estudos promissores, resta ainda esclarecer alguns dados para conclusões finais sobre eficácia de esquema reduzido de doses em meninas de 9 a 14 anos de idade e possibilitar eventuais mudanças nas recomendações. As principais questões a serem respondidas são:

1. Qual a duração da resposta imune por período prolongado em meninas que receberam duas doses? A não inferioridade imunológica no sétimo mês não responde essa questão.
2. Qual seria a resposta imune em meninas com mais de 13 anos de idade com esquema reduzido de doses? A estratégia de vacinação com dois esquemas diferentes é impraticável.
3. E a avaliação da proteção cruzada com duas doses? O único estudo que avaliou isso até o momento foi o de Kremer *et al.* com a vacina bivalente, com a qual não houve evidência de proteção cruzada com duas doses.
4. Qual será a eficácia do esquema de duas doses em regiões onde existem alta prevalência de desnutrição e comorbidades que possam afetar a resposta imune?
5. Avaliações de esquema reduzido de doses também no sexo masculino, já que alguns países passaram a indicar formalmente a vacina HPV4 para meninos.

Atualmente, quatro países (México, duas províncias do Canadá – British Columbia e Quebec – Suíça e Colômbia) iniciaram programa de vacinação para HPV com duas doses com intervalo de seis meses, com previsão de uma terceira dose cinco anos após a primeira, caso seja comprovada a necessidade. As avaliações nesses países que já iniciaram esse esquema chamado “estendido” permitirá esclarecimentos valiosos sobre a efetividade do esquema de duas doses em curto e longo prazos.

## Conclusão

Os estudos disponíveis neste momento são encorajadores, pois fornecem evidências preliminares de que: para meninas com menos de 14 anos de idade, duas doses sejam tão imunogênicas quanto três doses em mulheres jovens, apesar de eventualmente a duração da proteção poder ser menor.

Se comprovadas eficácia clínica e proteção duradoura, a adoção do esquema reduzido de doses trará a grande vantagem de reduzir custos ou ampliar a coorte de vacinadas sem aumento de custos, dando oportunidade para um número maior de pessoas receber a vacina e proteger-se do HPV.

O Ministério da Saúde do Brasil publicou recentemente informe sobre a inclusão da vacina quadrivalente contra HPV (Gardasil) no Calendário Nacional de Vacinação a partir de março de 2014.

O público-alvo inicial será de meninas de 11 a 13 anos de idade, e o esquema vacinal que será adotado é o estendido: três doses aos 0-6-60 meses.

A partir de 2015, a vacina será disponibilizada também para meninas de 9 a 11 anos de idade. Com essa estratégia, espera-se

vacinar toda a população alvo do programa (meninas de 9 a 13 anos de idade) nos dois primeiros anos de implantação da vacina.

## Referências

1. Dobson SRM, 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.
2. 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.
3. Kreimer AR, Rodriguez AC, Hildesheim A, Herrero R, Porras C, Schiffman M, et al. Proof-of-Principle Evaluation of the Efficacy of Fewer Than Three Doses of a Bivalent HPV16/18 Vaccine. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(19):1444-51.
4. 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. *Human Vaccines*. 2011;7(12):1374-86.

# Esquema ideal para a prevenção da doença meningocócica no Brasil

Marco Aurélio P. Sáfadi

O licenciamento das vacinas meningocócicas C conjugadas (MCC), a partir do final dos anos 1990, representou enorme avanço na possibilidade de controle da doença meningocócica causada pelo sorogrupo C. Estratégias diferentes de imunização de rotina foram utilizadas na introdução dessas vacinas em vários países da Europa, no Canadá e na Austrália, todas elas acompanhadas de dramática redução da incidência de doença meningocócica (DM) causada pelo sorogrupo C, com sucesso no controle da doença pouco tempo após a sua introdução<sup>1-6</sup>.

