



CONTROVÉRSIAS em Imunizações

2017

Editores

Renato de Ávila Kfourir • Guido Carlos Levi





CONTROVÉRSIAS
em Imunizações

2017

Editores

Renato de Ávila Kfourir • Guido Carlos Levi



Controvérsias em Imunizações – 2017

Copyright© 2018 Renato de Ávila Kfourri e

Guido Carlos Levi (Editores)

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

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

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

KFOURI, Renato de Ávila (ed.)

K144c Controvérsias em Imunizações – 2017 / Coodernadores
Renato de Ávila Kfourri e Guido Carlos Levi. – São Paulo:
Segmento Farma, 2018.

152 p., il.

Inclui bibliografia.
ISBN 978-85-7900-106-2

1. Imunização. 2. Vacinação – Brasil. 3. Política de saúde –
Brasil. I. Levi, Guido Carlos (ed.). II. 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
2018

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

CONTROVÉRSIAS em Imunizações

2017

Editores

Renato de Ávila Kfoury • Guido Carlos Levi



Introdução

Quanto mais a ciência progride, mais surgem dúvidas e indagações a exigirem esclarecimentos e respostas.

Nosso campo, das imunizações, é um bom exemplo nesse sentido. Apesar dos enormes progressos verificados na área, com a erradicação ou o controle de flagelos que historicamente afetaram a humanidade, mesmo assim cada avanço traz consigo controvérsias envolvendo agentes vacinais e programas para a aplicação. E é bom que assim seja, pois justamente por meio do debate dessas questões é que conseguiremos avançar de maneira mais correta e segura.

O encontro anual da SBIIm sobre “Controvérsias em Imunizações” e a publicação do livreto com o conteúdo das palestras apresentadas são uma tentativa de nossa Sociedade contribuir nesse sentido, oferecendo a opinião de renomados especialistas sobre os assuntos que mais pedem esclarecimentos por ocasião do evento.

Esperamos que tenham uma frutífera leitura.

Os editores

Sumário

- 1 Vacinação universal contra febre amarela, é chegado o momento?
Reinaldo de Menezes Martins
- 9 Uso da vacina febre amarela em idosos: Qual é o risco?
Lily Yin Weckx
- 16 Febre amarela – epidemia atual: por que?
José Geraldo Leite Ribeiro
- 22 Segurança da vacina dengue em longo prazo
Marco Aurélio Palazzi Sáfadi
- 32 Vacina pneumocócica conjugada: 10 ou 13 valente, qual é a vacina melhor para crianças brasileiras no cenário atual?
Ana Lucia Andrade
- 42 Falta de vacinas penta e hexa no serviço privado: como proceder? Quando atrasar?
Isabella Ballalai
- 48 Vacina pneumocócica conjugada em pacientes de alto risco: qual é a necessidade?
Tânia Cristina de Mattos Barros Petraglia

- 58 Vacina tríplice acelular na gestação:
qual é o melhor momento?
Renato de Ávila Kfourri
- 66 Sorologia pré-vacina de dengue: é necessária?
Lauro Pinto Neto
- 73 Vacina meningocócica conjugada em lactentes:
C ou ACWY? Qual é o melhor esquema?
Marion Burger
- 85 Falta de vacina no serviço público:
reflexo da crise econômica?
Carla Magda Allan Santos Domingues
- 113 Aplicação de vacina por via intramuscular:
é necessário aspirar?
Evelin Placido dos Santos, Mayra Martho Moura Oliveira,
Mirian Martho Moura
- 118 Uso da vacina raiva por via intradérmica:
alternativa eficiente?
Jacy Andrade
- 123 Vacinas HPV: duas ou três doses em menores
de 15 anos: o que esperar no longo prazo
Mônica Levi
- 132 Terceira dose de vacina tríplice viral em
vigência de surto de caxumba: é útil?
Juarez Cunha

Vacinação universal contra febre amarela; é chegado o momento?

Reinaldo de Menezes Martins

As arboviroses estão em expansão em todo o mundo, por um complexo de situações incluindo aquecimento global, modificações no meio ambiente ou desastres ambientais causados por atividade humana, movimentos migratórios e intenso movimento de viajantes entre e dentro dos países.

Em paralelo, os vetores se adaptaram ao meio urbano, especialmente nas áreas degradadas, e o *Aedes aegypti* se espalhou por todas as cidades do Brasil. Além disso, há uma confluência de arborização entre a floresta e as cidades, aproximando os vetores selvagens do meio urbano. O *Aedes albopictus*, que pode ser um intermediário entre o ciclo selvagem da febre amarela e o urbano, também se disseminou. Os esforços para controle dos vetores não têm dado bom resultado, em contraste com as experiências anteriores, por exemplo, no início do século passado, com Oswaldo Cruz, e o controle da

última grande epidemia de febre amarela urbana no Brasil, em 1929, no Rio de Janeiro, com Clementino Fraga.

Felizmente, no caso da febre amarela, dispõe-se de uma vacina eficaz, utilizada com sucesso há várias décadas. A pergunta é: por que não foi vacinada ainda toda a população contra febre amarela?

Preocupados com a expansão e a magnitude das áreas de epidemias de febre amarela e as grandes epizootias que estavam ocorrendo, avançando em direção ao litoral, um grupo de especialistas reunidos na Fundação Oswaldo Cruz, no Rio de Janeiro, em 1998, concordou unanimemente em recomendar a vacinação de toda a população brasileira. Em 1999, surpreendeu a detecção, no Brasil e nos Estados Unidos, de casos de doença viscerotrópica causada pela vacina, semelhantes à própria febre amarela. Essa ocorrência dramática inibiu a implementação da medida recomendada.

A epidemia iniciada no Brasil, em 1998, durou até 2003, atingindo o sul do país, a Argentina e o Paraguai. Novo surto ocorreu no Brasil em 2008 e 2009. A recente epidemia de febre amarela no Brasil surpreendeu não pela ocorrência, mas pela magnitude e rápida expansão. Foram notificados 3.240 casos, dos quais 792 confirmados, 519 em investigação e 1.929 descartados; 435 óbitos, dos quais 274 confirmados, 37 em investigação e 124 descartados (Figura 1).

Os números podem ter sido muito maiores, pois a maioria dos casos de febre amarela é assintomática ou são formas leves ou moderadas, podendo não ser diagnosticadas.

A ampla disseminação das epizootias impressiona. Até 31 de maio de 2017, foram notificadas ao Ministério da Saúde 3.850 epizootias em primatas não humanos (PNH), das quais 1.448

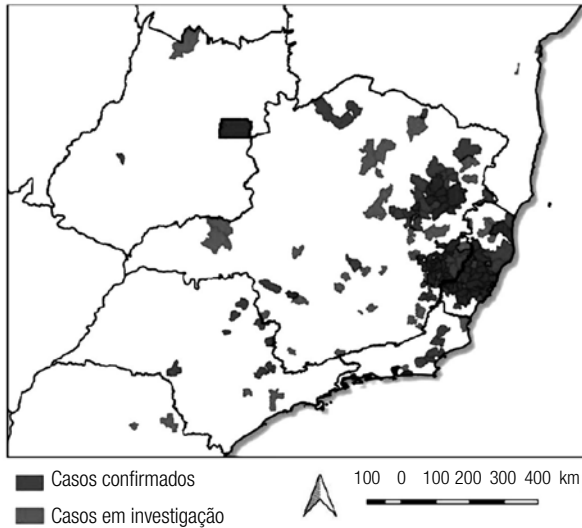


Figura 1. Distribuição geográfica dos casos suspeitos e confirmados de febre amarela, a partir de 1º de dezembro de 2016. Dados atualizados até 31 de maio de 2017. Fonte: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), Centro de Operações de Emergências em Saúde (COES), Informe nº 43/2017.

permanecem em investigação, 96 foram descartadas e 642 foram confirmadas para febre amarela, por critério laboratorial ou vínculo epidemiológico, com envolvimento de 5.553 animais (Figura 2).

É interessante observar que a expansão de circulação do vírus da febre amarela segue um caminho semelhante ao observado em 1932-1942 (Figura 3).

Claramente, existem indicações epidemiológicas fortes para recomendar a vacinação universal contra febre amarela, mas é preciso ponderar os riscos de eventos adversos graves, a saber, doenças viscerotrópica e neurológica (basicamente uma meningite, em geral benigna) e reações anafiláticas. Infelizmente, há

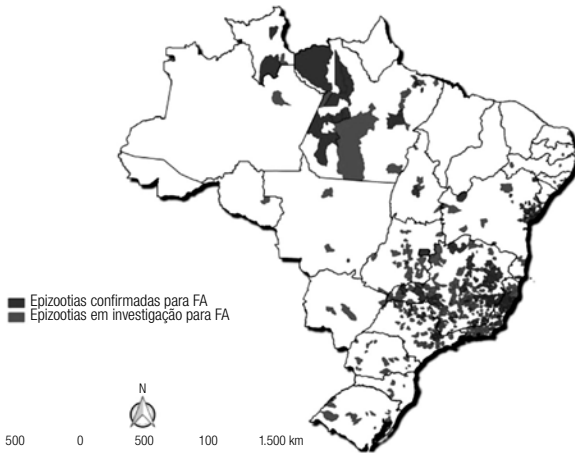


Figura 2. Distribuição geográfica das epizootias em primatas não humanos notificadas à SVS/MS, a partir de 1º dezembro de 2016. Dados atualizados até 31 de maio de 2017.

Fonte: Ministério da Saúde, SVS, Informe nº 43/2017.



Figura 3. Mapa demonstrando a disseminação da febre amarela no sul do Brasil - 1932-1942.

Fonte: Casa de Oswaldo Cruz, referência BR RJCOC FR-SFA-EC-12-005. Foto de Abreu Fialho: <http://arch.coc.fiocruz.br/index.php/y0luj>.

grande divergência nas taxas de notificação desses eventos, que não têm sido descritos na África nem no norte do Brasil, áreas com recomendação de vacinação. Fatores genéticos e interações com outros flavivírus (dengue possivelmente protegendo parcialmente contra febre amarela e também contra eventos viscerotrópicos e neurotrópicos) podem estar atuando. Entretanto, a intensidade e a qualidade da vigilância de eventos adversos devem ser os fatores preponderantes.

Considerando os dados apurados em campanhas no Rio Grande do Sul e em São Paulo, pode-se estimar para doença viscerotrópica o risco de 0,3/100.000 doses e, para a doença neurológica, 1/100.000 doses. Essas taxas são semelhantes às observadas nos Estados Unidos e nos países desenvolvidos. A taxa de anafilaxia referida pelo Centers for Diseases Control and Prevention dos Estados Unidos (CDC) é de 1,3/100.000 doses.

Na experiência do Brasil, o risco de eventos adversos graves por faixa etária não é menor em crianças. A faixa etária de maior risco para doença neurotrópica está entre 5 e 9 anos de idade, e há pelo menos um caso de doença viscerotrópica com menos de 1 ano.

Deve-se comparar essas taxas com o risco do próprio vírus selvagem da febre amarela: estima-se que 40% a 65% dos casos de febre amarela sejam assintomáticos, 20% a 30% leves ou moderados, 10% a 20% graves e 5% a 10% muito graves, com alta letalidade.

O cenário epidemiológico atual, os mapas atuais de epizootias e casos humanos e a experiência histórica indicam que é aconselhável vacinar preventivamente toda a população, para evitar angústia, atropelo, improvisação e riscos de uma campanha reativa, como a amostra recente.

Estender a vacinação toda população infantil e depois fazer campanhas de *catch up* não é, na opinião do autor, a melhor estratégia. Dará um falso sentimento de confiança e tirará o foco das ações prioritárias. Há dois exemplos: (i) na África, Angola havia colocado a vacinação de crianças na rotina desde 1999, com boa cobertura, o que não evitou a epidemia de 2016, atingindo principalmente adultos; (ii) em Minas Gerais, até o final de 2016, a cobertura vacinal de crianças era muito boa, mas baixa em adultos; a epidemia atingiu basicamente adultos do sexo masculino da zona rural, e esse é o público-alvo prioritário.

A população e mesmo muitos profissionais e administradores da saúde se acostumaram a controlar doenças infecciosas vacinando crianças. Isso não se aplica à febre amarela, que pode atingir qualquer idade, mas no Brasil principalmente adultos jovens do sexo masculino, da zona rural, por maior exposição, e não, maior suscetibilidade.

Outra ideia muito disseminada é que vacinas são para controlar surtos ou epidemias. Cada vez mais deve-se incutir na população que as vacinas devem ser utilizadas para evitar a ocorrência de casos de doença, surtos ou epidemias. Conceito que deve ser visto com ressalvas, no caso da febre amarela, é o de “bloqueio vacinal”. Para uma doença que, pelo menos até agora, se transmite pelo ciclo selvagem mosquito-macaco eventualmente infectando o homem, a vacinação humana não conseguirá evitar substancialmente a circulação do vírus e a progressão da doença, embora possa dar uma contribuição modesta.

É muito pouco provável que a epidemia de 2016 tenha se encerrado. O mais provável, como ocorreu em 1998-2003 e 2008-2009, é que haja novas epizootias, e possivelmente novos casos

humanos se a cobertura vacinal não for boa e priorizar grupos de maior risco.

É muito provável que a circulação viral se expanda ainda mais pelo litoral, para o nordeste do Brasil e pela região centro-oeste, para os estados do sul e países vizinhos.

Pelos dados epidemiológicos e experiência histórica existe uma ideia das áreas onde o risco de febre amarela é maior e mais iminente. Essas áreas devem ser priorizadas para implementação inicial da vacinação universal, estendendo-se gradualmente às demais áreas do país.

É preciso um trabalho de comunicação social afinado com as ações de imunização contra febre amarela, alertando a população para o risco da doença, informando sobre os benefícios da vacina, as indicações e contraindicações e o risco de eventos adversos graves, porém raros.

Vacinar ou não as populações das grandes cidades? Sim, mesmo que não tenha havido casos urbanos. A circulação viral está rondando o Rio de Janeiro e outras capitais. Além disso, o vírus selvagem pode ser introduzido por viajantes provenientes da África e ser transmitido pela abundante proliferação urbana de mosquitos com competência para transmissão da febre amarela. Não se pode correr o risco de febre amarela urbana, e a vacinação é o único instrumento de controle que tem se mostrado efetivo nas últimas décadas. As recentes epidemias pelos vírus Zika e Chikungunya na América Latina e outros países ressaltam essa possibilidade.

Sim, é chegado o momento de implantar no Brasil a vacinação universal contra febre amarela, o mais rapidamente possível, de maneira ordenada e progressiva, em todas as faixas etárias e regiões do país, respeitadas as contraindicações e precauções.

Referências bibliográficas

1. Almeida MAB, Cardoso JC, Santos E, Fonseca DE, Cruz LL, Faraco FJC, et al. Surveillance for yellow fever virus in non-human primates in Southern Brazil, 2001-2011: A tool for prioritizing human populations for vaccination. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(3):e2741.
2. Costa ZGA, Romano APM, Elkhoury ANM, Flannery B. Evolução histórica da vigilância epidemiológica e do controle da febre amarela no Brasil. *Rev Pan-Amaz Saude*. 2011;2(1):11-26.
3. Couto-Lima D, Madec Y, Bersot MI, Campos SS, Motta MA, Santos FB, et al. Potential risk of re-emergence of urban transmission of yellow fever virus in Brazil facilitated by competent *Aedes* populations. *Sci Rep*. 2017;7(1):4848.
4. Johansson MA, Vasconcelos PFC, Staples JE. The whole iceberg: estimating the incidence of yellow fever virus infection from the number of severe cases. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2014;108(8):482-7.
5. Martins RM, Pavão ALB, Oliveira PMN, Santos PRG, Carvalho SMD, Mohrdieck R, et al. Adverse events following yellow fever immunization: Report and analysis of 67 neurological cases in Brazil. *Vaccine*. 2014;32(49):6676-82.
6. Martins RM, Leal MLF, Homma A. Serious adverse events associated with yellow fever vaccine. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(9):2183-7.
7. Martins RM, Maia MLS, Santos EM, Cruz RLS, Santos PRG, Carvalho SMD, et al. Yellow fever vaccine post-marketing surveillance in Brazil. *Procedia Vaccinol*. 2010;2:178-83.
8. Shearer FM, Moyes CL, Pigott DM, Brady OJ, Marinho F, Deshpande A, et al. Global yellow fever vaccination coverage from 1970 to 2016: an adjusted retrospective analysis. *Lancet*. 2017;(11):1209-1217.
9. Vasconcelos PFC. Febre amarela. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2003;36:275-93.

Uso da vacina febre amarela em idosos: qual é o risco?

Lily Yin Weckx

Recentemente, em janeiro de 2017, o Ministério da Saúde passou a recomendar que pessoas com 60 anos e mais fossem vacinadas contra a febre amarela com precaução, devendo ser avaliadas antes pelo serviço de saúde quanto a comorbidades que contraindicassem a vacinação¹. Em Nota Informativa de abril do mesmo ano, foi ainda mais enfático, estabelecendo que a população-alvo a ser vacinada contra febre amarela fosse constituída de crianças de 9 meses de idade até pessoas com 59 anos de idade. Pessoas com mais de 60 anos, somente as que residissem ou se deslocariam para áreas de risco, deviam ser vacinadas com precaução, sendo fundamental a avaliação prévia pelo serviço de saúde².

Por que esta recomendação? Qual é o risco de vacinar pessoas com mais de 60 anos contra febre amarela?

Há 20 anos, em 1998, o Center for Diseases and Control dos Estados Unidos (CDC) recebeu notificação de doença grave temporalmente associada à vacina febre amarela em dois idosos residentes nos Estados Unidos, previamente saudáveis, sem imunodeficiência – um faleceu. Na época não havia relato de evento adverso pós-vacina febre amarela relacionado à idade. Esse fato motivou a realização de um estudo retrospectivo com levantamento dos eventos adversos após vacina febre amarela reportados ao sistema de vigilância norte-americano (VAERS) entre 1990 e 1998. Os eventos foram agrupados por faixa etária, e pode-se evidenciar que os eventos adversos graves, como hospitalização, óbito, eventos neurológicos e multissistêmicos, foram mais frequentes em pessoas a partir de 65 anos vacinadas pela primeira vez, sobretudo naquelas com mais de 75 anos. A taxa de relato de doença sistêmica grave foi 16 vezes maior entre vacinados com mais de 65 anos quando comparados com os vacinados entre 25 a 44 anos. Por outro lado, outros eventos adversos (evento local, cefaleia, náusea, hipersensibilidade) foram mais frequentes nos mais jovens e diminuíram com o avançar da idade³. Os dados do VAERS foram analisados em anos subsequentes, demonstrando sempre risco maior de eventos adversos graves em primovacinados, homens e com mais de 60 anos^{4,5}.

Nessa mesma linha, foi conduzido um estudo na Austrália, que analisou os eventos adversos pós-vacina febre amarela reportados entre 1993 e 2002. Os resultados mostraram que os eventos adversos sistêmicos levando à hospitalização ou ao óbito eram significativamente maiores entre vacinados com mais de 65 anos, com RR de 8,95, 95% IC (1,49 a 53,5), e de 5,30, 95% IC (1,33-21,2) nos acima de 45 anos, quando comparados com os vacinados mais jovens. Esses dados foram semelhantes àqueles

identificados nos Estados Unidos e reforçam a atenção para o aumento de risco de eventos adversos sérios causados pela vacina febre amarela nos idosos e a necessidade de se avaliar com critério o risco-benefício da vacinação⁶.

Por décadas, a vacina febre amarela foi considerada segura, com exceção de raros casos de doença neurotrópica ocorrendo principalmente em crianças pequenas. Com o reconhecimento da doença viscerotrópica, viu-se que esta, ao contrário, ocorria mais em pessoas com idade avançada. Dos casos descritos de doença viscerotrópica, 50% ocorreram em pessoas com mais de 60 anos, com RR variando entre 5,9 a 16,2 quando comparado a pessoas jovens^{3,6}.

Monath *et al.* avaliaram a segurança e a imunogenicidade da vacina febre amarela 17D em idosos, com base em dois estudos clínicos de diferentes produtores. Foram avaliados 4.532 sujeitos que receberam a vacina YF-VAX (Sanofi Pasteur) ou Arilvax (Chiron). A resposta de anticorpos neutralizantes nos idosos foi semelhante às demais faixas etárias. A incidência de eventos adversos locais e sistêmicos não complicados foi menor em idosos e nenhum evento adverso grave neurotrópico ou viscerotrópico foi observado nestes estudos clínicos. Os autores fizeram então uma análise retrospectiva utilizando banco de dados de segurança da vacina febre amarela do Reino Unido, com 43.555 pessoas vacinadas. Com esse banco de dados maior, puderam evidenciar, à semelhança dos estudos anteriores, taxa maior de doenças neurológica e viscerotrópica com o avançar da idade. Tomando como referência adultos jovens, o RR foi duas vezes maior entre 45 e 65 anos e três vezes maior entre 65 e 74 anos⁷.

Uma das hipóteses para esses eventos é a imunossenescência que ocorre no idoso. Além disso, com a idade, ocorre também

a “menopausa do timo” com redução de células T *naïve*, diminuição da resposta T e, portanto, diminuição da capacidade de responder a estímulos virais, o que pode levar à viremia mais prolongada⁸. Nos idosos, as células B estão conservadas, daí a resposta de anticorpos adequada à vacina. Também, com a idade, há diminuição de citocinas pró-inflamatórias, o que leva à menor ocorrência de eventos adversos, tanto locais como sistêmicos⁵.

Um ponto interessante a ser observado é que todas as publicações com aumento de risco de evento adverso de pessoas com mais de 60 anos, aqui relatados, foram baseados principalmente em viajantes provenientes de países nos quais não há febre amarela. Nos países endêmicos, onde a vacina é feita na rotina ou em campanhas de vacinação, esse risco não é evidente. É possível que nos países endêmicos mais idosos tenham sido previamente vacinados, e isto poderia explicar parcialmente a menor ocorrência de eventos adversos⁹.

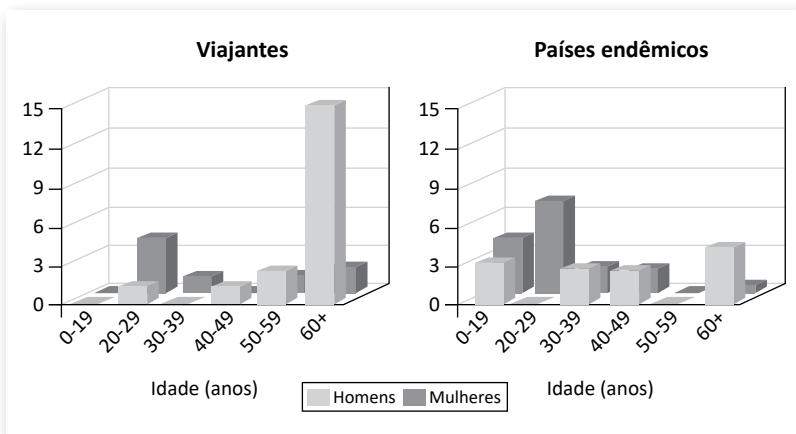


Figura 1. Distribuição de casos relatados de doença viscerotrópica associada à vacina febre amarela, segundo sexo e idade de viajantes e em países endêmicos (Fonte: Monath TP. Expert Rev Vaccines. 2012;11(4): 427-48).

Dados de vigilância pós-comercialização da vacina febre amarela no Brasil não demonstraram aumento de taxas de doença viscerotrópica em idosos¹⁰.

Um estudo realizado no ambulatório de viajantes do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo mostrou que, dos 828 idosos que receberam a vacina febre amarela, 84,7% não relataram evento pós-vacinação, 13,9% tiveram eventos adversos sistêmicos e 2,4% reportaram eventos adversos no local da injeção. Nenhum evento adverso grave foi relatado¹¹.

Posteriormente, Martins *et al.*, em 2015, avaliaram os eventos adversos graves associados à vacina febre amarela e demonstraram a taxa geral total de 0,05 por 100 mil doses aplicadas. Não foi demonstrado aumento de risco na faixa etária acima de 60 anos¹².

Trata-se de um tema controverso. Vários trabalhos publicados são consistentes em demonstrar aumento significativo de eventos adversos graves em idosos após a vacina febre amarela. Os dados brasileiros, entretanto, não mostram evidência de aumento de risco para pessoas idosas como reportados em outros locais. O que se pode concluir é que o risco é maior para viajantes idosos provenientes de países que não têm febre amarela. Nos países endêmicos para a doença, o risco de evento adverso grave em idosos não é tão evidente.

A idade, por si, não constitui contraindicação à vacinação contra febre amarela. Deve-se avaliar com mais cautela a existência de comorbidades que possam contraindicar a vacina, como neoplasias, imunossupressão, doenças autoimunes etc., que costumam ser mais frequentes em idosos, levando sempre em conta o risco-benefício da vacinação.

