



Controvérsias **em imunizações** **2014**

Ana Paula Neves Burian Lima
Guido Carlos Levi
Renato de Ávila Kfourir





Controvérsias em imunizações 2014

Ana Paula Neves Burian Lima
Guido Carlos Levi
Renato de Ávila Kfourir

São Paulo
2015



Controvérsias em Imunizações – 2014

Copyright© 2015 Ana Paula Neves Burian Lima,
Guido Carlos Levi e Renato de Ávila Kfourri (Coordenadores)

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

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

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

LIMA, Ana Paula Neves Burian

L732c

Controvérsias em imunizações 2014 / Ana Paula Neves
Burian Lima, Guido Levi, Renato Kfourri. – São Paulo: Segmento
Farma, 2015.

100 p.

Inclui bibliografia.
ISBN 978-85-7900-088-1

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

CDD 614.47

Índices para catálogo sistemático

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



Impresso no Brasil
2015

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



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

www.segmentofarma.com.br • 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:** 16760.02.2015

Controvérsias em imunizações 2014

Ana Paula Neves Burian Lima
Guido Carlos Levi
Renato de Ávila Kfour





PROMOTORA

Introdução

Uma atualização sobre temas polêmicos sempre foi a maior vocação deste nosso encontro, e a edição de 2014, em Vitória, no Espírito Santo, não fugiu à regra.

Nesta nossa 11^a edição do “Controvérsias”, como é carinhosamente chamado, como sempre renomados especialistas puderam levar aos participantes mais do que uma revisão: sua impressão particular sobre variados temas, que muitas vezes orienta nossas condutas na prática diária.

Este livreto apresenta uma síntese do que foi discutido, escrita pelos próprios palestrantes, a quem desde já apresentamos nossa enorme gratidão, para que você leitor, interessado em imunizações, possa estar sempre atualizado em temas controversos e muitas vezes de difícil encaminhamento.

Boa leitura!

Isabella Ballalai

Presidente da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm)

Renato de Ávila Kfourir

Vice-presidente da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm)



Sumário

- 1 Hepatite B – revacinação: quando e para quem?
Mônica Levi
- 9 Intervalo ideal entre a vacina febre amarela e a tríplice viral ou a quádrupla viral
Reinaldo Menezes Martins
Akira Homma
- 17 A aplicação da vacina coqueluche combinada com componente pólio em gestantes é segura?
Isabella Ballalai
- 23 Esquema estendido de vacinação contra o HPV: é efetivo?
Mônica Levi
Gabriel Oselka
- 29 Vacina herpes-zóster: qual é a idade ideal para a aplicação?
Guido Carlos Levi
- 35 Controvérsias na profilaxia pós-exposição à raiva: quando e como vacinar?
Jacy Andrade

- 43 Vacinas pneumocócicas: qual é o melhor esquema para idosos hígidos?
José Geraldo Leite Ribeiro
- 47 Precisamos ampliar a cobertura para mais sorogrupos de meningococo no Brasil?
Renato de Ávila Kfourri
- 59 Uso de imunomoduladores e vacinas: há interferência?
Gecilmara Pileggi
- 67 Como recomendar diferentes vacinas para o influenza?
Marco Aurélio P. Sáfyadi
- 75 Vacinação em pacientes HIV+: aumenta a carga viral? Pode aumentar o risco de transmissão do vírus?
Lauro Pinto Neto
- 81 Utilização de palivizumabe no controle de surtos hospitalares: está indicada?
Ana Paula Neves Burian Lima

Hepatite B – revacinação: quando e para quem?

Mônica Levi

A necessidade de reforços ou revacinação para hepatite B já está consagrada e normatizada para alguns grupos de portadores de condições especiais. Porém, dados de estudos mais recentes têm levantado dúvidas a respeito da duração da proteção em indivíduos imunocompetentes que receberam esquema completo de doses, gerando discussões sobre o tema e novos posicionamentos de pesquisadores e órgãos regulatórios.

A partir da disponibilização de vacinas extremamente eficientes e seguras, e frustrada a estratégia inicial de vacinar somente grupos considerados de alto risco, a Organização Mundial da Saúde (OMS) passou a recomendar, em 1992, que todos os países do mundo introduzissem a vacina hepatite B nos calendários infantis até 1997. Porém, dados os mecanismos de transmissão da doença, tornou-se necessária a implantação de estratégia complexa para que se obtenha proteção não somente para recém-nascidos, mas também para adolescentes

e adultos, faixas etárias nas quais o risco de exposição aumenta, não somente pelo início da atividade sexual, principal via de transmissão do vírus, mas também por possível contato com sangue e outros fluidos corporais pelo compartilhamento de seringas e agulhas contaminadas, colocação de *piercing*, aplicação de tatuagens, idas a manicures, pedicures e podólogos, entre outras possibilidades.

Passadas algumas décadas da introdução da vacinação, e muitos estudos de seguimento de longo prazo publicados, alguns autores e autoridades sanitárias têm sugerido a necessidade de reforço para jovens vacinados ao nascimento, como garantia de proteção de longo prazo e sucesso dos programas de vacinação para as diversas faixas etárias.

Em 1989, Wisman avaliou a resposta anamnésica aplicando uma dose de reforço em indivíduos vacinados cujos títulos anticórpicos já haviam declinado para níveis não protetores (anti-HBs < 10 mUI/mL). Verificou grande aumento dos títulos, demonstrando excelente resposta humoral, indicando presença de memória imunológica ao HBsAg.

Estudos posteriores de seguimento de longo prazo confirmaram a persistência da memória imune por período prolongado e avaliaram também outros parâmetros como: taxas de infecção em população vacinada (anti-HBsAg HBs); avaliação *in vitro* de ativação de células T e B e pesquisas soroepidemiológicas. Não foram encontradas evidências que pudessem sugerir necessidade de dose de reforço, mesmo após mais de 20 anos da vacinação. Concluiu-se que a proteção contra hepatite B depende da memória imune e não da presença de anticorpos anti-HBs circulantes, os quais declinam naturalmente com o passar dos anos.

Com base nos achados desses estudos, órgãos regulatórios canadense, americano e europeu se posicionaram na década de 1990 pela não necessidade de reforço em imunocompetentes que receberam esquema completo. Porém, foram publicados novos estudos em anos mais recentes com resultados preocupantes, levando à discussão e à revisão do assunto por pesquisadores e órgãos regulatórios.

Estudo realizado por pesquisadores do Centers for Disease Control and Prevention (CDC) dos Estados Unidos, em conjunto com o Ministério da Saúde de Palau, uma ilha no Pacífico e região de alta endemicidade para hepatite B, avaliou resposta anamnésica 10 e 15 anos após esquema primário feito ao nascimento. Verificaram que, apesar do declínio progressivo dos anticorpos anti-HBs com o transcorrer do tempo, a maioria apresentava memória imune após dose *booster*; 5,2% dessas crianças soroconverteram para anti-HBc, indicando ter havido infecção, mas nenhuma se tornou portadora crônica do vírus. A resposta anamnésica estava presente em 85,3% dos que receberam reforços após 10 anos, e em 73,6% dos que receberam o reforço após 15 anos. Os autores levantam a preocupação de que se 20% a 30% dos jovens não resgataram memória imune após dose *booster*, e se isso significa suscetibilidade à doença, esses adolescentes, posteriormente adultos, podem estar sob risco de se infectarem, principalmente vivendo em região de alta endemicidade, onde as chances de exposição são maiores.

Outros estudos corroboraram esse achado, nos quais porcentagens variáveis de jovens testados com dose *booster* 15 anos após a vacinação primária não conseguiram resgatar a memória imune.

Estudo publicado em 2013 na revista *Hepatology* mostrou os resultados do programa de vacinação em Taiwan, estendido

em 1986, para todos recém-nascidos. Houve redução muito importante nas taxas de infecção e de novos portadores crônicos em crianças nascidas após o programa. Houve também, grande redução de hepatite fulminante e carcinoma hepatocelular em crianças. Porém, verificou-se que mais de 15% dos estudantes que receberam a vacina ao nascimento e imunoglobulina específica (HBIG) por serem de alto risco (filhos de mães HBsAg ou HBe positivas) se tornaram portadores crônicos do vírus da hepatite B. Além disso, 27,9% não responderam à dose *booster*.

Os autores levantam a preocupação sobre a incerteza do tempo de proteção conferida pela vacina, especialmente em população de alto risco. Concluem a análise sugerindo aumento dos esforços para reduzir transmissão do VHB, e cogitam revacinação aos 15 anos de idade ou mais, principalmente para jovens nascidos de mães portadoras crônicas ou naqueles considerados sob risco elevado de exposição.

Posicionamento do Ministério da Saúde do Brasil

O Ministério da Saúde brasileiro não indica reforço em imunocompetentes vacinados, a não ser que tenha havido falha na resposta primária (anti-HBs < 10 mUI/mL, 30 a 60 dias após a última dose). Nesses casos, está recomendada revacinação com esquema completo.

Para alguns pacientes portadores de condições especiais tem sido preconizado esquema de vacinação diferente do padrão pela maior possibilidade de não haver soroconversão (consultar guia SBIm para portadores de condições especiais).

Para estes, indica-se esquema de quatro doses com concentração dobrada de antígeno. Havendo soroconversão, não se recomendam reforços posteriores.

Exceção é feita a pacientes com insuficiência renal crônica que estejam em hemodiálise. Para estes, estão recomendados o controle sorológico anual e a revacinação a cada vez que o anti-HBs estiver abaixo de 10 mUI/mL. A justificativa da conduta diferenciada deve-se a registros de infecções clínicas significativas em vacinados pertencentes a esse grupo.

Posicionamento do Reino Unido

Com base em todas as dúvidas levantadas e as recentes evidências de que nem todos os vacinados conseguem restabelecer memória imune, o Reino Unido publicou no *Green Book* de 2012 suas novas recomendações:

- O reforço está indicado cinco anos depois da série primária para:
 - Pessoas consideradas sob risco contínuo de infecção.
 - Vacinados expostos ao vírus.
 - Crianças nascidas de mães infectadas.

Posicionamento dos Estados Unidos (CDC)

- Não indica reforço para imunocompetentes vacinados.
- Hemodialisados – Controle sorológico anual e revacinação sempre que anti-HBs < 10 mUI/mL.
- Para outros imunocomprometidos, a indicação de reforços não está clara e consensual. Considera-se proceder da mesma maneira que para os hemodialisados.

Concluindo, à medida que aumenta o período de observação das diversas coortes vacinadas, dados de longo prazo, incluindo a terceira década de vida para aqueles vacinados ao nascimento, vão permitir melhor conhecimento sobre o período da proteção.

A preocupação maior, nesse momento, envolve portadores de condições especiais que possam ter resposta imune menos intensa à vacinação e os imunodeficientes. Está clara e consensual a conduta em hemodialisados já que infecções clínicas foram documentadas. Em outros grupos de imunodeficientes, houve registros de infecção, porém sem relatos de infecções clínicas até o momento. Sabe-se, no entanto, que esse grupo apresenta resposta imune menos intensa à vacinação comparada à obtida em imunocompetentes, e não há dados disponíveis avaliando especificamente a duração da memória imunológica em imunocomprometidos.

Bibliografia

- Boxall EH, A Sira J, El-Shunkri N, Kelly DA. Long-term persistence of immunity to hepatitis B after vaccination during infancy in a country where endemicity is low. *J Infect Dis.* 2004;190(7):1264-9.
- Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância Sanitária. MS/SVS/ Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais e IBGE. Hepatites virais: desafios para o período de 2011 a 2012. Casos notificados no SINAN até 31/12/2009 e registrados no SIM de 1999 até 2009. Dados preliminares.
- Chaves SS, Fischer G, Groeger J, Patel PR, Thompson ND, Teshale EH, et al. Persistence of long – term immunity to hepatitis B among adolescents immunized at birth. *Vaccine.* 2012;(30):1644-9.
- Ferreira CT, da Silveira TR. Prevenção das hepatites virais através de imunização. *J Pediatria.* 2006;82(3):55-65.

Gilca V, Boulianne N, Dione M, et al. Antibody persistence and the effect of a booster dose given 5, 10 or 15 years after vaccination with a recombinant hepatitis B vaccine. 52nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC 2012). San Francisco. September 9-12, 2012. Abstract G-1047.

Leuridan E, Van Damme P. Hepatitis B and the need for a booster dose. *Clin Inf Dis*. 2011;53:68-75.

Plotkin S, Orenstein W, Offit P, editors. *Vaccines*. Philadelphia: Elsevier; 2008.

WuTW, Lin HH, Wanh LY. Chronic hepatitis B infection in adolescents who received primary infantile vaccination. *Hepatology*. 2013;57(1):37-45.

Intervalo ideal entre a vacina febre amarela e a tríplice viral ou a quádrupla viral

Reinaldo Menezes Martins
Akira Homma

Inicialmente, será apresentada uma breve revisão de alguns conceitos básicos sobre administração simultânea ou sequencial de vacinas e a possível interferência entre elas, causando prejuízo à resposta imune. Este é um tema que trouxe bastante preocupação há algumas décadas, especialmente quando começaram a surgir as vacinas combinadas virais e os calendários passaram a incluir maior número de vacinas. Também era motivo de preocupação quando havia campanhas com vacinas virais, como as de poliomielite e sarampo, coincidindo com as vacinas da rotina. Entretanto, o número de trabalhos realizados sobre o assunto é pequeno e vários deles foram realizados em época em que os recursos laboratoriais de investigação imunológica eram limitados. Nesse contexto, estabeleceu-se o conceito de que a aplicação concomitante de vacinas virais não criava interferências entre os antígenos, os estudos clínicos passaram a adotar esse critério em seus protocolos, e somente nos últimos

anos alguns estudos vêm agregando novos conhecimentos sobre a possível interferência pela aplicação sequencial de vacinas, em intervalos variados.

Atualmente, segundo Kroger *et al.* (2013), as recomendações são discriminadas conforme a Tabela 1.

Tabela 1. Recomendações para intervalos entre vacinas vivas e inativadas injetáveis (Kroger *et al.*, 2013, modificado).

Combinação de vacinas	Intervalo mínimo recomendado
Duas ou mais inativadas	Podem ser administradas simultaneamente ou com qualquer intervalo entre as doses
Inativada e viva	Podem ser administradas simultaneamente ou com qualquer intervalo entre as doses
Duas ou mais vacinas vivas injetáveis	Mínimo de quatro semanas se não forem administradas simultaneamente

Também para vacinas intranasais vivas (atualmente só a vacina de influenza de aplicação em *spray* nasal) recomenda-se o intervalo mínimo de quatro semanas para outras vacinas injetáveis vivas, caso não sejam aplicadas simultaneamente.

Alguns exemplos de interferência entre as vacinas são:

- Os três vírus da poliomielite, competindo entre si, na vacina oral de poliomielite (VOP). Por essa razão, a quantidade de partículas virais na VOP é diferente. O tipo 2, sendo o que mais facilmente se implanta no intestino, é administrado com potência muito menor do que os outros dois tipos. Também por essa razão se recomenda o intervalo mínimo de um mês entre as doses de VOP.

- Há certa interferência entre os vírus da VOP e a vacina rotavírus, prejudicando esta última, mas com uma segunda dose da rotavírus esse problema é superado.
- Entre vacinas não vivas injetáveis sabe-se que intervalos muito curtos podem prejudicar a resposta imune (por exemplo, DTP, vacina hepatite B).
- Há casos de interferência entre vacinas conjugadas ao toxoide tetânico e vacinação anterior com o mesmo carreador.
- Entre as vacinas tríplice acelular tipo adulto (dTpa) e a meningocócica conjugada A, C, Y, W, deve-se dar o intervalo mínimo de um mês ou aplicá-las simultaneamente.

Ainda segundo Kroger *et al.*, pessoas que receberam a vacina varicela menos de 30 dias após a tríplice viral sarampo-caxumba-rubéola (TV) tiveram maior risco de falhas vacinais da varicela.

Em estudo não publicado, mas referido em uma publicação posterior (CGSYFV, 2007), a soroconversão (SC) à vacina febre amarela (VFA) foi de 82% dos 6 aos 8 meses de idade, 72% dos 9 aos 11 meses, e 88% dos 12 aos 23 meses. Causou estranheza a menor SC dos 9 aos 11 meses do que dos 6 aos 8 meses, e suspeitou-se que isso fosse devido à aplicação da vacina sarampo, feita nessa época aos 9 meses de idade.

Stefano *et al.*, em trabalho realizado em 1999, mostraram que a resposta imune à VFA não é afetada pela vacina sarampo aplicada 1 a 27 dias antes.