Uma das mais importantes lições aprendidas com a introdução das vacinas MCC nestes países foi a possibilidade destas vacinas não só propiciarem proteção direta contra a doença aos vacinados, mas também reduzir a doença entre indivíduos não vacinados, efeito atribuído à sua capacidade de prevenir a aquisição do estado de portador nasofaríngeo do meningococo C entre os

vacinados, fazendo com que a circulação e a transmissão da bactéria diminua na população de uma maneira geral, reduzindo, assim, o risco de infecção.

Além disso, constatou-se que a persistência de títulos de anticorpos bactericidas séricos (SBA) associados à proteção é fundamental para a manutenção da proteção individual contra a doença, sendo mais importante que a presença da memória imunológica, muitas vezes insuficiente para garantir isoladamente a proteção frente a uma doença invasiva, de curto período de incubação<sup>6</sup>.

Recentemente, estudos realizados no Reino Unido<sup>7</sup>, que avaliaram a persistência de títulos de anticorpos protetores (acima do correlato de proteção: anticorpos bactericidas séricos medidos com complemento de coelho – rSBA  $\geq 8$ ) entre crianças e adolescentes vacinados em diferentes idades e em diferentes esquemas, demonstraram que, entre as crianças vacinadas, com idade entre 2 meses e 6 anos, apenas 25% mantinham títulos de anticorpos protetores após seis a sete anos da última dose de vacina. Em contrapartida, crianças que receberam a vacina em idades mais avançadas mantiveram altas taxas de persistência de títulos de anticorpos protetores (quatro a cinco anos após receberem a vacina, 79% das crianças imunizadas entre 6 e 9 anos e 88% das imunizadas entre 10 e 15 anos mantinham rSBA  $\geq 8$ )<sup>8</sup>. Esses dados confirmam que a resposta imune proporcionada pelas vacinas MCC tem relação direta com a idade em que a vacina é aplicada, ou seja, pacientes vacinados em idades mais avançadas apresentam respostas mais consistentes e mais duradouras, enquanto aqueles vacinados nos primeiros anos de vida apresentam respostas imunes pouco duradouras, mostrando potencial suscetibilidade à infecção alguns anos após a sua vacinação. Essas

evidências apontam, portanto, para a necessidade de se realizar doses de reforço com as vacinas meningocócicas conjugadas na adolescência para garantir a proteção destes indivíduos nesta fase da vida. Nos adolescentes, as vacinas MCC demonstraram associar-se a uma robusta resposta imune, com persistência de títulos de anticorpos protetores por um prolongado período, garantindo, assim, a proteção de significativa proporção desses adolescentes vacinados até a idade adulta, em que se observa diminuição significativa das taxas de incidência da doença em condições endêmicas.

No Canadá, os dados recentes, demonstrando que a resposta imune desencadeada pelas vacinas MCC em crianças pequenas tem duração limitada, motivaram a recomendação de uma dose da vacina meningocócica quadrivalente conjugada aos 12 anos para garantir a manutenção de proteção contra a doença no período da adolescência e da idade adulta jovem, estendendo a proteção aos demais sorogrupos contemplados nas vacinas<sup>9</sup>.

O Comitê Assessor para a Prática de Imunizações (ACIP) recomenda atualmente, nos Estados Unidos, as vacinas quadrivalentes meningocócicas conjugadas para todos os adolescentes de 11 a 12 anos, com uma dose de reforço depois de cinco anos. Os adolescentes de 13 a 18 anos, não vacinados previamente, também devem ser vacinados. Os indivíduos pertencentes aos grupos de risco (asplenia, deficiência de complemento) devem receber uma dose da vacina meningocócica ACWY conjugada a cada cinco anos, enquanto se mantiverem em risco<sup>10,11</sup>.

Destaca-se ainda que, a despeito de os estudos de soroprevalência realizados no Reino Unido e na Holanda demonstrarem que uma parcela significativa da população (aqueles que

receberam a vacina quando crianças) está neste momento suscetível à DM, o efeito exercido pela imunidade de rebanho, conseguida pela vacinação dos grupos etários responsáveis por taxas elevadas de estado de portador do meningococo em nasofaringe – especificamente os adolescentes no caso dos países europeus –, levou à substancial diminuição da circulação do meningococo C, preservando, dessa maneira, a população protegida.