Referências bibliográficas

1. Nota Informativa n. 02/2017 – DEVIT/SVS/MS. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/janeiro/13/NOTA-INFORMATIVA-N--02-2017-FA-FINAL.pdf> [Acesso em 19 fev. 2018].
2. Nota Informativa n. 94, de 2017/CGPNI/DEVIT/SVS/MS. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/files/nota-ms-fa-170410.pdf> [Acesso em 19 fev. 2018].
3. Martin M, Weld LH, Tsai TF, Mootrey GT, Chen RT, Niu M, et al. Advanced age a risk factor for illness temporally associated with yellow fever vaccination. *Emerg Infect Dis.* 2001;7(6):945-51.
4. Khromava AY, Eidex RB, Weld LH, Kohl KS, Bradshaw RD, Chen RT, Cetron MS; Yellow Fever Vaccine Safety Working Group. Yellow fever vaccine: an updated assessment of advanced age as a risk factor for serious adverse events. *Vaccine.* 2005;23(25):3256-63.
5. Lindsey NP, Schroeder BA, Miller ER, Braun MM, Hinckley AF, Marano N, et al. Adverse event reports following yellow fever vaccination. *Vaccine.* 2008;26(48):6077-82.
6. Lawrence GL, Burgess MA, Kass RB. Age-related risk of adverse events following yellow fever vaccination in Australia. *Commun Dis Intell.* 2004;28(2):244-8.
7. Monath TP, Centron MS, McCarthy K, Nichols R, Archambault WT, Weld L, Bedford P. Yellow fever 17D vaccine safety and immunogenicity in the elderly. *Hum Vaccin.* 2005;1(5):207-14
8. Roukens AH, Soonawala D, Joosten SA, de Visser AW, Jiang X, Dirksen K, et al. Elderly subjects have a delayed antibody response and prolonged viraemia following yellow fever vaccination: a prospective controlled cohort study. *PLoS One.* 2011;6(12):e27753.
9. Monath TP. Review of the risks and benefits of yellow fever vaccination including some new analyses. *Expert Rev Vaccines.* 2012;11(4):427-48.
10. Martins RM, Sousa Maia ML, Santos EM, et al. Yellow fever vaccine post-marketing surveillance in Brazil. *Proc Vaccinol.* 2010;2:178-83.

11. Miyaji KT, Luiz AM, Lara AN, do Socorro Souza Chaves T, Piorelli Rde O, Lopes MH, Sartori A. Active assessment of adverse events following yellow fever vaccination in persons aged 60 years and more. *Hum Vac Immunoth.* 2013;9(2):277-82.
12. Martins RM, Leal MLF, Homma A. Serious adverse events associated with yellow fever vaccine. *Hum Vac Immunoth.* 2015;11(9):2183-7.

Febre amarela – epidemia atual: por quê?

José Geraldo Leite Ribeiro

Introdução

O Brasil está vivendo uma das maiores epidemias de febre amarela da História. Iniciou em dezembro de 2016 e continuava, com número de casos menores, em janeiro de 2018. A dispersão do vírus alcançou a costa leste brasileira, na região da Mata Atlântica, que abriga ampla diversidade de primatas não humanos. De acordo com o Boletim Epidemiológico nº 28/2017, no período de monitoramento julho de 2016 a junho de 2017, foram confirmados 777 casos humanos e 261 óbitos, além de 1.412 epizootias confirmadas.

As investigações demonstraram que todos os casos decorriam de transmissão silvestre da doença, ou seja, sem participação do vetor *Aedes aegypti*. No entanto, epizootias atingiram primatas de áreas urbanas densamente ocupadas por estes.

Fazendo evidente simplificação, pode-se considerar que epidemias da forma silvestre da doença resultam do encontro infeliz de epizootias e humanos não vacinados. A vacina é muito eficaz e resulta em longa proteção, mas no caso da febre amarela silvestre são necessárias altas coberturas vacinais para adequada profilaxia dos indivíduos expostos. Portanto, a pergunta poderia ser dividida em duas: por que acontecem as epizootias e por que havia população humana não vacinada?

O motivo de dispersão tão grande do vírus é complexo, envolvendo hipóteses relacionadas a fatores ambientais, genéticos e outros. Essa discussão, embora rica e importante, foge dos objetivos deste texto. Resta a tentativa de responder à pergunta relacionada às coberturas vacinais. Lembrando que à época dessa epidemia existiam no Brasil regiões consideradas sem recomendação de vacinação febre amarela e regiões em que a vacina era recomendada.

Regiões sem recomendação de vacinação

Por volta do ano de 1996, preocupadas com a ocorrência de febre amarela silvestre convivendo com extensa dispersão urbana do *Aedes aegypti* no território brasileiro, as autoridades de vigilância epidemiológica (incluindo os responsáveis pelo Programa Nacional de Imunizações) decidiram pela vacinação de toda a população. Biomanguinhos/Fiocruz iniciou enorme esforço de incremento na produção de vacinas. Planejou-se fazer a vacinação na direção oeste-leste. A “campanha” iniciou-se com grande esforço das equipes de saúde, mas, em 1998, profissionais brasileiros detectaram a ocorrência de visceralização do vírus vacinal em uma adolescente residente no estado de Goiás, resultando em evolução fatal. Mais dois casos, em São Paulo e Minas

Gerais, foram relatados também resultando em óbitos. Estava então descrito um grave evento adverso da vacina, até então desconhecido, o que levou à revisão da política de vacinação, restringindo-se àquelas regiões onde ocorriam casos da doença e às regiões próximas.

No início dos anos 2000, foi incrementada a vigilância de epizootias, baseada na detecção e na avaliação da morte de primatas não humanos, com antecipação da vacinação da população humana, na tentativa de se evitarem as epidemias.

Infelizmente a epizootia atual atingiu muito rapidamente os estados do Espírito Santo, Rio de Janeiro e municípios sem recomendação de vacinação do estado de São Paulo, o que resultou em óbitos humanos. A partir daí constatou-se a necessidade de revisão das áreas de recomendação de vacinação. Os casos decorreram, portanto, da circulação viral em regiões onde a vacina não era recomendada rotineiramente.

Regiões com indicação de vacinação

Aqui foi constatado o cenário mais dramático da epidemia. Morte de humanos em regiões onde já deveriam estar vacinados. Antes da análise dessa situação são necessárias algumas considerações. Em primeiro lugar, a conclusão de que um caso em adulto ocorreu em não vacinado é empírica, já que os adultos não têm o hábito de portar documentos de vacinação e não são disponíveis registros nominais de vacinações anteriores. No entanto, a literatura é rica em registrar a alta eficácia da vacina, e casos em vacinados devem ser exceção. Outra dificuldade é relacionada ao cálculo correto da cobertura vacinal nessas áreas, em decorrência da precariedade de registros e da mobilidade populacional.

A maior detecção de casos humanos em regiões com recomendação de vacinação ocorreu no estado de Minas Gerais. Nesse estado, até o momento da redação deste artigo, no período de dezembro de 2016 a junho de 2017, registrou-se a ocorrência de 585 casos confirmados com 206 óbitos. Após todos os esforços de vacinação, registra-se no final desse período a cobertura vacinal geral de 81,79%. A maioria dos casos ocorreu na população masculina adulta.

O que teria causado a existência de população não vacinada nessa região? Pode-se explorar algumas hipóteses, ressaltando que é difícil não envolver opiniões e observações pessoais, já que a literatura é escassa sobre o tema.

O estado de Minas Gerais conta com 842 municípios, alguns muitos pequenos, com escassez de recursos materiais e humanos. Não é simples que as recomendações federais e estaduais sejam aí cumpridas. A prioridade outrora dada às ações de imunização não parece estar atualmente presente nas equipes de atenção básica. Ilustra esse fato um caso grave ocorrido em agente comunitário de saúde não vacinado.

Outra questão é a estratégia de vacinação. As principais vítimas da doença não residem na zona urbana. Ter a vacina disponível em unidades de saúde nem sempre é garantia de acesso para essas pessoas. Mais um exemplo dessas questões é um município da região que, cercado de municípios atingidos, com as mesmas condições ambientais e sociais, com epizootia, não registrou casos humanos. Tinha na coordenação das ações de saúde uma enfermeira altamente envolvida com as questões da imunização. As vacinações realizadas casa a casa para controle da epidemia pareceram reforçar esses problemas.

Outra questão importante é a ocorrência de casos predominantemente na população adulta masculina. Isso pode ser

atribuído à maior exposição. Mas é fato que as equipes volantes muitas vezes encontram as mulheres e crianças vacinadas e o homem adulto, não. É conhecido o fato de o homem aderir menos às ações de saúde e demandar menos os serviços.

Aspecto já estudado no exterior é a influência da locomoção da população. Como havia regiões em que a vacinação não era rotineiramente recomendada, pessoas podem ter se deslocado para regiões de maior risco sem a vacinação prévia.

A dolorosa lição que mais uma vez se teve é de que não adianta ter vacinas: é preciso ter a vacinação. Existe a expectativa de que o sistema informatizado e nominal de registro de vacinas aplicadas venha no futuro colaborar para o conhecimento da realidade. Infelizmente, pela grande demanda, muitos vacinados nesse episódio não foram registrados no sistema por problemas operacionais.

Destacam-se, portanto:

- As estratégias de vacinação contra febre amarela devem obrigatoriamente contemplar populações rurais isoladas e população adulta masculina;
- Órgãos regionais devem ser fortalecidos para apoio e supervisão dos pequenos municípios;
- Núcleos populacionais de formação recente devem ser rapidamente abordados.

Referências bibliográficas

Brasil. Ministério da Saúde. Plano estratégico de vacinação contra a febre amarela. Janeiro de 2018.

Collaborative Group for Studies of Yellow Fever Vaccine. A randomised double-blind clinical trial of two yellow fever vaccines prepared with substrains 17DD and 17D-213/77 in children nine-23 months old. Mem Inst Oswaldo Cruz (Rio de Janeiro). 2015;110(6):771-80.

Franceschi WB, Klaus DG, Marasca FA, et al. Doença viscerotrópica aguda por vacina da febre amarela. Revista da AMRIGS. 2010;54 (4):443-448.

Secretaria de Estado da Saúde do Estado de Minas Gerais. Atualização do cenário ecoepidemiológico da Febre Amarela silvestre. Disponível em: http://www.saude.mg.gov.br/images/Boletim_FA_05_01_18.pdf [Acesso em 15 jan. 2018].

Segurança da vacina dengue em longo prazo

Marco Aurélio Palazzi Sáfyadi

Introdução

A dengue é considerada a virose urbana mais difundida no mundo, estimando-se em aproximadamente 3,6 bilhões o número de pessoas que vive em países endêmicos, com quase 100 milhões de casos reportados anualmente. No Brasil, a doença vem sendo particularmente associada à significativa morbimortalidade nos últimos anos¹, sendo atualmente o país responsável pelo maior número de casos anualmente reportados no mundo, com aproximadamente 80% a 85% da população brasileira vivendo em áreas endêmicas para a doença. Nos anos 2015 e 2016, viveu-se as piores epidemias do país, com aproximadamente 3 milhões de casos prováveis de dengue reportados durante estes dois anos e mais de mil mortes. Já em 2017 foram registrados pouco mais de 250 mil casos prováveis no país, com 141 óbitos².

A busca por uma vacina dengue enfrentou inúmeros desafios nos diversos estudos clínicos realizados ao longo das últimas décadas. Entre os principais desafios a serem superados, durante as fases de estudo das vacinas, pode-se destacar a necessidade de que uma vacina ideal deva proteger simultaneamente contra os quatro sorotipos, conferir proteção em longo prazo e ser isenta de efeitos adversos graves, especialmente o risco da indução de *antibody dependent enhancement* (ADE), ou seja, da possibilidade de gerar quadros de maior gravidade em indivíduos que se expusessem ao vírus após a imunização, fenômeno conhecido nas infecções secundárias pelo vírus da dengue³⁻⁷.

Nesse contexto, torna-se imperativa a necessidade de revisar as evidências recentes em relação aos dados de segurança, imunogenicidade e eficácia das vacinas dengue, em particular da vacina Dengvaxia®, do laboratório Sanofi Pasteur, a única já licenciada e disponível no Brasil e em vários outros países endêmicos.

Vacina Dengvaxia

A vacina Dengvaxia®, desenvolvida pelo laboratório Sanofi Pasteur, foi a primeira licenciada no mundo para a prevenção da dengue. Trata-se de uma vacina tetravalente, atenuada, quimérica e concebida a partir de um “arcabouço” do vírus vacinal da febre amarela – cada cepa da vacina expressa os genes da pré-membrana (prM) e do envelope (E) de um dos quatro sorotipos do vírus da dengue e tem como base a cepa do vírus vacinal da febre amarela 17D⁶. No Brasil, a vacina está licenciada para uso em crianças de 9 anos ou mais, adolescentes e adultos de até 45 anos. A vacina deve ser administrada em três doses, com seis meses de intervalo entre elas.

O licenciamento foi embasado em um programa de desenvolvimento da vacina iniciado em 2002, envolvendo crianças, adolescentes e adultos de 2 a 60 anos. Foram considerados pivots os estudos CYD14 e CYD15, ambos randomizados e controlados com placebo, o primeiro envolvendo 10.275 crianças e adolescentes de 2 a 14 anos de idade na Ásia (Indonésia, Malásia, Tailândia, Filipinas e Vietnã)⁸ e o segundo envolvendo 20.869 crianças e adolescentes de 9 a 16 anos de idade na América Latina (Brasil, Colômbia, Honduras, México e Porto Rico)⁹.

Nesses dois estudos de eficácia, a vacina dengue demonstrou entre 55% e 65% de eficácia contra a ocorrência de dengue sintomática confirmada virologicamente, causada por qualquer um dos quatro sorotipos, em sujeitos de 2 a 16 anos que receberam pelo menos uma dose. A eficácia pode ser demonstrada contra cada um dos sorotipos com diferentes magnitudes.

A análise combinada dos dois estudos mostrou que a eficácia de acordo com o sorotipo foi de 58%, 47%, 73% e 83%, respectivamente, para os sorotipos 1, 2, 3 e 4 (todas com intervalos de confiança cujo limite inferior era maior que 25%)¹⁰. Quando analisados individualmente, os resultados da eficácia por sorotipo não foram consistentes nos dois estudos. No estudo CYD14, não foi demonstrada proteção significativa para o sorotipo 2 [36% (IC 10,1-63,3)], ao contrário do CYD15, em que se verificou proteção de magnitude similar, mas com significância estatística [42,3% (IC 14,0-61,1)]^{8,9}.

No estudo realizado na América Latina, observou-se eficácia para prevenção de formas graves de dengue e para hospitalização, respectivamente, de 95% e 80%. O pequeno número de casos graves ou hospitalizados nos estudos não permitiu uma análise mais robusta das estimativas de proteção por sorotipo contra os

desfechos⁹. Esse parece ser um dado importante para antecipar o potencial impacto da vacina em relação ao objetivo de diminuir a morbimortalidade associada à dengue em áreas endêmicas.

O *status* imunológico de base para dengue no momento da admissão no estudo foi um dos principais fatores determinantes da maior ou da menor eficácia da vacina para prevenção de dengue sintomática confirmada virologicamente, sendo que na análise combinada dos estudos CYD14 e CYD15 foi demonstrada eficácia de 81% nos que eram soropositivos antes da vacinação contra 52% (com intervalo de confiança muito amplo, cujo limite inferior foi de apenas 5%) naqueles soronegativos antes da vacinação, o que antecipa uma *performance* limitada da vacina em populações *naïve* para dengue (como zonas não endêmicas). Vale destacar que quando os estudos CYD14 e CYD15 foram analisados isoladamente não foi possível demonstrar, em nenhum deles, proteção estatisticamente significativa nos sujeitos que eram soronegativos para dengue à admissão do estudo^{8,9}.

As avaliações de eficácia de acordo com a idade das crianças e dos adolescentes mostraram claramente a tendência de melhor proteção para as crianças mais velhas em relação às menores. O principal fator determinante da maior eficácia em crianças mais velhas parece ser a existência de contato prévio com o vírus da dengue, ou seja, a chance de exposição prévia à dengue de crianças e adolescentes mais velhos é maior, o que determina a tendência de maior eficácia da vacina nestes grupos etários.

Dados de segurança da vacina

Foram submetidos à análise dados de segurança relativos a aproximadamente 27.200 sujeitos de 2 a 60 anos que receberam pelo

menos uma dose da vacina dengue. A maioria pertence aos grupos etários de 9 a 45 anos de idade (o mesmo grupo etário em que a vacina foi licenciada para uso no Brasil) e recebeu as três doses conforme o esquema sugerido. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), essa base de dados seria adequada para a detecção de eventuais eventos adversos muito comuns, comuns e incomuns (i.e. os com incidência $\geq 0,1\%$)⁸⁻¹⁰.

Reações sistêmicas imediatas, ocorridas nos primeiros 30 minutos após qualquer uma das doses da vacina, assim como reações sistêmicas que levaram a descontinuar a vacinação ocorreram em 1,6% dos adultos e em menor proporção (0,2%) nas crianças. Reações no local da aplicação foram observadas em aproximadamente 50% dos sujeitos, com a maioria das reações de grau I de intensidade e menos de 1,5% de grau III e com resolução dentro dos primeiros 3 dias de ocorrência. Houve tendência de maior frequência de reações nos grupos etários mais jovens, de 9 a 17 anos.

A incidência de eventos adversos graves foi similar nos grupos que receberam a vacina dengue e nos grupos-controle. Não foram observados casos de eventos anafiláticos, neurotrópicos ou viscerotrópicos em qualquer um dos estudos. Não foram relatados casos em excesso de dengue grave confirmada virologicamente em vacinados comparados com casos do grupo-controle no período de observação (25 meses de seguimento após a primeira dose). Não foram também identificados casos de mortes relacionadas à vacina⁸⁻¹⁰.

A avaliação da presença de viremia, em uma subanálise de sujeitos vacinados, mostrou que aproximadamente 6% dos vacinados (38/683) apresentaram viremia detectável, sem que houvesse relatos de eventos adversos relacionados.

O acompanhamento de longo prazo durante o terceiro ano de seguimento (primeiro ano da fase hospitalar) mostrou tendência de maior risco de hospitalização por dengue no grupo de crianças de 2 a 5 anos de idade (CYD14) que recebeu a vacina dengue em comparação ao grupo-controle. Essa tendência, inicialmente, não foi observada nos demais grupos etários¹⁰.

Não se conhecia, até então, se esse risco aumentado no grupo de crianças de 2 a 5 anos estava relacionado à faixa etária, ao *status* sorológico ou a ambos os fatores. A hipótese mais plausível sugeria de que a vacinação induziria um *prime* no sistema imune, similar ao induzido após uma primoinfecção pelo vírus da dengue, oferecendo proteção de curto período, que seria seguida de perda de imunidade protetora com o tempo. Ainda de acordo com essa hipótese, entre os soronegativos vacinados, a resposta à primeira infecção natural após a vacinação (quando já estivesse na fase de perda de imunidade protetora) desempenharia papel igual ao observado após uma segunda infecção, propiciando, desta forma, maior risco de indução de formas graves da doença. Já na vacinação de soropositivos, quando houvesse a primeira infecção após a vacinação, a resposta seria similar àquela observada em infecções pós-secundárias (ou seja, nas terceiras e quartas infecções), quando não há maior risco de formas graves da doença.

Recentemente foram apresentados dados de uma avaliação complementar, feita pelo próprio laboratório Sanofi Pasteur, que permitiram distinguir os resultados de segurança e eficácia da vacina de acordo com o *status* sorológico na ocasião do término do esquema vacinal (um mês após a terceira dose da vacina). Nessa reanálise dos dados, em indivíduos de todos os grupos etários, soronegativos e que receberam a vacina Dengvaxia® observou-se

maior risco de hospitalização por dengue e dengue clinicamente grave ou com sinais de alerta, quando comparados aos participantes do grupo-controle¹¹.

Essa avaliação, ainda que preliminar, sugere que aproximadamente cinco casos adicionais de hospitalização e dois de dengue grave ocorram para cada mil crianças e adolescentes de 2 a 16 anos de idade soronegativos vacinados, em seguimento de cinco anos, quando comparados ao risco em crianças não vacinadas. Essa mesma avaliação projeta o benefício e a segurança da vacinação de indivíduos previamente expostos (soropositivos), em que se estima a redução de 15 casos de hospitalização e quatro casos de dengue grave para cada mil vacinados durante o mesmo período de seguimento¹¹.

A OMS, em resposta a esses novos dados, formou um comitê de especialistas para revisar o assunto e publicou, em dezembro de 2017, um posicionamento preliminar em relação às recomendações para a vacina dengue. Nesse documento, a OMS reconhece que, em locais de elevada endemicidade para dengue (ou seja, onde a soroprevalência é maior que 70% entre a população-alvo da vacinação), a vacina pode proporcionar benefícios significativos com redução de mortes e hospitalizações associadas. Entretanto, até que seja realizada uma análise criteriosa dessas novas evidências, a OMS recomenda que a vacina seja somente administrada para indivíduos com documentação de infecção prévia, seja por testes diagnósticos ou por histórico médico de doença anterior¹².

A Agência de Vigilância Sanitária (Anvisa) também se posicionou, solicitando a alteração de bula do produto, incluindo em precauções a recomendação da não utilização da vacina em soronegativos¹³.

A vacina Dengvaxia® não deve, portanto, ser administrada em indivíduos que não tenham sido previamente infectados pelo vírus da dengue.

Vacinas em desenvolvimento

Outras vacinas estão sendo estudadas, em fases variáveis de desenvolvimento, com destaque para a vacina de vírus vivos atenuados, concebida pelo National Institute of Health (NIH) nos Estados Unidos, atualmente sendo desenvolvida pelo Instituto Butantan, no Brasil. É composta pelos vírus dengue 1, 3 e 4 atenuados e a quimera do vírus dengue 2 em um arcabouço do vírus dengue 4.

Os resultados preliminares mostraram que apenas uma dose subcutânea foi suficiente para induzir uma resposta imune robusta nos voluntários. Atualmente, os estudos conduzidos em várias cidades do Brasil encontram-se em fase III, sendo avaliadas a eficácia e a segurança. O efeito adverso que chamou a atenção dos pesquisadores nas fases preliminares foi o aparecimento de exantema maculopapular, presente em aproximadamente 80% dos vacinados. O surgimento foi preditivo de resposta imune para os 4 sorotipos¹⁴.

O laboratório Takeda também desenvolve uma vacina tetravalente de vírus vivos atenuados, que utiliza o vírus dengue 2 atenuado e quimeras dos vírus dengue 1, 3 e 4 com o dengue 2 como arcabouço. Os resultados de seguimento de 18 meses após uma ou duas doses foram recentemente publicados, mostrando que, neste prazo, não foram detectados eventos adversos sérios, tendo sido observadas respostas imunes para todos os sorotipos¹⁵.

Em fases mais incipientes de desenvolvimento estão as vacinas recombinantes de subunidades (*E. coli*, baculovírus), vacinas DNA e as inativadas¹⁶.

Referências bibliográficas

1. Teixeira MG, Siqueira JB Jr, Ferreira GLC, Bricks L, Joint G. Epidemiological Trends of dengue disease in Brazil (2000–2010): a systematic literature search and analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(12):e2050.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Dengue. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/janeiro/23/Boletim-2018-001-Dengue.pdf> [Acesso em 31 jan. 2018].
3. WHO. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control – New edition, 2009. Disponível em: <http://www.who.int/tdr/publications/documents/dengue-diagnosis.pdf> [Acesso em 31 jan. 2018].
4. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. 2015 Red Book. Report of the Committee on Infectious Diseases. 30. ed. Elk Grove Village, IL: ACP; 2015.
5. WHO. Background Paper on Dengue Vaccines. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2016. Available at Disponível em: http://www.who.int/entity/immunization/sage/meetings/2016/april/1_Background_Paper_Dengue_Vaccines_2016_03_17.pdf [Acesso em 31 jan. 2018].
6. Wilder-Smith A, Vannice KS, Hombach J, Farrar J, Nolan T. Population Perspectives and World Health Organization Recommendations for CYD-TDV Dengue Vaccine. *J Infect Dis*. 2016;214(12):1796-9.
7. Halstead SB. Pathophysiology and pathogenesis of dengue haemorrhagic fever. In: Thongchareon P, editor. Monograph on dengue/dengue haemorrhagic fever. New Delhi, World Health Organization, Regional Office for South-East Asia; 1993.
8. Capeding MR, Tran HN, Hadinegoro SRS, Ismail HI, Chotpitayasunondh T, Chua MN, et al.; CYD14 Study Group. Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;384(9951):1358-65.