Silva *et al.*, em 2011, mostraram que nas crianças em que a aplicação simultânea da VFA e da TV foi realizada aos 12 meses de idade houve SC de 70% para FA; com a aplicação primeiro da TV e 30 dias após a VFA, a SC para FA foi de 82%. As SC para rubéola e caxumba também foram mais baixas na

aplicação simultânea do que com a aplicação em intervalo de 30 dias.

Percebe-se que os mecanismos de interferência imune entre as vacinas são variados. No que se refere ao tema específico dessa revisão – o intervalo ideal entre VFA e TV ou quádrupla viral (QV) –, deve ser discutido, sobretudo, o papel dos interferons.

Os interferons são citocinas com ação antiviral e podem agir em todos os estágios da replicação viral. Um dos caminhos é a ativação da oligoadenilato sintetase (OAS), gerando oligoadenilatos, que ativam ribonucleases, que degradam RNA, e assim inibem a síntese proteica, com impacto direto na replicação viral no organismo.

Os interferons tipo I incluem os alfa e beta, que ativam diretamente a OAS. O interferon tipo II é o gama, que cria um ambiente antiviral e ativa os interferons tipo I.

Petralli *et al.* (1965) mostraram em 162 crianças que a curva sérica de interferon após a vacina sarampo estende-se aproximadamente do 6º ao 12º dia da vacinação. Em 131 crianças, de 11 a 36 meses de idade, a vacinação prévia contra o sarampo interferiu com a “pega” da vacina antivariólica, aproximadamente no mesmo período, mas chegando a cerca de 17 dias em alguns casos.

Wheelock e Sibley (1965), em 15 adultos, mostraram que a viremia ocorre de dois a dez dias após a vacinação, e a curva de interferon é similar à da viremia, mas ocorre de três a oito dias após a vacinação.

Todos esses estudos utilizaram metodologias bastante rudimentares para avaliação do interferon, que não era dosado diretamente.

Bonnevie-Nielsen *et al.* (1995) mediram em oito adultos a atividade da OAS após a vacinação de FA, e observaram que au-

menta de 4 a 14 dias após a vacinação, mas atinge o seu máximo em torno do sétimo dia. Nos indivíduos já vacinados, não houve aumento da OAS ou esse aumento foi mínimo.

Neves *et al.* (2009), em oito adultos, dosaram interferon gama por Elisa, e constataram que este aumentou nos primeiros 15 dias após a vacinação, mas algumas pessoas tiveram níveis acima dos basais durante 30 e até 60 dias após a vacinação.

Silva *et al.* (2011) também dosaram interferon gama em dez adultos após a VFA e encontraram níveis acima do basal até 30 dias após a vacinação.

A VFA tem algumas peculiaridades. Martins *et al.* (2013), em 620 voluntários adultos jovens sadios, encontraram viremias por RT-PCR até 36 dias após a vacinação. Após o 14^o dia, as viremias por RT-PCR foram detectadas em 17% das amostras.

Martinez *et al.* (2011) coletaram urina de 44 adultos sadios de 25 a 59 anos de idade vacinados com VFA, durante 11 meses. Duas pessoas tiveram RT-PCR positiva para vírus da VFA na urina 21 e 198 dias após a vacinação. Os autores dizem que os resultados sugerem que o vírus da VFA pode persistir durante pelo menos seis meses em algumas pessoas após a vacinação.

Também é estranho que, após a VFA, a IgM possa persistir durante muitos anos, comportamento compatível com estímulo antigênico prolongado, como observaram Gibney *et al* (2012).

Estes últimos estudos, imunológicos e de viremia/virúria realizados em adultos, lançam uma inquietação: será que pode haver interferência da VFA com outras vacinas virais aplicadas mais de 15 dias após a aplicação da VFA? É evidente que a informação disponível é muito escassa e que há necessidade de mais estudos.

Deve-se estudar em crianças vacinadas com VFA aos 9 a 12 meses de idade a curva de interferons (alfa, beta e gama, talvez outros) e de OAS após a vacinação. Deve-se fazer a vacinação TV ou QV em intervalos variados após a vacinação com a VFA, medindo-se os níveis de anticorpos para todos os antígenos, ao mesmo tempo que os interferons, para ter informações mais seguras sobre a possível interferência entre essas vacinas. Os estudos da viremia e da virúria após a vacinação também são importantes.

Por enquanto, a sugestão é seguir as conclusões desta resenha:

- VFA e TV não devem ser aplicadas simultaneamente.
- Permanece a recomendação do intervalo mínimo de 30 dias entre a VFA e a TV ou a QV; em caso de necessidade, o intervalo mínimo é de 15 dias.
- Três meses de intervalo (VFA aos 9 meses e TV aos 12 meses de idade), como está no calendário vacinal de rotina do Ministério da Saúde, parece o mais prudente, tendo em vista as informações disponíveis.
- Há necessidade de mais estudos sobre aplicação de vacinas vivas injetáveis após a VFA, em diferentes intervalos.

Outras situações, como fatores e circunstâncias individuais, podem surgir no dia a dia e deverão ser decididas caso a caso, utilizando as informações disponíveis, informando aos pais/responsáveis as alternativas, e dialogando com eles.

Bibliografia

Bonnevie-Nielsen V, Heron I, Monath TP, Calisher CH. Lymphocytic 2',5'-oligoadenylate synthetase activity increases prior to the appearance of neutralizing antibodies and immunoglobulin M and immunoglobulin

Intervalo ideal entre a vacina febre amarela e a tríplice viral ou a quádrupla viral

- G antibodies after primary and secondary immunization with yellow fever vaccine. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1995;2:302-6.
- [CGSYFV] 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;25:3118-23.
- Gibney KB, Edupuganti S, Panella AJ, Kosoy OI, Delorey MJ, Lanciotti RS, et al. Detection of anti-yellow fever virus immunoglobulin M antibodies at 3-4 years following yellow fever vaccination. *Am J Trop Med Hyg.* 2012;87:1112-5.
- Kroger AT, Atkinson WL, Pickering LK. General immunization practices. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editor. *Vaccines.* 6th ed. China: Saunders Elsevier; 2013. p. 88-111.
- Martinez MJ, Vilella A, Pumarola T, Roldan M, Sequera VG, Vera I, et al. Persistence of yellow fever vaccine RNA in urine. *Vaccine.* 2011;29:3374-6.
- Martins RM, Maia MLS, Farias RHG, Camacho LAB, 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;9:1-10.
- Neves PCC, Matos DCS, Marcovitz R, Galler R. TLR expression. And NK activation after human yellow fever vaccination. *Vaccine.* 2009;27:5543-9.
- Petralli JK, Merigan TC, Wilbur JR. Action of endogenous interferon against vaccinia infection in children. *Lancet.* 1965;2(7409):401-5.
- Silva JRN, Camacho LAB, Siqueira MM, Freire MS, Castro YP, Maia MLS, et al. Mutual interference on the immune response to yellow fever vaccine and a combined vaccine against measles, mumps and rubella. *Vaccine.* 2011;29:6327-34.
- Silva ML, Martins MA, Espírito-Santo LR, Campi-Azevedo AC, Silveira-Lemos D, Ribeiro JGL, et al. Characterization of main cytokine sources

from the innate and adaptive immune responses following primary 17DD yellow fever vaccination in adults. *Vaccine*. 2011;29:583-92.

Stefano I, Sato HK, Pannuti CS, Omoto TM, Mann G, Freire MS, et al. Recent immunization against measles does not interfere with the sero-response to yellow fever vaccine. *Vaccine*. 1999;17:1042-6.

Wheelock EF, Sibley WA. Circulating virus, interferon and antibody after vaccination with the 17_D strain of yellow-fever virus. *N Engl J Med*. 1965;273:194-8.

A aplicação da vacina coqueluche combinada com componente pólio em gestantes é segura?

Isabella Ballalai

Introdução

Segundo dados registrados no Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN), foram notificados, até a última semana epidemiológica (SE 52) de 2012, 15.428 casos suspeitos de coqueluche no País. Destes, 4.453 (28,9%) foram confirmados, representando o incremento de 97% em relação ao mesmo período de 2011, em que foram confirmados 2.258 casos. Um fator preocupante é o número de óbitos que atingiu o total de 74, quase a totalidade deles de lactentes com idade inferior a 6 meses. O coeficiente de incidência para menores de 1 ano atingiu 105,9 por 100.000 e o de letalidade nesta faixa de idade 2,68 por 100.000 (Berezin, 2014).

Cerca de 60% de todas as hospitalizações infantis e 87% de todas as mortes infantis devido à coqueluche acontecem antes dos 2 meses de idade. Adolescentes e adultos representam a principal fonte de transmissão a suscetíveis não imunes. Um estudo demonstrou que

cerca de 80% a 100% dos contatos domiciliares suscetíveis desenvolvem coqueluche quando em contato com indivíduo doente (Pimentel, 2012). Pesquisas vêm confirmando que a coqueluche é, em cerca de 75% das vezes, introduzida pelos próprios familiares, principalmente por mãe, pai e irmãos mais velhos, adolescentes e outros adultos, como a babá e os avós (Pimentel, 2012).

O problema do aumento do número de casos de coqueluche tem características mundiais, não é exclusividade do Brasil, e levou as sociedades médicas e os programas nacionais de imunização (PNI) a recomendar a estratégia *Cocoon* (vacinação de contatantes do lactente) e a vacinação de gestantes contra a coqueluche (em breve disponível da rede pública pelo PNI brasileiro) (SBIIm, 2012).

A estratégia de vacinar a puérpera, implantada nos Estados Unidos desde 2005 reduziu os riscos para os lactentes. No entanto, hoje sabe-se que a melhor estratégia é aquela de vacinar a gestante, a vantagem está na proteção precoce da mãe e na transferência de anticorpos para o feto (SBIIm, 2012).

A vacinação de gestantes foi adotada nos Estados Unidos e, no Brasil, as Sociedades Brasileiras de Imunizações (SBIIm) e de Pediatria (SBP) recomendam a vacinação com a vacina tríplice bacteriana acelular do tipo adulto (dTpa) a partir da 20ª semana de gestação, preferencialmente entre a 27ª e a 32ª semanas. O Ministério da Saúde estuda como incluir a vacina dTpa para as gestantes brasileiras (SBIIm, 2012; 2014).

Existem duas vacinas para a proteção contra a coqueluche: dTpa e dTpa-IPV, esta última é combinada à vacina poliomielite inativada (VIP). A não rara falta de dTpa no mercado e a possibilidade de a gestante viajar para regiões de risco para a poliomielite torna importante a definição da segurança de VIP nesse grupo.

Vacinação de gestantes contra poliomielite

Alguns pontos devem ser considerados para que se recomende imunização de gestantes contra a poliomielite.

A vacina traz riscos para o feto ou a gestante?

A vacina oral poliomielite atenuada (VOP) é vacina de vírus vivo atenuado e, portanto, de risco teórico para gestantes e imunodeprimidos. Apesar de todos os elementos disponíveis indicarem que a VOP não seja teratogênica e possa ser aplicada em gestantes e pessoas infectadas pelo HIV, hoje, com a disponibilidade da VIP, recomenda-se o seu uso nas situações constantes na Tabela 1 (OMS, 2014).

A Inglaterra, que antes usava a vacina dupla do tipo adulto combinada com a VIP (dT-IPV), desde 2012 adotou a vacinação rotineira desse grupo com a dTpa-IPV, sem registro de eventos adversos graves ou teratogenicidade (PHE, 2014).

Existe risco de a vacinação da gestante interferir na resposta do lactente à VIP ou à VOP?

A vacinação da gestante traria benefício para o lactente?

Não há evidências de que a vacinação de gestantes com VIP (ou VOP) interfira na resposta do lactente às mesmas vacinas. Existe o potencial benefício da transferência de anticorpos maternos para o feto (Englund, Glezen e Piedra, 1998). Autores sugerem, até mesmo, que a vacinação de gestantes protegeria o lactente da pólio vacinal, quando este recebe VOP nas duas primeiras doses (Minor, 1997).

Existe, hoje, risco potencial de se contrair poliomielite?

O Centro de Controle de Doenças (CCD) da Coordenação de Vigilância em Saúde (Covisa) alerta que, em 5 de maio de 2014, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou Emergência em Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) devido à situação epidemiológica da poliomielite. Em 2014, foram confirmados 77 casos de poliomielite tipo 1 nos seguintes países: Paquistão (61 casos), Afeganistão (4), Nigéria (3), Guiné Equatorial (3), Iraque (1), Camarões (3), Síria (1) e Etiópia (1). Além desses, também foi detectado poliovírus tipo 1 em amostras do ambiente em Israel e na Faixa de Gaza, nos anos de 2013 e 2014 (14 amostras positivas no ambiente) (PSP, 2014).

Diante da situação mundial, reforça-se a recomendação da vacinação de viajantes, inclusive gestantes e imunodeprimidos, que se deslocarão a países que apresentam casos de poliomielite selvagem (PSP, 2014), conforme Tabela 1.

Conclusão

Não há evidências de riscos para a gestante e o feto do uso da vacina dTpa-IPV, portanto, as gestantes devem ser tranquilizadas e informadas que a vacina é inativada, o que significa que não contém quaisquer organismos vivos que possam causar infecção na mãe ou no seu bebê (PHE, 2014).

Portanto, na falta de dTpa (mesmo que não haja risco para a poliomielite, dada a importância da vacinação contra a coqueluche) ou em situações de risco para a poliomielite, dTpa-IPV deve ser recomendada para a gestante.

Tabela 1. Situação mundial de recomendação de vacinação de viajantes (inclui gestantes e imunodeprimidos).

Características pessoais	Situação vacinal	Conduta
Pessoas com 5 anos ou mais de idade (exceto gestantes ou imunodeprimidos ou seus contatos)	Esquema de vacinação completo e última dose há mais de 12 meses	1 dose de reforço com VOP, 4 semanas antes da viagem
	Esquema de vacinação incompleto ou sem comprovação de história vacinal	Pelo menos 1 dose de VOP antes da viagem e logo que possível complementação do esquema no Brasil ou no país de destino
Crianças de 2 meses a 4 anos, 11 meses e 29 dias	Que vão iniciar o esquema vacinal	Seguir esquema sequencial VIP/VOP
	Que já iniciaram esquema sequencial VIP/VOP	Completar o esquema VIP/VOP
	Que já iniciaram o esquema com VOP	Completar o esquema VIP/VOP
Crianças até 6 meses de idade	Esquema atrasado	Esquema VIP/VOP com intervalo mínimo de 30 dias entre as doses (se viajar com esquema incompleto, completar no país de destino)
Crianças com menos de 2 meses	Até a 6ª semana de vida	1 dose de VIP e não considerar como válida para o esquema básico
	A partir da 6ª semana de vida	1 dose de VIP e considerar como válida para o esquema básico
Gestantes; imunodeprimidos ou seus contatos*	Esquema de vacinação completo	1 dose de VIP antes da viagem
	Esquema de vacinação incompleto ou sem comprovação de história vacinal	Pelo menos 1 dose de VIP antes da viagem e logo que possível complementação do esquema no Brasil ou no país de destino

*Viagem de urgência – 1 dose de VOP até a partida (Prefeitura de São Paulo, Coordenação de Vigilância em Saúde – o Alerta da Poliomielite, 26 de maio de 2014).

Bibliografia

- Berezin E. Coqueluche. Recomendações Atuais do Departamento de Infectologia da Sociedade Brasileira de Pediatria. Disponível em: <www.sbp.com.br/show_item.cfm?id_categoria=52&id_detalhe=4342&tipo_detalhe=S>. Acesso em: 23 jun. 2014.
- Englund J, Glezen WP, Piedra PA. Maternal immunization against viral disease. *Vaccine*. 1998;16(14-15):1456-63.
- Minor PD. Immunization of pregnant women could protect babies from vaccine associated poliomyelitis. *Vaccine*. 1997 Nov;15(16):1709.
- [OMS] Organização Mundial da Saúde. Weekly epidemiological record. No. 9, 2014, 89, 73-92. Disponível em: <www.who.int/wer/2014/wer8909.pdf>. Acesso em: 23 jun. 2014.
- [PHE] Public Health England. Questions and answers - Pertussis vaccination programme for pregnant women. Disponível em: <www.hpa.org.uk/webw/HPAweb&HPAwebStandard/HPAweb_C/1317136400742>. Acesso em: 23 jun. 2014.
- Pimentel AM. Prevalência da coqueluche e avaliação da reação em cadeia de polimerase em tempo real para seu diagnóstico em adolescentes e adultos com tosse prolongada assistidos em unidades de saúde da rede pública da cidade do Recife. Tese de doutorado. Universidade Federal de Pernambuco, CCS, Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, 2012. Recife; 2012.
- [PSP] Prefeitura de São Paulo. Coordenação de Vigilância em Saúde – Covisa. Alerta da Poliomielite. 26 de maio 2014.
- [SBIm] Sociedade Brasileira de Imunizações. Controvérsias em Imunizações 2012. São Paulo: Segmento Farma; 2012.
- [SBIm] Sociedade Brasileira de Imunizações. Calendário de vacinação da mulher. Disponível em: <www.sbim.org.br/wp-content/uploads/2013/10/mulher_calendarios-sbim_2013-2014_130916.pdf>. Acesso em: 23 jun. 2014.