A proteção conferida pelas vacinas MCC em populações submetidas à imunização em massa mostrou-se, portanto, dependente de uma combinação da manutenção de títulos de anticorpos bactericidas, da presença de memória imunológica e, principalmente, da indução de imunidade de rebanho.

## Experiência com a vacina meningocócica C conjugada no Brasil

No Brasil, até o mês de outubro de 2010, as vacinas MCC eram utilizadas apenas em clínicas privadas, para controle de surtos e em pacientes de risco nos Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIEs). A partir do final de 2010, motivada pelas elevadas taxas de incidência de DM causada pelo sorogrupo C e pelos surtos reportados em diferentes regiões do país, foi tomada a decisão de incluir a vacina MCC no calendário de vacinação da criança do Programa Nacional de Imunizações. O esquema preconizado para os lactentes foi de duas doses, aos 3 e 5 meses, com uma dose de reforço aos 12 meses de idade. As crianças entre 12 e 23 meses de idade recebem uma dose da vacina, não havendo neste momento inclusão de crianças acima de 2 anos e adolescentes no programa de vacinação rotineira<sup>12</sup>.

A decisão de incluir estes grupos etários na vacinação levou em conta as elevadas taxas de incidência de DM consistentemente observadas nos primeiros 2 anos de vida no Brasil. Questões logísticas e de disponibilidade de doses de vacinas impediram a extensão da vacinação para outros grupos etários em um primeiro momento.

As coberturas vacinais para os grupos etários-alvo da vacinação atingiu rapidamente elevadas taxas, com índices acima de 90% nos diferentes estados do país e os resultados da análise de impacto demonstram que após a introdução da vacina foi observada significativa diminuição das taxas de incidência nos grupos-alvo da vacinação, ou seja, as crianças menores de 1 ano (duas doses e um reforço) e crianças entre 12 e 23 meses de idade (uma dose).

Para os demais grupos etários, não vacinados, as taxas de incidência da DM mantiveram-se estáveis, não sendo ainda possível observar o impacto da vacinação nestes outros grupos.

As recentes constatações da ausência de títulos de anticorpos protetores poucos anos após a vacinação de lactentes e crianças pequenas e da limitação da memória imunológica em mantê-los protegidos na ausência de títulos de anticorpos circulantes associados à proteção, em um cenário como o que atualmente se tem no país, no qual não se espera em curto prazo a ocorrência do importante efeito da proteção de rebanho, enfatizam a necessidade de se adotar um esquema de imunização adequado à nossa realidade, com o objetivo de garantir individualmente a proteção contra a DM durante a infância e a adolescência. Essas recomendações deverão ser adaptadas, com o tempo, aos atuais calendários vacinais da Sociedade Brasileira de Pediatria e da Sociedade Brasileira de Imunizações no Brasil.



Portanto:

- Para as crianças que receberam a vacina aos primeiros 2 anos de vida, incluir uma dose adicional, entre 5 e 6 anos de idade, e outra dose de reforço, aos 11 anos, com intervalo mínimo de cinco anos em relação à última dose de vacina MCC recebida, para garantir a proteção individual de adolescentes em nosso meio, onde ainda não existe o efeito da proteção de rebanho. Essas doses adicionais aos 5-6 e 11 anos de idade, levando em conta a epidemiologia da doença, poderão ser feitas com a vacina MCC ou com uma das vacinas tetravalentes meningocócicas conjugadas, para estender a proteção aos demais sorogrupos contemplados na vacina (A, Y e W).

Para as crianças, adolescentes e adultos dos chamados grupos de risco para desenvolver DM (deficientes de complemento e asplênicos), a prática de administrar a vacina meningocócica conjugada (C ou ACWY) em intervalos regulares de cinco anos deve ser recomendada enquanto esses indivíduos permanecerem em risco aumentado de desenvolver a doença.

A partir do momento que for possível observar o efeito de imunidade de rebanho em nossa população, o que provavelmente só ocorrerá com a ampliação da vacinação a outros grupos etários, a necessidade de manter as doses de reforço para proteção individual de crianças e adolescentes poderá ser revista.