9. Villar L, Dayan GH, Arredondo-Garcia JL, Rivera DM, Cunha R, Deseda C, et al.; CYD15 Study Group. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. *New Engl J Med*. 2015;372(2):113-23.
10. Hadinegoro SR, Arredondo-García, JR., Capeding MR, Deseda C, Chotpitayasunondh T, Dietze R, et al.; CYD-TDV Dengue Vaccine Working Group. Efficacy and Long-term safety of a dengue vaccine in regions of endemic disease. *N Engl J Med*. 2015;373(13):1195-206.
11. Sanofi updates information on dengue vaccine. Disponível em: <http://mediaroom.sanofi.com/sanofi-updates-information-on-dengue-vaccine/> [Acesso em 5 jan. 2018].
12. World Health Organization (WHO). Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) Statement on Dengvaxia® (CYD-TDV). Disponível em: http://www.who.int/vaccine_safety/committee/GACVS-StatementonDengvaxia-CYD-TDV/en/ [Acesso em 5 jan. 2018].
13. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Vacina dengue: esclarecimentos. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/web/guest/noticias/-/asset_publisher/FXRpx9qY7FbU/content/vacina-dengue-esclarecimentos/219201 [Acesso em 5 jan. 2018].
14. Whitehead SS. Development of TV003/TV005, a single dose, highly immunogenic live attenuated dengue vaccine; what makes this vaccine different from the Sanofi-Pasteur CYD vaccine? *Expert Rev Vaccines*. 2015;15(4):509-17.
15. Sáez-Llorens X, Tricou V, Yu D, Rivera L, Jimeno J, Villarreal AC, et al. Immunogenicity and safety of one versus two doses of tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 2–17 years in Asia and Latin America: 18-month interim data from a phase 2, randomised, placebo-controlled study. *Lancet Infect Dis* 2018;18(2):162-70.
16. Schwartz LM, Halloran ME, Durbin AP, Longini IM Jr. The dengue vaccine pipeline: implications for the future of dengue control. *Vaccine*. 2015; 33(29):3293-8.

Vacina pneumocócica conjugada 10 ou 13 valente: qual é a vacina melhor para crianças brasileiras no cenário atual?

Ana Lucia Andrade

A experiência com VPC10 e VPC13 em países desenvolvidos

As vacinas pneumocócicas conjugadas (VPC) têm sido amplamente utilizadas em crianças, de países desenvolvidos e em desenvolvimento. O uso das VPC nos programas de imunização de rotina tem reduzido significativamente a carga da doença pneumocócica invasiva (DPI) nesses países. Como bônus, as VPC diminuíram também a carga de doenças não invasivas, como pneumonias e otites, além da diminuição das taxas de colonização

do pneumococo em nasofaringe¹. Atualmente, duas vacinas encontram-se disponíveis: a pneumocócica 10-valente (VPC10) e a pneumocócica 13-valente (VPC13).

A VPC10 contém na formulação os sorotipos da vacina 7-valente (VPC7) mais os sorotipos 1, 5 e 7F e a VPC13 adiciona os sorotipos 3, 6A e 19A.

Os Estados Unidos foram o primeiro país a introduzir a VPC (VPC7), em 2000, no calendário nacional de imunizações. Dez anos depois, o Brasil introduziu a VPC10 no Programa Nacional de Imunizações (PNI), quando os Estados Unidos estavam substituindo a VPC7 pela VPC13.

A maior experiência acumulada sobre o efeito das VPC na DPI, quer seja efetividade ou por impacto, advém de estudos pioneiros conduzidos nos Estados Unidos, com a VPC7 e VPC13, que mostraram rápida redução dos sorotipos vacinais na população-alvo logo após a introdução das vacinas no calendário vacinal da infância². Redução das hospitalizações por pneumonia e das consultas por otite média foram também demonstradas, não somente naquele país, como em vários países desenvolvidos, assim como a redução do portador de sorotipos vacinais^{1,3,4}.

Adicionalmente, após os primeiros anos do uso da VPC nos Estados Unidos, observou-se que essas vacinas foram capazes de induzir imunidade de grupo, ou seja, redução de DPI em indivíduos não alvo da vacinação, em vários grupos etários⁵, com implicações importantes do ponto de vista custo-efetividade em saúde pública, estimulando a introdução das VPC nos países em desenvolvimento que ainda não haviam incluído a vacina nos próprios PNI. Entretanto, depois de alguns anos de extraordinário sucesso das VPC7 e VPC13, vários estudos documentaram o fenômeno de substituição de sorotipos vacinais (*replacement*) por

sorotipos não vacinais⁶, mas, a despeito deste fenômeno, a doença pneumocócica continuou decrescendo consideravelmente.

A experiência com a VPC10 tem sido relatada em poucos países desenvolvidos, especialmente na Finlândia e Holanda. Na Finlândia, a vacina introduzida no calendário infantil de imunização foi a VPC10 em setembro de 2010, no esquema 2 + 1 (3, 5, 12 meses). Um estudo populacional prospectivo mostrou redução de 80% (IC95% 72-85) as taxas de DPI por qualquer sorotipo em crianças elegíveis para vacinação e redução de 92% (IC95% 86-95) dos sorotipos vacinais. Aumento de DPI por sorotipos não vacinais foi observado, no entanto, não significativo estatisticamente. O efeito indireto da vacinação foi observado três anos após a vacinação, com redução de 48% (IC95% 18-69) de DPI pelos sorotipos vacinais entre crianças não vacinadas, de 2 a 5 anos de idade. Um achado importante desse estudo foi a redução de sorotipos relacionados à VPC10, especialmente os sorotipos 6A (100%; IC95% 41-100) e 19A (62%; IC95% 20-85), sugerindo proteção cruzada⁷.

Na Holanda, a VPC7 foi substituída pela VPC10 em maio de 2011. Dados de um sistema de vigilância sentinela, laboratorial, não detectou casos de DPI pelos sorotipos 1, 5 e 7F em crianças-alvo da vacinação no terceiro ano após a introdução da VPC10. Para outros grupos etários, não houve alteração na incidência de DPI para esses três sorotipos nos dois anos após a introdução, mas no terceiro ano a incidência diminuiu 42% e 47% nos indivíduos com idades entre 18 e 49 anos e 50 e 64 anos, respectivamente, e a redução de 25% foi observada para pessoas com 65 anos. Como esperado, a incidência de DPI por sorotipos não vacinais aumentou para a maioria dos grupos etários nos dois anos após a introdução da VPC10, mas não aumentou no período

do 2013-2014, em parte devido à diminuição do sorotipo 19A. A taxa de incidência do 19A foi menor na coorte elegível para VPC10 do que na coorte elegível para VPC7, mas a diminuição pelo 19A não foi diferente da diminuição de sorotipos não relacionados à VPC10, o que impede conclusões sobre proteção cruzada contra o 19A⁸. A principal conclusão desse estudo é que não foi possível inferir com segurança se houve proteção cruzada da VPC10 contra o sorotipo 19A, havendo necessidade de maior tempo de acompanhamento para distinguir se essas observações foram causadas por proteção cruzada contra 19A em crianças devido à imunidade de grupo da VPC10, reduzida substituição de sorotipos não vacinais ou flutuações temporais.

Evidências da efetividade e do impacto da vacinação com a VPC10 no Brasil

O Brasil introduziu a VPC10 no PNI em março de 2010, no esquema 3 + 1 (2, 4, 6 meses e reforço aos 12-18 meses) mantendo média de cobertura vacinal de 91% no período de 2011-2015⁹. Evidência da efetividade e impacto da vacinação com a VPC10 no Brasil tem sido documentada em diferentes desfechos. A efetividade da VPC10 na DPI foi avaliada em estudo caso-controle, conduzido logo após a introdução da vacina, de março de 2010 a dezembro de 2012. Os resultados mostraram redução de 83,8% para os sorotipos vacinais e 77,9% para sorotipos relacionados à VPC10 em crianças-alvo do PNI. O mérito desse estudo foi detectar proteção para o sorotipo 19A de 82,2% (IC95% 10,7%-96,4%)¹⁰; apesar do amplo intervalo de confiança, refletindo certo grau de incerteza na proteção contra este sorotipo. Esse achado foi consistente com os resultados reportados na Finlândia.

O impacto da VPC10 nas DPI em escala nacional foi avaliado por dois estudos. O primeiro comparou o período pré-introdução da vacina (2008-2009) e o período pós-vPC10 (2011-2013). Os resultados mostraram diminuição de 41,3% de sorotipos vacinais, especialmente em crianças-alvo do PNI; no entanto, houve aumento de 62,8% dos sorotipos contidos na VPC13 não contidos na VPC10 (3, 6A e 19A) em crianças com menos de 5 anos de idade¹¹. O segundo estudo utilizou dados do Sistema Nacional de Vigilância Laboratorial do pneumococo e comparou três períodos: pré-vacinal (2005-2009), pós vacinal precoce (2010-2013) e pós-vacinal tardio (2014-2015). Os resultados mostraram diminuição significativa de 95% dos sorotipos vacinais de crianças-alvo do PNI logo após a vacinação, mas, também no período tardio, após 5 anos de uso da VPC10.

Houve também diminuição de 39% dos sorotipos vacinais para indivíduos com idade igual ou maior que 65 anos no período tardio, sugerindo efeito indireto da vacinação. Entretanto, houve aumento gradual dos sorotipos relacionados à VPC10 nos anos subsequentes (após 2013), especialmente em indivíduos com mais de 5 anos de idade, devido ao aumento dos sorotipos 19A e 6C¹². Os achados de ambos os estudos detectaram alta diversidade de sorotipos no Brasil após a introdução da VPC10 no PNI.

A VPC10 também foi avaliada quanto ao impacto nas doenças não invasivas. O impacto da vacinação nas hospitalizações por pneumonia foi avaliado em estudo de série temporal compreendendo o período de 2005 a 2015. Significativa redução das taxas de hospitalização por pneumonia foi observada nas crianças-alvo da vacinação (17,4%-26,5%; $p < 0,01$) e em grupos etários não alvos da vacinação (11,1%-27,1%, em indivíduos de 10 a 49 anos; $p < 0,01$).

Em contraste, a vacinação não alterou as tendências crescentes de hospitalização por pneumonia de idosos ≥ 65 anos. O total de 457.564 hospitalizações por pneumonia foi evitada em indivíduos com idade < 50 anos, com o custo total evitado de R\$ 383,2 milhões, no período de 5 anos, após a introdução da VPC10, sendo que metade destes custos evitados ocorreram em crianças com menos de 5 anos de idade, elegíveis para a vacinação¹³.

Essa evidência é da maior importância, pois aponta o custo-benefício da vacinação com a VPC10 para prevenção das pneumonias na infância, especialmente para países com escassez de recursos, onde pneumonia e a otite média respondem pela maior carga da doença pneumocócica.

Otite média aguda é a principal causa de visita aos serviços de saúde em pediatria e representa a principal carga de doença entre as pneumocócicas. Poucos estudos têm avaliado o impacto da VPC10 na otite na infância, havendo uma lacuna de estudos em países de renda média alta. O impacto da VPC10 nas taxas mensais de consultas ambulatoriais por otite foi avaliado em crianças com menos de 2 anos de idade, no município de Goiânia, GO, no período de agosto de 2008 a julho de 2015. Cinco anos após a introdução da VPC10 houve a redução significativa de 43% (IC 95% 41,5-44,5) nas taxas das consultas ambulatoriais por otite na população-alvo da vacinação¹⁴. Esses achados corroboram os do impacto da VPC13 na redução das otites observados em países desenvolvidos¹.

O efeito da vacinação nas taxas de colonização nasofaríngea por pneumococo na infância é de fundamental importância, pelo fato de ser condição essencial para imunidade de grupo, a qual é responsável por cerca de dois terços da redução da DPI. A efetividade da VPC10 nas taxas de portador de pneumococo foi avaliada comparando-se resultados de dois inquéritos realizados,

respectivamente, no período pré-vacinal (2010) e no período pós-vacinal (2013), em crianças de 12 a 23 meses de idade, recrutadas nas salas de vacina do município de São Paulo. Os resultados mostraram redução dos sorotipos vacinais em 92,7% com três doses e em 97,3% com quatro doses; aumento de sorotipos não vacinais foi observado e foi também demonstrado em estudos com a VPC13 em outros países. O avanço de sorotipos relacionados à VPC10 ocorreu pelo aumento do sorotipo 6C; o estudo não mostrou redução do sorotipo 19A, mas, devido ao pequeno número de isolados deste sorotipo, tanto no período pré-vacinal quanto no pós-vacinal, nenhuma conclusão pode ser antecipada¹⁵.

Recentemente um estudo de metanálise sumarizou as evidências sobre o impacto e a efetividade das VPC10 e VPC13 em crianças com menos de 5 anos de idade nos países da América Latina, incluindo Brasil, Chile, Uruguai, Argentina, Peru e Nicarágua. Do total dos 22 estudos, 15 avaliaram as VPC10 e 7, e a VPC13¹⁶. O mérito do estudo foi adicionar ao debate qual seria a melhor vacina pneumocócica para os países da América Latina, demonstrando que ambas as vacinas apresentaram significativo impacto sem evidência de superioridade na redução das hospitalizações por pneumonia, doença invasiva ou meningite, de crianças < 5 anos de idade, mesmo considerando as diferenças na epidemiologia das DPI, nesses países, a qualidade dos sistemas de vigilância da DPI, os esquemas vacinais utilizados, as taxas de coberturas vacinais e o tempo de introdução das vacinas em cada PNI.

Conclusão

Inúmeras evidências mostram que ambas as vacinas (VPC10 e VPC13) impactam significativa- e semelhantemente nos diferentes desfechos (DPI, pneumonias, otites e portador). Assim,

no atual estado da arte, a substituição da VPC10 pela VPC13 no PNI parece precoce, havendo necessidade de maior tempo de avaliação e novas evidências que mostrem superioridade da VPC13 em relação à VPC10, e que adicionem os seguintes aspectos: (i) impacto da VPC10 em longo prazo nos sorotipos adicionais (3, 6A e 19A) contidos na VPC13 (proteção cruzada); (ii) impacto da VPC10 em longo prazo nos sorotipos relacionados à VPC10 e nos sorotipos não VPC10; e (iii) impacto da VPC10 em longo prazo nas DPI, nas pneumonias, nas otites médias, nos sorotipos vacinais e não vacinais, mas, principalmente na imunidade de grupo nas várias idades, considerando o novo esquema 2 + 1, vigente desde janeiro de 2016.

Referências bibliográficas

1. Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV) Review of Impact Evidence (PRIME) Summary of Findings from Systematic Review. October 2017. Disponível em: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/3_FULL_PRIME_REPORT_2017Sep26.pdf?ua=1Olivia [Acessado em: 2 jan. 2017].
2. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, et al.; Active Bacterial Core Surveillance of the Emerging Infections Program Network. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med.* 2003;348(18):1737-46.
3. Griffin MR, Mitchel E, Moore MR, Whitney CG, Grijalva CG; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Declines in pneumonia hospitalizations of children aged < 2 years associated with the use of pneumococcal conjugate vaccines - Tennessee, 1998-2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014;63(44):995-8.
4. Kaplan SL, Center KJ, Barson WJ, Ling-Lin P, Romero JR, Bradley JS, et al. Multicenter surveillance of *Streptococcus pneumoniae* isolates from

- middle ear and mastoid cultures in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine era. *Clin Infect Dis*. 2015;60(9):1339-45.
5. Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, et al.; Active Bacterial Core Surveillance/Emerging Infections Program Network. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis*. 2010;201(1):32-41.
 6. Savulescu C, Krizova P, Lepoutre A, Mereckiene J, Vestrheim DF, Ciruela P, et al.; SpIDnet group. Effect of high-valency pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in children in SpIDnet countries: an observational multicentre study. *Lancet Respir Med*. 2017;5(8):648-56.
 7. Jokinen J, Rinta-Kokko H, Siira L, Palmu AA, Virtanen MJ, Nohynek H, et al. Impact of ten-valent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in Finnish children--a population-based study. *PLoS One*. 2015;10(3):e0120290.
 8. Knol MJ, Wagenvoort GH, Sanders EA, Elberse K, Vlaminckx BJ, de Melker HE, van der Ende A. Invasive Pneumococcal Disease 3 Years after Introduction of 10-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine, the Netherlands. *Emerg Infect Dis*. 2015;21(11):2040-4.
 9. Brasil, Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?pni/cnv/cpniuf.def> [Acessado em: 2 nov 2017].
 10. Domingues CM, Verani JR, Montenegro Renoier EI, de Cunto Brandileone MC, Flannery B, de Oliveira LH et al.; Brazilian Pneumococcal Conjugate Vaccine Effectiveness Study Group. Effectiveness of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease in Brazil: a matched case-control study. *Lancet Respir Med*. 2014;2(6):464-71.
 11. Andrade AL, Minamisava R, Policena G, Cristo EB, Domingues CM, de Cunto Brandileone MC, et al. Evaluating the impact of PCV-10 on invasive pneumococcal disease in Brazil: a time-series analysis. *Hum Vaccin Immunother* 2016;12(2):285-92.
 12. Brandileone MCC, Almeida SCG, Minamisava R, et al. Impact of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine after five-year vaccination on

Vacina pneumocócica conjugada: 10 ou 13 valente,
qual é a vacina melhor para crianças brasileiras no cenário atual?

the invasive pneumococcal serotypes in Brazil. *Vaccine*. 2017 (submetido – em revisão).

13. Andrade AL, Afonso ET, Minamisava R, Bierrenbach AL, Cristo EB, Morais-Neto OL, et al. Direct and indirect impact of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine introduction on pneumonia hospitalizations and economic burden in all age-groups in Brazil: A time-series analysis. *PLoS One*. 2017;12(9):e0184204.
14. Sartori AL, Minamisava R, Bierrenbach AL, Toscano CM, Afonso ET, Morais-Neto OL, et al. Reduction in all-cause otitis media-related outpatient visits in children after PCV10 introduction in Brazil. *PLoS One*. 2017;12(6):e0179222.
15. Brandileone MC, Zanella RC, Almeida SCG, Brandao AP, Ribeiro AF, Carvalhanas TMP, et al.; Pneumococcal Carriage Study Group. Effect of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* among children in São Paulo, Brazil. *Vaccine* 2016;34(46):5604-11.
16. de Oliveira LH, Camacho LA, Coutinho ES, Martinez-Silveira MS, Carvalho AF, Ruiz-Matus C, Toscano CM. Impact and Effectiveness of 10 and 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccines on Hospitalization and Mortality in Children Aged Less than 5 Years in Latin American Countries: A Systematic Review. *PLoS One*. 2016;11(12):e0166736.

Falta de vacinas penta e hexa no serviço privado: como proceder? Quando atrasar?

Isabella Ballalai

Tétano e difteria, assim como a infecção pelo *Haemophilus influenzae* do tipo b (Hib), são infecções que apresentam taxa de incidência muito baixa no Brasil graças à vacinação, mas descuidos com a cobertura vacinal podem levar à ocorrência de surtos.

Além disso, a coqueluche, ainda hoje representa um risco relativamente alto para lactentes, principalmente para os menores de 6 meses de idade. Segundo o Ministério da Saúde, em 2015, dos 2.955 casos confirmados no país, 1.850 ocorreram com menores de 1 ano, e 33 dos 35 óbitos registrados, foram em menores de 6 meses de idade¹.

Para a prevenção dessas quatro infecções, dispõe-se hoje das vacinas tríplice bacterianas acelulares (DTPa) e de células inteiras (DTPw) combinadas

à vacina Hib, que podem ou não estar combinadas também à hepatite B e à poliomielite inativada (VIP).

A DTPw, licenciada nos Estados Unidos em 1948, tem sido uma das bases dos programas de imunização para crianças, tendo sido introduzida no Programa Nacional de Imunizações do Brasil (PNI) em 1975².

No entanto, em países desenvolvidos, relatos de eventos adversos relacionados à DTPw, principalmente os neurológicos, começaram a chamar a atenção de pais e, por este motivo, muitos passaram a recusar a vacinação, o que acarretou importante aumento do número de casos das doenças potencialmente preveníveis².

O desenvolvimento da vacina tríplice bacteriana com componente *pertussis* acelular (DTPa) se iniciou nos anos 1980 e 1990 e representou importante avanço, possibilitando a vacinação com riscos reduzidos de eventos adversos, principalmente os graves e, em 2002, foi inserida no calendário vacinal de diversos países, como Estados Unidos, Canadá e Japão, substituindo as vacinas de células inteiras.

As reações vacinais apresentadas após a aplicação de DTPw podem ser locais ou sistêmicas. Normalmente, são do tipo moderado, e as reações sistêmicas graves são raras, entre elas as de caráter neurológico, como convulsões, episódios hipotônicos hiporresponsivos e encefalopatia (Tabela 1)^{2,3}.

Os eventos adversos mais comuns relacionados às vacinas DTPa são as reações locais, como edema ou eritema e dor no local da aplicação, que surgem nas primeiras 24 horas e cedem espontaneamente em dois dias. Apenas 2% a 3% das crianças que receberam as vacinas acelulares apresentam reações locais mais extensas. Reações sistêmicas após a aplicação das vacinas acelulares,

como febre elevada, e neurológicas, como convulsão ou episódio hipotônico hiporresponsivo, são muito raras. (Tabela 1)^{2,3}.

Tabela 1. Percentual de reações adversas leves no terceiro dia após a aplicação de dose de vacina DTP[#]

Eventos adversos	Vacinas acelulares % todas testadas				Vacinas de células inteiras %			
	Dose	Primeira	Segunda	Terceira	Quarta	Primeira	Segunda	Terceira
Febre 37,8 a 38,3	3,8 (1,6-7,30)	10,1 (4,4-17,9)	13,6 (9,7-22,8)	20,8 (16-29,2)	24,3	28,8	27,8	44,5
Febre 38,4 a 38,9	0,3 (0-1,6)	0,8 (0-1,8)	1,7 (0-3,5)	2,8 (1,6-4,2)	3	3,9	7,3	12,4
Febre ≥ 40	0,1 (0-0,9)	0,4 (0-0,9)	0,5 (0-1,7)	0,9 (0-1,7)	0	1,4	2,6	3,5
Vermelhidão 1-20 mm	12,2 (4,4-20,2)	16,2 (9,6-27,6)	19,8 (9-25,8)	31,4 (15,1-44)	40,8	41,8	44,4	56,3
Vermelhidão > 20 mm	1,3 (0-2,9)	0,9 (0-3,8)	1,7 (0-3,8)	3,3 (1,4-5,9)	8,8	6,1	3,2	16,4
Edema 1-20 mm	7 (9,7-4,1)	10,7 (4,4-16,5)	11,1 (5,4-18,4)	20,1 (10,9-28,6)	23,2	24,6	30,1	22,4
Edema > 20 mm	1,7 (0-4,2)	1,4 (0-3,6)	2,2 (0-6)	4,2 (0,8-8)	16,5	9,5	5,6	22,4
Dor moderada*	3,6 (1,6-7,4)	1,9 (0-5,1)	2 (0-3,8)	6,5 (1,6-12,5)	17,6	12,6	12	25,6
Dor grave	0,2 (0-4,70)	0,1 (0-0,9)	0,1 (0-0,9)	0,4 (0-1,7)	9,7	6,1	3,8	14,3
Irritabilidade moderada**	4,6 (2,5-7,4)	6,1 (4,1-10,2)	5,4 (1,9-8,5)	12,4 (8,4-20,2)	16,8	16,5	12,6	29,1
Irritabilidade grave	2	1,6	1,3	4,7	3,8	7	4,7	12,4
Sonolência	29,9 (19,3-37,5)	17,6 (10,5-26,7)	12,9 (4,5-18,1)	42,7 (29,4-52,2)	43,5	31	24,6	62
Anorexia	9,3 (7,5-13)	8,9 (4,5-13,5)	8,9 (3,9-12,3)	21,7 (17,7-27,2)	19,5	15,5	14,3	35
Vômitos	5,3 (3-12,9)	4,5 (1,5-10,6)	4,2 (0,9-7,5)	12,6 (7,4-21,6)	7	4,5	5,3	13,7

[#] 13 diferentes vacinas acelulares, cada uma contendo 1 a 4 antígenos, todas combinadas com toxoides diftérico e tetânico.

b) Vacina *pertussis* de célula inteira combinada com os toxoides diftéricos e tetânico.

* Dor moderada: chorou ou protestou ao toque; grave: chorou quando a perna foi movimentada.

** Irritabilidade moderada: choro prolongado, recusando-se a brincar; irritabilidade grave, choro persistente não sendo possível consolar.

Fonte: WHO. Information sheet observed rate of vaccine reactions diphtheria, pertussis, tetanus vaccines. Global Vaccine Safety. Maio 2014.