Esquema estendido de vacinação contra o HPV: é efetivo?

Mônica Levi
Gabriel Oselka

Desde março de 2014 a vacina quadrivalente papiloma vírus humano (HPV) passou a fazer parte da rotina do Programa Nacional de Imunizações (PNI). O esquema adotado, três doses nos momentos 0-6-60 meses, é conhecido como estendido, em comparação ao tradicional, de três doses aos 0-2-6 meses.

A decisão de utilizar esse esquema foi tomada a partir da recomendação do Grupo Técnico Assessor de Imunizações da Organização Pan-Americana da Saúde (TAG/OPAS); o mesmo esquema já havia sido adotado por outros países: Canadá (Quebec e Colúmbia Britânica), México, Colômbia e Suíça.

Segundo o PNI, as vantagens do esquema vacinal estendido são:

- Ampliar a vacinação do grupo-alvo inicialmente proposto de adolescentes de 10 a 11 anos para adolescentes de 11 a 13 anos de idade, permitindo, assim, o acesso à vacinação a mais duas faixas etárias e a grupos populacionais com condições especiais.

- A partir de 2015, a vacina também será oferecida para as adolescentes entre 9 e 11 anos de idade; assim, dispondo dos mesmos recursos, será possível ampliar a vacinação para mais três faixas etárias, possibilitando, desta forma, vacinar a população-alvo (9 a 13 anos) nos dois primeiros anos de implantação da vacina.
- Nos cinco primeiros anos, serão administradas duas doses, o que aumenta a adesão ao esquema vacinal e, consequentemente, o alcance das coberturas vacinais preconizadas.
- Um maior intervalo entre a primeira e a segunda dose e a realização da vacinação contra HPV concomitante com campanhas de vacinação reduzirá a carga de trabalho das equipes de vacinação, havendo maior chance de obtenção de altas coberturas vacinais sem impactar nas coberturas das demais.

As vantagens citadas são indiscutíveis. Entretanto, a questão básica a ser respondida é se o esquema proposto será tão efetivo como o tradicional (0-2-6 meses). A adoção do esquema estendido ocorreu a partir de estudos que comparam a imunogenicidade de esquemas de duas doses, com intervalo maior entre elas, com o esquema tradicional.

Nesse sentido, o estudo mais importante com a vacina quadrivalente foi o realizado por Dobson *et al.* (2013). 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. Os investigadores compararam os títulos geométricos médios (TGMs) em meninas de 9 a 13 anos com duas doses aplicadas aos 0 e 6 meses, com os obtidos em mulheres jovens de 16 a 26 anos que receberam

três doses seguindo o esquema-padrão (0-2-6 meses), grupo esse para o qual já foi comprovada a eficácia da vacina. Outro objetivo desse estudo foi avaliar a não inferioridade dos títulos para HPV-6 e HPV-11 no grupo de meninas de 9 a 13 anos com duas doses, em relação aos obtidos em jovens de 16 a 26 anos, com três doses. Compararam-se também os TGMs em meninas da mesma idade (9 a 13 anos), com esquema de duas e três doses.

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

Quando se 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-HPV-18, no mês 24, e anti-HPV-6, no mês 36, foram significativamente mais elevados nas meninas que receberam três doses, havendo perda da não inferioridade com esquema de duas doses para HPV-6 e HPV-18 e mantida a não inferioridade para HPV-16 e HPV-11 durante o período de observação de três anos.

Estudos semelhantes já haviam sido realizados com a vacina bivalente. Romanowski *et al.* (2011), em estudo controlado e randomizado, compararam a imunogenicidade de esquemas de duas e três doses em mulheres com idade de 9 a 14, 15 a 19 e 20 a 25 anos com a vacina bivalente. O esquema de duas doses em cada faixa etária foi comparado com o esquema de três doses em mulheres de 15 a 25 anos, avaliando a resposta imune um mês

após a última dose e no mês 24. Verificou-se que o esquema de duas doses era não inferior para os grupos de 9 a 14 e 15 a 19 anos em comparação com três doses no grupo de 15 a 25 anos. Entretanto, após esquema de três doses, o nível de anticorpos para o HPV-16 foi mais elevado que o verificado com esquema de duas doses em meninas de 9 a 14 anos.

É interessante citar, também, o estudo de Kreimer *et al.* (2011), na Costa Rica, que avaliou a eficácia de uma, duas ou três doses da vacina bivalente em mulheres de 18 a 25 anos de idade. O desfecho primário estudado foi uma nova infecção por HPV-16 ou HPV-18 que persistia por pelo menos 10 meses. A eficácia vacinal foi de 80,9% (intervalo de confiança [IC] 95%, 71,1%-87,7%) para três doses, 84,1% (IC 95%, 50,2%-96,3%) para duas doses e 100% (IC 95%, 66,5%-100%) para uma dose, sugerindo que duas são tão eficazes como três doses. A possível eficácia para uma dose deve ser avaliada com cautela, devido ao pequeno número de desfechos primários que pode ser avaliado (apenas três mulheres que receberam uma dose desenvolveram infecção persistente).

Em relação à incidência de condiloma, um estudo sueco, de base populacional, avaliou a associação entre vacinação (vacina quadrivalente) e condiloma de acordo com o número de doses de vacina. Uma coorte de 1.045.165 mulheres com idade de 10 a 24 anos foi seguida de 2006 até o final de 2010; 926.119 mulheres nunca foram vacinadas durante o período de estudo, 119.046 receberam uma dose da vacina, 112.555 receberam duas doses e 98.252 receberam três doses. Houve grande redução no risco de condiloma no grupo vacinado. O máximo de redução foi alcançado após três doses, mas duas doses também levaram a considerável redução no risco de condiloma, especial-

mente nas mulheres que receberam a primeira dose com menos de 17 anos de idade.

Esses estudos, de imunogenicidade e eficácia com os dois tipos de vacina (bi- e quadrivalentes), sugerem que esquemas de duas doses com intervalo maior entre as doses são eficazes. Entretanto, algumas dúvidas importantes existem, especialmente quanto à duração da proteção. Será a mesma com os dois esquemas?

Por existir, ainda, essa dúvida, é muito importante salientar que o esquema estendido adotado pelo PNI não é de duas doses, mas sim de três. A terceira dose, com previsível efeito anamnésico nos níveis de anticorpos, deve garantir persistência de imunidade semelhante à do esquema tradicional.

A tendência de adotar esquemas alternativos para a vacina HPV é reforçada pela recente mudança no esquema vacinal do Reino Unido.

Vacinação rotineira para meninas de 12 e 13 anos foi introduzida em 2008/2009, inicialmente com a vacina bivalente e posteriormente com a quadrivalente, empregando o esquema tradicional (0-2-6 meses). Em abril de 2014, foi anunciado que o esquema mudará, a partir de setembro de 2014, passando a ser de duas doses da vacina quadrivalente, com intervalo mínimo de seis meses e máximo de 24 meses. Cabe ressaltar que o programa de imunizações do Reino Unido é considerado um dos melhores do mundo.

Bibliografia

Dobson SR, McNeil S, Dionne M, Dawar M, Ogilvie G, Krajden M, Sauvageau C, et al. Immunogenicity of 2 Doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women. JAMA. 2013;309:1793-802.

Herweijer E, Leval A, Ploner A, Eloranta S, Simard JF, Dillner J, et al. Association of varying number of doses of quadrivalente human papillomavirus vaccine with incidence of condyloma. *JAMA*. 2014;311:597-603.

Kreimer AR, Rodriguez AC, Hildesheim A, Herrero R, Porras C, Schiffman M, et al.; CVT Vaccine Group. Proof-of-principle evaluation of the efficacy of fewer than three doses of bivalent HPV 16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103:1444-51.

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. *Hum Vaccin*. 2011;7:1374-86.

Vacina herpes-zóster: qual é a idade ideal para a aplicação?

Guido Carlos Levi

O herpes-zóster é uma doença às vezes grave, sempre desagradável, cuja frequência está crescendo com a expectativa de vida mais longa na população mundial. Calcula-se que 10% a 20% da população global apresentarão a doença, chegando a 50% entre os que atingem os 85 anos de idade (Levi e Levi, 2011; Oxman *et al.*, 2005). Mais de dois terços dos casos ocorrem após os 50 anos. E é justamente nos grupos etários mais elevados que ocorre com maior frequência a neuralgia pós-herpética (NPH), em que a dor pode persistir por meses ou até anos. Naqueles com mais de 70 anos, a incidência é de aproximadamente 80% (Dworkin e Porteniy, 1996; Kost e Straus, 1996). Por outro lado, nos últimos anos tem sido descrita uma importante relação do zóster com vasculopatias, como infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico e isquemia cerebral transitória, e isso foi encontrado em praticamente todas as faixas etárias (Breuer *et al.*, 2014; Kang *et al.*, 2009; Langan *et al.*, 2014; Nagel *et al.*, 2011).

Com a disponibilidade, no Brasil, da vacina zóster atenuada, uma das perguntas mais frequentemente dirigidas ao especialista é quanto à idade ideal para a aplicação.

No entanto, a resposta varia conforme o país considerado e a fonte de financiamento da vacinação. Nos Estados Unidos, a vacina é autorizada a partir dos 50 anos e recomendada a partir dos 60 anos (ACIP, 2011). Embora a imunização tenha-se demonstrado segura e eficiente já a partir dos 50 anos (Schmader *et al.*, 2012), a decisão governamental de recomendá-la somente a partir dos 60 anos se baseou nas interrupções no fornecimento. É possível que a normalização da produção e da distribuição da vacina levem a uma modificação nessa decisão, antecipando a recomendação já a partir dos 50 anos. Ressalte-se que nesse país a cobertura dos custos com a vacinação é feita principalmente pelos convênios médicos.

Já no Reino Unido a vacina é oferecida na rede pública. Após análise das variáveis custo-benefício, a opção foi de ofertá-la para indivíduos com 70 e 79 anos, considerando que isso levará, após alguns anos, à cobertura vacinal de todos os indivíduos com 70 ou mais anos de idade, justamente o grupo etário mais frequentemente acometido pela NPH (Dworkin e Portenoy, 1996).

Outro dado a ser levado em consideração é a duração da proteção oferecida pela vacina em relação ao aparecimento da doença e na prevenção da NPH. Dados recentes revelam que depois de sete a dez anos há redução da efetividade preventiva para o zóster, embora permaneça bastante elevada para a NPH (Schmader *et al.*, 2012).

Além disso, pela relação recém-descrita do zóster com vasculopatias, alguns autores sugerem que grupos de indivíduos com riscos aumentados de doenças vasculares sejam vacinados

mais cedo do que o previsto nas recomendações atuais (Breuer *et al.*, 2014).

Ressalta-se, finalmente, que indivíduos com histórico prévio de herpes-zóster também têm indicação para a vacinação (ACIP, 2011), respeitando-se, no entanto, um período mínimo de seis a 12 meses entre o episódio agudo e a imunização (Imunize, 2014).

Já a indicação atual para aqueles raros adultos comprovadamente sem imunidade para varicela-zóster é de utilizar a vacina varicela (duas doses) (Shapiro *et al.*, 2011). A possibilidade de empregar a vacina zóster nesses casos ainda carece de estudos apropriados.

Como constatado, a decisão quanto à idade ideal para a vacinação preventiva do zóster e suas complicações é bastante complexa e envolve a análise de todos os fatores já citados: disponibilidade, fonte financiadora, risco para vasculopatias, imunidade para varicela-zóster, normas para a utilização do produto no país em tela.

Em nosso país, os órgãos regulatórios licenciaram a vacina para ser aplicada a partir dos 50 anos de idade em dose única. No entanto, para os indivíduos vacinados mais cedo (abaixo dos 60 anos) é importante acompanhar os resultados dos estudos em andamento relativos à proteção de longo prazo, pois é possível que no futuro venha a ser indicada uma dose de reforço após dez ou mais anos para a manutenção do benefício oferecido pela vacina.

Bibliografia

[ACIP] National Center for Immunization and Respiratory Diseases. General recommendations on immunization, recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2011;60(2):1-64.

- Breuer J, Pacou M, Gauthier A, Brown MM. Herpes zoster as a risk factor for stroke and TIA: a retrospective. *Neurology*. 2014;82(3):206-12.
- Dworkin RH, Portenoy RK. Pain and its persistence in herpes zoster. *Pain*. 1996;67(2-3):241-51.
- Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF; Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of herpes zoster recommendations of the ACIP. *MMWR Recomm Rep*. 2008;57(RR-5):1-30.
- Imunize. How soon after a case of shingles can a person receive zoster vaccine? Immunization Action Coalition. (updated 2013Dec). Disponível em: <www.imunize.org/askexperts/experts.zos.asp>. Acesso em: 24 fev. 2014.
- Kang J, Ho J, Chen Y, Lin H. Increased risk of stroke after a herpes zoster attack: a population – based follow – up study. *Stroke*. 2009;40:3443-8.
- Kost RG, Straus SE. Postherpetic neuralgia – pathogenesis, treatment and prevention. *N Engl J Med*. 1996;335(1):32-42.
- Langan SM, Minassian C, Smeeth L, Thomas SL. Risk of stroke following herpes zoster: A Self Controlled case Series study. *Clin Infect Dis*. 2014;58(11):1497-503.
- Levi M, Levi GC. Herpes-zóster. In: Amato Neto V, editor. *Imunizações: atualizações, orientações, sugestões*. São Paulo: Segmento Farma; 2011. p.383-7.
- Nagel MA, Traktinskiy I, Azarkh Y, Kleinschmidt-DeMasters B, Hedley-Whyte T, Russman A, et al. Varicella zoster vírus vasculo pathy: analysis of vírus-infected arteries. *Neurology*. 2011;77:364-70.
- Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Shmader KE, Straus SE, Gelb LD, et al.; Shingles Prevention Study Group. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med*. 2005;352(22):2271-84.
- Schmader KE, Levin MJ, Gnann JW Jr, McNeil SA, Vesikari T, Betts RF, et al. Efficacy, safety, and tolerability of herpes zoster vaccine in persons aged 50-59 years. *Clin Infect Dis*. 2012;54(7):922-8.

Schmader KE, Oxman MN, Levin MJ, Johnson G, Johnson G, Zhang JH, et al.; Shingles Prevention Study Group. Persistence of the efficacy of zoster vaccine in the shingles prevention study and the short term persistence substudy. *Clin Infect Dis*. 2012;55:1320-8.

Shapiro M, Kvern B, Watson P, Guenther L, McElhaney J, McGeer A. Update on herpes zoster vaccination: a Family practitioner's guide. *Can Fam Physician*. 2011;57(10):1127-31.

Controvérsias na profilaxia pós-exposição à raiva: quando e como vacinar?

Jacy Andrade

Introdução

A raiva é causada por um vírus RNA, família *Rhabdoviridae*, gênero *Lyssavirus*. É uma zoonose imunoprevenível, transmitida por mamíferos, únicos animais suscetíveis ao vírus. O vírus é neurotrópico, invade as terminações nervosas locais e se dissemina por via retrógrada axonal, na velocidade de 50 a 100 mm/dia até atingir o sistema nervoso central. Após atingir a medula, rapidamente alcança o cérebro e as medidas profiláticas podem não ser mais eficazes. Por essa razão, a profilaxia pós-exposição deve ser realizada o mais precocemente possível.

A raiva é um problema relevante de saúde pública, não só pelo número de casos notificados, mas pela alta letalidade, ainda considerada 100% dos doentes. Contudo, é uma doença que pode ser totalmente prevenida se a profilaxia, pré- ou pós-exposição, for realizada de forma adequada. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que cerca de 70 milhões de doses

de vacina antirrábica sejam aplicadas em aproximadamente 20 milhões de pessoas no mundo anualmente. A carga de doença é estimada em 60 mil mortes por ano, segundo a OMS, a maioria dos casos ocorrendo na Ásia e na África, em crianças com menos de 15 anos, onde a maior parte das pessoas de risco vive em áreas rurais, e vacinas e gamaglobulina nem sempre estão disponíveis.

Contudo, América Latina e Caribe têm registrado diminuição significativa do número de casos de raiva humana e animal na última década. No Brasil, nos últimos 15 anos tem havido diminuição progressiva do número de agressões causadas pelo cão, com aumento crescente do número de agressões por morcegos, inclusive com duas epidemias bem documentadas no Pará, em 2005. Contudo, a situação da raiva nos gados bovino, equino e caprino em nosso país ainda acarreta prejuízos importantes para o produtor.