Finalmente, aguardamos para o ano de 2014 o licenciamento da vacina proteica recombinante para proteção contra as cepas de meningococo do sorogrupo B.

## Referências bibliográficas

1. Granoff DM, Harrison LH, Borrow R. Meningococcal vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines*. 5th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2008. p. 399-434.
2. Miller E, Salisbury D, Ramsay M. Planning, registration, and implementation of an immunisation campaign against meningococcal serogroup C disease in the UK: a success story. *Vaccine*. 2001;20:S58-67.
3. Trotter CL, Andrews NJ, Kaczmarski EB, Miller E, Ramsay ME. Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. *Lancet*. 2004;364:365-7.
4. Balmer P, Borrow R, Miller E. Impact of meningococcal C conjugate vaccine in the UK. *J Med Microbiol*. 2002;51:717-22.
5. Danzig L. Meningococcal vaccines. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:S285-92.
6. Trotter CL, Maiden MC. Meningococcal vaccines and herd immunity: lessons learned from serogroup C conjugate vaccination programs. *Expert Rev Vaccines*. 2009;8:851-61.
7. Perrett KP, Winter AP, Kibwana E, Jin C, John TM, Yu LM, et al. Antibody persistence after serogroup C meningococcal conjugate immunization of United Kingdom primary-school children in 1999- 2000 and response to a booster: a phase 4 clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2010;50:1601-10.
8. Snape MD, Kelly DF, Lewis S, Banner C, Kibwana L, Moore CE, et al. Seroprotection against serogroup C meningococcal disease in adolescents in the United Kingdom: observational study. *BMJ*. 2008;336:1487-91.
9. National Advisory Committee on Immunization (NACI). An update on the invasive meningococcal disease and meningococcal vaccine conjugate recommendations. An Advisory Committee Statement (ACS). *Can Commun Dis Rep*. 2009;35:1-40.
10. American Academy of Pediatrics. Meningococcal infections. In: Pickering LK, Baker CI, Kimberlin DW, Long SS, editors. *Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 29th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012. p. 455-63.

11. Cohn A, MacNeil J, Clark T, 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 Recommendations and Reports March 22, 2013 / 62(RR02);1-22.
12. Sáfyadi MA, Berezin EN, Oselka GW. A critical appraisal of the recommendations for the use of meningococcal conjugate vaccines. *J Pediatr (Rio J)*. 2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2223/JPED.2167>.

# Vacinação na gestante ainda é um tabu?

Heloisa Ihle Garcia Giamberardino

A importância da manutenção dos calendários de vacinação atualizados para adultos e especialmente para mulheres é uma recomendação consensual. No entanto, dentro do cenário de vacinação das gestantes existem ainda, com raras exceções, conceitos equivocados sobre segurança e benefícios das vacinas disponíveis. Esses equívocos ocorrem por desconhecimento, tabu, resultando em indicações de vacinas hesitantes e até relutantes.

O significado do termo tabu, como algo proibido ou ainda não assimilado culturalmente, revela nessa questão que é necessário maior discussão e esclarecimento. A indicação de imunobiológicos durante a gestação deve seguir uma avaliação criteriosa sobre riscos e benefícios, a fim de garantir a segurança da gestante e do feto. Nesse período, deve-se considerar: perigo de infecção para a gestante, riscos para o feto, características das vacinas e a situação epidemiológica.

Várias vacinas de rotina são seguras e recomendadas durante a gestação, tais como hepatite B, difteria, tétano, coqueluche acelular (dTpa) e influenza.

A vacina dTpa (tríplice bacteriana acelular do tipo adulto) é recomendada a partir da 20ª semana de gravidez, sendo que a American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) divulgou em junho de 2013 que é imperativo reduzir o número de casos de coqueluche em neonatos vulneráveis. Para isso, toda gestante deverá receber uma dose de vacina dTpa, (preferencialmente entre 27-36 semanas) independentemente de tê-la recebido anteriormente.