Disponível em http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/DTP_vaccine_rates_information_sheet.pdf

Tabela 2. Resumo de eventos adversos graves após a vacina DTP

Descrição	Vacinas DTP acelulares Taxa/ dose	Vacinas DTP de células inteiras Taxa/ dose
Choro persistente	0-0,2/100	3,5 por 100
Episódio hipotônico hiporesponsivo	14-62/100.000	57-250 por 100.000
Convulsões	0,5/100.000	6 por 100.000
Encefalopatia	Risco não documentado	0,3-5,3 por 1.000.000
Anafilaxia	Taxa não documentada	1,3 por 1.000.00

Fonte: WHO. Information sheet observed rate of vaccine reactions diphtheria, pertussis, tetanus vaccines. Global Vaccine Safety. Maio 2014. Disponível em http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/DTP_vaccine_rates_information_sheet.pdf

No Brasil, a vacina utilizada pelo PNI para menores de 1 ano é a quintupla (ou penta) de células inteiras: DTPw + Hib + hepatite B. Já na rede privada, são disponibilizadas as vacinas combinadas à DTPa: quintupla (ou penta) acelular (DTPa + Hib + VIP) e sêxtupla (ou hexa) acelular (DTPa + Hib + hepatite B + VIP).

A SBIm e a SBP recomendam que, quando possível, seja preferida a vacina DTPa, visto a menor ocorrência de eventos adversos pós-vacinais. No entanto, consideram segura e eficaz a recomendação de DTPw, disponibilizada pelo PNI e, portanto, acessível a toda a população^{4,5}.

No entanto, lamentavelmente, se está vivenciando, nos últimos anos, um período de escassez de vacinas combinadas contendo o componente *pertussis* acelular: vacinas quintupla (DTPa-VIP/Hib) e sêxtupla (DTPa-VIP-HB/Hib)⁶.

Importante dizer que é desejável que os esquemas de vacinação sejam cumpridos com todas as doses administradas nas idades preconizadas e sem atrasos, assegurando assim a proteção adequada e precoce para os lactentes jovens. A interrupção de esquemas de vacinação primários pode ter consequências dramáticas, especialmente para coqueluche e doença invasiva por Hib⁶.

Cabe salientar que, em relação à intercambialidade entre DTPa e DTPw, vale a regra geral para qualquer intercambialidade em esquemas de primovacinação: sempre que possível o esquema deverá ser completado com o mesmo produto utilizado na dose inicial; porém, se este não estiver disponível ou sendo desconhecido, pode-se utilizar outro para continuidade do esquema.

Conclusões

A falta de DTPa e combinações não pode interferir nas coberturas vacinais da população infantil. A despeito do risco aumentado de eventos adversos com a vacina DTPw, comparativamente às vacinas acelulares, o risco potencial das doenças é muito maior. Portanto, não havendo a disponibilidade de vacinas com componente *pertussis* acelular, deve-se recomendar o início ou a continuidade das doses do esquema vacinal para tétano, difteria e coqueluche com a vacina DTPw e sem atrasos.

Referências bibliográfias

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coqueluche. Boletim Epidemiológico. 2016;47(3).
2. Pimentel A. Coqueluche. In: Ballalai I, editor. Manual Prático de Imunizações. 2. Ed. São Paulo: A. C. Farmacêutica; 2014.
3. WHO. Information sheet observed rate of vaccine reactions diphtheria, pertussis, tetanus vaccines. Global Vaccine Safety. Maio 2014. Disponível em http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/DTP_vaccine_rates_information_sheet.pdf [Acesso em: 10 nov. 2017].
4. Sociedade Brasileira de Imunizações. Calendários de vacinação criança. Disponível em sbim.org.br [Acesso em 10 nov. 2017].

Falta de vacinas penta e hexa no serviço privado: como proceder? Quando atrasar?

5. Sociedade Brasileira de Pediatria. Calendário de Vacinação da criança e do adolescente. Disponível em sbp.com.br [Acesso em 10 nov. 2017].
6. Sociedade Brasileira de Imunizações. Nota técnica Desabastecimento das vacinas combinadas a DTPa. Novembro 2015. Disponível em sbim.org.br. [Acesso em 10 nov. 2017].

Vacina pneumocócica conjugada em pacientes de alto risco: qual é a necessidade?

Tânia Cristina de Mattos Barros Petraglia

A doença pneumocócica acomete crianças e adultos de forma diferenciada. A carga da doença em crianças é maior para otite média e pneumonia, seguidos por bacteremia, sepse e meningite. Já em adultos, a pneumonia é a principal manifestação.

A incidência anual de pneumonia adquirida na comunidade (PAC) varia amplamente entre os diversos países, de 1,62 a 11,6/1.000 indivíduos, quando avaliado para todos os grupos etários, e em maiores de 60 anos, de 5,17 a 28,95/1.000.

Embora seja amplamente aceito que adultos portadores de doenças que levem à imunodepressão estejam sob maior risco de infecção pneumocócica, a extensão do risco entre adultos imunocompetentes com doenças crônicas é menos certa,

particularmente na era atual da vacinação universal de crianças com vacinas pneumocócicas conjugadas.

Vários estudos discorrem sobre a associação de doenças crônicas e risco aumentado para doença pneumocócica. Os indivíduos com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), asma, fumantes, doença cardíaca crônica e diabetes melito estão sob maior risco de doença pneumocócica, tanto para PAC como para doença invasiva, em comparação com aqueles sem esses fatores de risco (Figura 1). Os adultos com condições crônicas e outros fatores de risco não estão apenas sob risco aumentado para infecções pneumocócicas, mas também para complicações e maior mortalidade. Isso ressalta a necessidade de vacinação pneumocócica oportuna nesses pacientes, como relatado por Torres e colaboradores.

Um outro estudo com indivíduos a partir de 18 anos, nos Estados Unidos da América (EUA), no período de 2006 a 2010, ampliou o número de comorbidades avaliadas para doença pneumocócica, tanto para imunocompetentes portadores de doenças crônicas como para imunocomprometidos em diversos estágios. As taxas de pneumonia por todas as causas entre indivíduos de risco foram maiores do que em homólogos saudáveis para as idades, nas seguintes magnitudes:

- 18-49 anos: 3,2 (intervalo de confiança de 95% [IC], 3,1-3,2);
- 50-64 anos: 3,1 (IC 95%, 3,1- 3,1);
- \geq 65 anos: 3,0 (IC 95%, 3,0-3,0).

Identificaram também como condições adicionais de risco para doença pneumocócica: artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, doença de Crohn, distúrbios neuromusculares e convulsivos, dentre outras já bem estabelecidas. Entre as pessoas

Figura 1, Visão geral dos fatores de risco associados com pneumonia adquirida na comunidade e doença pneumocócica

Fatores de risco	Estudos coorte		Estudos de controle de casos	
	Número de coortes	Faixa de risco	Número de coortes	Faixa de risco
PAC Doença crónica respiratória Tabagista Diabetes melito Cardiopatia crónica	8	OR: 1,5; HR: 2,9; RR: 3,3-8,6	15	OR: 1,3-13,5; RR: 1,6-2,8; HR1,2
	4	HR: 1,1; RR: 3,3-4,0	6	OR: 1,0-2,3; HR: 2,0; RR: 1,5
	7	HR: 1,0-1,9; RR: 1,6-3,1	9	HR: 1,0-1,4 HR: 1,1 RR: 1,2-1,3
	6	HR: 1,5-3,1; RR: 3,8-4,9	17	HR: 1,0-3,3; HR: 1,3 RR: 1,3-2,8
Pneumonia pneumocócica Doença crónica respiratória Tabagista Diabetes melito Cardiopatia crónica	6	RR: 3,7-9,8	0	
	3	RR: 3,0-4,4	0	
	6	RR: 2,3; RR: 1,5-3,1	0	
	3	RR: 3,8-5,1	0	
Doença pneumocócica invasiva Doença crónica respiratória Tabagista Diabetes melito Cardiopatia crónica	9	OR: 2,1-16,8; RR: 2,5-7,7	4	OR: 1,3-4,7
	5	OR: 2,2; RR: 2,7; RR: 3,6-4,3	1	OR: 1,1
	10	OR: 1,4-4,6; RR: 1,5-3,9	2	OR: 1,5-1,7
	5	OR: 3,0-6,9; RR: 2,9-3,9	4	OR: 1,7-9,9

Torres A, Blasí F, Dartois N, Akova M, Thorax 2015; 70: 984-989,

com condições de risco, a taxa de pneumonia por todas as causas aumentou substancialmente com o acúmulo simultâneo de condições de risco (empilhamento de risco): entre as pessoas de 18 a 49 anos, as taxas de risco aumentaram 2,5 (IC 95%, 2,5% 2,5) naquelas com 1 condição de risco; 6,2 (IC 95%, 6,1-6,3) naquelas com 2 condições; e 15,6 (IC 95%, 15,3-16,0) naquelas com ≥ 3 condições. Os achados para pneumonia pneumocócica e doença invasiva pneumocócica (DIP) foram semelhantes.

Os autores concluem que, apesar do uso generalizado de vacinas pneumocócicas conjugadas, as taxas de pneumonia e DIP permanecem desproporcionalmente altas em adultos com condições de risco, inclusive para condições não incluídas atualmente nas diretrizes do Comitê Consultivo de Práticas de Imunização (ACIP) para prevenção.

Um estudo realizado em Massachusetts de 2002 a 2014 concluiu que o uso universal de vacinas pneumocócicas conjugadas na infância; resultou em declínio dramático da DIP por sorotipos vacinais; no entanto, a doença não é distribuída uniformemente e as crianças com condições clínicas subjacentes são representadas de forma desproporcional, especialmente entre aquelas com mais de cinco anos de idade. A DPI em crianças com doenças de base resulta em maior morbidade e mortalidade, e uma grande proporção de casos da doença é devida a sorotipos não incluídos nas vacinas conjugadas atuais.

Estudos com indivíduos vivendo com HIV/Aids também corroboram risco aumentado para doença pneumocócica, como demonstrado na África do Sul. Em crianças vivendo com HIV/aids, a bacteremia pneumocócica foi 37 vezes maior e a DIP 42 vezes.

Num estudo focando a era pré vacinação com vacina pneumocócica conjugada em crianças, também na África do Sul, foi

avaliado o risco para DIP em crianças a partir de cinco anos de idade e adultos, com os seguintes resultados, de acordo com a figura 2.

Figura 2, Incidência anual e risco relativo de doença pneumocócica em pessoas infectadas ou não pelo HIV por idade

Faixa etária	Incidência da doença pneumocócica invasiva						Risco relativo	IC 95%
	Total (IC 95%)		Infectado (IC 95%)		Não infectado (IC 95%)			
5-19 anos	3,2	(3-3,5)	81,4	(73,4-90)	0,6	(0,5-0,8)	127	(101-160)
20-49 anos	10,1	(9,7-10,5)	46,3	(44,3-48,4)	1	(0,9-1,2)	46	(40-54)
50-64 anos	7,9	(7,1-8,8)	74,7	(66,1-84,1)	2,3	(1,9-2,8)	32	(26-41)
> 65 anos	5,8	(4,9-6,9)	237,2	(171-320,7)	4,1	(3,3-5)	58	(40-83)
Todas as idades	7,3	(7,1-7,6)	52	(50,1-54)	1,2	(1,1-1,3)	43	(39-47)

Meiring S, Cohen C, Quan V, *et al.*, PLOS ONE DOI:10.1371/journal.pone.0149104 February 10, 2016 1/17, PLoS One, 2016;11(2):e0149104,

Outro estudo de base populacional nos EUA, no período de 1998 a 2003, com 10,8 milhões de indivíduos de 18 a 64 anos de idade e 38.314 com Aids, avaliou os isolados de *Streptococcus pneumoniae* provenientes de locais estéreis, encontrando redução de DIP em adultos infectados pelo HIV de 19% na era pós-introdução da vacina pneumocócica conjugada em crianças. Entre os adultos infectados pelo HIV, a proporção de doença causada por sorotipos vacinais diminuiu 62%, embora a proporção de doença causada por sorotipos não vacinais tenha aumentado 44%. Concluem que a introdução da vacina conjugada pediátrica foi associada à diminuição geral de DIP entre adultos infectados pelo HIV, apesar do aumento da doença causada por sorotipos não vacinais.

O que recomendam alguns organismos e instituições:

1- **Ministério da Saúde do Brasil**, no Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais:

O Brasil utiliza a vacina pneumocócica conjugada 10 valente para menores de cinco anos e a pneumocócica 23 valente a partir de dois anos para imunocompetentes portadores de várias doenças crônicas, assim como para imunocomprometidos, nas suas diferentes modalidades. A partir de cinco anos de idade preconiza apenas a vacina pneumocócica 23 no esquema de duas doses com intervalo de cinco anos.

2- **Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm)**: recomenda esquema sequencial com vacina pneumocócica conjugada e polissacarídica 23 para todos os portadores de doenças crônicas, independentemente do estado imunológico.

3- **Centers for Disease Control and Prevention (CDC)**:

Como discutido acima, existem diferenças nas recomendações para as diversas doenças e também faixas etárias, como apresentado na Figura 3.

4- **The Australian Immunisation Handbook**

A Austrália preconiza esquema sequencial com vacina pneumocócica conjugada e polissacarídica 23 para doenças crônicas.

5- **Immunisation Handbook 2017, NZ**

A Nova Zelândia também preconiza esquema sequencial com vacina pneumocócica conjugada e polissacarídica 23 para doenças crônicas.

Como controvérsia, um estudo realizado na Inglaterra teve como objetivo estudar a proteção de rebanho três anos após a introdução da vacina pneumocócica 7-valente em pacientes de alto risco, a partir de 2 anos de vida. Avaliaram

Figura 3. Condições médicas ou outras indicações para administração das vacinas PCV13 e PPSV23 para adultos

Indicações médicas	Condições médicas subjacentes	PCV13 para ≥ 19 anos		PPSV23 19-64 anos		PCV13 para ≥ 65 anos		PPSV23 ≥ 65 anos		
		Recomendado	Revacinar	Recomendar	Revacinar	Recomendado	Recomendado	Recomendado	Recomendado	
Nenhuma	Nenhum dos abaixo							✓	✓	
		Alcoolismo								✓
		Cardiopatia crônica								✓
		Doença renal crônica								✓
		Doença pulmonar crônica			✓					✓
		Tabagista								✓
		Diabetes melito								✓
		Implante coclear								✓
		Vazamento LCE	✓		✓		✓		✓	✓
		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Asplenia funcional ou anatômica	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Pessoas imunocomprometidas	Transplante de órgão sólido									
		Imunodeficiência congênita ou adquirida								
		Doença maligna metastática								
		Infecção por HIV								
		Doença de Hodgkin								
		Imunossupressão iatrogênica								
		Leucemia								
		Linfoma								
		Mieloma múltiplo								
		Síndrome nefrótica								
✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		

<https://www.cdc.gov/vaccines/imz/pneumo/download/pneumo-vaccine-timing.pdf>. Acesso em 4 maio 2017.

o risco de DIP na população de alto risco e na população geral, incluindo mais de 22.000 hospitalizações por DIP a partir de dois anos de idade. Os autores corroboram os achados de inúmeros trabalhos de que existe um aumento acentuado do risco de DIP entre aqueles com certas condições clínicas, sugerindo benefícios potenciais de uma abordagem de vacinação direcionada. No entanto, a proteção indireta da vacinação conjugada de crianças sugere que a vacinação com vacina pneumocócica conjugada de grupos de alto risco pode não proporcionar benefícios adicionais substanciais quando a imunidade de rebanho entrar em vigor.

Concluimos que como proteção individual, os trabalhos corroboram a necessidade de vacinação pneumocócica na vigência de doenças com risco aumentado para DIP e o esquema mais adequado seria o sequencial, ou seja, vacina pneumocócica conjugada seguida da polissacarídica.

Referências bibliográficas

1. Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, Kallinen S, Karkola K, Korppi M, et al. Incidence of community-acquired pneumonia in the population of four municipalities in eastern Finland. *Am J Epidemiol.* 1993;137(9):977-88.
2. Viegi G, Pistelli R, Cazzola M, Falcone F, Cerveri I, Rossi A, et al. Epidemiological survey on incidence and treatment of community acquired pneumonia in Italy. *Respir Med.* 2006;100(1):46-55.
3. Almirall J, Bolívar I, Vidal J, Sauca G, Coll P, Niklasson B, et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population-based study. *Eur Respir J.* 2000;15(4):757-63.

4. Trotter CL, Stuart JM, George R, Miller E. Increasing Hospital Admissions for Pneumonia, England. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(5): 727-33.
5. Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Rodrigues-Blanco T, Raga-Luria X, Gomez-Bertomeu F; EPIVAC Study Group. Epidemiology of community-acquired pneumonia in older adults: a population-based study. *Respir Med*. 2009;103(2):309-16.
6. Torres A, Blasi F, Dartois N, Akova M. Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease. *Thorax*. 2015;70(10):984-9.
7. Jones N, Huebner R, Khoosal M, Crewe-Brown H, Klugman K. The impact of HIV on *Streptococcus pneumoniae* bacteraemia in a South African population. *AIDS*. 1998;12(16):2177-84.
8. Madhi SA, Petersen K, Madhi A, Wasas A, Klugman KP. Impact of human immunodeficiency virus type 1 on the disease spectrum of *Streptococcus pneumoniae* in South African children. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19(12):1141-7.
9. Meiring S, Cohen C, Quan V, de Gouveia L, Feldman C, Karstaedt A, et al.; GERMS-SA. HIV Infection and the Epidemiology of Invasive Pneumococcal Disease (IPD) in South African Adults and Older Children Prior to the Introduction of a Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV). *P PLoS One*. 2016;11(2):e0149104.
10. Shea KM, Edelsberg J, Weycker D, Farkouh RA, Strutton DR, Pelton SI. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. *Open Forum Infect Dis*. 2014;1(1):ofu024.
11. Flannery B, Heffernan RT, Harrison LH, Ray SM, Reingold AL, Hadler J, et al. Changes in invasive pneumococcal disease among HIV-infected adults living in the era of childhood pneumococcal immunization. *Ann Intern Med*. 2006;144(1):1-9.
12. Yildirim I, Shea KM, Little BA, Silverio AL, Pelton SI; Members of the Massachusetts Department of Public Health. Vaccination, underlying comorbidities, and risk of invasive pneumococcal disease. *Pediatrics*. 2015;135(3):495-503.

13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais. Disponível em: http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/-01VACINA/manual_crie_.pdf.
14. Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm). Pacientes especiais – calendários de vacinação. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/calendarios/calend-sbim-pacientes-especiais.pdf>.
15. Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Pneumococcal vaccination. One of the recommended vaccines by disease. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/pneumo/>.
16. The Australian Immunisation Handbook. 3.3 Groups with special vaccination requirements. Disponível em: <http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/Handbook10-home-handbook10part3-handbook10-3-3#3-3-3>.
17. Immunisation Handbook 2017, NZ. Disponível em: <http://www.health.govt.nz/publication/immunisation-handbook-2017>.
18. Van Hoek AJ, Andrews N, Waight PA, Stowe J, Gates P, George R, Miller E. The effect of underlying clinical conditions on the risk of developing invasive pneumococcal disease in England. *J Infect.* 2012;65(1):17-24.

Vacina tríplice acelular na gestação: qual é o melhor momento?

Renato de Ávila Kfourí

Introdução

A coqueluche é uma doença infecciosa, de elevada taxa de ataque, estritamente humana, causada pela *Bordetella pertussis* e que acomete indivíduos de todas as idades¹.

A despeito da utilização da vacina no calendário infantil, em larga escala, combinada com difteria e tétano (tríplice bacteriana), o controle da doença nunca foi obtido e persiste em todo o mundo, com aparente aumento cíclico de casos².

Há várias explicações para o fenômeno: variação antigênica da bactéria, melhora das técnicas diagnósticas, aumento do conhecimento dos profissionais de saúde sobre a doença, baixa cobertura vacinal, entre outras, porém, principalmente a curta duração de proteção conferida pelas vacinas

de células inteiras ou acelulares parece ser o fator preponderante na formação de *pool* de suscetíveis que de tempos em tempos faz aumentar o registro de casos³.

Há grande discrepância na apresentação clínica da doença quando se trata de lactentes jovens em comparação com crianças mais velhas, adolescentes ou adultos. Os primeiros, devido à imaturidade do sistema imune, ao reduzido calibre das vias aéreas e pelo fato de não apresentarem esquema vacinal para a coqueluche completo, acabam por desenvolver a quase totalidade das formas graves da doença, concentrando nessa população os casos de hospitalizações e óbitos².

E justamente para essa população, de lactentes jovens, especialmente no primeiro semestre de vida, são dirigidos os esforços para a prevenção da doença.

Estratégias para prevenção das formas graves

A demonstrada importância dos contatos domiciliares na cadeia de transmissão da doença levou à tentativa de testar várias estratégias de proteção indireta, com o intuito de reduzir os casos graves da doença entre os lactentes: vacinação de adolescentes, dos pais, de todos os contactantes (estratégia *cocoon*), entre outras, todas de baixa evidência de efetividade ou difícil obtenção e com elevado custo⁴.

Com a experiência acumulada no controle do tétano neonatal e da influenza em bebês, pela vacinação da gestante, essa abordagem também foi estudada na prevenção da coqueluche na criança. A transferência de anticorpos maternos, especialmente no terceiro trimestre da gravidez, é o princípio básico da vacinação da

gestante, e muitos estudos se desenvolveram nesse sentido a fim de demonstrar a segurança e a imunogenicidade desta estratégia².

Em 2012, o Comitê Assessor de Práticas em Imunizações dos Estados Unidos (ACIP) e o Ministério da Saúde do Reino Unido passaram a recomendar a vacinação rotineira com a vacina tríplice acelular do tipo adulto (dTpa) de grávidas no terceiro trimestre, em todas as gestações, independentemente de histórico prévio de vacinação contra coqueluche. Vários outros países seguiram a mesma recomendação: Brasil, Argentina, Bélgica, Costa Rica, entre outros^{5,6}.

Vacinação da gestante

Baseado em estudos prévios de cinética de anticorpos, inicialmente a recomendação foi utilizar a vacina dTpa entre 28 e 36 semanas de idade gestacional, época em que se dariam as maiores taxas de transferência de anticorpos para o recém-nascido^{7,8}.

Em 2014, o Reino Unido evidenciou decréscimo das taxas de coqueluche em lactentes com menos de 6 meses, após o início do programa de vacinação da gestante, com coberturas aproximadas de 60%. Nesse período, dez mortes foram confirmadas por coqueluche, sendo nove delas de bebês cujas mães não haviam recebido a vacina⁹.

A despeito de não se conhecer o correlato de proteção para a doença, ou seja, que níveis de anticorpos em cordão são necessários para conferir proteção para ao bebê, e a já demonstrada pequena interferência na resposta vacinal do lactente no esquema básico ao se vacinar a gestante, os dados de efetividade dessa estratégia têm sido suficientes para sustentar a manutenção desse programa nesses países.

Dados de segurança

Donegan *et al.*, em um estudo de coorte observacional, acompanharam mais de 20 mil mulheres vacinadas com dTpa no terceiro trimestre da gestação e não evidenciaram qualquer aumento de risco para parto prematuro, óbito fetal, morte materna ou neonatal, eclâmpsia e pré-eclâmpsia, hemorragia, sofrimento fetal, rotura uterina, placenta prévia, baixo peso, prematuridade ou qualquer outro desfecho materno ou neonatal, confirmando a segurança da dTpa na gestação¹⁰.

Esses dados foram confirmados em estudos posteriores, como o de Muñoz *et al.*, que demonstraram a segurança da dTpa entre 30 e 32 semanas de idade gestacional¹¹.

Dados de imunogenicidade

Muñoz *et al.* avaliaram a imunogenicidade da vacina dTpa aplicada durante a gravidez e a interferência na resposta da vacinação tríplice bacteriana acelular (DTPa) no lactente. Os autores concluíram que a vacinação de gestantes entre 30 e 32 semanas de idade gestacional é segura e resulta em altas concentrações de anticorpos anti*pertussis* em lactentes durante os 2 primeiros meses de vida e não afeta, substancialmente, a resposta do lactente à vacina DTPa¹¹.

Na tentativa de se conhecer o melhor momento para utilizar a vacina dTpa durante a gestação, Eberhardt *et al.* conduziram um estudo prospectivo, observacional, de não inferioridade, comparando os níveis de anticorpos anti*pertussis* (toxina *pertussis* recombinante e hemaglutinina filamentosa) em cordão umbilical de bebês cujas mães receberam a vacina dTpa no segundo ou terceiro trimestre da gestação. Os autores

concluíram que a imunização no segundo trimestre proporciona títulos médios de anticorpos significativamente maiores quando comparados à imunização no terceiro trimestre da gestação. Os autores discutem um provável efeito acumulativo na transferência desses anticorpos¹².

Estes dados motivaram a alteração do momento de aplicação da vacina em programas de imunização de diversos países.

Dados de efetividade

O Reino Unido publicou alguns estudos de impacto após a introdução da vacina no programa público, que tem atingido coberturas vacinais ao redor de 60% a 65%. Dabreara *et al.*, em um estudo tipo caso-controle, demonstraram efetividade de 93% na prevenção de casos de coqueluche em lactentes com menos de 8 semanas de vida¹³. Amirthalingam *et al.* observaram efetividade do programa no Reino Unido de 91% na prevenção da coqueluche em crianças com menos de 3 meses de idade¹⁴.