A exposição ao vírus da raiva tem sido documentada na literatura com certa frequência, sendo a taxa estimada em 16 a 200 exposições por 100 mil viajantes internacionais. Essa zoonose faz parte do grupo das 16 doenças denominadas, pela OMS, tropicais negligenciadas, denominação que se refere a moléstias que afetam principalmente populações pobres e marginalizadas, em ambiente de baixa renda.

No mapa que indica as áreas de risco para raiva em todo o mundo, a OMS classifica o Brasil como país de alto risco, de forma homogênea. Contudo, sabe-se que esse risco é maior nas áreas das regiões Norte e Nordeste, e nas áreas rurais quando comparadas com as urbanas das mesmas regiões. Isso tem dificultado o entendimento do esquema de profilaxia pós-exposição em alguns viajantes, que ao consultarem o mapa de risco da OMS interpretam toda exposição como de alto risco, o que faz

com que essas pessoas queiram utilizar gamaglobulina em situações em que não há indicação do uso. Por essa razão, reitera-se a necessidade de consultar as Normas Técnicas de Profilaxia da Raiva Humana do Ministério da Saúde, para se indicar corretamente o uso da vacina e da gamaglobulina nas situações de pós-exposição ao vírus da raiva.

A literatura registra a ocorrência de casos sintomáticos de raiva, com sobrevida associada a sequelas neurológicas, apesar de não haver tratamento eficaz para a raiva. Em geral, essa situação é associada ao uso inadequado de esquemas antirrábicos pós-exposição. Um desses casos foi descrito no Brasil, o que resultou no Protocolo de Tratamento da Raiva Humana no Brasil, padronizado pelo Ministério da Saúde em publicação de 2011.

Profilaxia

A prevenção da raiva humana pode ser feita pré- ou pós-exposição ao vírus rábico. Nessas situações, utilizam-se imunobiológicos, que de forma ativa ou passiva induzirão proteção para o indivíduo. As vacinas antirrábicas e o soro heterólogo são encontrados nos Postos de Saúde Municipais e o soro homólogo (imunoglobulina humana hiperimune antirrábica), apenas nos Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIEs).

Imunobiológicos utilizados na profilaxia da raiva são:

- Vacinas – o Brasil utiliza na rotina das redes pública e privada a vacina de cultivo celular (células vero). Na situação de pré-exposição, essa vacina pode ser utilizada pela via intramuscular (IM) ou via intradérmica. Para o esquema pós-exposição, a padronização brasileira até o momento é apenas por via IM e deve ser aplicada na região deltoide

ou vasto lateral da coxa. Não se deve utilizar a região glútea em função da interferência do tecido gorduroso local na absorção da vacina. É uma vacina segura, podendo ser utilizada em gestantes, crianças com menos de 1 ano e indivíduos imunossuprimidos. Deve ser conservada entre +2 °C e 8 °C e após a reconstituição deve ser utilizada imediatamente ou até em oito horas, se mantida nesta temperatura. Aplicada pela via IM, cada dose corresponde a um frasco da vacina. Como o seu custo é alto e na via intradérmica se utiliza menor quantidade da vacina, esta via tem-se mostrado segura e imunogênica e vem sendo utilizada em alguns países como Tailândia, Sri Lanka e Filipinas na situação de pós-exposição. Para um esquema completo de vacinação pós-exposição se utilizam dois frascos, reduzindo o volume e o custo da vacina em 60% a 80% comparada com a dose-padrão. A via intradérmica ainda não é autorizada no Brasil para situação de pós-exposição. Eventos adversos locais são os mais comuns, ocorrendo em 35% a 45% dos indivíduos vacinados (eritema, dor e calor). Hipersensibilidade à vacina é rara. Reações sistêmicas acontecem em 5% a 15% (febre, cefaleia, tontura e sintomas gastrointestinais). Pessoas usando cloroquina para profilaxia de malária não devem usar a vacina via intradérmica, apenas via IM. Se o indivíduo for imunossuprimido e houver indicação de profilaxia pós-exposição, utilizar vacina e gamaglobulina, tendo o cuidado de dosar os títulos de anticorpos pós-vacinação.

- Soro antirrábico – no Brasil está disponível somente na rede pública de saúde, pode ser heterólogo ou homólogo (imunoglobina humana hiperimune antirrábica). Em

1992, a OMS padronizou que quando indicado, a maior quantidade possível do soro deve ser infiltrada no local da lesão. Quando a lesão se localizar nos dedos, a administração deve ser cautelosa, utilizando-se agulha menor, lentamente, para não induzir a síndrome compartimental. O restante da dose pode ser aplicado via IM, em local diferente ao da aplicação da vacina. Em relação aos eventos adversos do soro homólogo, dor no local da aplicação e febre são os mais comuns. O soro heterólogo, além dos eventos anteriores, pode levar com mais frequência à hipersensibilidade ou mesmo anafilaxia; contudo, teste de sensibilidade antes da aplicação tem valor preditivo baixo e não é indicado. Quando indicados, os soros, heterólogo ou homólogo, devem ser utilizados nas seguintes doses:

- Heterólogo – 40 UI/kg.
- Homólogo (imunoglobina humana hiperimune antirábica) – 20 UI/kg.

Ainda em relação à profilaxia pós-exposição, algumas considerações são importantes antes de se decidir sobre qual o melhor esquema de prevenção: coleta adequada da história; história do animal agressor; se indicado, utilizar o esquema vacinal o mais precocemente possível; suturar apenas se houver envolvimento funcional, estético ou risco de infecção; só se observam cão e gato; todo tratamento interrompido deve ser completado; avaliar a profundidade do ferimento, localização anatômica, número e extensão das lesões; considerar morcego como animal de alto risco.

Os esquemas vacinais pós-exposição variam em número de doses na dependência do tipo de exposição, sendo cinco o número de doses de um esquema completo de vacinação. É importante

lembrar que nas situações em que há indicação de iniciar o esquema vacinal e observar o animal, cão e gato, na dependência entre o tempo de início do esquema vacinal e o tempo de observação desses animais (padrão é de dez dias), a terceira dose é fundamental para assegurar a adequada proteção pós-exposição. A terceira dose é aplicada no dia sete e após sua utilização não mais se indica a utilização de gamaglobulina. A profilaxia pós-exposição, se indicada, sempre deve ser iniciada mesmo que tardiamente, pois o período de incubação do vírus da raiva é muito variável. Nas situações de reexposição, bem como em relação aos pacientes faltosos, seguir as recomendações das Normas Técnicas de Profilaxia da Raiva Humana do Ministério da Saúde.

Esquemas reduzidos de pós-exposição têm sido utilizados por orientação da OMS com quatro doses de vacina, sendo eliminada a quinta dose. No Brasil, ainda não se tem autorização para utilizar esquema completo de quatro doses na situação de pós-exposição.

A profilaxia pré-exposição não será abordada apesar de muitas vezes ser indicada e haver controvérsias na utilização em viajantes. Nesse caso, a utilização da via intradérmica reduz custos, desde que haja planejamento para se utilizar o frasco da vacina para mais de um indivíduo, tendo em vista que a dose é de 0,1 mL, sendo autorizada pelo Ministério da Saúde apenas na situação de pré-exposição.

Bibliografia

Andrade J. Avaliação da Resposta Imune Humoral a Quatro Esquemas de Vacinação Anti-Rábica Pré-Exposição. [Tese]. Curso de Pós-Graduação em Medicina, Universidade Federal da Bahia, 1997, 139 p.

- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Normas Técnicas de Profilaxia da Raiva Humana. Anti-rábica.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Protocolo de tratamento da raiva humana no Brasil / MS/SVS/DVE – Brasília: MS,2011.
- CDC. MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report. Anti-rábica Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. May 23, 2008, vol 57, No.RR-3.
- CDC. MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report. Human Rabies Prevention – United States, 2008. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. May 23, 2008, vol 57, No.RR-3.
- DeMaria A. When to use rabies prophylaxis. Disponível em: <www.uptodate.com>. Acesso em: 1º jun. 2014.
- Gautret P, Parola P. Rabies pretravel vaccination. *Curr Op Infect Dis.* 2012;25(5):500-6.
- Instituto Pasteur de São Paulo. Manual Técnico do Instituto Pasteur. Disponível em: <www.pasteur.saude.sp.gov.br/extras/manual_04.pdf>. Acesso em: 24 jan. 2014.
- Jackson AC. Bat rabies virus variants causing human rabies. *Letters to the Editors. Pediatr Inf Dis J.* 2008;25(6):570.
- Jerrard DA. The use of rabies immune globulin by emergency physicians. *J Emerg Med.* 2001;27(1):15-9.
- Mattner F, Bitz F, Goedecke M, Viertel A, Kuhn S, Gastmeier P, et al. Adverse effects of rabies pre- and postexposure prophylaxis in 290 health-care-workers exposed to a rabies infected organ donor or transplant recipients. *Infection.* 2007;35(4):219-24.
- Rabies. Disponível em: <www.who.org>. Acesso em: 25 maio 2014.
- Reichman MLAB, Pinto HBF, Nunes VFP. Vacinação contra cães e gatos. São Paulo, Instituto Pasteur, 1999 (Manuais,3) 32p,II.

- Rodriguez-Romo R, Morales-Buenrostro LE, Lecuona L, Escarlante-santillán N, Velasco-Vila A, Rupprecht CE, et al. Immune response after rabies vaccine in a kidney transplant recipient. *Transpl Infect Dis.* 2011;13(5):492-5.
- Rosa EST, Kotait I, Barbosa TFS, Carrieri ML, Brandão PE, Pinheiro AS, et al. Bat-transmitted human rabies outbreaks, Brazilian Amazon. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(8).
- Suwansrinon K, Jaijaroenup W, Wilde H, Sitprija V. Short Report: Is Injecting a Finger With Rabies Immunoglobulin Dangerous? *Am J Trop Med Hyg.* 2006;75(2):363-4.
- Uwanyiligira M, Landry P, Genton B, Valliere S. Rabies Postexposure Prophylaxis in Routine Practice in View of the New Center for Disease Control and Prevention and World Health Organization Recommendations. *Clin Infect Dis.* 2012;55(2):201-5.
- Wada MY. Avaliação da Profilaxia Anti-Rábica Humana Pós-Exposição no Brasil, 2005. [Dissertação] Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva/Mestrado Profissional em Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia, 2007, 29p.
- Wilde H. Failures of post-exposure rabies prophylaxis. *Vaccine.* 2007;25:7605-9.
- World Health Organization (WHO). Weekly epidemiological record. Rabies vaccines WHO position paper. 425-435, 2007. Disponível em: <www.who.int/wer>.
- Wyatt J. Rabies – Update on a Global Disease. Editorial Board. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26(4):351-2.

Vacinas pneumocócicas: qual é o melhor esquema para idosos hígidos?

José Geraldo Leite Ribeiro

O *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo), uma bactéria Gram-positiva, é um dos principais agentes de doença humana. Está envolvido em casos de sinusites, otites, pneumonias, bacteremias e septicemias em todas as idades. Entre os adultos as pneumonias são, de longe, as mais envolvidas em internações hospitalares e mortes. Quando uma pneumonia é acompanhada de hemocultura positiva, o que acontece em cerca de 20% dos casos, é chamada “invasiva”, termo subjetivo que não tem relação com a gravidade. As pneumonias pneumocócicas podem estar acompanhadas de complicações, especialmente empiemas (WHO, 2012).

De acordo com propriedades químicas e a antigenicidade da cápsula polissacarídica, a bactéria é classificada em sorogrupos e sorotipos, perfazendo 91 deles. Em geral, a imunidade humana é sorotipo-específica. Esses sorotipos variam quanto à frequência e às doenças às quais estão associados. Após o uso em massa de uma vacina heptavalente conjugada em alguns países, houve

diminuição do número de casos de doenças pneumocócicas na população com mais de 60 anos, com aumento proporcional de sorotipos não presentes naquela vacina (WHO, 2012; Tomczyk *et al.*, 2014; Grabenstein e Weber, 2014).

As primeiras vacinas utilizadas para prevenção das doenças pneumocócicas foram as chamadas polissacarídicas, desenvolvidas a partir de polissacarídeos capsulares. Atualmente continua em uso uma vacina polissacarídica 23-valente (VPP23), ou seja, contendo antígenos de 23 sorotipos do pneumococo. A eficácia e o impacto do uso dessa vacina na população de idade acima de 60 anos sempre foi polêmica, com alguns estudos demonstrando benefícios, enquanto outros, não. Um estudo prospectivo e duas grandes revisões sistemáticas, publicados nos anos de 2012 e 2013, parecem bastante esclarecedores. Segundo esses estudos, a vacina faria prevenção de casos de septicemias, mas não de pneumonias comuns, o que explicaria a dificuldade da demonstração do impacto na população idosa (WHO, 2012; Grabenstein e Weber, 2014). Para fomentar ainda mais a polêmica, em 2014, foi publicado estudo realizado na região de Madri, Espanha, mostrando redução nas internações por pneumonia na população vacinada com a VPP23 (polissacarídica) (Rodríguez, Gavín e García-Comas, 2014).

As vacinas chamadas conjugadas, resultado da ligação química dos polissacarídeos capsulares com proteínas carreadoras, mostram-se extremamente eficazes e efetivas nas crianças. A resposta T dependente dessas vacinas resultou em proteção, inclusive na prevenção de pneumonias, diminuição de hospitalizações e mortes e na prevenção da colonização, levando à proteção de rebanho. Com o desenvolvimento de uma vacina conjugada 13-valente (VPC13), aumentou a esperança de que o uso também resultasse

em impacto naqueles com mais de 60 anos de idade. Baseando-se em estudos de imunogenicidade, foi licenciada para indivíduos com mais de 50 anos, inclusive no Brasil. Porém, resultados de estudos populacionais ainda não foram publicados. Por meio de relatos preliminares de um grande estudo realizado na Holanda, no qual se compara a população vacinada com a VPC13 e a não vacinada, demonstrou-se eficácia de 45% na prevenção de primeiro episódio de pneumonia pneumocócica por sorotipos vacinais adquirida na comunidade e de 75% na prevenção de formas invasivas da doença por sorotipos vacinais na população de idosos. No Brasil, esses 13 sorotipos são responsáveis por cerca de 50% dos casos sorotipados pela vigilância laboratorial (WHO, 2012; Tomczyk *et al.*, 2014; Grabenstein e Weber, 2014).

Com os dados atuais, a Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm) passa a recomendar, em 2013, o uso das duas vacinas. Como um estudo anterior sugeriu interferência da VPP23 com a VPC13 aplicada posteriormente, em curto espaço de tempo, a SBIIm recomenda a aplicação da VPC13 aos 60 anos, uma dose da vacina 23 dois meses depois e uma segunda dose da vacina 23 cinco anos depois. Caso o paciente já tenha recebido a VPP23, recomenda-se a aplicação da VPC13 um ano depois. A SBIIm manteve essas recomendações em 2014. Recentemente, a The Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recomendou esquema semelhante (Tomczyk *et al.*, 2014). Até a publicação definitiva do estudo holandês, a recomendação da SBIIm parece ser a mais adequada.

Esperam-se que novas tecnologias na produção de vacinas tragam esquemas vacinais ainda mais eficazes para a população de idosos.

Bibliografia

- Grabenstein JD, Weber DJ. Pneumococcal serotype diversity among adults in various countries, influenced by pediatric pneumococcal vaccination uptake. *Clin Practice*. 2014;58(15):854.
- Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults (review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD000422. doi: 10.1002/14651858.CD000422.pub3.
- Rodríguez MAG, Gavín MAO, García-Comas L. Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in adults aged 60 years and over in the Region of Madrid, Spain, 2008–2011. *Eurosurveillance*. 2014;19(40). Disponível em: <www.eurosurveillance.org>. Acessado em: 23 jun. 2014.
- [SBIm] Sociedade Brasileira de Imunizações. Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia. Geriatria: Guia de vacinação 2014/15. Disponível em: [sbim.org.br: publicações, guias](http://sbim.org.br/publicações/guias). Acessado em: 23 jun. 2014.
- Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C, Gierke R, Moore MR, Whitney CG, et al.; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-Valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-Valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥65 years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). In: Centers for diseases control and prevention. *MMWR*. 2014;63(37).
- [WHO] World Health Organization. Pneumococcal vaccines WHO. Position paper – 2012. *Weekly epidemiological Record*. 2012;14.

Precisamos ampliar a cobertura para mais sorogrupos de meningococo no Brasil?