Outras vacinas que não são de uso rotineiro podem ser analisadas conforme exposições e/ou riscos para a gestante, como as vacinas meningococo, pneumococo e hepatite A. Sempre que possível, deve-se evitar a administração de vacinas no primeiro trimestre da gravidez, com exceção da vacina influenza, a qual é indicada mesmo no primeiro trimestre, quando este coincidir com os meses de sazonalidade do vírus. As vacinas contraindicadas durante a gravidez são: tríplice viral, varicela, BCG e febre tifoide. Vacinas de vírus vivo atenuado não são aconselháveis por causa do risco teórico de transmissão de infecções para a gestante ou para o feto. A vacina febre amarela (vírus vivo atenuado) é contraindicada durante a gravidez, porém seu uso pode ser permitido após avaliação do risco-benefício.

Aspecto importante é a condução de situações de uso inadvertido de vacinas no período gestacional. Vários estudos demonstraram que a administração inadvertida de qualquer vacina de vírus vivo atenuado não deve ser interpretada como indicação formal para a interrupção da gestação, pois até o momento não houve registros de sequelas ou danos em recém-nascidos cujas mães foram imprudentemente vacinadas. A vacina influenza representou um papel importante na desmistificação da vacinação em gestantes. Como a influenza atinge de 5% a 20% da popula-

ção em geral, acomete 11% das gestantes, chegar a este grupo é de extrema relevância.

Nas pandemias de influenza de 1918 e 1957, a mortalidade nas gestantes foi duas a três vezes maior do que de mulheres não grávidas; já em 2009, a pandemia da influenza A/H1N1 provocou nas gestantes quatro vezes mais complicações e hospitalizações. Apesar de a ACOG considerar que a vacina influenza represente um “elemento essencial do cuidado pré-natal”, dados do MMWR demonstraram adesão em torno de 48% à vacina influenza pelas gestantes na campanha 2011/2012. Em contrapartida, os índices de adesão pelas gestantes brasileiras à vacina influenza na campanha de 2013, segundo o Programa Nacional de Imunizações (PNI), foi de 80%, o que corresponde a 1.854.527 mulheres grávidas.

Estudo de Vitek *et al.* analisou múltiplas variáveis em regressão logística incluindo 1.436 mulheres (OR = 1,45; 95%) e demonstrou as principais barreiras para vacinação durante a gestação:

- Preocupações com a segurança.
- Pouco conhecimento dos riscos da aquisição da influenza durante o período gestacional.
- Medo de agulha.
- Histórico vacinal pouco valorizado.
- Desconfiança das orientações médicas.
- Falta de orientações sistemáticas sobre vacinas pelos obstetras/ginecologistas e equipe de saúde em geral.
- Dificuldade de acesso aos locais de vacinação.

Apesar das barreiras para a vacinação das gestantes, o período gestacional representa um momento privilegiado para reforçar os cuidados com a imunização, pois a gravidez motiva a mulher a

se engajar no cuidado com a própria saúde. Atitudes receptivas da equipe de saúde, como informar sobre a segurança das vacinas para as gestantes, têm impacto extremamente positivo nessa adesão e auxiliam na redução de conceitos equivocados.

## Referências

Update on Immunization and Pregnancy:Tetanus,Diphtheria and pertussis Vaccination.Committee opinion,The American College of Obstetricians and Gynecologists,no 566,june 2013.

Vitek WS, Akers A Meyn LA, Switzer GE, Lee BY, Beigi RH. Vaccine eligibility and acceptance among ambulatory obstetric and gynecology patients. *Vaccine*. 2011;29(11):2024-8.

Shavell VI, Moniz MH, Gonik B, Beigi RH. Influenza immunization in pregnancy:overcoming patient and health care provider barriers. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207(3 Suppl):S67-74.

Calendários de vacinação SBIIm 2013/2014.

Ballalai I. Manual Prático de Imunizações. 2013.

MMRWR 19 August 2011;60(32)

[http://pni.datasus.gov.br/consulta\\_influenza\\_13](http://pni.datasus.gov.br/consulta_influenza_13)