Baxter *et al.*, do Kaiser Permanent, em um estudo de coorte retrospectivo com mais de 140 com bebês, demonstraram efetividade da vacinação com dTpa na gestação na prevenção da coqueluche no bebê, nos Estados Unidos de 91,4 (IC 95%; 19,5-99,1), durante os 2 primeiros meses de vida e 69% (IC 95%; 43,6-82,9) durante todo o primeiro ano de vida¹⁵.

Winter *et al.* evidenciaram não somente redução do número de casos, mas também menor gravidade da doença, com menor risco de hospitalização, admissão em terapia intensiva e tempo de permanência na unidade por coqueluche de bebês cujas mães foram vacinadas durante a gestação¹⁶.

Introdução da vacina no Programa Nacional de Imunizações do Brasil

O Programa Nacional de Imunizações do Brasil (PNI) adotou a vacinação de gestantes com dTpa em 2014, inicialmente recomendando a vacinação, preferencialmente, entre 27 e 36 semanas de idade gestacional, no mínimo 20 dias antes do parto, a cada gravidez¹⁷.

Nos anos de 2015 e 2016, as coberturas vacinais se mantiveram ao redor de 30%. Em 2017, o Comitê Técnico Assessor em Imunizações (CTAI) recomendou, baseado em estudos de imunogenicidade, a vacinação de grávidas a partir de 20 semanas de idade gestacional, com o intuito de otimizar a transferência de anticorpos e aumentar a janela de oportunidade de vacinação, visando a incrementar as coberturas vacinais¹⁸.

Conclusões

Embora ainda haja alguma controvérsia sobre o melhor momento de vacinar a gestante contra a coqueluche com a vacina dTpa, com vistas à redução da carga da doença no lactente jovem pela transferência de anticorpos, o segundo trimestre parece ser o melhor momento de vacinação, traduzindo maiores concentrações de anticorpos e aumentando a possibilidade de obtenção de melhores coberturas vacinais.

A vacinação da grávida com dTpa continua se mostrando segura e efetiva e fundamental ferramenta na prevenção das formas graves da doença.

Referências bibliográficas

1. Cherry JD, Heininger U. Pertussis and other Bordetella infections. In: Feigin RD, Cherry J, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ,

- editors. Feigin and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2009.
2. Safadi MA. Control of pertussis in infants: time has finally come? *Expert Rev Vaccines*. 2015;14(6):781-3.
 3. Cherry JD. Epidemic pertussis in 2012 – the resurgence of a vaccine-preventable disease. *N Engl J Med*. 2012;367(9):785-7.
 4. Skoff TH, Cohn AC, Clark TA, Messonnier NE, Martin SW. Early impact of the US Tdap vaccination program on pertussis trends. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012;166(4):344-9.
 5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women—Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013;62(7):131-5.
 6. Davies SC. Temporary programme of pertussis (whooping cough) vaccination of pregnant women. Disponível em: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/212947/CMO-Pertussis-27-09-2012-FINAL.pdf [Acesso em 10 jan. 2018].
 7. Healy CM, Rench MA, Baker CJ. Importance of timing of maternal combined tetanus, diphtheria, and acellular pertussis (Tdap) immunization and protection of young infants. *Clin Infect Dis*. 2013;56(4):539-44.
 8. Halperin BA, Morris A, Mackinnon-Cameron D, Mutch J, Langley JM, McNeil SA, et al. Kinetics of the antibody response to tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine in women of childbearing age and postpartum women. *Clin Infect Dis*. 2011;53(9):885-92.
 9. Public Health England. Pertussis vaccination programme for pregnant women: vaccine coverage estimates in England. September to December 2014. Health Protection Report. Disponível em: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/408500/hpr0715_prtsss-vc.pdf [Acesso em: 10 fev. 2018].
 10. Donegan K, King B, Bryan P. Safety of pertussis vaccination in pregnant women in UK: observational study. *BMJ*. 2014;349:g4219.

11. Munoz FM, Bond NH, Maccato M, Pinell P, Hammill HA, Swamy GK, et al. Safety and immunogenicity of tetanus diphtheria and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy in mothers and infants: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311(17):1760-9.
12. Eberhardt CS, Blanchard-Rohner G, Lemaître B, Boukrid M, Combescure C, Othenin-Girard V, et al. Maternal Immunization Earlier in Pregnancy Maximizes Antibody Transfer and Expected Infant Seropositivity Against Pertussis. *Clin Infect Dis*. 2016;62(7):829-36.
13. Dabrera G, Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, et al. A case-control study to estimate the effectiveness of maternal pertussis vaccination in protecting newborn infants in England and Wales, 2012–2013. *Clin Infect Dis*. 2014;60(3):333-7.
14. Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, Donegan K, et al. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. *Lancet*. 2014;384(9953):1521-8.
15. Baxter R, Bartlett J, Fireman B, Lewis E, Klein NP. Effectiveness of vaccination during Pregnancy to prevent infant pertussis. *Pediatrics*. 2017 May;139(5). pii: e20164091.
16. Winter K, Cherry JD, Harriman K. Effectiveness of prenatal tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccination on pertussis severity in infants. *Clin Infect Dis*. 2017;64(1):9-14.
17. Ministério da Saúde do Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde. Informe Técnico para Implantação da Vacina Adsorvida Difteria, Tétano e Coqueluche (Pertussis Acelular) Tipo adulto – dTpa, 2014. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2015/junho/26/Informe-Tecnico-dTpa-2014.pdf> [Acesso em: 18 fev. 2018].
18. Ministério da Saúde do Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde. Nota Informativa sobre Mudanças no Calendário Nacional de Vacinação para o Ano de 2017. CGPNI, Brasil, 2017. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/dezembro/28/Nota-Informativa-384-Calendario-Nacional-de-Vacinacao-2017.pdf> [Acesso em: 18 fev. 2018].

Sorologia pré-vacina de dengue: é necessária?

Lauro Pinto Neto

A dengue é a mais importante doença transmitida por mosquitos, tendo a incidência aumentada 30 vezes nos últimos 60 anos. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que em 2010 tenham ocorrido 390 milhões de casos no mundo, dos quais 25% (96 milhões) com manifestações clínicas, 500 mil hospitalizações e 12 mil óbitos¹. Esse aumento progressivo de incidência tem extraordinário impacto nos serviços de saúde e as estratégias de combate ao vetor têm se mostrado, na prática, insuficientes para controle de surtos.

A primeira vacina disponível é tetravalente de vírus vivo atenuado (Dengvaxia[®]), desenvolvida pela Sanofi Pasteur a partir do esqueleto do vírus da vacina de febre amarela, substituindo os genes que codificam as proteínas E e preM pelos genes equivalentes dos quatro sorotipos de dengue. Após os estudos de fases I e II, esta vacina quimérica –

CYD-TDV – foi avaliada em dois ensaios clínicos randomizados na Ásia e na América Latina, envolvendo 31.144 pessoas^{2,3}.

Em dezembro de 2015, a vacina foi licenciada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para a faixa etária de 9 a 45 anos e recebeu a chancela de diversas sociedades de especialidades, como a SBI, SBP e SBIIm, entre outras. Em julho de 2016, a OMS recomendou essa vacina da Sanofi Pasteur para locais de endemicidade de 50% a 70% ou mais de soroprevalência de dengue⁴.

A ideia de sorologia pré-vacinal foi desenvolvida por Halstead em uma crítica incisiva à recomendação de Dengvaxia® pela OMS⁵. Scott Halstead é um pesquisador respeitado em arboviroses e foi o primeiro a propor uma teoria que explicasse a dengue grave⁶. Ele enfatiza muito a eficácia menor da vacina da Sanofi Pasteur em pessoas soronegativas (que nunca tiveram dengue previamente), ao considerar que dados obtidos quanto à eficácia vacinal nesse grupo exibem intervalo de confiança que cruza o zero, quando os estudos asiático e norte-americano são olhados separadamente (-27 a 66 e -61,6 a 80, respectivamente), bem como o aumento de internações hospitalares no terceiro ano, observado em crianças de 2 a 5 anos no estudo asiático. A partir daí, Halstead formulou a hipótese de que a vacina, quando aplicada em soronegativos, pode induzir a uma doença grave subsequente, pelo mecanismo de intensificação da doença mediada por anticorpos (*antibody-dependent enhancement* [ADE])⁷. Em consequência, passou a sugerir que a vacina fosse somente aplicada após realização de exame sorológico que identificasse pessoas soronegativas, para as quais a vacina seria, então, contraindicada⁸. No entanto, o documento preparado pelo grupo de peritos da OMS,

o *Strategic Advisory Group of Experts* (SAGE), que deu suporte às recomendações em relação à vacina da dengue, mostrava que a eficácia da vacina em soronegativos com mais de 9 anos era de 52,5%, com o intervalo de confiança acima de zero, quando agrupados os estudos CYD14 e CYD15. Os largos intervalos de confiança para análise de eficácia por sorotipo, aliás, devem-se ao fato de que, apesar de os estudos de registro na Ásia e na América Latina envolverem um número muito significativo de pessoas, a sorologia prévia para dengue foi realizada apenas em subgrupos que correspondem a cerca de 15% do total.

O grupo de peritos da OMS (SAGE) publicou uma resposta aos questionamentos de Halstead e observou que nos primeiros 25 meses de seguimento dos estudos de fase III da vacina de dengue da Sanofi Pasteur houve redução de 93% casos de dengue grave e 81% de hospitalizações⁹.

Os peritos do SAGE comentam o aumento de internações no terceiro ano de seguimento de crianças de 2 a 5 anos, vacinadas no estudo asiático, mas observam que este risco cai nos anos subsequentes, o que contraria a hipótese de um efeito negativo da vacina. O SAGE argumentava então que mesmo se houvesse um risco pequeno do uso da vacina em soronegativos ele seria compensado pelo benefício em regiões de alta endemicidade¹.

Herenberg *et al.* publicaram um estudo do perfil de citocinas inflamatórias de crianças hospitalizadas com dengue confirmada durante os dois estudos de fase III¹¹. Ao contrário do que faria supor a hipótese de Halstead, não foram observados padrões mais elevados de citocinas nas crianças vacinadas internadas com dengue. Em 2017, foi publicada uma revisão sistemática e metanálise da vacina quimérica tetravalente de dengue que atesta imunogenicidade, eficácia e segurança da vacina¹².

Assim, até recentemente não existiam quaisquer evidências que justificassem a sorologia pré-vacinal.

No entanto, uma dúvida persistia incomodando as agências regulatórias, caracterizada pelos resultados apresentados em 2015, do terceiro ano de seguimento do estudo CYD14 conduzido na Ásia, que mostrava que o risco de hospitalização era maior, de modo significativo, no grupo vacinado comparado com o grupo-controle na faixa etária dos 2 a 5 anos (RR = 7,45, IC 95%; 1,15-313,80). Esse risco não era maior nas faixas etárias mais elevadas e constituía a principal razão da exclusão de crianças com menos de 9 anos da indicação em bula da vacina.

Em razão dessa preocupação de segurança da vacina, especialmente na população soronegativa, a Sanofi Pasteur desenvolveu um estudo caso-controle usando um novo teste de dengue ainda não disponível comercialmente e desenvolvido na Universidade de Pittsburgh (EUA). Esse teste é um Elisa IgG anti-NS1 dengue que permitiria identificar de modo mais exato pessoas que tiveram dengue no passado, e foi aplicado em amostras de sangue disponíveis de participantes dos ensaios clínicos e colhidas 13 meses após a primeira dose (e um mês após a última dose). De maneira geral, esse novo estudo, ainda não publicado, mostrou que houve redução de dengue grave e hospitalização, mas esta redução foi muito mais significativa nos indivíduos previamente expostos ao vírus da dengue (soropositivos no novo Elisa dengue NS1 IgG). Por outro lado, os indivíduos soronegativos tinham a tendência de risco duas vezes maior de dengue grave e hospitalizações comparadas com os não vacinados, no total o risco de 0,5%¹³. Esse risco aparecia após três anos de vacinação e era independente da idade, ao contrário dos achados iniciais descritos no estudo CYD14.

Importante frisar que os casos de dengue grave correspondem à antiga classificação da OMS (na classificação atual corresponderiam à dengue com sinais de alarme). A Sanofi Pasteur informou esses dados às agências regulatórias e, mesmo sendo resultados preliminares, sem significância estatística definitiva (dados cruzam o zero), a Anvisa achou prudente divulgar em seu site uma recomendação contra uso da vacina em pessoas soronegativas em primeiro de dezembro de 2017. É evidente que esses novos achados trouxeram novamente à tona as suspeitas de que a imunidade mais fraca induzida por Dengvaxia® em soronegativos pudesse se traduzir em uma infecção mais grave pelo vírus selvagem da dengue pelos menos três anos após a vacinação. O uso teria então que ser estreitamente relacionada à endemicidade local.

A OMS divulgou, em 7 de dezembro de 2017, uma posição recomendando que Dengvaxia® não seja administrada a pessoas que não tenham sido previamente infectadas pelo vírus selvagem da dengue. Também enfatiza que naquele momento não existiam dados para afirmar se as pessoas soronegativas já previamente vacinadas com esquema incompleto teriam maior ou menor risco se completassem os esquemas. Nessas pessoas (soronegativas, que já tomaram uma ou duas doses da vacina), a sorologia hoje disponível pode confundir vacinação com doença prévia.

Assim, no momento atual, e até que esses estudos estejam publicados e ou novos dados apareçam, a recomendação das agências regulatórias é de que, SIM, é necessária sorologia pré-vacinal para dengue, e a vacina Dengvaxia® deve ser recomendada àqueles indivíduos previamente expostos à doença.

Referências bibliográficas

1. World Health Organization. WHO Background paper. Disponível em http://www.who.int/entity/immunization/sage/meetings/2016/april/1_Background_Paper_Dengue_Vaccines_2016_03_17.pdf?ua=1 [Acessado em: 7 maio 2017].
2. Capeding MR, Tran NH, Hadinegoro SR, Ismail HI, Chotpitayasunondh T, Chua MN, et al. Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomized, observer-masked, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;384(9951):1358-65.
3. Villar L, Dayan GH, Arredondo-Garcia JL, Rivera DM, Cunha R, Deseda C, et al.; CYD15 Study Group. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. *N Engl J Med*. 2015;373(2):1195-206.
4. World Health Organization. SAGE meeting de Abril 2016. Disponível em: <http://www.who.int.sci-hub.cc/immunization/sage/meetings/2016/april/en/> [Acessado em: 6 maio 2017].
5. Halstead SB. Critique of World Health Organization recommendation of a dengue vaccine. *J Infect Dis*. 2016;214(12):1793-5.
6. Halstead SB. Dengue and hemorrhagic fevers of Southeast Asia. *Yale J Biol Med*. 1965;37(6):434-54.
7. Halstead SB, Russel PK. Protective and immunological behavior of chimeric yellow fever dengue vaccine. *Vaccine*. 2016;34(14):1643-7.
8. Aguiar M, Halstead SB, Stollenwerk N. Consider stopping dengvaxia administration without immunological screening. *Expert Rev Vaccines*. 2017;16(4):301-2.
9. Wilder-Smith A, Vannice KS, Hombach J, Farrar J, Nolan T. Population perspectives and World Health Organization recommendations for CYD-TDV dengue vaccine. *J Infect Dis*. 2016;214(12):1796-9.
10. Gailhardou S, Skipetrova A, Dayan GH, Jezorwski J, Saville M, Van der Vlet D, et al. Safety overview of a recombinant live-attenuated tetravalent dengue vaccine: Pooled analysis of data from 18 clinical trials. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(7):e0004821.

11. Harenberg A, de Montfort A, Jantent-Blaudez F, Bonaparte M, Boudet F, Saville M et al. Cytokine profile of children hospitalized with virologically-confirmed dengue during two phase III vaccine efficacy trials. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(7):e0004830.
12. Godói IP, Lemos LL, de Araújo VE, Bonoto BC, Godman B, Guerra Junior AA. CYD-TDV dengue vaccine: systematic review and meta-analysis of efficacy, immunogenicity and safety. *J Comp Eff Res*. 2017;6(2):165-180.
13. GACVS statement on Dengvaxia® (CYD-TDV). Disponível em: http://www.who.int/vaccine_safety/committee/GACVS-StatementonDengvaxia-CYD-TDV/en/ [Acessado em 13 dez. 2017].

Vacina meningocócica conjugada em lactentes: C ou ACWY? Qual é o melhor esquema?

Marion Burger

A doença meningocócica (DM) é endêmica no Brasil e representa a principal causa das meningites bacterianas do país. Os últimos dados disponibilizados pelo Ministério da Saúde evidenciam uma queda progressiva do número de casos de DM entre 2010 e 2016, com a incidência que variou de 1,57/100 mil hab. (3.003 casos) em 2010, para 0,57 casos/100 mil hab. (1.105 casos) em 2016, quando consideradas todas as faixas etárias.

Contudo, ao se analisar separadamente cada faixa etária (< 1 ano, 1-4 anos, 5-9 anos, ≥ 10 anos), fica nítido que a maior incidência da doença meningocócica no Brasil ocorre com

crianças com menos de 5 anos, particularmente as com menos de 1 ano de idade (385 casos em 2010, o que significa a incidência de 14,2 casos/100 mil em lactentes < 1 ano de idade). Essa incidência de lactentes diminuiu em 2016 para 5,56/100 mil (160 casos), mas ainda assim este persiste sendo o grupo etário mais acometido. O segundo grupo etário são as crianças entre 1 e 4 anos de idade. Nessa faixa etária, foram confirmados 671 casos de DM em 2010 (6,05 casos/100 mil hab.) e em 2016 foram 139 casos (1,24 casos/100 mil hab.).

Em relação aos sorogrupos mais frequentes no Brasil, apesar de ter sido sorogrupoada menos da metade (45%) dos casos de DM notificados entre 2008 e 2014, o meningococo C representa o principal sorogrupo, totalizando 61,4%, do total dos casos identificados entre 2008 e 2014 em crianças com menos de 5 anos de idade. Contudo, a partir de 2010, com a introdução da vacina conjugada meningocócica C (MenC) no calendário vacinal de rotina das crianças com menos de 2 anos de idade no Brasil, houve a diminuição de 46,2% dos casos de doença meningocócica em geral nas crianças com menos de 5 anos de idade (mediana de 1.056 casos anuais entre 2008-2010 *versus* 568 casos anuais entre 2011-2014). Essa queda deveu-se principalmente às custas da diminuição dos casos da doença causada pelo meningococo C (66,3% de diminuição do sorogrupo C nas crianças com menos de 5 anos de idade). Em termos absolutos isso representou, no Brasil, a não ocorrência de aproximadamente 228 casos anuais de doença por meningococo C em crianças desta faixa etária no período de 2011 a 2014 (mediana de 116 casos/ano), visto que no período de 2008 a 2010 esta mediana

havia sido de 344 casos anuais. Da mesma forma, em crianças com menos de 1 ano de idade, os casos anuais de doença por meningococo C baixou da mediana de 118 casos anuais entre 2008-2010 para somente 40 casos anuais entre 2011-2014, o que significa a não ocorrência de cerca de 78 casos de meningococcemia e/ou meningite meningocócica C nesta faixa etária a cada ano.

Ao comparar os períodos pré- e pós-implantação da vacina MenC no Brasil, pode-se verificar também que caiu quase pela metade (47%) o número de casos anuais de doença por meningococos não sorogrupados de crianças com menos de 5 anos (mediana de 595 casos anuais entre 2008-2010 *versus* 316 casos anuais entre 2011-2014). Portanto, a inclusão em 2010 da vacina MenC conjugada para lactentes com menos de 2 anos no calendário brasileiro foi fundamental para a importante diminuição dos casos de doença por meningococo deste sorogrupo de crianças com menos de 5 anos de idade.

Contudo, dados epidemiológicos mais recentes evidenciam que as outras faixas etárias não contempladas pela vacina MenC no Brasil ainda representam grande contingente de casos de DM notificados, e o meningococo C é o principal sorogrupo circulante nessa população (70%), motivo pelo qual o impacto da vacinação na carga da doença em todas as faixas etárias analisadas em conjunto diminuiu apenas cerca de 10% dos casos de DM pelo sorogrupo C e conseqüentemente a diminuição de apenas cerca de 20% dos casos de DM em geral no Brasil.

Por esse motivo, a partir de 2017, o Ministério da Saúde estendeu a prevenção da DM para outras faixas etárias, contemplando inicialmente em 2017 os adolescentes de 12 e 13 anos de

idade com uma dose da vacina MenC, e a partir de 2020, todos adolescentes entre 9 e 13 anos.

Sendo assim, resta ainda expandir a vacinação para a proteção mais ampla em termos de sorogrupos de meningococos, idealmente levando em consideração, além da faixa etária, as diferenças epidemiológicas regionais existentes no Brasil.

Isso porque, ao analisar os demais sorogrupos de meningococos, o número de casos anuais de DM pelos sorogrupos B (cerca de 100 casos/ano) e W (aproximadamente 20 casos/ano) continua praticamente inalterado nas crianças brasileiras com menos de 5 anos de idade ao comparar o período pré- e pós-implantação da vacina MenC. Isso indica que, apesar da diminuição da carga geral da DM nessa faixa etária, agora os sorogrupos B e W passam a representar uma parcela mais importante dos casos sorogrupados, visto ter havido importante diminuição somente dos casos de doença pelo meningococo C na população vacinada. Esse fato se torna mais evidente quando se verifica os dados do Sistema de Redes de Vigilância dos Agentes Bacterianos Responsáveis de Pneumonia e Meningite (SIREVA II), referentes ao número e percentual de meningococos (*Neisseria meningitidis*) de acordo com o sorogrupo isolados no Brasil, no ano de 2014, a partir de amostras de líquido cefalorraquidiano (meningite), sangue (sepse) ou ambos (meningite e sepse), de acordo com a faixa etária. Com menos de 5 anos de idade, o sorogrupo B representa praticamente dois terços dos meningococos isolados em pacientes com DM invasiva, enquanto nos pacientes de 5 a 14 anos de idade ocorre o inverso, sendo o sorogrupo C responsável por 80% dos casos sorogrupados em 2014, no Brasil.

É importante ressaltar que felizmente não se visualiza no Brasil a rápida escalada do meningococo W que ocorreu na última década nos países vizinhos Chile e Argentina, onde pouco mais de 50% dos casos sorogrupo de DM no ano de 2012 foi pelo meningococo W. A proximidade geográfica desses países com a região Sul do Brasil preocupa, o que demonstra que, além da faixa etária, é muito importante fazer uma análise da prevalência de cada sorogrupo de meningococo nas diferentes regiões do Brasil.

Conforme explicado, apesar do enorme benefício da implantação da vacina MenC conjugada para as crianças brasileiras a partir de 2010, a atual estratégia de prevenção da DM no país não contempla a proteção dos lactentes para os outros sorogrupos importantes nesta faixa etária, principalmente o B. Além disso, devem ser levadas em consideração as diferenças regionais em relação aos sorogrupos mais prevalentes de meningococo, parâmetros importantes em vista da enorme extensão territorial do Brasil, fronteiras, diferentes densidades geográficas, condições sociais e a carga das doenças. Os sorogrupos de meningococo variam temporalmente, geograficamente e de acordo com a vacinação em cada população.

Dessa forma, os dados epidemiológicos do Brasil evidenciam que atualmente é sim, interessante complementar a prevenção da DM com uma vacina contra o meningococo B (MenB), principalmente para lactentes e crianças com menos de 5 anos de idade, assim como a ampliação para outros sorogrupos, como W e Y, para todas as faixas etárias, substituindo a vacina conjugada monovalente MenC pela vacina conjugada tetra- ou quadrivalente MenACWY.

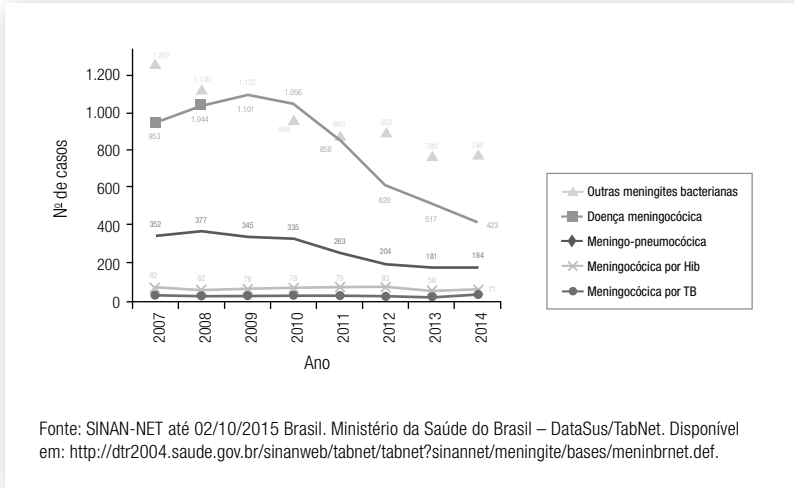


Gráfico 1. Meningites bacterianas em crianças com menos de 5 anos de idade, Brasil entre 2007 e 2014.