Renato de Ávila Kfourri

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

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

Embora os maiores coeficientes de incidência da doença estejam entre as crianças com menos de 5 anos de idade, a doença pode ocorrer em qualquer faixa etária, predominando entre adolescentes e adultos jovens durante epidemias e surtos.

Após a dramática redução nos casos de meningites causadas pelo *Haemophilus influenzae* tipo B, secundária à introdução da vacina no Programa Nacional de Imunizações (PNI) brasileiro, com elevadas coberturas, a meningite meningocócica hoje representa a principal causa de meningites bacterianas em nosso país.

Segundo dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), do Ministério da Saúde (MS), são notificados, no Brasil, cerca de 3 a 4 mil casos da doença por ano.

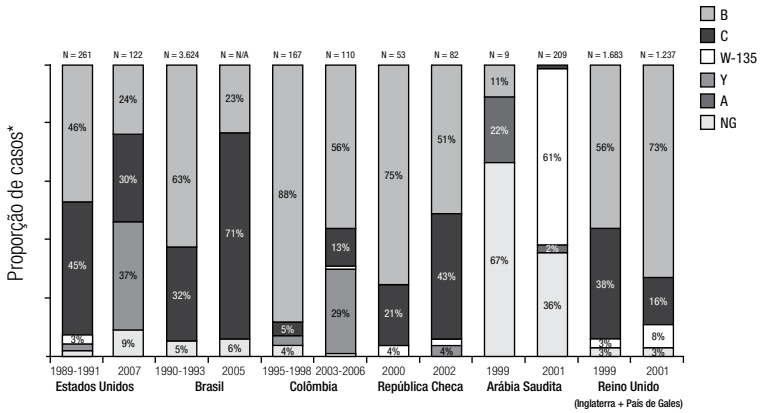
De acordo com a composição da cápsula de polissacáride da membrana externa do meningococo, podem-se classificá-lo em 12 diferentes sorogrupos, seis deles respondem pela quase totalidade de casos em todo o mundo: A, B, C, W, Y e X.

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

A epidemiologia da distribuição desses sorogrupos varia globalmente, bem como os coeficientes de incidência. Em uma mesma região, temporalmente, ocorrem variações na ocorrência de casos ocasionados por determinado sorogrupo, denotando a importância da vigilância epidemiológica no reconhecimento dos casos e na definição das melhores estratégias de prevenção (Gráfico 1).

Recentemente observou-se em países da América Latina, como Argentina e Chile, importante aumento do número de casos causados pelo sorogrupo W, de uma linhagem emergente hipervirulenta (Gráficos 2 e 3).

Precisamos ampliar a cobertura para mais sorogrupos de meningococo no Brasil?



*As porcentagens representam a proporção de casos devidos a cada sorogrupo, não a incidência absoluta da doença.

Gráfico 1. Exemplo de mudanças na prevalência de sorogrupos ao longo do tempo em diferentes regiões.

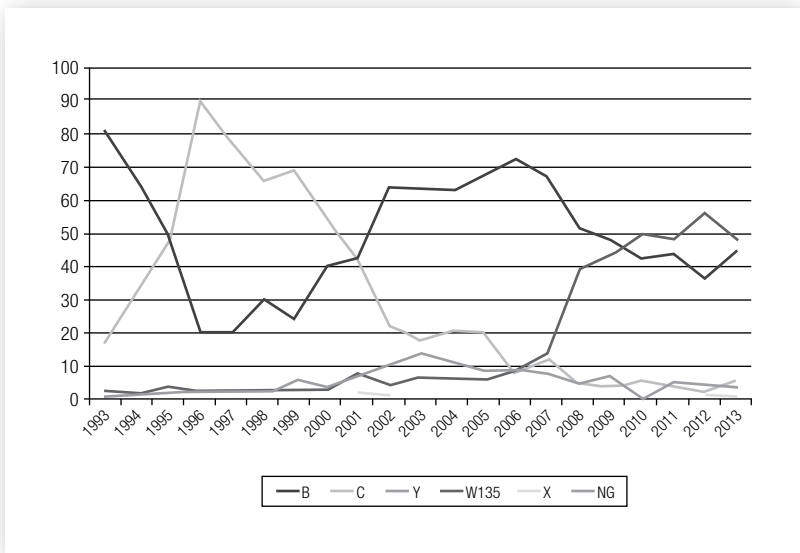


Gráfico 2. Casos e sorogrupos, Argentina 1993-2013 (SIREVA II).

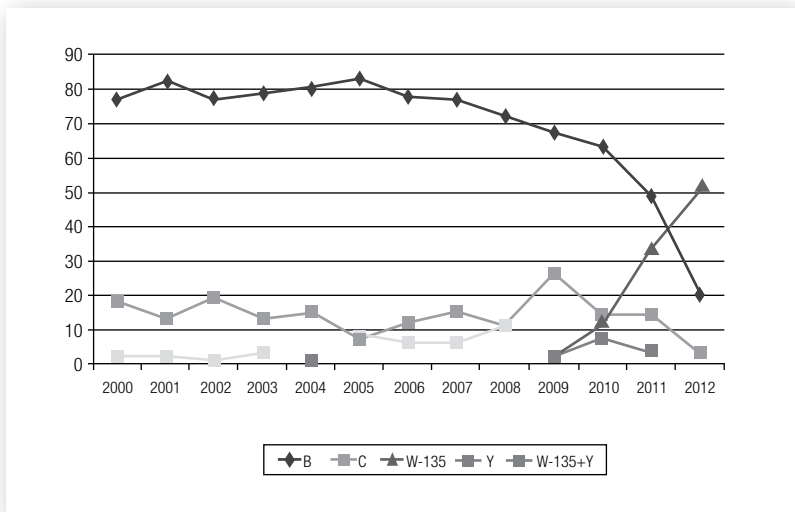


Gráfico 3. Distribuição de sorogrupos de meningococo, Chile 2000-2012 (Governo do Chile, Ministerio de La Salud).

No Brasil, um discreto aumento proporcional de casos relacionados a esse sorogrupo tem sido observado, especialmente no estado do Rio Grande do Sul.

Além da variação geográfica e temporal, a prevalência de sorogrupos pode variar de acordo com a pressão exercida pela utilização de vacinas contra determinado sorogrupo em uma população.

Os meningococos, portanto, têm epidemiologia dinâmica e imprevisível, sendo geneticamente programados para mudar, e a distribuição de seus sorogrupos varia de acordo com o tempo e também geograficamente.

Vacinas polissacarídeas

As vacinas produzidas com a cápsula do meningococo são pouco imunogênicas em crianças com menos de 2 anos de idade, e não

induzem resposta imune dependente de linfócitos T, o que não gera imunidade duradoura, proteção de longo prazo, memória imunológica e não são capazes de erradicar o meningococo da orofaringe do indivíduo vacinado.

Essas limitações reduziram muito a utilização dessas vacinas que tiveram indicações restritas para algumas situações.

Vacinas conjugadas

Com a possibilidade da conjugação do polissacarídeo capsular a um carreador proteico, foram obtidas as vacinas conjugadas, que se demonstraram capazes de estimular a resposta imune já em lactentes jovens com imunidade dependente de linfócitos T.

Diversos carreadores proteicos têm sido usados nas diferentes vacinas: toxoide tetânico (TT), mutante diftérico (CRM₁₉₇) e toxoide diftérico (D).

A eliminação do estado de portador obtida com a utilização das vacinas conjugadas trouxe a perspectiva de se obter a proteção coletiva, conhecida como “proteção de rebanho”, beneficiando indivíduos não vacinados pela redução da circulação do agente na comunidade.

Os primeiros conjugados de meningococo foram desenvolvidos contra o sorogrupo C, e o Reino Unido foi o primeiro país a utilizar essas vacinas em larga escala.

Lá, poucos anos após a introdução da vacina, observou-se importante declínio (acima de 90%) no número de casos da doença causada pelo sorogrupo C, tanto entre a população vacinada (< de 19 anos) quanto em grupos não vacinados (> 20 anos), demonstrando a capacidade de proteção indireta da vacina (Figura 1).

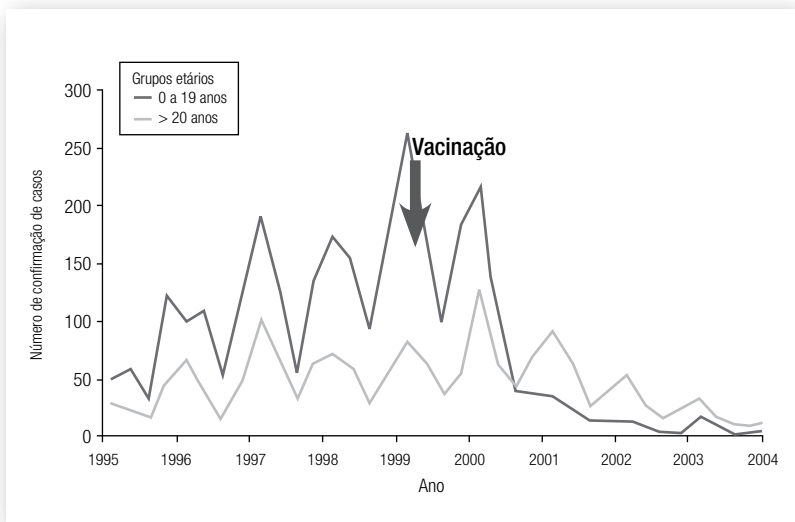


Figura 1. Incidência de doença meningocócica no Reino Unido, 1995-2004 (Trotter *et al.*, 2004).

Nos anos seguintes de monitoramento, não se observou aumento de casos da doença por outros sorogrupos, não havendo, portanto, substituição.

Outras vacinas conjugadas para o meningococo foram desenvolvidas contendo diferentes sorogrupos (Tabela 1).

No Brasil, à exceção da região Sul, predomina o sorogrupo C como agente principal das meningites meningocócicas.

A vacina conjugada contra esse sorogrupo foi introduzida no PNI em 2010 para crianças com menos de 2 anos de idade no esquema de três doses aos 3, 5 e 12 meses, e rapidamente atingiram-se elevadas coberturas vacinais (acima de 90%).

Como a estratégia brasileira não contemplou inicialmente a vacinação de adolescentes, não se espera observar impacto na redução de casos fora das coortes vacinadas.

Precisamos ampliar a cobertura para mais sorogrupos de meningococo no Brasil?

Tabela 1. Diferentes vacinas conjugadas licenciadas no mundo

Vacina	Sorogrupos	Carreador proteico	Licenciamento no Brasil	Laboratório
MenAfrivac®	A	TT	Não	SII
Meningitec®	C	CRM197	Sim	Pfizer
NeisvaC®	C	TT	Sim	Baxter
Menjugate®	C	CRM197	Sim	Novartis
Menactra®	A/C/W/Y	D	Não	Sanofi
Menveo®	A/C/W/Y	CRM	Sim	Novartis
Nimenrix®	A/C/W/Y	TT	Sim	GSK
Menitorix®	C+Hib	TT	Não	GSK
Men-Hibrix	C/Y + Hib	TT	Não	GSK

Poucos anos depois da introdução da vacina em nosso meio, já se observa redução da incidência da doença entre a população vacinada.

O aumento proporcional dos demais sorogrupos, especialmente o sorogrupo B, já é notado entre nós.

Uso de vacinas multivalentes

Devido aos constantes deslocamentos populacionais e à epidemiologia mutante do meningococo é muito desejável dispor de vacinas que contemplem diferentes sorogrupos da bactéria.

O licenciamento de vacinas conjugadas quadrivalentes contra os sorogrupos A/C/W/Y em nosso país (Menveo® – Novartis com carreador CRM e Nimenrix® – GSK com carreador TT) traz a possibilidade de ampliação da proteção, e sempre que a epidemiologia justificar, sua utilização é preferível.

Estão disponíveis essas vacinas somente em caráter privado, e as idades previstas em bula são: MenACWY-CRM acima de 2 anos e MenACWY-TT acima de 1 ano. Os calendários SBIIm 2014/2015 para crianças e adolescentes recomendam, acima de 1 ano de idade, preferivelmente a utilização das vacinas multivalentes.

Para o sorogrupo B, há grande dificuldade em se obterem vacinas capsulares, já que a composição do polissacáride é muito pouco imunogênica devido à semelhança estrutural com células do sistema nervoso embrionário.

A solução tem sido buscar nas porções subcapsulares antígenos que possam ser expressos em vacinas e que estejam contemplados na maior parte dos sorosubtipos de meningococos B circulantes.

Aguarda-se para 2015 o licenciamento de uma vacina proteica de quatro componentes (fHbp, NadA, NHBA e PorA) para o sorogrupo B (Bexsero[®] – Novartis), o que possibilitará a ampliação da proteção contra esse importante sorogrupo. Outra vacina de dois componentes (fHbp1 e 2) – Trumenba[®], Pfizer, foi submetida em 2014 para registro na Food and Drugs Administration (FDA).

Conclusão

Para responder à controvérsia “Precisamos ampliar a cobertura para mais sorogrupos de meningococo no Brasil?”, é necessário que se tenha sempre um olhar atento à nossa epidemiologia e à do local de eventual deslocamento. Hoje, o sorogrupo B, na era pós-introdução da vacina C em nosso calendário, adquire maior relevância, porém a utilização de vacinas que ampliem o espectro de proteção é sempre desejável, diante da imprevisibilidade da ocorrência dos sorogrupos, das constantes viagens e do potencial epidêmico da doença.

Bibliografia

- Al-Mazrou YY, Al-Jeffri MH, Abdalla MN, Elgizouli SA, Mishskas AA. Changes in epidemiological pattern of meningococcal disease in Saudi Arabia. *Saudi Med J*. 2004;25(10):1410-3.
- 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.
- Balmer P, Borrow R, Miller E. Impact of meningococcal C conjugate vaccine in the UK. *J Med Microbiol*. 2002;51:717-22.
- Calendário SBIm de Vacinação da Criança. Disponível em: www.sbim.org.br. Acessado em: 4 out. 2014.
- [CDC] Centers for Disease Control and Prevention. Updated recommendations for use of meningococcal conjugate vaccines: Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011;60:72-6.
- Ciccione FH, Suzuki E, Pellini ACG, et al. Meningococcal disease: communitarian outbreak investigation in Grajaú, in the city of Is Pablo, July, 2006. *BEPA*. 2006;3:1-9.
- 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.
- Estadísticas de la vigilancia en Salud Pública. *Neisseria meningitidis* (aislamientos invasores). Instituto Nacional de Salud Web site. Disponível em: <www.ins.gov.co/pdf_investiga/Microbiologia_nm_07_jun.pdf>. Acessado em: 13 jul. 2009.
- European Union Invasive Bacterial Infections Surveillance (EU-IBIS) Network. Serogroup analyses 1999-2006. Disponível em: <www.euibis.org>. Acessado em: 13 jul. 2009.

- Granoff DM, Morgan A, Welsch J. Immunogenicity of an investigational quadrivalent *Neisseria meningitidis* diphtheria toxoid conjugate vaccine in 2-year old children. *Vaccine*. 2005;23(34):4307-14.
- Jackson LA, Wenger JD. Laboratory-based surveillance for meningococcal disease in selected areas, United States, 1989-1991. *MMWR CDC Surveill Summ*. 1993;42:21-30.
- Lemos APS, Brandão AP, Gorla MCO, Paiva MV, Simonsen V, Melles CE. Phenotypic characterization of *Neisseria meningitidis* strains isolated from invasive disease in Brazil from 1990-2001. *J Med Microbiol*. 2006;55:751-7.
- 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.
- Pichichero M, Casey J, Blatter M, Rothstein E, Ryall R, Bybel M, et al. Comparative trial of the safety and immunogenicity of quadrivalent (A, C, Y W-135) meningococcal polysaccharide-diphtheria conjugate vaccine versus quadrivalent polysaccharide vaccine in two to ten year old children. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(1):57-62.
- Pollard AJ. Global epidemiology of meningococcal disease and vaccine efficacy. *Ped Infect Dis J*. 2004;23(12 Suppl):S274-S279.
- Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM. Meningococcal disease. *N Engl J Med*. 2011;344:1378-88.
- Sáfadi MA, Berezin E, Oselka G. A critical appraisal of the recommendations for the use of meningococcal conjugate vaccines. *J Pediatr (Rio J)*. 2012;88(3):195-202.
- Sáfadi MA, Cintra AO. Epidemiology of meningococcal disease in Latin America: current situation and opportunities for prevention. *Neurol Res*. 2010;32(3):263-71.
- Sáfadi MA, McIntosh ED. Epidemiology and prevention of meningococcal disease: a critical appraisal of vaccines policies. *Expert Ver Vaccines*. 2011;10(12):1717-30.

Precisamos ampliar a cobertura para mais sorogrupos de meningococo no Brasil?

- [SBIm] Sociedade Brasileira de Imunizações. Calendário SBIm de Vacinação do Adolescente. Disponível em: <www.sbim.org.br>. Acessado em: 4 out. 2014.
- Serruto D, Bottomley M, Ram S, Giliani M, Rappuoli R. The new multicomponent vaccine against meningococcal serogroup B, 4CMenB: immunological, functional and structural characterization of the antigens. *Vaccine*. 2012;30S:B87-B97.
- Snape MD, Dawson T, Oster P, Evans A, John TM, Ohene-Kena B, et al. Immunogenicity of two investigational serogroup B meningococcal vaccines in the first year of the life: a randomized comparative Trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:71-9.
- Snape MD, Perret KP, Ford KJ, John TM, Pace D, Yu LM, et al. Immunogenicity of tetravalent meningococcal glycoconjugate vaccine in infants: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299(2):173-84.
- Stephens DS. Conquering the meningococcus. *FEMS Microbiol Rev*. 2007;31:3-14.
- Trotter CL, Andrews NJ, Kaczmarski EB, Miller E, Ramsay ME. Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. *Lancet*. 2004 Jul 24-30;364(9431):365-7.
- Trotter CL, Maiden MC. Meningococcal vaccines and herd immunity: lessons learned from serogroup C conjugate vaccination programs. *Expert Rev Vaccines*. 2009;8:851-61.

Uso de imunomoduladores e vacinas: há interferência?

Gecilmara Pileggi

Imunomoduladores são fármacos que podem alterar a resposta imune (exacerbar ou reduzir), modificando o curso das doenças. Entre eles estão os imunobiológicos (biológicos). A definição pela US Food and Drugs Administration (FDA) e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) diz que são produtos derivados de materiais vivos, sejam humanos, fluidos, animais, vegetais ou de microrganismos, que podem ser utilizados para cura, tratamento ou prevenção de doenças em seres humanos.

Avanços recentes no conhecimento das citocinas inflamatórias e células-alvo das doenças autoimunes resultaram no desenvolvimento da terapia imunobiológica dirigida a alvos específicos.

A introdução dos produtos biológicos foi um avanço significativo no tratamento das doenças inflamatórias imunomediadas (DIIM), como as doenças reumáticas (artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, vasculites, esclerodermias e miosites), doenças dermatológicas (psoríases e pênfigos), doenças intestinais inflamatórias (DII), entre outras. Porém um potencial

aumento do risco de infecção está associado a essas terapias.

A compreensão desses reais riscos é limitada, uma vez que existe apenas estudo observacional populacional para os três agentes anti-TNF mais antigos (infiximabe, adalimumabe e etanercepte). Para os demais bloqueadores TNF mais recentes e novas terapias biológicas apenas existem dados de ensaios clínicos.

Hoje existem cinco agentes anti-TNF aprovados no Brasil: os três primeiros agentes biológicos bloqueadores da ação TNF (infiximabe, adalimumabe e etanercepte), por exemplo, são indicados no tratamento de artrite reumatoide (AR), espondilite anquilosante (ESA), artrite psoriásica, doença de Crohn, psoríase e artrite idiopática juvenil. Os outros dois: o golimumabe é recomendado para AR, ESA e artrite psoriásica, e o certolizumabe só é indicado para doença de Crohn e AR refratária.

À medida que esses novos agentes biológicos se tornam disponíveis para uso com espectro de indicação cada vez maior e mais precoce, cresce o desafio para os especialistas que atendem esses pacientes, para manter vigilância e grau de suspeição alto para infecções a fim de prevenir, diagnosticar e tratar prontamente, reconhecendo que o risco pode variar entre diferentes agentes, dependendo dos mecanismos de ação e também pode ser modificada por fatores de risco de pacientes individuais.

É evidente e premente um aumento de interesse na prevenção de infecção e a vacinação é a medida preventiva de maior impacto na diminuição da ocorrência, das complicações e dos óbitos por doenças infecciosas.

Atualmente, está disponível um número considerável de vacinas de grande importância para os pacientes com DIIM, visto que as infecções mais frequentes responsáveis pela hospitalização ou morte são causadas por patógenos como *Streptococcus pneumoniae*,

Haemophilus influenzae e herpes-zóster, para os quais existem vacinas específicas.

Dados nacionais provenientes do último relatório do Biobada Brasil (dez/2013) comprovam essas evidências. Foram relatados 1.863 eventos adversos em 2.408 pacientes em uso de biológicos e controles. O principal evento adverso foi infecção, 48% do total (908 casos), sendo a pulmonar como o evento infeccioso grave mais frequente, seguido por 35 casos de herpes-zóster. No grupo utilizando biológico, dez pacientes foram a óbito devido à infecção (Biobada, 2015).

Além disso, existem recomendações publicadas sobre o uso de vacinação em pacientes com DIIM em imunossupressão ou utilizando as *disease-modifying antirheumatic drugs* (DMARDs) convencionais, tanto do American College of Rheumatology (ACR-2012) quanto da União da Liga Europeia Contra o Reumatismo (EULAR-2011). Além disso, recomendações nacionais sobre a vacinação de pacientes adultos com DIIM em 21 dentre 52 países europeus, Canadá, Estados Unidos e Austrália. No Brasil, essa preocupação é iminente, reconhecida pela Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR), com consenso publicado em 2013.

No entanto, não existem recomendações específicas formais publicadas para pacientes utilizando produtos biológicos. Várias questões permanecem, incluindo o papel de agentes biológicos na resposta imunológica às vacinas, se pode influenciar na eficácia, e informações mais detalhadas sobre o perfil de segurança das vacinas nesse subgrupo específico de pacientes.

Essa revisão da literatura até maio de 2014 tem como objetivo rever os dados publicados sobre vacinação em pacientes utilizando produtos biológicos. A Tabela 1 demonstra os biológicos atualmente aprovados para uso no Brasil e suas indicações.

Tabela 1. Biológicos, mecanismo de ação, indicação para DIIM.

Biológico	Mecanismo de ação	Indicação
Infliximabe	Anti-TNF-a	DII, AR, SPA, AP, psoríase
Etanercepte	Anti-receptor TNF-a	AR, AIJ, AP, SPA, psoríase
Golimumabe	Anti-TNF-a	AR, SPA, AP
Certolizumabe	Anti-TNF-a	AR
Adalimumabe	Anti-TNF-a	AR, SPA, AP, DII, psoríase
Abatacept	Anti-CTLA4	AR, AIJ,
Belimumabe	Anti-blis	Lúpus
Ustequinumabe	Anti-IL 23	AP e psoríase
Canaquinumabe	Anti-IL1	CAPS
Tocilizumabe	Anti-IL6	AR, AIJ sistêmica

DII = doença intestinal inflamatória; AR = artrite reumatoide; ESA = espondiloartropatias; AP = artrite psoriásica; AIJ = artrite idiopática juvenil; CAPS = criopirinopatias.

As diretrizes nacionais e internacionais recomendam a triagem de doenças infecciosas antes de iniciar essas drogas. Na maioria, priorizam o *screening* para infecção, tuberculose latente, HIV e para hepatites virais, visto que o uso de drogas anti-TNF também tem sido relacionado à reativação de infecções crônicas pelo vírus da hepatite B (HBV), que podem causar hepatite grave, até mesmo formas fulminantes.

No entanto, devido à crescente globalização e ao aumento no número de migrações e viagens ao redor do mundo, deve-se ficar alerta para triagem e acompanhamento de infecções crônicas ativas e latentes em pacientes candidatos a agentes biológicos, considerando os riscos de doenças infecciosas na área de procedência do paciente, e reavaliar a situação epidemiológica quando este estiver viajando.

As recomendações afirmam que o tempo ideal para a administração de vacinas é antes do início da terapia com DMARDs convencionais ou biológicos. Em geral, isso ajuda a otimizar as respostas a vacinas e, no caso de vacinas vivas, como vacina herpes-zóster, limita o risco teórico de infecção local ou sistêmica em um paciente imunossuprimido, como em uso de produto biológico.

A maioria dos estudos mostrou um perfil de segurança adequado para as vacinas inativadas. Assim, se essas vacinas não forem previamente administradas ou se algum reforço se faz necessário durante o tratamento, DMARDs e biológicos podem ser administrados sem problemas.

Porém, como a magnitude da resposta imune induzida pela vacina é muitas vezes reduzida em indivíduos em uso de DMARDs ou biológicos, recomenda-se avaliar títulos de anticorpos pós-vacinação para identificar a necessidade de doses de reforço.

Os medicamentos biológicos podem afetar a produção de anticorpos e a imunogenicidade das vacinas. Há, no entanto, resultados controversos sobre a resposta imune humoral após imunização contra a gripe sazonal em pacientes com DIIM: pode ser afetada ou ter a imunogenicidade reduzida. O bloqueio do TNF pode influenciar na resposta de células B e pode influenciar na indução de anticorpos células T dependentes (por exemplo na vacina hepatite B).

Os estudos realizados avaliando a influência da terapia biológica na imunogenicidade após a vacinação foram realizados apenas com vacinas com vírus inativados e recombinantes.

Vale ressaltar que é importante entender e estar ciente de que há vacinas com componentes vivos atenuados e que existem potenciais contraindicações para essas vacinas nos pacientes

imunossuprimidos. Exceção à vacina herpes-zóster, que tem indicação pelo Colégio Americano de Reumatologia (ACR), baseada em recomendações do Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), que pode ser administrada em uso de alguns DMARS, porém não com biológicos.

Para os biológicos, suspender por cinco meias-vidas antes de administrar vacinas vivas atenuadas. Uma exceção importante é o tratamento com agentes de depleção de células B, como o rituximabe (RTX). Um consenso específico para esse agente preconiza que as vacinas devam ser administradas quatro semanas antes da administração dessa droga, ou pelo menos seis meses após a terapia.

Atualmente não há orientações sobre a vacinação de recém-nascidos com exposição pré-natal a produtos biológicos. Tendo em vista o caso publicado de BCG disseminado e fatal após a vacinação de bebê nascido de mãe que recebeu terapia anti-TNF durante gestação e esta revisão, recomenda-se adiar vacinação com componentes vivos até pelo menos sete meses para recém-nascidos de mães que receberam terapias anti-TNF durante toda a gestação.

Bibliografia

- Biobada. Disponível em: <<http://biobadaser.ser.es/biobadamerica>>. Acesso em: 7 jan. 2015. Brenol CV, da Mota LM, Cruz BA, Pileggi GS, Pereira IA, Rezende LS, et al.; Brazilian Society of Rheumatology. 2012 Brazilian Society of Rheumatology Consensus on vaccination of patients with rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol.* 2013;53(1):4-23.
- Cheent K, Nolan J, Shariq S, Kiho L, Pal A, Arnold J. Case Report: Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2010;4(5):603-5.

- Curtis JR, Yang S, Patkar NM, Chen L, Singh JA, Cannon GW, et al. Risk of hospitalized bacterial infections associated with biologic treatment among U.S. Veterans with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(7):990-7.
- Ferreira I, Isenberg D. Vaccines and biologics. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(8):1446-54.
- Germano V, Cattaruzza MS, Osborn J, Tarantino A, Di Rosa R, Salemi S, D'Amelio R. Infection risk in Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis patients under treatment with DMARDs, Corticosteroids and TNF-alpha antagonists. *J Transl Med*. 2014;12:77.
- Novosad SA, Winthrop KL. Beyond tumor necrosis factor inhibition: the expanding pipeline of biologic therapies for inflammatory diseases and their associated infectious sequelae. *Clin Infect Dis*. 2014;58(11):1587-98.
- Papadopoulou D, Sipsas NV. Comparison of national clinical practice guidelines and recommendations on vaccination of adult patients with autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatol Int*. 2014;34(2):151-63.
- Perry LM, Winthrop KL, Curtis JR. Vaccinations for rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16(8):431.
- Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(5):625-39.
- Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(3):492-509.
- van Assen S, Elkayam O, Agmon-Levin N, Cervera R, Doran MF, Dougados M, et al. Vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review for the European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*. 2011;10(6):341-52.

- van der Heijde D, Zack D, Wajdula J, Sridharan S, Koenig AS. Rates of serious infections, opportunistic infections, inflammatory bowel disease, and malignancies in subjects receiving etanercept vs. controls from clinical trials in ankylosing spondylitis: a pooled analysis. *Scand J Rheumatol.* 2014;43(1):49-53.
- Yun H, Xie F, Delzell E, Chen L, Levitan EB, Lewis JD, et al. Risk of hospitalised infection in rheumatoid arthritis patients receiving biologics following a previous infection while on treatment with anti-TNF therapy. *Ann Rheum Dis.* 2014; Mar 7. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204011. [Epub ahead of print].
- Zhang J, Delzell E, Xie F, Baddley JW, Spettell C, McMahan RM, et al. The use, safety, and effectiveness of herpes zoster vaccination in individuals with inflammatory and autoimmune diseases: a longitudinal observational study. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(5):R174.

Como recomendar diferentes vacinas para o influenza?

Marco Aurélio P. Sáfadi

As recomendações de utilização da vacina de gripe variam de acordo com o tipo de vacina e com a faixa etária em que é utilizada. A Academia Americana de Pediatria (AAP) e o Comitê Assessor para a Prática de Imunizações (Acip) recomendam que as vacinas inativadas sejam utilizadas da seguinte forma (CDC, 2014; AAP, 2014):

Tabela 1. Vacina inativada contra influenza: esquema posológico

Idade	Dose	Nº de doses	Via de administração
6 a 35 meses	0,25 mL	1 ou 2*	IM
3 a 8 anos	0,50 mL	1 ou 2*	IM
≥ 9 anos	0,50 mL	1	IM

*As crianças de 6 meses a 8 anos que estiverem recebendo a vacina pela primeira vez deverão receber duas doses do imunógeno com pelo menos um mês de intervalo.

Quando há mudanças na composição das cepas contempladas na vacina de um ano para outro, como ocorrerá em 2015 com a vacina a ser utilizada no hemisfério sul, recomenda-se que as crianças de 6 meses a

8 anos que no ano anterior deveriam ter recebido duas doses da vacina e receberam apenas uma dose, idealmente, recebam duas doses neste ano.

A vacina deve ser aplicada pela via intramuscular, na região anterolateral da coxa em lactentes e no deltoide em crianças maiores e adultos, sendo a época ideal para vacinação o início do outono.

A vacina é contraindicada para pessoas com história de reação de hipersensibilidade anafilática a proteína do ovo de galinha. A incidência desse tipo de reação é bastante rara, havendo muitas vezes confusão com reações atípicas, não relacionadas à proteína do ovo e interpretadas equivocadamente, levando à contraindicação da vacina de maneira desnecessária. Esquemas de dessensibilização com diluições progressivas da vacina podem ser empregados (AAP, 2014).

A eficácia da vacina influenza para prevenir a doença é bastante variável, sendo dependente principalmente de fatores como a faixa etária em que é utilizada, grau de imunocompetência do indivíduo e coincidência da cepa circulante com a cepa contemplada na vacina. Dados do Centers for Disease Control and Prevention (CDC), nos Estados Unidos em 2013, estimaram em aproximadamente 65% a efetividade da vacina em prevenir a doença. Entretanto, em idosos, crianças pequenas e lactentes a eficácia/efetividade das vacinas influenza mostrou-se menor (CDC, 2014; AAP, 2014; Michiels *et al.*, 2011).

As vacinas inativadas, fragmentadas (*split*) são de maneira geral bem toleradas, com eventos adversos leves e pouco frequentes.

Reações locais como dor e vermelhidão no local da vacina e reações sistêmicas como febre são as mais comuns, geralmente com início nas primeiras 6 a 24 horas após a aplicação da va-

cina, sendo mais frequentes em crianças menores de 2 anos. Náuseas, cefaleia e mialgia também são reportadas, porém com muito menor frequência (CDC, 2014; AAP, 2014). Apesar da síndrome de Guillain-Barré ser raramente reportada em adultos que receberam a vacina inativada, não existem evidências dessa relação causal em crianças (Michiels *et al.*, 2011).

Nos Estados Unidos e em alguns países europeus, está licenciada uma vacina de vírus vivo atenuado, de uso nasal, para crianças e adultos saudáveis de 2 a 49 anos de idade. Esses países contam também com a disponibilidade de vacinas de gripe que utilizam cultura de células (MDCK), em vez de ovos embrionados de galinha, para o preparo dos antígenos virais contemplados nas vacinas (CDC, 2014).

No Brasil, enfatiza-se a importância da vacinação para indivíduos de maior risco para complicações da gripe, como os indivíduos acima de 60 anos, portadores (adultos e crianças) de doenças pulmonares ou cardiovasculares crônicas, doenças metabólicas crônicas (incluindo diabetes melito), doenças renais crônicas, doença hepática crônica, obesos, transplantados, hemoglobinopatias, imunossupressão, crianças de 6 meses a 5 anos, mulheres gestantes e puérperas, profissionais de saúde, povos indígenas e a população privada de liberdade (Brasil, 2014).