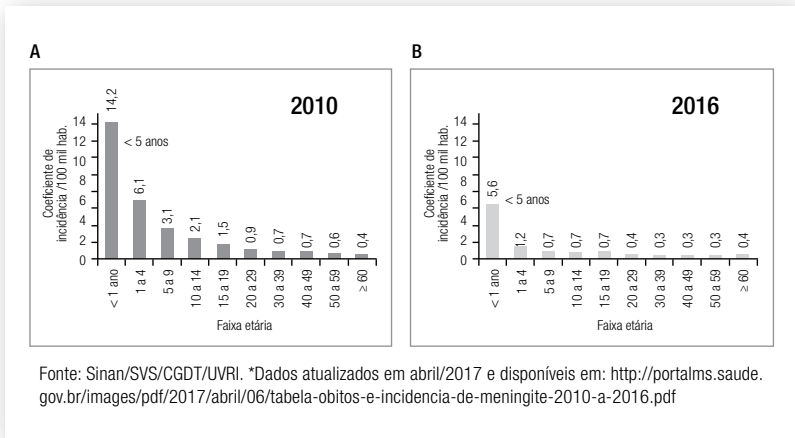


Gráfico 2. Coeficientes de incidência da doença meningocócica no Brasil, segundo faixa etária nos anos de 2010 (A) e 2016 (B).

Vacina meningocócica conjugada em lactentes: C ou ACWY? Qual é o melhor esquema?

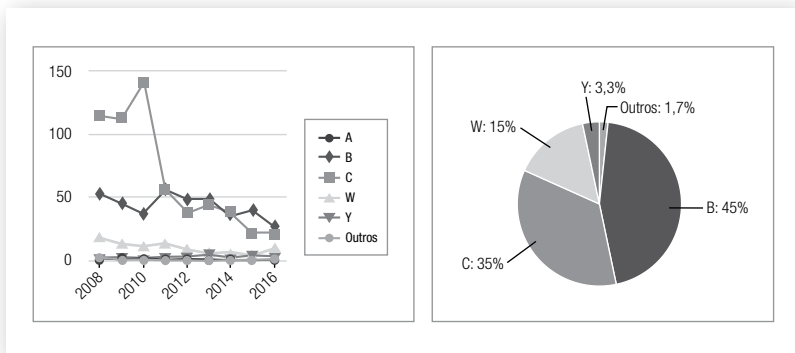


Gráfico 3. Casos sorogrupo de doença meningocócica do Brasil de crianças com menos de 1 ano de idade, considerando as tendências temporais do número de casos novos entre 2008 e 2016 (A) e a proporção dos sorogrupos de meningococos detectados no ano de 2016 (B), nesta faixa etária.

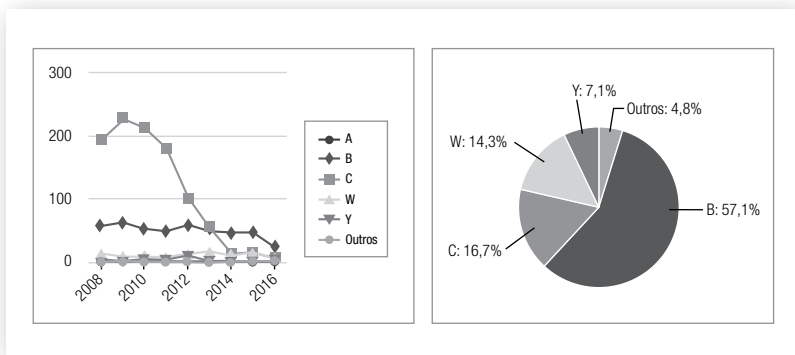


Gráfico 4. Casos sorogrupo de Doença Meningocócica do Brasil em crianças entre 1 e 4 anos de idade, considerando as tendências temporais do número de casos novos entre 2008 e 2016 (A) e a proporção dos sorogrupos de meningococos detectados no ano de 2016 (B) nesta faixa etária.

Tabela 1. Casos de meningococos (*Neisseria meningitidis*) isolados no Brasil, no ano de 2014, a partir de amostras de sangue ou líquido cefalorraquidiano de pacientes com doença meningocócica, classificados de acordo com a faixa etária.

Faixa etária	Total	
	n	%
< 12 meses	35	11,4
12 a 23 meses	13	4,2
24 a 59 meses	24	7,8
Total < 5 anos	72	23,4
5 a 14 anos	66	21,4
15 a 29 anos	72	23,2
30 a 49 anos	55	17,9
Total 5 a 49 anos	193	62,7
50 a 59 anos	23	7,5
≥ 60 anos	16	5,2
Total ≥ 50 anos	39	12,7
Idade desconhecida	4	1,3
Total	308	100

Fonte: Informe regional SIREVA II-Brasil, 2014. *Neisseria meningitidis*. Disponível em: <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/33875/9789275319420-spa.pdf>

Vacina meningocócica conjugada em lactentes: C ou ACWY? Qual é o melhor esquema?

Tabela 2. Número e percentual de meningococos (*Neisseria meningitidis*) de acordo com o sorogrupo, isolados no Brasil, no ano de 2014, a partir de amostras de líquido cefalorraquidiano (meningite) ou sangue (sepse) de crianças com menos de 1 ano de idade.

< 12 meses				
Sorogrupo	Número de isolamentos		Total	
	Meningite	Sepse	n	%
B	11	10	21	60
C	6	5	11	31,4
W	3	0	3	8,6
Total	20	15	35	100

Fonte: Informe regional SIREVA II-Brasil, 2014. *Neisseria meningitidis*. Disponível em: <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/33875/9789275319420-spa.pdf>

Tabela 3. Número e percentual de meningococos (*Neisseria meningitidis*) de acordo com o sorogrupo, isolados no Brasil, no ano de 2014, a partir de amostras de líquido cefalorraquidiano (meningite) ou sangue (sepse) de crianças de 1 ano de idade.

12 a 23 meses				
Sorogrupo	Número de isolamentos		Total	
	Meningite	Sepse	n	%
B	6	3	9	69,2
C	1	0	1	7,7
W	2	1	3	23,1
Total	9	4	13	100

Fonte: Informe regional SIREVA II-Brasil, 2014. *Neisseria meningitidis*. Disponível em: <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/33875/9789275319420-spa.pdf>

Tabela 4. Número e percentual de meningococos (*Neisseria meningitidis*) de acordo com o sorogrupo, isolados no Brasil, no ano de 2014, a partir de amostras de líquido cefalorraquidiano (meningite) ou sangue (sepse) de crianças de 2 a 4 anos de idade.

24 a 59 meses				
Sorogrupo	Número de isolamentos		Total	
	Meningite	Sepse	n	%
B	8	3	11	45,8
C	8	0	8	33,3
W	4	1	5	20,8
Total	4	1	24	100

Fonte: Informe regional SIREVA II-Brasil, 2014. *Neisseria meningitidis*. Disponível em: <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/33875/9789275319420-spa.pdf>

Tabela 5. Número e percentual de meningococos (*Neisseria meningitidis*) de acordo com o sorogrupo, isolados no Brasil, no ano de 2014, a partir de amostras de líquido cefalorraquidiano (meningite), sangue (sepse) ou ambos (meningite e sepse) de crianças de 5 a 14 anos de idade.

5 a 14 anos					
Sorogrupo	Número de isolamentos			Total	
	Meningite	Meningite e sepse	Sepse	n	%
B	5	0	4	9	13,6
C	34	3	16	53	80,3
W	1	0	0	1	1,5
Y	2	1	0	3	4,5
Total	42	4	20	66	100

Fonte: Informe regional SIREVA II-Brasil, 2014. *Neisseria meningitidis*. Disponível em: <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/33875/9789275319420-spa.pdf>

Vacina meningocócica conjugada em lactentes: C ou ACWY? Qual é o melhor esquema?

Quadros 1 e 2. Indicações das vacinas meningocócicas conjugadas disponíveis no Brasil, em 2017.

Vacinas meningocócicas conjugadas	Necessidade de reforços das vacinas meningocócicas conjugadas
Monovalente (sorogrupo C) Meningo C <ul style="list-style-type: none">• PNI crianças < 5 anos. Qualquer idade se FR• PNI 2017: 2º reforço com 12-13 anos	<ul style="list-style-type: none">• Devido ao curto período de incubação da doença, ausência de imunidade coletiva e redução progressiva dos anticorpos evidenciada com todas as vacinas meningocócicas conjugadas• Considerando proteção individual• Repetir 1 dose a cada 5 anos até pelo menos os 16-20 anos de idade, preferencialmente com a vacina meningocócica conjugada ACWY
Quadrivalente (sorogrupos A, C, W, Y-TT ou –CRM) <ul style="list-style-type: none">• ACWY-TT: licenciada no Brasil para ≥ 1 ano• ACWY-CRM197: licenciada no Brasil para ≥ 2 meses	
Reforços vacinas meningo conjugadas <ul style="list-style-type: none">• 12-15 meses de idade e aos 6, 11 e 16 anos	

Fontes: Calendários vacinais disponíveis em abr/2017: <http://sbim.org.br/images/calendarios/calend-sbim-crianca-2016-17.pdf> // <http://www.sbp.com.br/src/uploads/2016/08/Calendario-Vacinacao-2016-19out16.pdf>

Quadro 3. Vacina meningocócica sorogrupo B (MenB) disponível no Brasil, em 2017.

Vacina meningocócica sorogrupo B
Meningo B 4CMenB (vacinologia reversa) <ul style="list-style-type: none">• Aos 3,5 e 7 meses e reforço aos 15 meses de idade• 2 doses em crianças ≥ 1 ano, adolescentes e adultos
Ou seja < 1 ano = 3 ou 2 doses + 1 reforço ≥ 1 ano = 2 doses
Reforços: ???? (até agora não!!)

Fontes: Calendários vacinais disponíveis em abr/2017: <http://sbim.org.br/images/calendarios/calend-sbim-crianca-2016-17.pdf> // <http://www.sbp.com.br/src/uploads/2016/08/Calendario-Vacinacao-2016-19out16.pdf>

Referências bibliográficas

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde (MS/SVS). Base de dados DataSus/TabNet do SINAN. Disponível em: <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/tabnet?sinannet/meningite/bases/meninbrnet.def> [Acesso em: 23 abr. 2017]

- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde (MS/SVS). Base de dados DataSus/TabNet do SINAN, gráficos. Disponível em: <https://www.casadevacinasgsk.com.br/upload/appdemiology/site/index.html>
- Ladhani SN, Giuliani MM, Biolchi A, Pizza M, Beebeejaun K, Lucidarme J, et al. Effectiveness of meningococcal B vaccine against endemic hypervirulent *Neisseria meningitidis* W strain, England. *Emerg Infect Dis*. 2016;22(2):309-11.
- Moraes C, Moraes JC, Silva GD, Duarte EC. Evaluation of the impact of serogroup C meningococcal disease vaccination program in Brazil and its regions: a population-based study, 2001-2013. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2017;112(4):237-46.
- Moreno G, López D, Vergara N, Gallegos D, Advis MF, Loayza S. Caracterización clínica de los casos de enfermedad meningocócica por serogrupo W135 confirmados durante el año 2012 en Chile. *Rev Chilena Infectol*. 2013;30(4):350-60.
- OPAS (Organização Panamericana de Saúde). Informe regional SIREVA II-Brasil, 2014. *Neisseria meningitidis*. Disponível em: <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/33875/9789275319420-spa.pdf>.
- Parikh SR, Campbell H, Beebeejaun K, Ribeiro S, Gray SJ, Borrow R, et al. Meningococcal Group W Disease in Infants and Potential Prevention by Vaccination. *Emerg Infect Dis*. 2016;22(8):1505-7.
- Sáfadi MA, O'Ryan M, Valenzuela Bravo MT, Brandileone MC, Gorla MC, de Lemos AP, et al.; Global Meningococcal Initiative. The current situation of meningococcal disease in Latin America and updated Global Meningococcal Initiative (GMI) recommendations. *Vaccine*. 2015;33(48):6529-36.

Falta de vacina no serviço público: reflexo da crise econômica?

Carla Magda Allan Santos Domingues

Antecedentes

Desde 2014, o Programa Nacional de Imunizações (PNI) vem passando por problemas de abastecimento dos insumos ofertados no Calendário Nacional de Vacinação, bem como naqueles que estão disponíveis nos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIEs).

Para entender a atual crise de fornecimento é necessário voltar ao passado, quando foram iniciadas as ações de vacinação do país e a criação do PNI, para que se possa conhecer como é organizado o processo de produção e aquisição dos insumos para o Programa.

Breve registro sobre a organização da vacinação no Brasil

A primeira organização de um programa de vacinação sob a responsabilidade do Estado iniciou-se em 1904, no Rio de Janeiro, quando o presidente Rodrigues Alves, juntamente com o prefeito Pereira Passos e o médico Oswaldo Cruz, decidiram executar uma grande empreitada sanitária como forma de “modernizar” e higienizar a cidade. A situação ambiental local desencadeava constantes epidemias, entre elas, febre amarela, peste bubônica e varíola.

Erradicar a epidemia de febre amarela, vacinar a população contra a varíola e melhorar as condições de vida dos habitantes foram os passos iniciais. A população de baixa renda, vivendo em habitações precárias, era a principal vítima. O projeto consistia em retirar as pessoas das ruas, realizar ações para diminuir a presença de mosquitos, ratos e outros animais transmissores de doenças, além de obrigar a vacinação contra varíola, criando, inclusive, a Lei da Vacinação Obrigatória (outubro de 1904).

Essa ação, embora com propósito positivo, foi aplicada de forma autoritária e violenta, provocando gigantesca turbulência na cidade e entrando para a História como a “Revolta da Vacina”. Mesmo assim, o modelo empregado obteve resultados importantes no controle das doenças epidêmicas, melhorando a situação sanitária e de higiene no Rio de Janeiro, conseguindo erradicar a febre amarela e a varíola. A persistência de Oswaldo Cruz tornou a vacinação uma prática corriqueira no Brasil.

Em 1903, foi criado o Serviço de Profilaxia da febre amarela com a missão de erradicar a doença na área urbana do país. Em 1937, o Instituto Oswaldo Cruz começa a produzir a vacina, per-

mitindo, pela primeira vez, usar o produto em maior escala durante o surto epidêmico de febre amarela ocorrido em Varginha (MG) e, posteriormente, utilizar em outros estados brasileiros, com grande sucesso.

Os últimos casos de febre amarela urbana foram notificados em 1942, mas a varíola ainda era uma terrível realidade nos países com transmissão endêmica, pela falta de organização e utilização de vacinas de qualidade duvidosa. Não havia uma ação mundial efetiva, somente iniciativas pontuais e isoladas. Em 1958, a União Soviética apresenta à Organização Mundial da Saúde (OMS) proposta de campanha internacional para a eliminação da doença que ainda ocorria em 33 países. A região das Américas foi a pioneira, e o Brasil cria a Campanha de Erradicação da Varíola (CEV), realizando a fase de ataque entre 1967 e 1971, com vacinação sistemática de toda a população. Em 1971, no Rio de Janeiro, foi diagnosticado o último caso da doença no Brasil e nas Américas. Em 1973, o país recebe a certificação internacional de erradicação da varíola.

A CEV legou ao país notável experiência em imunização e vigilância epidemiológica, além de uma estrutura técnica e operacional vinculada a órgãos federais e estaduais largamente utilizada pelo Plano Nacional de Controle da Poliomielite e em experiências locais de vacinação simultânea contra o sarampo. Tudo isso influencia fortemente a institucionalização de um programa nacional, mas são decisivas as recomendações do Plano Decenal de Saúde para as Américas, aprovado na III Reunião de Ministros da Saúde (1972), enfatizando a necessidade da coordenação de esforços para controlar as doenças evitáveis por imunização na região. Também foi determinante a criação da Central de Medicamentos (CEME), em 1971, responsável pela

organização de um sistema de produção nacional e suprimento de medicamentos e vacinas.

A criação do PNI

A partir dessas bases, sanitaristas renomados foram convidados a estruturar um programa de abrangência nacional, que se conformou em 1973, integrando em uma mesma estrutura as práticas de vacinação dispersas e direcionadas com finalidades específicas, como a dos Programas de Controle da Febre Amarela e da Tuberculose e a vacinação contra o sarampo, por exemplo, que eram organizadas por algumas Unidades Federadas que tinham recursos para a aquisição dessa vacina para a própria população. A institucionalização ocorreu em 1975, no contexto da regulamentação do Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica (SNVE), em 1976.

Em 1977, foi publicado o primeiro calendário nacional de vacinação, com quatro vacinas obrigatórias no primeiro ano de vida (tuberculose, poliomielite, sarampo e tríplice bacteriana [difteria, tétano e coqueluche]) e foi aprovado o modelo de caderneta de vacinação para todo país. Esse ato passa a ser considerado um grande avanço, pois, dessa forma, se dá o início da sistematização e da universalização do processo de vacinação em todo o país, em um cenário epidemiológico no qual essas doenças eram endêmicas, ocasionando milhares de casos e óbitos (Tabela 1).

A primeira crise de abastecimento

Entre 1980 e 1990, o Programa angaria reconhecimento internacional, com destaque para a introdução da vacinação em massa contra poliomielite em um único dia, produzindo impacto ime-

Tabela 1. Cenário epidemiológico da década de 1980.

Doença	Nº de casos	Coef. incidência (100 mil hab.)
Poliomielite	11.545	12,4
Variola	1.771	1,9
Difteria	10.496	11,2
Coqueluche	81.014	87,0
Sarampo	109.125	117,3
Tuberculose	111.945	120,3

Fonte: PNI - 30 anos, Brasília, 2003.

diato: a drástica redução do número de casos. Outras medidas são definidas, como a extensão da vacinação a todos os municípios, a criação de mecanismos para assegurar o suprimento gratuito de imunobiológicos, a mobilização social, a implantação do controle de qualidade dos produtos e a articulação operacional entre vacinação e vigilância no plano de Erradicação da Poliomielite.

Atendendo às exigências de se estabelecer maior rigidez nas especificações e no controle de soros e vacinas, buscando a garantia da qualidade dos produtos ofertados pelo PNI, em 1981, é criado o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) e, em 1982, a Central Nacional de Armazenagem e Distribuição (Cenadi). Busca-se, também, a unificação dos dados com adoção de sistema de registro no Boletim Mensal de Imunizações, encaminhado pelas unidades federadas (UF).

Apesar desses avanços, a produção de vacinas no país caminhava a passos lentos. O setor privado considerava o mercado nacional limitado para geração de receitas, pelo baixo valor agregado desses produtos quando comparado a outros ramos do setor farmacêutico. A crise de suprimento em 1985, resultado do

fechamento da Sintex do Brasil, empresa de capital estrangeiro que atendia à demanda de soros e da vacina tríplice bacteriana, entre outros produtos, leva à instituição do Programa de Auto-Suficiência Nacional em Imunobiológicos (PASNI), estabelecendo uma coordenação entre os produtores nacionais, com investimentos para garantir a sustentabilidade do PNI e a melhora da qualidade da produção nacional, envolvendo o Instituto Butantan (SP), o Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos e o Instituto Vital Brazil (RJ), o Instituto de Tecnologia do Paraná e a Fundação Ezequiel Dias (MG).

Dessa forma, criam-se condições para a ampliação da produção de soros e vacinas no mercado brasileiro, visando a atender às demandas do PNI, permitindo assim a ampliação da oferta de vacinas para outros segmentos populacionais que não apenas as crianças com menos de 1 ano de idade.

Política de aquisição dos imunobiológicos e a crise de abastecimento dos imunobiológicos ofertados pelo PNI

Atualmente o Brasil é um dos países que oferece o maior número de vacinas, de forma gratuita, com calendário definido para todas as faixas etárias. No calendário da criança estão incluídas 14 vacinas, oito para adolescentes e adultos e cinco para idosos (Tabela 2). Ainda há um calendário diferenciado para a população indígena e para grupos com condições especiais, com vacinas sendo ofertadas nos CRIEs. No total, o PNI adquire 45 imunobiológicos (28 vacinas, 13 soros heterólogos, 4 imunoglobulinas). Anualmente são distribuídas em torno de 300 milhões de doses.

Tabela 2. Calendário Nacional de Vacinação – 2017.

Criança	<ol style="list-style-type: none"> 1. BCG – ID 2. Hepatite B (mantida dose ao nascer) 3. Penta (DTP/Hib/Hep B) 4. VIP (vacina inativada poliomielite) 5. VOP (vacina oral contra pólio)* 6. VORH (vacina oral de rotavírus humano) 7. Vacina pneumocócica 10 valente 8. Vacina febre amarela 9. Tríplice viral (sarampo, rubéola, caxumba) 10. DTP (tríplice bacteriana) 11. Vacina meningocócica conjugada tipo C 12. Influenza (campanha anual) 13. Tetraviral (sarampo, rubéola, caxumba, varicela) 14. Hepatite A
Adolescente e adulto	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hepatite B 2. dT (dupla tipo adulto) 3. Febre amarela 4. Tríplice viral 5. HPV 6. Vacina meningocócica conjugada tipo C 7. Influenza (grupos prioritários) 8. dTpa (gestantes)
Idoso	<ol style="list-style-type: none"> 1. Influenza (1 dose anual) 2. Pneumococo 23 (acamados, asilados...) 3. dT 4. Febre amarela com precaução 5. Hepatite B

Fonte: PNI/MS, 2017

A política de sustentabilidade do PNI está pautada no fortalecimento do complexo industrial da saúde, em que os principais insumos estratégicos são produzidos por laboratórios públicos, visando a garantir autossuficiência da produção nacional para a manutenção de altas coberturas vacinais em todos os municípios brasileiros, buscando evitar o desabastecimento de produtos e não ficando condicionado à lei de mercado. Dois principais mecanismos têm sido adotados para o estímulo da produção nacional: o estímulo ao desenvolvimento interno de produtos e a busca

de parcerias com os laboratórios privados, visando à realização de transferência de tecnologia para os laboratórios públicos. Essas ações têm permitido que os principais insumos estratégicos sejam produzidos por laboratórios públicos. Atualmente, 74% dos imunobiológicos ofertadas no PNI são produzidas no país (Tabela 3).

A política de transferência de tecnologia favorece e implementa a política de investimentos financeiros nos laboratórios públicos produtores de vacinas no país, fortalecendo o mercado interno de vacinas e o papel estratégico da produção nacional para, inclusive, diminuir os custos de importação de produtos, o que também favorece a balança comercial interna em médio prazo. Esse processo é complexo e envolve vários atores sociais de vários

Tabela 3. Laboratórios nacionais, segundo o tipo de produção.

Laboratório	Produtos
Bio-Manguinhos (Fiocruz-RJ)	Febre amarela, Hib, tríplice viral (sarampo, rubéola, caxumba), tetra viral (varicela, sarampo, rubéola, caxumba), poliomielite (VIP e VOP), vacina pneumocócica 10-valente, rotavírus
Fundação Ezequiel Dias (Funed-MG)	Meningocócica C conjugada, soros antiofídicos e antitóxicos
Fundação Ataulpho de Paiva (FAP-RJ)	BCG-ID
Instituto de Tecnologia do Paraná (Tecpar-PR)	Vacina antirrábica animal
Instituto Vital Brazil (IVB-RJ)	Soros antiofídicos, antirrábico e antitetânico
Instituto Butantan (SP)	Hepatite B, influenza, raiva em cultivo celular, dupla adulto, DTP, dTpa, hepatite A, HPV, soros antiofídicos, antitóxicos e antirrábicos
Centro de Produção e Pesquisa de Imunobiológicos do Paraná (CPPI-PR)	Soro antiloxoscélico

Fonte: PNI/MS, 2017

setores, além do Ministério da Saúde (MS), conforme as parcerias firmadas no país, Tabela 4.

Tabela 4. Parcerias estabelecidas entre laboratórios públicos e privados para transferência de tecnologia de produção de vacinas no país, segundo ano do acordo estabelecido.

Vacina	Laboratório público	Laboratório privado	Ano do acordo
Poliomielite oral	Bio Manguinhos	GSK	1984
Influenza	Butantan	Sanofi	1999
Hib	Bio Manguinhos	GSK	1998
Tríplice viral	Bio Manguinhos	GSK	2003
Rotavírus	Bio Manguinhos	GSK	2007
Pneumocócica 10-valente	Bio Manguinhos	GSK	2009
Meningocócica C	Funed	Novartis	2010
IPV	Bio Manguinhos	Sanofi	2011
Tetra viral	Bio Manguinhos	GSK	2012
HPV	Butantan	Merck	2014
DTpa	Butantan	GSK	2015
Hepatite A	Butantan	Merck	2015

Fonte: CGPNI/SVS/MS

Assim, as transferências de tecnologia têm contribuído para agregar valor e competência na produção de medicamentos e produtos para a saúde fornecidos ao MS, contribuindo para a modernização do parque industrial e para a redução da dependência do país frente às variações do mercado internacional.