Novas vacinas de gripe disponíveis no Brasil

Com o intuito de otimizar a proteção conferida pelas vacinas de gripe, foram licenciadas, nos últimos anos, novas vacinas mais imunogênicas ou com maior abrangência de cobertura das cepas circulantes, a seguir resumidas:

Vacinas quadrivalentes

As cepas de influenza B circulantes pertencem sempre a duas linhagens diferentes: Yamagata ou Victoria, sendo apenas uma cepa de influenza B contemplada anualmente nas vacinas de influenza, junto com uma cepa de influenza A (H1N1) e uma cepa A (H3N2). A circulação de uma cepa B de linhagem diferente da contemplada na vacina é um fenômeno possível e que contribui para uma menor efetividade em prevenir infecção pelo vírus influenza, uma vez que a proteção cruzada para as duas diferentes linhagens de vírus influenza B (Yamagata e Victoria) é sabidamente limitada (Oxford *et al.*, 1979; Ambrose e Levin, 2012). No Brasil, a exemplo do resto do mundo, há demonstração de cocirculação de cepas B de linhagens diferentes no mesmo ano (Bricks *et al.*, 2014).

Esses fatores levaram a Organização Mundial da Saúde (OMS) e outros órgãos regulatórios mundiais, como a Food and Drug Administration (FDA) nos Estados Unidos e o European Center for Diseases Control and Prevention (ECDC) na Europa, a recomendar a inclusão de duas cepas de influenza B nas vacinas, uma de cada linhagem.

As vacinas quadrivalentes, com duas cepas A – H1N1 e H3N2 – e duas cepas diferentes de B (representando cada uma das respectivas linhagens, Yamagata e Victoria), já estão em uso para crianças acima de 6 meses, adolescentes e adultos de todas idades, nos Estados Unidos e na Europa. Espera-se que em 2015 já estejam disponíveis no Brasil vacinas quadrivalentes contra a gripe.

Vacinas de influenza com adjuvantes

Os adjuvantes são substâncias que têm como objetivo aumentar a imunogenicidade de uma vacina. O adjuvante pode ajudar a

desencadear uma resposta imunológica rápida, mais potente, abrangente e duradoura. Tradicionalmente, os adjuvantes disponíveis para uso em vacinas humanas são à base de sais de alumínio. Embora seguros, os sais de alumínio não são adjuvantes capazes de melhorar de maneira convincente a resposta imunológica quando combinados com antígenos da vacina influenza (Vogel, 2008).

Dessa forma, foram desenvolvidos outros adjuvantes para uso em vacinas influenza, entre eles destacam-se o MF-59 (substância baseada em squaleno adicionado a surfactantes), o AS03 (monofosforil lipídico A) e o AF03 (squaleno), todos baseados na presença de emulsões de óleo em água. Essas substâncias promovem maior recrutamento de células para o local de administração, via indução de quimioquinas; aumentam a captação do antígeno por monócitos no local da administração e agem na diferenciação de monócitos em células dendríticas (Vogel, 2008).

As vacinas influenza com adjuvantes têm imunogenicidade mais consistente, o que significa uma expectativa de maior efetividade na proteção contra a infecção e a doença pelo vírus influenza, especialmente nas populações nas quais se têm mais limitações da vacina, que são as crianças pequenas, idosos e imunocomprometidos. Além disso, as vacinas com adjuvantes demonstraram maior proteção contra cepas circulantes com *mismatch* (menor similaridade na composição antigênica) em relação às contempladas na vacina. Por último, essas vacinas têm a capacidade de induzir a produção de anticorpos em títulos protetores mais rapidamente que as vacinas convencionais. Além de mais imunogênicas, as vacinas influenza com adjuvantes também demonstraram apresentar maior eficácia, tanto em adultos acima de 65 anos quanto em crianças (Vesikari

et al., 2011; Puig-Barbera *et al.*, 2004; Van Buynder *et al.*, 2010; Nolan *et al.*, 2010).

Os dados de segurança com essas vacinas demonstram que apresentam, em geral, maior reatogenicidade local e sistêmica (Schultze *et al.*, 2008; Waddington *et al.*, 2010; Garcia-Sicilia *et al.*, 2011). Esses efeitos incluem principalmente dor no local da aplicação, edema, hiperemia e adenopatia regional, sendo de maneira geral de curta duração. As vacinas de influenza com MF-59 encontram-se licenciadas e em uso desde 1997 e, nesse período, vários estudos controlados e dados de farmacovigilância obtidos nos países que a utilizaram mostraram que a adição do MF-59 não se associou a maior incidência de doenças crônicas, autoimunes ou alterações neurológicas (Schultze *et al.*, 2008). O perfil de segurança da vacina com MF-59 foi confirmado após o uso em larga escala durante a última pandemia de 2009/2010. Essa é a única das vacinas com adjuvantes atualmente licenciada no Brasil, para adultos ≥ 65 anos.

Uma vacina com outro adjuvante (AS03) foi associada ao aumento do risco de narcolepsia, especialmente em adolescentes e adultos jovens de países europeus (Miller *et al.*, 2013). Esses resultados fizeram com que fosse suspensa a produção dessa vacina até que se obtenham dados que permitam uma conclusão dessa possível associação.

Bibliografia

- Ambrose C, Levin M. The rationale for quadrivalent influenza vaccines. *Human Vacc Immunother.* 2012;8(1):81-8.
- American Academy of Pediatrics. Recommendations for the prevention and control of influenza in children, 2014–2015. *Pediatrics.* 2014;2014:413.

- Brasil. Ministério da Saúde. SI-PNI – Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações. Campanha Nacional de Vacinação contra Gripe 2014. Disponível em: <http://pni.datasus.gov.br/consulta_influenza_14_selecao.asp>. Acesso em: 20 out. 2014.
- Bricks L, Paiva T, Carvalhanas T, et al. Mismatch rate between influenza B strains included in the inactivated influenza vaccine. Sao Paulo, Brazil 2002-2013. Presented at ESPID Congress, Dublin May, 2014.
- CDC: Prevention and Control of Influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR. 2014;63(32):691-7.
- Garcia-Sicilia J, Gillard P, Carmona A, Tejedor JC, Aristegui J, Merino JM, et al. Immunogenicity and safety of AS03-adjuvanted H1N1 pandemic vaccines in children and adolescents. *Vaccine*. 2011;29(26):4353-61.
- 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;29:9159-70.
- Miller E, Andrews N, Stellitano L, Stowe J, Winstone AM, Shneerson J, Verity C. Risk of narcolepsy in children and young people receiving AS03 adjuvanted pandemic A/H1N1 2009 influenza vaccine: retrospective analysis. *BMJ*. 2013;346:f794.
- Nolan T, Roy-Ghanta S, Montellano M, Weckx L, Ulloa-Gutierrez R, Lazcano-Ponce E, et al. Relative efficacy of AS03-adjuvanted pandemic H1N1 influenza vaccine in children: results of a controlled, randomized efficacy trial. *J Infect Dis*. 2014;210(4):545-57.
- Oxford JS, Schild GC, Potter CW, Jennings R. The specificity of the anti-haemagglutinin antibody response induced in man by inactivated influenza vaccines and by natural infection. *J Hyg (Lond)*. 1979;82:51-61.
- Puig-Barberà J, Diez-Domingo J, Pérez Hoyos S, Belenguer Varea A, González Vidal D. Effectiveness of the MF59-adjuvanted influenza vaccine in preventing emergency admissions for pneumonia in the elderly over 64 years of age. *Vaccine*. 2004;23:283-9.

- Puig-Barberà J, Díez-Domingo J, Varea AB, Chavarri GS, Rodrigo JA, Hoyos SP, Vidal DG. Effectiveness of MF59-adjuvanted subunit influenza vaccine in preventing hospitalisations for cardiovascular disease, cerebrovascular disease and pneumonia in the elderly. *Vaccine*. 2007;25(42):7313-21.
- Schultze V, D'Agosto V, Wack A, Novicki D, Zorn J, Hennig R. Safety of MF59 adjuvant. *Vaccine*, 2008;26(26):3209-22.
- Van Buynder PG, Dhaliwal JK, Van Buynder JL, Couturier C, Minville-Leblanc M, Garceau R, Tremblay FW. Protective effect of single-dose adjuvanted pandemic influenza vaccine in children. *Influenza Other Respir Viruses*. 2010;4(4):171-8.
- Vellozzi C, Iqbal S, and Broder K. Guillain-Barré syndrome, influenza, and influenza vaccination: the epidemiologic evidence. *Clin Infect Dis*. 2014;58(8):1149-55.
- Vesikari T, Knuf M, Wutzler P, Karvonen A, Kieninger-Baum D, Schmitt HJ, et al. Oil-in-water emulsion adjuvant with influenza vaccine in young children. *N Engl J Med*. 2011;365(15):1406-16.
- Vogel S. Immunologic adjuvants. In: *Vaccines*. Philadelphia: Saunders; 2008.
- Waddington CS, Walker WT, Oeser C, Reiner A, John T, Wilkins S, et al. Safety and immunogenicity of AS03 B adjuvanted split virion versus non-adjuvanted whole virion H1N1 influenza vaccine in UK children aged 6 months-12 years: open label, randomised, parallel group, multicentre study. *BMJ*. 2010;340:c2649.

Vacinação em pacientes HIV+: aumenta a carga viral? Pode aumentar o risco de transmissão do vírus?

Lauro Pinto Neto

O protocolo de 2013 do Ministério da Saúde, em vigor, de tratamento de HIV em adultos, destaca que “vacinações podem causar variações transitórias da carga viral do HIV-1. Desse modo, os exames de rotina não devem coincidir com as vacinações, devendo ser realizados com pelo menos 30 dias de intervalo”.

Já na década de 1990, trabalhos publicados por Fauci e Stenvenson mostravam que a ativação de células T concorrente com resposta imune às vacinas poderia implementar replicação do vírus HIV. Pacientes soropositivos vacinados com influenza ou toxoide tetânico mostravam aumento da viremia semanas após a vacinação, que retornava à linha de base em média quatro a seis semanas depois. Os estudos então publicados envolviam pacientes sem tratamento antiviral ou com terapia disponível na época, sempre com supressão incompleta da viremia, envolvendo AZT, ddi, terapia

dupla ou mesmo terapia tripla com drogas com efeitos colaterais que comprometiam a adesão. Alguns pesquisadores avaliaram genotipagem dessas flutuações de viremia com vacinação e pelo menos um trabalho detectou mutações de resistência em dois pacientes após a vacinação de influenza, especulando sobre consequências na transmissão viral.

A introdução de inibidores de protease mais potentes e com melhor tolerância, dos inibidores de integrase, enfim, a extraordinária evolução da terapia antirretroviral nesse século, mudou o enfoque, permitindo revisitar esse tema. Na África, estudos demonstraram que a revacinação de crianças com a vacina sarampo, após ter a carga viral do HIV suprimida por HAART, reduziu de modo dramático a mortalidade por essa doença. Estudos com a vacina sarampo e outros também com vacinas de vírus vivos evidenciaram que, além de uma boa contagem de células CD4, era essencial a supressão da viremia HIV para a eficácia das vacinas. Ou seja, a replicação do HIV em pacientes sem tratamento eficaz da aids interfere na função das células B e T, comprometendo a resposta vacinal. Um estudo do Centers for Disease Control and Prevention (CDC) com mais de 28 mil pacientes HIV(+), entre 1998 e 2003, mostrou efetividade da vacina pneumocócica polissacáride 23-valente, que desaparecia quando a carga viral do HIV do paciente vacinado estava maior que 100 mil cópias/mL independentemente dos níveis de células CD4.

Pesquisadores espanhóis submeteram um grupo de pacientes a um esquema vacinal com hepatite B, hepatite A, tétano, gripe, varicela, MMR ou placebo e acompanharam a evolução de carga viral e o risco de resistência, tentando recriar a vida real de vacinação simultânea de pacientes soropositivos, demonstrando

absoluta segurança dos esquemas vacinais usados na prática clínica. Uma análise retrospectiva dos dados desse trabalho mostrou que os *blips* – rebotes – de carga viral não tinham relação significativa com a vacinação, mas com adesão ao esquema de tratamento antiviral.

A pandemia de gripe H1N1 motivou estudos de vacinação em pacientes soropositivos HIV. Pesquisadores mostraram maior eficácia com duas doses de vacina com intervalo mensal ou de três semanas. Impacto na carga viral do HIV foi absolutamente irrelevante com as vacinas comuns, com vacinas com adjuvante e com vacinas com maior concentração de antígenos.

Concluindo, com a moderna terapia antirretroviral, com absoluto controle da replicação viral, as vacinas são seguras, com impacto transitório e desprezível na replicação viral – quando ocorre – limitado a algumas semanas, sem qualquer consequência danosa à evolução do paciente e sem qualquer risco à transmissão da aids. É mandatório estimular a vacinação da população infectada pelo vírus HIV, com objetivo de reduzir morbimortalidade por doenças imunopreveníveis.

Trabalho realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo mostra como é pequena a cobertura vacinal de pacientes HIV(+) em nosso meio. As diretrizes do European Aids Clinical Society (EACS) de 2013 recomendam que vacinas de vírus vivos atenuados sejam usadas apenas com contagem de células CD4 acima de 200 e consideram repetir vacinas inativadas feitas com contagem de células CD4 abaixo de 200, tão logo ocorra reconstituição imune.

Bibliografia

- Abzug MG, Qin M, Levin MJ, Fenton T, Beeler JA, Bellini WJ, et al.; International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials Group P1024 and P1061s Protocol Teams. Immunogenicity, immunologic memory, and safety following measles revaccination in HIV-infected children receiving highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 2012;206(4):512-22.
- Bickel M, von Hentig N, Wieters I, Khaykin P, Nisius G, Haberl A, et al. Immune response after two doses of the novel split virion, adjuvanted pandemic H1N1 influenza a vaccine in HIV-1-infected patients. *Clin Infect Dis.* 2011;52(1):122-7.
- Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos. 2013. Disponível em: <www.aids.gov.br>. Acessado em: 18 jun. 2014.
- Brichacek B, Swindells S, Janoff EN, Pirruccello S, Stevenson M. Increased plasma human immunodeficiency virus type 1 burden following antigenic challenge with pneumococcal vaccine. *J Infect Dis.* 1996;174(6):1191-9.
- Castro P, Laubender RP, Lehmeier L, Ankerst DP, Eberle J, Reinert R, et al. Influence of a vaccination schedule on viral load rebound and immune responses in successfully treated HIV-infected patients. *J Infection.* 2010;61(6):484-91.
- Castro P, Plana M, González R, López A, Vilella A, Nicolas JM, et al. Influence of episodes of intermittent viremia (“blips”) on immune responses and viral load rebound in successfully treated HIV-infected patients. *Aids Res Hum Retroviruses.* 2013;29(1): 68-76.
- [EACS] The European AIDS Clinical Society. EACS guidelines. Version 7.0, october 2013. Disponível em: <www.eacsociety.org>. Acessado em: 18 jun. 2014.
- Farquhar C, Wamalwa D, Selig S, John-Stewart G, Mabuka J, Majiwa M, et al. Immune responses to measles and tetanus vaccines among Kenyan human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-infected children pre- and

Vacinação em pacientes HIV+: aumenta a carga viral?
Pode aumentar o risco de transmissão do vírus?

- post-highly active antiretroviral therapy and revaccination. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28(4):295-9.
- Ho YL, Enohata T, Lopes MH, De Sousa Dos Santos S. Vaccination in Brazilian HIV-infected adults: a cross sectional study. *AIDS Patient Care STDS.* 2008;22(1):65-71.
- Kolber MA, Gabr AH, De La Rosa A, Glock JA, Jayaweera D, Miller N, Dickinson GM. Genotypic analysis of plasma HIV-1 RNA after influenza vaccination of patients with previously undetectable viral loads. *AIDS.* 2002;16(4):537-42.
- Launay O, Desaint C, Durier C, Loulergue P, Duval X, Jacomet C, et al.; ANRS 151 HIFLUVAC Study Group and the French Clinical Vaccinology Network (Réseau National d'Investigation Clinique en Vaccinologie REIVAC). Safety and immunogenicity of a monovalent 2009 influenza A/H1N1v vaccine adjuvanted with AS03A or unadjuvanted in HIV-infected adults: a randomized, controlled trial. *J Infect Dis.* 2011;204(1):124-34.
- McKittrick N, Frank I, Jacobson JM, White CJ, Kim D, Kappes R, et al. Improved immunogenicity with high-dose seasonal influenza vaccine in HIV-infected persons. *Ann Intern Med.* 2013;158(1):19-26.
- Stanley SR, Ostrowski MA, Justement JS, Gantt K, Hedayati S, Mannix M, et al. Effect of immunization with a common recall antigen on viral expression in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med.* 1996;334(19):1222-30.
- Teshale EH, Hanson D, Flannery B, Phares C, Wolfe M, Schuchat A, Sullivan P. Effectiveness of 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine on pneumonia in HIV-infected adults in the United States, 1998–2003. *Vaccine.* 2008;26(46):5830-4.