Na impossibilidade de aquisição de imunobiológicos pelos produtores nacionais, busca-se a aquisição desses insumos pelo Fundo Rotatório da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS).

No ano de 2000, a pedido dos estados-membros, a OPAS criou o Fundo Rotatório Regional para Provisões Estratégicas de Saúde Pública (FR). Essa iniciativa teve o objetivo de facilitar as compras de medicamentos e insumos estratégicos, apoiando os países na melhora do acesso aos insumos e facilitando a compra a baixo custo das provisões prioritárias para a saúde pública.

Além disso, o FR busca qualitativamente um enfoque voltado para facilidades administrativas e processo de compras de medicamentos e insumos estratégicos de fornecedores pré-qualificados pela OPAS/OMS. Para que os laboratórios recebam essa pré-qualificação, eles têm que cumprir rigorosos procedimentos de controle de qualidade que devem respeitar as boas práticas de fabricação (BPF), dentro dos parâmetros estabelecidos pelas agências reguladoras.

O FR, portanto, utiliza a estratégia de consolidar todas as demandas de cada país participante, a fim de que as compras sejam efetuadas em grande quantidade e com menor preço, garantindo maior poder de negociação no mercado ao mesmo tempo efetuando compras individualizadas de acordo com a demanda para cada país.

Nessa direção, busca-se agregar valor aos países participantes em três importantes direções: (i) concentrando o apoio técnico aos países no planejamento das aquisições, distribuição e na previsão da demanda futura de produtos; (ii) garantindo o fornecimento de produtos de qualidade mediante aplicação de normas para aquisição de produtos farmacêuticos e de controle da qualidade; e (iii) facilitando a comunicação e a coordenação entre os provedores e os países participantes, a fim de melhorar a disponibilidade e a acessibilidade aos produtos.

Atualmente o PNI conta com 37 mil salas de vacinas em todo o país. Com o aumento do número das salas de vacinas, nos úl-

timos anos, com o objetivo de ampliar o acesso à vacinação, faz com que seja necessária a aquisição de maior quantitativo de vacinas, principalmente para aquelas multidoses, com curto prazo de validade após o frasco aberto. Ainda é necessário manter a aquisição dos imunobiológicos que são dispensados pelos CRIEs e a manutenção de estoques estratégicos para as doenças que possam desencadear surtos ou epidemias, como sarampo, rubéola, febre amarela e meningite.

Vale salientar que os recursos alocados às ações de imunização são assegurados no Plano Plurianual, que “Dispõe sobre as diretrizes para a elaboração e execução da Lei Orçamentária de cada ano e dá outras providências”, pelo qual todas as despesas com a aplicação de recursos públicos devem constar na prévia dotação orçamentária, visando a identificar o custo da vacina e a capacidade de produção dos laboratórios para atender à demanda do PNI.

Para a introdução de novas vacinas há necessidade de recursos adicionais, que devem ser previstos na Proposta Orçamentária enviada ao Congresso Nacional, além da necessidade de aporte de recurso nas esferas estaduais e municipais para garantir o pagamento de recursos humanos, a logística de armazenamento e distribuição do insumo e a aquisição de seringas e agulhas. Depois de aprovada essa ampliação do orçamento, anualmente há a garantia de alocação de recursos para o PNI, por meio da Lei nº 12.919 de 24 de dezembro de 2013, uma vez que as atividades de imunização passaram a ser classificadas como ação obrigatória, portanto, não se permite o contingenciamento desta ação.

Os recursos orçamentários executados no PNI/Brasil, demonstrados na Figura 1, apontam crescimento positivo e regular no período 1995 a 2017, passando de 94 milhões para 4,3 bilhões de reais, não somente pelo aumento de doses adquiridas em função

da introdução de novas vacinas ou ampliação da população-alvo a ser vacinada, mas também em função do alto valor agregado às novas vacinas introduzidas no PNI.

No entanto, apesar da garantia orçamentária e da estruturação do processo de aquisição, tem havido constante desabastecimento de diversos insumos ofertados pelo PNI. São identificados três problemas para que essa situação esteja perdurando nos últimos anos: (i) processo produtivo complexo; (ii) aumento da demanda nacional e internacional; e (iii) problemas operacionais. É nesse contexto que se estabelece a falta de insumos ofertados no PNI e não em decorrência de contingenciamento de recursos para a aquisição.

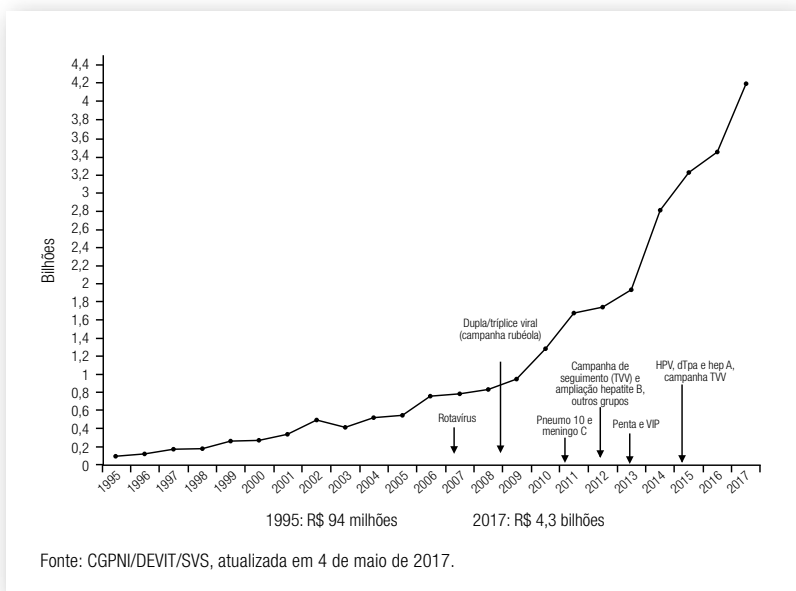


Figura 1. Investimento do Programa Nacional de Imunizações para a aquisição de imunobiológicos, Brasil, 1995 a 2017*.

*2017 sujeito a alterações. Perspectiva de investimento, considerando que ainda não finalizou a compra de imunobiológicos pelos fornecedores.

Processo de produção de uma vacina

As vacinas são desenvolvidas para estimular o sistema imunológico a reconhecer agentes agressores (agentes etiológicos) que podem provocar doenças, assim como para ensiná-lo a reagir quando há o contato com o agente agressor, produzindo anticorpos capazes de combatê-lo. Na preparação das vacinas são usados componentes do agente agressor, denominados antígenos vacinais, ou seja, pode ser usado o agente agressor na forma atenuada (enfraquecido) ou inativado (morto) ou na fração (subunidade) do agente que seja capaz de induzir uma resposta protetora à doença. Há duas fases principais na produção das vacinas: (i) a biológica e a (ii) farmacêutica.

A fase biológica envolve a preparação dos antígenos. Nessa fase, são produzidos os antígenos vacinais em quantidade suficiente para a formação dos lotes. Os processos de produção são normalmente baseados em culturas dos microrganismos (bactérias, leveduras ou vírus) desenvolvidos em substratos específicos. Posteriormente, essa massa antigênica passa por um processo de purificação e concentração que resultam nos ingredientes farmacêuticos ativos (IFA).

A fase farmacêutica consiste na obtenção do produto final para a utilização. Nessa fase, as vacinas são formuladas adicionando-se ao IFA outros componentes (veículos, substâncias estabilizadoras e, quando necessário, os adjuvantes) para obter uma formulação final.

Adjuvantes imunológicos são substâncias capazes de aumentar a resposta imune específica e auxiliar o antígeno a desencadear resposta imune precoce, elevada e duradoura. Formulações de vacinas com potentes adjuvantes melhoraram o desempenho de antígenos purificados. Os adjuvantes também permitem a otimização do antígeno produzido, possibilitando que sejam produzidas mais doses de vacinas com a mesma massa antigênica.

Nessa fase, o denominado produto a granel apresenta as características ideais em relação à quantidade de antígenos, ao número de doses da apresentação (multidose ou monodose) e segue para o processo de envase, em alguns casos liofilização, e finalmente a rotulagem e a embalagem, com vista à posterior administração.

Dependendo da vacina em questão, são necessários 6 a 22 meses para produzir um único lote. Os ciclos de produção são muito mais longos do que os dos outros medicamentos.

Visando a diminuir o número de vacinas que possam ser administradas concomitantemente, foram desenvolvidas as combinadas, ou seja, vacinas que combinam diferentes antígenos em uma mesma formulação (aplicação), com o objetivo de proteger contra várias doenças ao mesmo tempo. No entanto, essa combinação de antígenos torna o processo de produção ainda mais complexo. As vacinas combinadas, fruto de muitos anos de pesquisa e desenvolvimento, representam um avanço tecnológico. Porém, não se trata de uma simples mistura das várias vacinas existentes. São realizados testes com diferentes composições para estudar a estabilidade e a compatibilidade e interferência *in vitro* e *in vivo* dos componentes e dos adjuvantes, de modo a obter a formulação final que mantenha as mesmas eficácia e segurança das vacinas que são produzidas na formulação monovalente (individual) (Gráfico 1).

Outro fato que faz com que os ciclos de produção das vacinas sejam muito mais longos do que da indústria farmacêutica tradicional é explicado pela necessidade de rigoroso controle de qualidade dos produtos biológicos, em que cerca de 70% do tempo total de fabricação é ocupado por essa vigilância, sendo necessários mais de 50 testes de controle durante todo o processo de produção de um único lote de vacina. Em média, são necessários 14 dias para realizar o controle de esterilidade e qualquer alteração detectada

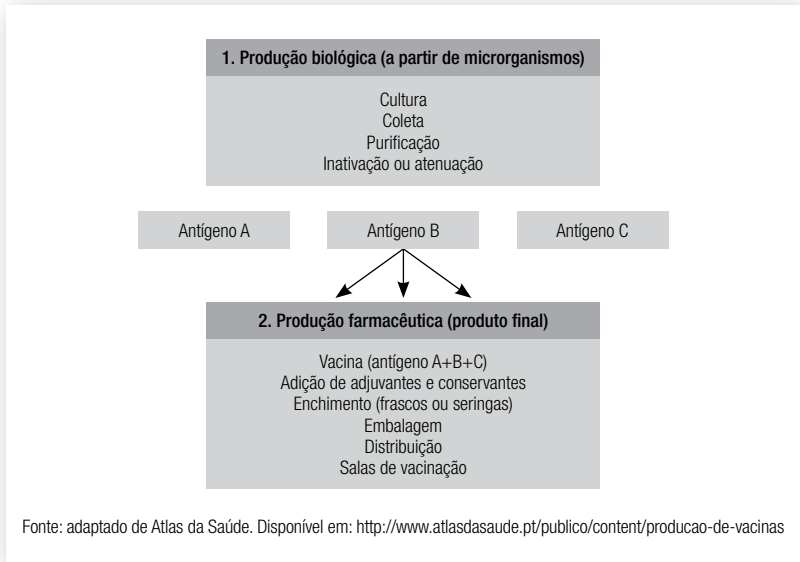


Gráfico 1. Processo produtivo das vacinas.

durante um teste de controle exige a realização de mais análises, prolongando ainda mais a duração do ciclo de produção e, conseqüentemente, um potencial atraso no fornecimento do produto.

A vacina *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) é um bom exemplo, para a qual é utilizada a tecnologia de conjugação, em que o antígeno vacinal é conjugado a uma proteína carreadora. São necessários 21 controles de qualidade ao longo do processo de fabricação. O tempo total dispensado no processo de fabricação de um lote está em torno de 20 dias, sendo necessários cerca de 190 dias para a realização dos controles de qualidade (Figura 2).

Assim, o processo de produção de vacinas engloba vários aspectos fundamentais e intrínsecos: rigorosos procedimentos de controle de qualidade que devem respeitar as BPF determinadas

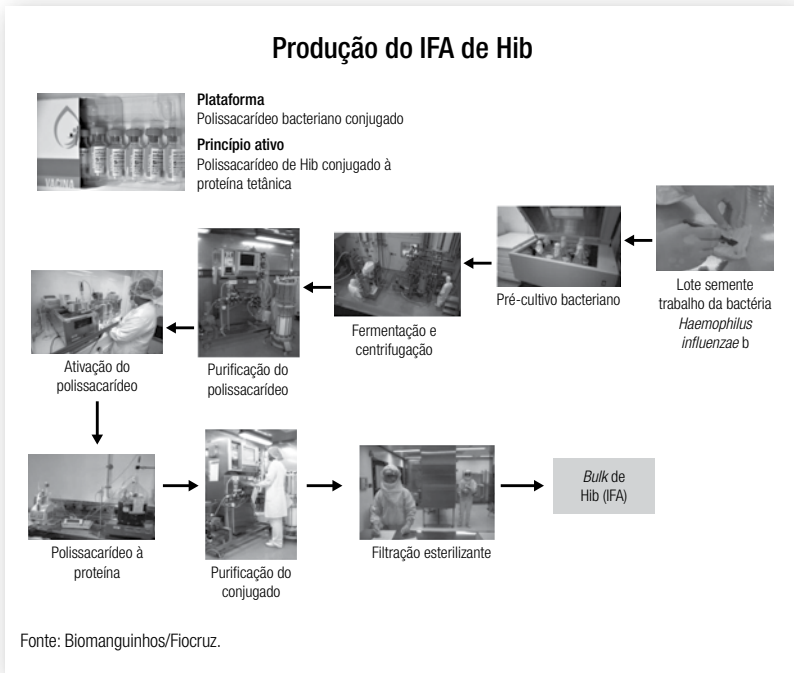


Figura 2. Processo produtivo da vacina Hib.

pelas Agências Regulatórias, no Brasil representada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

Qualquer alteração detectada durante alguma etapa do processo produtivo (desvio de processo) exige a realização de mais análises, prolongando a duração do ciclo de produção e, conseqüentemente, um potencial atraso no fornecimento do produto. Portanto, se houver desvio crítico (desvio que coloque em risco a qualidade do produto) no processo desta cadeia produtiva, esse lote é desprezado, demonstrando a grande preocupação em disponibilizar um produto que mantenha eficácia e segurança. Caso esse fato ocorra, pode haver atraso nos cronogramas de

entrega, vindo a afetar a distribuição dos insumos, uma vez que o número de lotes adquiridos no Brasil é muito elevado. Como muitos produtos têm curto prazo de validade, não é possível fazer grandes estoques estratégicos para evitar o desabastecimento.

A partir dos anos 1970, as evoluções nos campos da biologia molecular e da engenharia genética abriram as portas para novas tecnologias de produção de vacinas, as recombinantes. Nesse tipo, o antígeno pode ser produzido por meio da tecnologia do DNA recombinante, usando outros microrganismos (por exemplo, as leveduras para produzir os antígenos das vacinas contra a hepatite B e HPV).

Aumento da demanda internacional e a capacidade de produção das vacinas

Para que ocorra a inovação tecnológica e a produção de imunobiológicos e, conseqüentemente, o desenvolvimento de novas vacinas, é fundamental que as normas de BPF, de laboratório (BPL) e clínicas (BPC) sejam seguidas. Nos anos mais recentes, as agências reguladoras da área de saúde, de forma contínua e permanente, têm aumentado as exigências, os requerimentos e as normas, tornando as atividades de desenvolvimento tecnológico e produção muito complexas.

Nas últimas décadas, os pequenos laboratórios de produção de vacinas foram desaparecendo em todo o mundo, por não conseguirem adequar o parque fabril às novas exigências reguladoras do país onde estavam localizadas, mas também àquelas exigidas pela OMS. Isso demonstra a necessidade de garantir altos investimentos que são requeridos para manutenção, modernização de novas instalações, bem como para a manutenção do processo produtivo.

Ao mesmo tempo, tem-se verificado grande mobilização internacional pelo desenvolvimento de novos imunobiológicos. Isso permitiu que em um curto prazo houvesse rápida introdução de novas vacinas nos programas nacionais de vacinação em todo o mundo, em especial nos países das Américas.

Com o objetivo de aumentar o acesso às vacinas para crianças que vivem em países subdesenvolvidos, foi criada, em 2000, uma organização internacional – Aliança Global para Vacinas e Imunização (GAVI), instituição que reúne setores públicos e privados. Com a política estabelecida pelo GAVI, foi possível alavancar não apenas recursos financeiros, mas também conhecimentos especializados, para ajudar a tornar as vacinas mais acessíveis, mais disponíveis e a provisão mais sustentável, trabalhando para um ponto em que os países em desenvolvimento pudessem pagar por elas, para manter a sustentabilidade dos programas de vacinação, não contando apenas com as doações.

Mas, apesar desses avanços, os laboratórios produtores de vacinas não têm sido capazes de aumentar a produção, em virtude da complexidade que é o processo produtivo dos imunobiológicos, como foi descrito, visando a acompanhar a crescente demanda do mercado internacional, mesmo com o apoio do GAVI e da política de implantação de vacinas nos demais países que tem recursos próprios para garantir a aquisição.

Problemas operacionais para manter a produção nacional

A partir do ano 2014, os laboratórios públicos brasileiros, visando a garantir ainda mais a qualidade dos produtos utilizados na rede do Sistema Único de Saúde, têm adequado o par-

que fabril às BPF, de acordo com as normativas estabelecidas pela Anvisa.

Apesar dos avanços obtidos no cumprimento das atuais exigências de regulação e qualidade, o setor produtivo, em especial aqueles produtores dos soros, ainda não tem sido capaz de atender à toda demanda do país, o que tem exigido a reorganização do processo de distribuição e do uso dos imunobiológicos.

Mensalmente, o PNI distribui os insumos para as Unidades Federadas e compete a estas realizar a distribuição desses produtos aos municípios, de acordo com as necessidades locais. Nesse sentido, tem-se buscado a melhora da gestão dos imunobiológicos nas unidades de saúde, com o adequado registro no sistema de informação do PNI do número dos insumos recebidos nas unidades de saúde e a efetiva utilização, visando a ampliar a distribuição e ao mesmo tempo evitar o desperdício, para garantir o acesso à população em momento oportuno.

A perda técnica é considerada justificável, pois ocorre devido à abertura de um frasco multidoses que tem curto prazo de uso da vacina e por não haver pessoas suficientes a serem vacinadas durante o período de utilização (o uso das vacinas de vírus vivo atenuado é de seis horas após o frasco aberto). Já para a perda física são consideradas quebras de frasco, erros de manipulação, problemas com a rede de frio e prazos de validade vencidos.

Até a década de 1980, as coberturas vacinais variavam em torno de 60% para quase todas as vacinas ofertadas pelo PNI. Para elevar esses índices, conseqüentemente aumentando o acesso à vacina em todos os municípios do país, o PNI estimulou a abertura de salas de vacinas e estabeleceu diretriz no sentido de que toda e qualquer pessoa que procure um posto de saúde em busca de vacina definida no Calendário Nacional de Vacinação

seja atendida, não sendo recomendado o agendamento para minimizar as perdas vacinais por frasco aberto, tendo em vista que muitas das vacinas têm a apresentação multidose.

No entanto, no Brasil, há cerca de 2 mil municípios que têm em torno de 100 nascimentos por ano. Considerado o número de semanas, haveria a média de nascimento semanal de duas crianças, ou seja, a cada frasco de 10 doses aberto, a perda semanal de nove doses, o que dá uma taxa de perda de 90%.

Para que se possa minimizar o desperdício é necessária a definição de um parâmetro local, com a finalidade de mensurar as perdas ocorridas em determinada localidade, visando à organização de um padrão de solicitação de insumos. Portanto, esse índice variará de acordo com o número de habitantes atendidos em determinada sala de vacina e ainda com características geográficas e populacionais de cada localidade e a concentração de salas de vacina disponíveis.

Como estratégia para reduzir o impacto da diminuição da produção dos imunobiológicos, principalmente em relação aos soros, o MS tem acompanhado rotineiramente os cronogramas de entregas, bem como vem atualizando protocolos clínicos de atendimentos de acidentados por animais peçonhentos e solicitando aos estados a alocação desses imunobiológicos de forma estratégica em áreas de maior risco.

A definição das unidades de saúde que podem disponibilizar os soros antivenenos e a quantidade de ampolas enviadas a cada uma delas é prerrogativa dos estados. A recomendação do MS é de que esses soros estejam disponíveis em municípios estratégicos, onde haja maiores riscos de acidentes. Diante disso, reforça-se a necessidade do cumprimento adequado dos protocolos de prescrição e a ampla divulgação do uso racional dos antivenenos.

Para evitar desabastecimentos, é importante manter a rede de assistência devidamente preparada para possíveis situações emergenciais de transferências de pacientes e/ou remanejamento desses imunobiológicos de forma oportuna. Como pode ser observado no Gráfico 2, o desenvolvimento dessas ações tem sido eficiente e, apesar de a distribuição continuar a ser realizada de forma criteriosa, a média de utilização dos soros tem se mantido estável ao longo dos anos, demonstrando, desta forma, que o adequado monitoramento da distribuição e do uso desses insumos é fundamental para garantir a sustentabilidade do fornecimento dos produtos na rede pública.

Portanto, como a produção dos imunobiológicos não tem atendido à demanda do PNI, faz-se necessário melhor gerenciamento

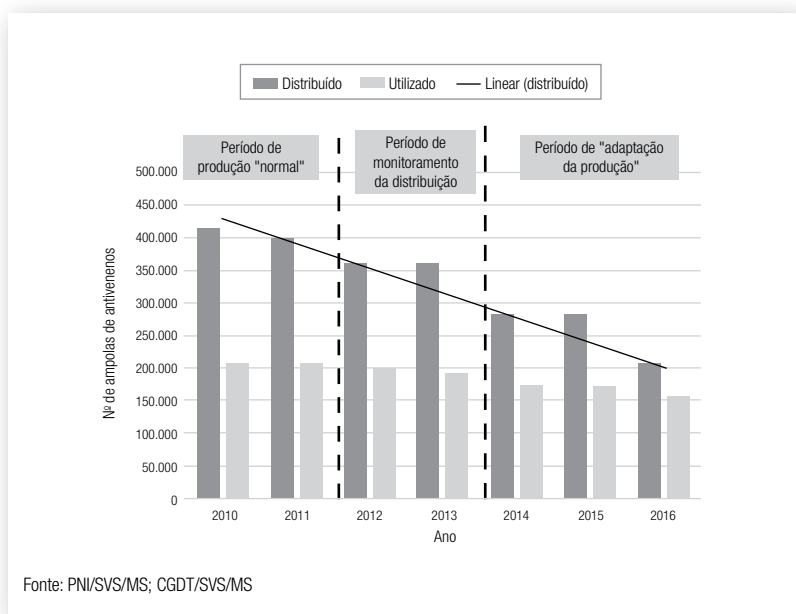


Gráfico 2. Brasil – distribuição *versus* utilização – 2010-2016

dos insumos, com o estabelecimento de parâmetros para medir qual é a perda aceitável para cada imunobiológico, que considere todas as características e especificações técnicas de cada produto, o porte populacional de cada município, bem como as especificidades de cada região (acesso aos serviços, questões geográfica, entre outras) de maneira a uniformizar os critérios de planejamento de necessidades locais e possibilitar a eficaz supervisão do armazenamento, da distribuição e da utilização das vacinas.

Operacionalização das ações de vacinação

Para a inclusão de uma nova vacina no Calendário Nacional de Vacinação ou ampliação da população-alvo a ser vacinada, deve-se considerar a capacidade de armazenamento do insumo nas redes de frio das três esferas de governo (federal, estadual e municipal).

Os imunobiológicos são produtos termolábeis, ou seja, podem se alterar ou se transformar quando expostos a variações da temperatura, razão pela qual é indispensável mantê-los em condições capazes de preservar as características de produção até o momento da aplicação na população-alvo, de modo a garantir a proteção preconizada. Para tanto, é fundamental haver uma rede de frio estruturada desde o laboratório produtor até a sala de vacinação, com responsabilidades definidas por recebimento, guarda e distribuição dos imunobiológicos.

O PNI mantém a Cenadi, receptora de todos os produtos adquiridos pelo Programa nos mercados nacional e internacional, distribuindo-os às unidades federadas, onde são armazenados em centrais estaduais, para redistribuição a centrais regionais e/ou municipais e, daí, para a rede de serviços/salas de vacinação. Portanto, o controle de qualidade deve acontecer até a sala de vacina, com o armazenamento

adequado para se evitar a ocorrência das perdas físicas, consequentemente o desperdício dos imunobiológicos, fundamentalmente em momentos em que haja desabastecimentos de alguns produtos.

Neste sentido, é necessário que seja realizado o correto monitoramento da movimentação dos imunobiológicos, desde a Cenedi até a aplicação no indivíduo, visando a garantir o adequado suprimento das salas de vacina e identificação do percentual de perdas técnicas aceitável para cada vacina e, desta forma, subsidiar as aquisições do PNI.