Utilização de palivizumabe no controle de surtos hospitalares: está indicada?

Ana Paula Neves Burian Lima

Vírus sincicial respiratório

O vírus sincicial respiratório (VSR) é um RNA vírus da família *Paramyxoviridae*, gênero pneumovírus, sendo um dos principais agentes etiológicos envolvidos nas infecções respiratórias no primeiro ano de vida e na maioria das crianças evolui como resfriado, porém cerca de 25% destas apresentam quadros de bronquiolite ou pneumonia. O período de incubação varia de dois a oito dias e a transmissão se inicia dois dias antes dos sintomas até a resolução do quadro, podendo os lactentes disseminarem os vírus por até quatro semanas.

Em função das dimensões continentais do País, a sazonalidade no Brasil não segue um padrão definido, sendo nos meses de inverno na região Sul e nos períodos de chuva no Nordeste. Na região Sudeste, geralmente se inicia entre março e abril, com pico em maio e junho.

Os sintomas iniciais vão desde febre, coriza, congestão nasal, tosse e chiado, dispneia, taquipneia, tiragem e cianose, até hiperinsuflação. A internação geralmente ocorre devido à dificuldade respiratória aguda (0,5% a 2% dos casos).

A bronquiolite pelo VSR geralmente é autolimitada, com duração média de cinco a sete dias. Tem sido associada a problemas respiratórios a longo prazo, especialmente a sibilância recorrente. A população com maior risco de cursar com a forma grave é a de prematuros (bebês com menos de 32 semanas possuem taxa de internação em torno de 13,4%); cardiopatas congênitos (com taxas de admissão hospitalar de 10,4%) e portadores de doença pulmonar crônica da prematuridade (infecções mais graves com maior taxa de internação – DPCP 17%).

Outros fatores de risco para bronquiolite por VSR são: desmame precoce, frequentar creches, aglomerações, hospitalização na sazonalidade e exposição a tabaco. Além de imunodeficiências (primárias e secundárias), doença neuromuscular, fibrose cística, síndrome de Down, gestação múltipla, baixo peso e história familiar de asma.

A transmissão ocorre por contato direto com secreções contaminadas em mãos e superfícies. O vírus sobrevive na pele das mãos por aproximadamente 30 minutos e até por sete horas em superfícies.

O diagnóstico utiliza critérios clínicos – criança com menos de 12 meses com doença do trato respiratório inferior, como bronquiolite – e critérios epidemiológicos – meses de circulação do VSR e aumento nas internações por bronquiolite. O diagnóstico laboratorial pode ser feito pela análise das secreções respiratórias (lavado nasal, *swab* nasal ou de orofaringe) utilizando ELISA ou imunofluorescência direta. Existem *kits* para teste rápido disponíveis (Abbott, Becton Dickinson, Kallestad e Biodesign Internacional).

O diagnóstico diferencial deve ser feito com outros vírus como o adenovírus, parainfluenza, influenza, rinovírus, bocavírus e metapneumovírus.

Não existe tratamento específico, sendo recomendadas medidas de suporte, com tratamento sintomático. Lactentes mais graves podem necessitar de oxigenoterapia e até ventilação mecânica. Recomendam-se medidas gerais de controle de infecção hospitalar, como lavagem das mãos, isolamento em quarto privativo, precauções de contato com uso de luvas e avental, máscaras e óculos na possibilidade de contato direto com secreções. Devem-se triar e afastar acompanhantes e profissionais de saúde com sintomas respiratórios.

Importante na identificação de um surto é estar atento aos bebês com sintomas respiratórios em período de sazonalidade do VSR. Sempre que possível deve-se realizar triagem laboratorial dos pacientes com infecção de vias respiratórias, preferencialmente com teste rápido, afim de implantar medidas de controle do ambiente precoces, além de monitoramento periódico dos pacientes com exames positivos para liberá-los do isolamento apenas com exame negativo.

Uma boa medida é também a vacinação para influenza, visto ser um dos principais vírus no diagnóstico diferencial e ter sazonalidade semelhante, sendo indicada para os bebês com mais de 6 meses de idade, assim como familiares e profissionais de saúde.

A profilaxia das infecções pelo VSR é feita com palivizumabe, um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado, direcionado para o sítio antigênico A da proteína de fusão do VSR, com atividade neutralizante e inibitória de sua replicação. É indicado na prevenção de doença grave do trato respiratório inferior causada pelo VSR em pacientes pediátricos, na dose de 15 mg/kg, intramuscular,

uma vez ao mês, em até cinco doses, nos meses de sazonalidade. Demonstrou ser custo-efetivo nas crianças de alto risco, com redução de hospitalização em até 78% nos Estados Unidos.

No Brasil, a incorporação do palivizumabe foi aprovada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (Conitec) para a prevenção da infecção pelo VSR de acordo com os seguintes critérios de indicação: crianças com menos de 1 ano de idade que nasceram prematuras com idade gestacional menor ou igual a 28 semanas; crianças com até 2 anos de idade com doença pulmonar crônica ou doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica demonstrada. Incluídas também crianças internadas, com o palivizumabe administrado em ambiente hospitalar.

Não existem orientações formais ou protocolos estabelecidos sobre o uso de palivizumabe como tratamento.

Em relação à utilização como medida de controle de surtos intra-hospitalares, não há estudos controlados, mas alguns relatos de sua utilização:

- Civardi *et al.* (2013) fizeram uma revisão na literatura e encontraram 590 surtos relacionados à assistência à saúde. Destes, 64 eram originados por vírus, sendo 44 (68,75%) em unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN). Os vírus mais frequentes foram rotavírus (23,44 %), VSR (17,19%), enterovírus (15,63%), hepatite A (10,94%) e adenovírus (9,38 %).
- Dizdar *et al.* (2010) realizaram um estudo, na Turquia, com 13 bebês prematuros com teste rápido positivo para VSR, em janeiro de 2009. Foram instituídas precauções de contato e profilaxia com palivizumabe em 37 bebês. Após dois dias, outros dois bebês apresentaram teste para VSR positivo com o total de 15 bebês contaminados e cinco óbitos.

O Hospital da Mulher Zekai Tahir Burak, em Ancara, é um centro de referência para a Turquia Central e atende cerca de 4 mil pacientes por ano, incluindo 500 recém-nascidos de extremo baixo peso ao nascer. Tem como rotina o monitoramento com *swab* nasal dos bebês com sintomas respiratórios e mais de sete dias de internação.

- Abadesso *et al.* (2004) relataram análise retrospectiva de dois surtos ocorridos no Hospital Fernando Fonseca em Lisboa, Portugal, o primeiro em novembro de 1998 com três casos nos quais foram utilizadas somente precaução de contato e medidas gerais. O segundo surto ocorreu em fevereiro de 1999 com oito casos, com um óbito, sendo feito palivizumabe em todos os bebês (19) e repetido após 30 dias, sem novos casos. O palivizumabe foi um recurso adicional no controle do surto por VSR na UTIN.
- Silva *et al.* (2012) relataram um surto na UTIN da Maternidade Santa Joana, São Paulo, Brasil, em abril de 2010, cuja sazonalidade ocorre entre abril e agosto. Um bebê com quadro clínico sugestivo e teste positivo recebeu palivizumabe no mesmo dia e depois de duas semanas permanecia com teste positivo para VSR. Após 13 dias mais duas crianças com clínica apresentaram teste para VSR positivo. Todos os 18 bebês receberam palivizumabe, sendo separados em três grupos: assintomáticos e VSR negativo (oito bebês), sintomáticos e VSR positivo (seis bebês) e um terceiro grupo assintomático e VSR negativo (quatro bebês). Houve excreção viral por até cinco semanas, sem óbitos. Esse serviço tem como rotina o monitoramento de crianças com sintomas respiratórios sugestivos de infecção viral, sendo feito teste para VSR (teste de imunoenensaio –

QuickVue RSV – BioMérieux), além de precauções de contato para todos os casos suspeitos. O teste é repetido depois de 14 dias do diagnóstico e, em seguida, semanalmente.

- Calil *et al.* (2010) relataram no Fifth Decennial International Conference on Healthcare-Associated Infections (ICHA), em Atlanta, Georgia, Estados Unidos, um surto na maternidade do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), São Paulo, Brasil, ocorrido em 2009 com um bebê com sintomas respiratórios e antígeno positivo em aspirado nasofaríngeo para RSV detectado pelo teste imunoenzimático (Directigen[®]; Becton Dickinson). Treze bebês, com peso de nascimento entre 555 g e 3.940 g, tiveram infecção pelo VSR entre 15 e 28 de maio de 2009. Três crianças necessitaram de ventilação mecânica e ocorreu um óbito de um bebê com doença cardíaca congênita e outras malformações. Foram utilizados palivizumabe e precauções de contato nos 24 bebês expostos e, destes, 13 bebês evoluíram com infecção pelo RSV. Dos pacientes que foram expostos e receberam o palivizumabe, 66% não desenvolveram a infecção por VSR, enquanto os outros 34% tiveram uma infecção com sintomas respiratórios leves. Em 10 de junho de 2009, foi reaberta a UTIN, quando todas as crianças tiveram testes negativos para antígeno VSR.
- Ramilo e Mejías (2009) fizeram uma revisão sobre a profilaxia do VSR com palivizumabe, em crianças de alto risco, em 2008. Reforçaram que a proteção com o palivizumabe (níveis séricos > 40 ng/mL) aumentou após a segunda dose de 15 mg/kg/dia, sendo importante evitar atrasos para manter níveis protetores.

Crianças de alto risco devem receber doses antes da alta hospitalar. Foi demonstrada uma redução em 58% nas concentrações séricas de palivizumabe após a circulação extracorpórea, recomendando-se assim uma dose pós-operatória nas crianças que continuam a exigir a profilaxia após tal cirurgia.

Crianças com fibrose cística podem se beneficiar.

Risco de gravidade em pacientes transplantados de órgãos sólidos, com avaliação em 2006 de 108 pacientes de programas de transplante nos Estados Unidos e 49% relataram o uso de profilaxia com palivizumabe, sendo importante uma abordagem mais racional nesses pacientes de alto risco.

Algumas recomendações pelo mundo

A Sociedade de Neonatologia da Turquia (Turkish Neonatal Society) recomenda a profilaxia para os recém-nascidos prematuros ainda internados em UTI, que já sejam candidatos a receber o palivizumabe pelo Programa Nacional após a alta, se ocorrerem pelo menos três casos positivos de VSR em pacientes na UTIN.

A Sociedade de Neonatologia Espanhola (Spanish Neonatal Society) recomenda a profilaxia com palivizumabe para bebês pré-termo, com cardiopatia congênita, com repercussão hemodinâmica, diante de um surto.

Nos Estados Unidos, ainda não existem protocolos para o uso do palivizumabe no controle de surtos e a maioria dos hospitais americanos segue as recomendações do Red Book com ajustes a cada serviço.

Conclusão

Embora não exista um consenso sobre o uso de palivizumabe em surtos, já existem relatos de sua utilização nessas circunstâncias. É fundamental que antes já exista um protocolo com ações de monitoramento e diagnóstico precoce de casos durante a sazonalidade, com orientações sobre medidas de controle a serem tomadas, de forma clara e bem estabelecida. Num segundo momento, discutir o uso do palivizumabe nessas situações se torna pertinente, porém atendendo às necessidades de cada serviço.

Bibliografia

- Abadesso C, Almeida HI, Virella D, Carreiro MH, Machado MC. Use of palivizumab to control an outbreak of syncytial respiratory virus in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect.* 2004;58(1):38-41.
- American Academy of Pediatrics. Respiratory syncytial virus. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, editors. *Red Book: 2009. Report of the Committee on Infectious Diseases.* 28th ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2009. p 560-8.
- Bont L, Steijn M, van Alderen WMC, Kimpen JLL. Impact of wheezing after respiratory syncytial virus infection on health-related quality of life. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:414-17.
- Brasil. Ministério da Saúde. [Anvisa] Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Uso profilático do Palivizumabe em crianças com alto risco para doença por vírus sincicial respiratório. *Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologia em Saúde - BRATS.* Ano VI, nº 15, junho de 2011. Disponível em: <http://200.214.130.94/rebrats/publicacoes/Brats_15.pdf>. Acessado em: 18 jun. 2014.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Portaria nº 522, de 13 de maio de 2013. Aprova o protocolo de uso do palivizumabe. Brasília: Diário Oficial da União; 2013. Disponível em: <http://bvsm.sau.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt0522_13_05_2013.html>. Acessado em: 18 jun. 2014.

- Calil R, et al. Respiratory Syncytial Virus Outbreak in a Brazilian Neonatal Care Unit. Fifth Decennial International Conference on Healthcare-Associated Infections (ICHA). 2010 March 18-22, 2010; Atlanta, Georgia.
- Checon RE, Siqueira MM, Lugon AK, Portes S, Dietze R. Short report: seasonal pattern of respiratory syncytial virus in a region with a tropical climate in southeastern Brazil. *Am J Trop Med Hyg.* 2002; 67:490-1.
- Civardi E, Tzialla C, Baldanti F, Strocchio L, Manzoni P, Stronati M. Viral outbreaks in neonatal intensive care units: What we do not know. *Am J Infect Control.* 2013;41(10):854-6.
- Dizdar EA, Aydemir C, Erdeve O, Sari FN, Oguz S, Uras N, Dilmen U. Respiratory syncytial virus outbreak defined by rapid screening in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect.* 2010;75(4):292-4.
- Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FH Jr, et al.; Cardiac Synagis Study Group. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr.* 2003;143(4):532-40
- Fonseca-Aten M, Michaels GM, Charsha-May MM, et al. Respiratory syncytial virus (RSV) prophylaxis among pediatric solid organ transplant (SOT) programs. 4th Congress of the IPTA on Pediatric Transplantation 2007; Cancun, Mexico.
- Giebels K, Marcotte JE, Podoba J, Rousseau C, Denis MH, Fauvel V, Laberge S. Prophylaxis against respiratory syncytial virus in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2008;43:169-74.
- Ramilo O, Mejías A. Review of palivizumab in the prophylaxis of respiratory syncytial virus (RSV) in high-risk infants. *Biologics.* 2008;2(3):433-9.
- Silva C de A, Dias L, Baltieri SR, Rodrigues TT, Takagi NB, Richtmann R. Respiratory syncytial virus outbreak in neonatal intensive care unit: Impact of infection control measures plus palivizumab use. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2012;1(1):16.
- Saez-Llorens X, Castano E, Null D, Steichen J, Sánchez PJ, Ramilo O, et al. Safety and pharmacokinetics of an Intramuscular humanized monoclonal

antibody to respiratory syncytial virus in premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia. The MEDI-493 Study Group. *Pediatr Infect Dis J.* 1998;17:787-91.

São Paulo. Secretaria da Saúde. Informe Técnico nº 14 – Medidas de Controle – Infecção pelo Vírus Sincicial Respiratório em Estabelecimentos Hospitalares (UTI Neonatais e Pediátricas) 2011 – Disponível em: <http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/chamadas/informe_tcnico_14_virus_sincicial_respiratorio_-_atualizado_mai_2011_1307542411.pdf>. Acessado em: 18 jun. 2014.

Simões EAF, Groothuis JR. Respiratory Syncytial Virus prophylaxis – the story so far. *Resp Med.* 2002;96:S16-25.

Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet.* 1999;354:541-5.

[SBP] Sociedade Brasileira de Pediatria. São Paulo: Recomendações para prevenção da doença respiratória grave por vírus sincicial respiratório. Disponível em: <www.sbp.com.br/show_item.cfm?id_categoria=89>. Acessado em: 18 jun. 2014.

Thomazelli LM, Vieira S, Leal AL, Sousa TS, Oliveira DB, Golono MA, et al. Surveillance of eight respiratory viroses in clinical samples of pediatric patients in southeast Brazil. *J Pediatr (Rio J)* 2007;83: 422-8.

Vieira SE, Gilio AE, Durigon EL, Ejzenberg B. Lower respiratory tract infection caused by respiratory syncytial virus in infants: the role played by specific antibodies. *Clinics (São Paulo)* 2007;62 (6): 709-16.