Para isso, o PNI tem investido na implantação do Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações (SI-PNI), com a finalidade de agregar em um único sistema todas as ações:

- Registro do vacinado: permite a identificação nominal do vacinado por local de residência e não apenas pelo local em que foi realizada a vacinação, sendo possível registrar todas as doses recebidas, as respectivas datas, o aprazamento de próximas doses, entre outras informações importantes sobre o indivíduo vacinado. Atende o registro das vacinas realizadas nas ações de rotina e campanha incluídas no Calendário Nacional de Vacinação e também aquelas que são utilizadas nos CRIEs .
- Movimento de imunobiológico: permite avaliar o uso e as perdas dos imunobiológicos.
- Eventos adversos: permite monitorar e investigar os eventos indesejáveis ocorridos pós-vacinação (segurança dos imunobiológicos).

Atualmente 65% das salas de vacina do país estão utilizando o sistema. Nesse sentido, é fundamental que 100% passem a registrar os dados de imunizações no SI-PNI, em curto prazo.

Considerações finais

Nesse cenário, ainda existem grandes desafios a serem enfrentados de forma mais efetiva para garantir o adequado abastecimento dos produtos ofertados pelo PNI.

Em anos recentes, o governo federal está voltando as preocupações para a inovação tecnológica. Ainda assim, o investimento nesse setor é muito pequeno quando comparado com o realizado em países desenvolvidos. Esse fato, aliado aos enormes investimentos realizados pelas multinacionais, resulta na perspectiva de manutenção da dependência tecnológica do país. É necessário rever a política dessa área, reforçando as instituições públicas com instalações, equipamentos e recursos humanos especializados, para que se possam priorizar as vacinas em desenvolvimento, com foco na importância para a saúde pública e aquelas em que foram firmados os acordos de transferência de tecnologia, para que esse conhecimento tecnológico seja internalizado em curto prazo garantindo, assim, a autossuficiência nacional.

O aumento da complexidade reguladora, as iniciativas de harmonização e a padronização de normas e requerimentos no âmbito internacional, muitas vezes, extrapolam aspectos reguladores das legislações existentes nos países emergentes, especialmente na área de estudos clínicos e propriedade intelectual. A necessidade dos laboratórios produtores em atender às novas normas e exigências os obriga a rever o planejamento institucional para adequação e busca de conformidade. Também é necessário estabelecer um diálogo com as autoridades reguladoras, buscando uma estratégia que atenda a ambos, incluindo a discussão sobre custo-benefício para a implantação dessas normas em curto prazo e a manutenção da produção de produtos estratégicos.

O aumento da complexidade na condução de estudos clínicos pode resultar em maior dificuldade ou mesmo inviabilizar a inovação tecnológica de novas vacinas. Também nessa área é necessário abrir um diálogo entre todas as instâncias envolvidas. Considerando o elevado investimento realizado pelas grandes multinacionais em inovação tecnológica, ainda por muitos anos os laboratórios públicos produtores dos países em desenvolvimento, como o Brasil, continuarão, com raras exceções, dependentes dos grandes laboratórios para incorporar tecnologias de produção de novas vacinas.

O aumento de investimentos em inovação tecnológica permite uma perspectiva muito otimista em relação à descoberta de novas vacinas importantes em saúde pública; entretanto, o alto custo dessas vacinas limitará o acesso para as populações. Somente com um elevado investimento no complexo industrial da saúde fomentando a capacidade produtiva dos laboratórios nacionais poderá haver equilíbrio entre a demanda e a oferta, impactando na diminuição de preços a valores compatíveis com os orçamentos dos países em desenvolvimento.

O fortalecimento da rede de frio mantém-se como desafio para o Programa. A partir de 2012, com o repasse de recursos do nível federal, as áreas físicas nas instâncias estaduais e regionais vêm sendo ampliadas, de forma a manter a qualidade e a segurança dos produtos, cujo volume se expande em razão da rápida incorporação de novas vacinas. No entanto, é necessário que essa qualificação também aconteça em nível local, garantindo que as salas de vacinas tenham condições adequadas para armazenar os imunobiológicos ofertados pelo PNI. Nesse sentido, a melhora da gestão dos insumos distribuídos nas três esferas do Sistema Único de Saúde é urgente, visando a minimizar a ocorrência de

perdas e evitar o desperdício, fundamentalmente em momentos de crise de abastecimento.

No tocante à informação, faz-se necessário que o SI-PNI esteja implantado em todas as salas de vacinação, possibilitando o acompanhamento da situação de cada vacinado, com registro nominal e procedência, contribuindo, assim, para o conhecimento da mobilidade da população (migração entre municípios, estados e países) e da evasão do usuário. Essa etapa é fundamental para acompanhar a situação do indivíduo vacinado, identificar os bolsões de suscetíveis de doenças imunopreveníveis e o adequado monitoramento das coberturas vacinais. A correta movimentação dos imunobiológicos, visando a garantir o adequado suprimento das salas de vacina, pode ser definido pelo percentual de perdas técnicas aceitável para cada vacina e, desta forma, poder subsidiar as aquisições do MS.

Nesse contexto, é de extrema relevância qualificar o monitoramento dos eventos adversos, visando à avaliação da segurança e da eficácia das vacinas, em um momento em que os grupos antivacinas começam a surgir no país e divulgam informações sem nenhuma evidência científica de que as vacinas colocam a população em risco, em vez de ser um importante mecanismo de prevenção e proteção da saúde, consequentemente diminuindo a adesão da população à vacinação, o que poderá implicar no aumento de perdas físicas de vacinas.

É importante reconhecer, por fim, que ao longo desses 44 anos, o PNI tornou-se uma efetiva política brasileira de imunizações. O futuro do PNI, portanto, deve ter como foco a qualidade, pautada na vigilância das coberturas, no monitoramento da homogeneidade e na melhora dos processos de gestão, como instrumentos potentes para garantir o objetivo final e definitivo que é

contribuir efetivamente para o controle de doenças, provocando e mantendo mudanças profundas no cenário epidemiológico e servindo como experiência modelar para muitas regiões do planeta. Para isso, a manutenção da sustentabilidade do fornecimento dos produtos deve ser o eixo condutor dessa política de sucesso.

Referências bibliográficas

1. Brasil. Programa Nacional de Imunizações 30 anos. (Série C. Projetos e Programas e Relatórios). Brasília: Ministério da Saúde; 2003.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Programa Nacional de Imunizações (PNI): 40 anos / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Brasília: Ministério da Saúde; 2013.
3. Brasil. Presidência da República. Lei nº 12.919, de 24 de dezembro de 2013. Dispõe sobre as diretrizes para a elaboração e execução da Lei Orçamentária de 2014 e dá outras providências. Disponível em: <http://www2.camara.leg.br/legin/fed/lei/2013/lei-12919-24-dezembro-2013-777788-norma-pl.html>.
4. Domingues, CMAS, Woycicki JR, Rezende KSm Henriques CMP. Programa Nacional de Imunização: a política de introdução de novas vacinas. Rev Eletr Gestão Saúde. Disponível em: <http://periodicos.unb.br/index.php/rgs/article/view/22110> [Acesso em: 4 out. 2017].
5. Ferreira KV, et al. Histórico da febre amarela no Brasil e a importância da vacinação anti-amarela. Arq Bras Ciências Saúde. 2011;36(1):40-7.
6. Fenner F, et al. Smallpox and its eradication. Geneva. World Health Organization. 1988.
7. Garret L. The coming plague: newly emerging diseases in a world out of balance. New York: Farrar, Straus & Giroux. 1995.
8. Gazeta AAB. Uma contribuição à história do combate à varíola no Brasil: do controle à erradicação [Tese]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz. Casa de Oswaldo Cruz; 2006.

9. Gadelha C, Azevedo N. Inovação em vacinas no Brasil: experiência recente e constrangimentos estruturais. *História, Ciências, Saúde-Manguinhos*. Disponível em <http://www.scielo.br/pdf/hcsm/v10s2/a12v10s2.pdf> [acessado em: 20 set. 2017].
10. Gadelha CAG. *Biotecnologia em saúde: um estudo da mudança tecnológica na indústria farmacêutica e das perspectivas de seu desenvolvimento no Brasil*. 1990. [Dissertação] Campinas: Instituto de Economia da Unicamp, 1990.
11. Horst MMLL, Soler O. Fundo estratégico da Organização Pan-Americana da Saúde: mecanismo facilitador para melhorar o acesso aos medicamentos. *Rev Panam Salud Publica*. 2010;27(1):43-8.
12. Homma A, Martins RM, Leal MLF, Freire MS, Couto AR. Atualização em vacinas, imunizações e inovação tecnológica. *Ciênc. saúde coletiva*. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232011000200008&lng=en&nrm=iso [acessado em: 4 out. 2017].
13. Schatzmayr HG. A varíola, uma antiga inimiga. Disponível em <http://www.scielo.br/pdf/csp/v17n6/6979.pdf> [Acessado em: 20 set. 2017].
14. Schatzmayr HG, Filippis AMB, Friedrich F. Erradicação da poliomielite no Brasil: a contribuição da Fundação Oswaldo Cruz. *História, Ciências Saúde-Manguinhos*. Disponível em <http://www.scielo.br/pdf/hcsm/v9n1/a02v9n1.pdf> [Acessado em: 29 set. 2017].
15. Risi JB Jr. A produção de vacinas é estratégica para o Brasil. *História, Ciências, Saúde-Manguinhos*. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/hcsm/v10s2/a15v10s2.pdf> [Acessado em: 15 set. 2017].
16. Temporão JG. Programa Nacional de Imunizações (PNI): origens e desenvolvimento. *História, Ciências, Saúde-Manguinhos*. Disponível em <http://www.scielo.br/pdf/hcsm/v10s2/a08v10s2.pdf> [Acessado em: 30 set. 2019].

Aplicação de vacina por via intramuscular: é necessário aspirar?

Evelin Placido dos Santos
Mayra Martho Moura Oliveira
Mirian Martho Moura

“Por décadas a aspiração foi incluída e eliminada da prática de enfermagem baseado em relatos de casos, presunção e escolhas arbitrárias.”

(Tradução livre de Crawford *et al.*, 2012)

Preocupação e ansiedade sobre as injeções são reais e comuns para todas as idades. O medo de injeções e dor de agulha são frequentemente citados como razões pelas quais crianças e adultos, incluindo profissionais da saúde, recusam vacinas. As imunizações são a fonte mais comum de dor iatrogênica e são administradas repetidamente às crianças durante a infância e a adolescência. Se não cuidada, essa dor pode ter efeitos em longo prazo, tais como ansiedade pré-processual e medo de agulhas, afastando os

indivíduos dos serviços de saúde durante a vida. Estima-se que até 25% dos adultos tenham medo de agulhas, com a maioria dos medos se desenvolvendo na infância. Diminuir a dor associada às imunizações durante a infância pode ajudar a evitar esta angústia e futuros comportamentos prejudiciais à prevenção em saúde¹.

A dor é um fenômeno subjetivo influenciado por múltiplos fatores, incluindo idade do indivíduo, nível de ansiedade, fatores culturais e experiências anteriores de contato com serviços de saúde, entre outros. Embora a dor das imunizações seja até certo ponto inevitável, há algumas atitudes que os pais e os profissionais de saúde podem tomar para ajudar crianças, adolescentes e adultos que precisam de vacinas, como estratégias baseadas em evidências para aliviar a dor associada ao processo de injeção, tais como a amamentação durante a vacinação, uso de soluções de glicose, ordem de aplicação das injeções, estimulação tátil, distração, anestésicos tópicos e a técnica de injeção que envolve a não aspiração antes de injetar a vacina².

Aspiração antes da injeção e injeção lenta são práticas que não foram avaliadas cientificamente. A aspiração foi originalmente recomendada por razões de segurança, e injetar a medicação lentamente foi pensado como forma de diminuir a dor de distensão súbita do tecido muscular. Embora a aspiração seja defendida por alguns especialistas e a maioria dos profissionais é ensinada a aspirar antes da injeção, não há evidências de que este procedimento seja necessário³. Além disso, as veias e artérias ao alcance de uma agulha nas áreas anatômicas atualmente recomendadas para vacinação são muito finas para permitir uma infusão intravenosa de vacina acidental sem romper o vaso¹⁻⁷.

O documento de Recomendações Gerais sobre Imunização do Comitê Acessos de Práticas em Imunizações dos Estados Unidos

(Acip) estabelece que a aspiração não é necessária antes da administração de uma vacina. Não há relatos de lesões relacionadas à falta de aspiração.

A aspiração é definida como a tração do êmbolo de uma seringa (por 5 a 10 segundos) antes de injetar o medicamento. Destina-se a assegurar que a ponta da agulha esteja no local desejado e não acidentalmente inserida em um vaso sanguíneo³.

Durante o levantamento bibliográfico realizado para este artigo, identificou-se pouca literatura sobre o tema, fato este confirmado nos poucos estudos encontrados. Três desses artigos tratam de revisões, reforçando a escassez da produção científica sobre o tema. As recomendações atuais têm sido baseadas quase exclusivamente na opinião de especialistas^{1,5,7}.

Embora alguns especialistas defendam o uso de aspiração há muitos anos, não existem evidências científicas que apoiem a necessidade. Apesar da falta de dados para apoiar a aspiração, 75% dos pediatras e enfermeiros continuam a fazê-lo¹.

Estudos que avaliaram a técnica de aspiração evidenciam que os profissionais a realizam de forma inadequada, não seguindo as recomendações corretas do tempo de aspiração (5 a 10 segundos), não cumprindo assim o objetivo de segurança para qual foi projetada^{1,7}.

Entre os poucos estudos encontrados, o de maior nível de evidência, foi um ensaio clínico randomizado, realizado em 2007, no Canadá, que comparou a resposta à dor de bebês com injeção lenta com aspiração e retirada lenta com outro grupo usando injeção rápida, sem aspiração e retirada rápida. Com base em escalas de dor comportamental e visual, o grupo que recebeu a vacina rapidamente sem aspiração experimentou menos dor. Não foram relatados efeitos adversos com qualquer das técnicas de injeção⁶.

Considerações finais

A aspiração tem sido utilizada rotineiramente há décadas na aplicação de vacinas injetáveis, sendo também orientada nas escolas de formação médica e de enfermagem, apesar de fracas evidências a seu favor.

Países como Austrália, Canadá, Inglaterra e outros da União Europeia não recomendam mais a aspiração de rotina. Além disso, são cada vez mais comuns seringas que, com dispositivo de segurança, não permitem a aspiração.

A não aspiração tem sido amplamente recomendada por diversos órgãos internacionais como técnica importante no manejo da dor. Além da não aspiração, outras estratégias, baseadas em evidências para aliviar a dor, vem sendo utilizadas, tais como a amamentação durante a vacinação, o uso de soluções de sacarose antes da injeção, a ordem de aplicação das injeções (administrar a vacina mais dolorida por último), a estimulação tátil (esfregar perto do local da injeção antes e durante a injeção), a distração e o uso de anestésico tópico.

Por conta da dor ser um dos maiores fatores associados a recusa vacinal, é importante lançar mão das diversas estratégias disponíveis para minimizar esse problema.

Referências bibliográficas

1. Ipp M, Taddio A, Sam J, Gladbach M, Parkin PC. Vaccine-related pain: randomised controlled trial of two injection techniques. *Arch Dis Child*. 2007;92(12):1105-8.
2. National Center for Immunization and Respiratory Diseases. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) General recommendations

- on immunization – recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2011;60(2):1-64.
3. Sepah Y, Samad L, Altaf A, Halim MS, Rajagopalan N, Javed Khan A. Aspiration in injections: should we continue or abandon the practice?. Version 3. F1000Res. 2014 [revised 2017 Jan 1];3:157.
 4. World Health Organization. Immunization in practice: a guide for health workers. WHO; 2004.
 5. Taddio A, Ilersich AL, Ipp M, Kikuta A, Shah V; HELPinKIDS Team. Physical interventions and injection techniques for reducing injection pain during routine childhood immunizations: systematic review of randomized controlled trials and quasirandomized controlled trials. *Clin Ther.* 2009;31(Suppl 2):S48-76.
 6. Ipp M, Sam J, Parkin PC. Needle aspiration and intramuscular immunization. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006;160(4):451.
 7. Crawford CL, Johnson JA. To aspirate or not: An integrative review of the evidence. *Nursing.* 2012;42(3):20-5.

Uso da vacina raiva por via intradérmica: alternativa eficiente?

Jacy Andrade

A raiva ainda é um importante problema de saúde pública, sobretudo em regiões rurais da África e da Ásia. Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) mostram que cerca de 40% dos esquemas de vacinação pós-exposição acontecem na idade entre 5 e 14 anos, faixa etária em que a doença é mais comum. Mais de 15 milhões de pessoas recebem profilaxia para raiva por ano na região da China e da Índia.

Os achados clínicos neurológicos na raiva são graves, mas os neuropatológicos são discretos. A disfunção neuronal leva à morte. As partículas virais extracelulares concentradas na área anatômica em que ocorreu o acidente rapidamente infectam as células locais ou ficam na bainha de mielina. Os anticorpos neutralizantes precisam se ligar ao vírus expresso na superfície celular para lisar as células

infectadas. Por essa razão, a vacina precisa ser utilizada o mais precocemente possível, quando indicada, para que haja a neutralização viral no local em que ocorreu a inoculação do vírus.

A aplicação de vacinas, quer seja na situação específica da prevenção da raiva, quer seja na rotina dos calendários de imunizações, com número cada vez maior de imunobiológicos disponíveis, impacta diretamente na cadeia de frio, que deve ter qualidade para armazenamento e conservação estável dos produtos.

Segundo a OMS e a Aliança Global de Vacinas (GAVI), há necessidade, em nível mundial, de se aumentar a cadeia de frio até 2020 em quatro vezes a atual, na perspectiva de comportar as vacinas oferecidas hoje na rotina e as novas vacinas que estão para chegar.

Ao longo dos anos, investimentos em novas embalagens e novas formas de utilização das vacinas têm sido desenvolvidos com objetivo de reduzir a cadeia de frio, poupar doses, aumentar a termoestabilidade e alcançar aplicação livre de agulhas. Todas essas variáveis contribuem para a maior acessibilidade às vacinas em países de baixa e média rendas, além de serem importantes em situações de pandemia.

Vacinação através da pele (vacinação cutânea) tem sido utilizada com sucesso desde a época de Jenner. A pele tem riqueza de células imunocompetentes que funcionam como células apresentadoras de antígenos, essenciais no processamento das informações para o desenvolvimento da resposta imune adaptativa. A literatura tem documentado que a resposta imune a vacinas aplicadas através da derme é igual ou superior à resposta imune de vacinas aplicadas por via intramuscular, mesmo com doses inferiores às habitualmente utilizadas. Existe uma variedade de tecnologias para administração de vacinação cutânea, em contraste com a vacinação convencional.

Em relação à vacina raiva aplicada por via intradérmica, já é bem conhecido que esta via é segura e imunogênica, tendo sido avaliada com diferentes tipos de vacina para raiva. Em indivíduos hígidos vacinados por via intradérmica com vacina raiva de cultura de células e de ovos embrionados licenciadas pela OMS, há produção de anticorpos direcionados à proteína G, com título mínimo de 0,5 IU/mL, medido por inibição rápida de fluorescência RFFIT ou teste de anticorpo neutralizante por imunofluorescência.

Na situação de pré-exposição, a via intradérmica tem sido preferida em função de ser segura, eficaz e econômica. Essa via é recomendada pelo Ministério da Saúde, por meio das Normas Técnicas de Profilaxia da Raiva Humana, sendo o esquema preconizado 0, 7 e 28 dias. Algumas vantagens, se houver disponibilidade de profissional de saúde capacitado, da aplicação por via intradérmica nessa situação:

- População-alvo definida.
- Vacinação eletiva – pode ser agendada previamente em grupos.
- Menor volume de aplicação.
- Maior economia.

Contudo, na situação de pré-exposição, a via intramuscular pode ser utilizada se as condições citadas para a via intradérmica não forem preenchidas.

Diferentes esquemas e número de doses têm sido utilizados pela via intradérmica na situação de pós-exposição, sempre respeitando a recomendação de fazer os intervalos de 0, 3, 7 nas primeiras doses, conforme orientação da OMS. Vale enfatizar que desde 2013 a OMS recomenda a redução do esquema pós-exposição de cinco para quatro doses. Há evidências bem sedimentadas de que a partir da terceira dose (sétimo dia da profilaxia pós-exposição) ocorre

resposta imune humoral robusta. É fundamental respeitar esses intervalos iniciais, para assegurar que o vírus possa ser neutralizado na porta de entrada, local anatômico em que ocorreu a inoculação. Por essa razão, a partir da terceira dose, aplicada no sétimo dia, não se faz mais a gamaglobulina, na situação de pós-exposição de indivíduos hígidos. A via intramuscular também pode ser utilizada na situação de pós-exposição. Alguns aspectos precisam ser considerados para utilização da via intradérmica na pós-exposição:

- Os acidentes não são programados e a vacinação não pode ser agendada.
- O acidente pode ser individual e não coletivo, mesmo nas áreas de maior risco epidemiológico.
- Uma vez reconstituída, a vacina precisa ser mantida na temperatura entre 4 a 8 °C e ser utilizada até no máximo 8 horas.
- Necessidade de profissional de saúde capacitado para aplicação via intradérmica.

Em locais em que se usa a via intradérmica na pós-exposição, a OMS estima redução de volume da vacina e economia nos custos entre 60% e 80%, particularmente em locais de pouca renda e difícil suprimento de vacinas.

É importante ressaltar que não é recomendada a utilização da via intradérmica para a vacina raiva, na situação de pré- ou pós-exposição, se o indivíduo estiver utilizando drogas que interfiram na resposta imune, como cloroquina ou se for imunossuprimido por medicação ou doença de base. Nessas situações, a via de aplicação indicada é a intramuscular.

Levando em conta a realidade heterogênea que há nas salas de vacina do nosso país, é preciso contextualizar e individualizar a decisão de que via utilizar na situação de pós-exposição. Por essa

razão, alguns estados têm se posicionado a favor de utilizar a via intradérmica na pré-exposição, mas manter a via intramuscular na situação de pós-exposição.

Referências bibliográficas

- Bose A, Munshi R, Tripathy RM, Madhusudana SN, Harish BR, Thaker S, et al. A randomized non-inferiority clinical study to assess post-exposure prophylaxis by a new purified vero cell rabies vaccine (Rabivax-S) administered by intramuscular and intradermal routes. *Vaccine*. 2016;34(40):4820-6.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Normas técnicas de profilaxia da raiva humana. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2015/outubro/19/Normas-tecnicas-profilaxia-raiva.pdf> [Acesso em: 6 jan. 2018].
- Engelke L, Winterra G, Hookb S, Engert J. Recent insights into cutaneous immunization: How to vaccinate via the skin. *Vaccine*. 2015;33(37):4663-74.
- Plotkin AS. Rabies. *Clin Infect Dis*. 2000;30(1):4-12.
- Resik S, Tejada A, Mach O, Sein C, Molodecky N, Jarrahan C, et al. Needle-free jet injector intradermal delivery of fractional dose inactivated poliovirus vaccine: Association between injection quality and immunogenicity. *Vaccine*. 2015;33(43):5873-7.
- Warrell MJ, Warrell DA. Intradermal Postexposure Rabies Vaccine Regim. *Clin Infect Dis*. 2000;31(3):844-5.
- WHO. Rabies vaccines: WHO position paper. Disponível em: <http://www.who.int/wer/2010/wer8532.pdf?ua=1> [Acesso em: 6 jan. 2018].
- WHO. The immunological basis for immunization series: module 17: rabies vaccine (Immunological basis for immunization series; module 17). Update 2017. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/259511/1/9789241513371-eng.pdf?ua=1> [Acesso em: 6 jan. 2018].
- Zehrun D, Jarrahan C, Giersing D, Kristensen D. Exploring new packaging and delivery options for the immunization supply chain. *Vaccine*. 2017;35(17):2265-71.

Vacinas HPV: duas ou três doses em menores de 15 anos: o que esperar no longo prazo

Mônica Levi

Desde o início da disponibilização das vacinas HPV, alguns aspectos foram controversos e geraram polêmicas, já discutidas em números anteriores dos livretos *Controvérsias em Imunizações*. Atualmente, as discussões têm sido sobre o esquema ideal de doses para proteção individual e coletiva.

Apesar de o esquema reduzido de doses ter sido adotado em vários países para meninas de 9 a 13 anos e também no Brasil, em 2016, ainda faltam evidências concretas de proteção de longo prazo e eficácia clínica com esquema reduzido de doses.

Muitos estudos foram conduzidos para avaliar a imunogenicidade de duas doses em menores de 15 anos, comparando-se os títulos de anticorpos obtidos de adolescentes e mulheres jovens de 15 a 25/26

anos de idade. Os resultados foram contundentes em demonstrar a não inferioridade imunológica com duas doses nessa faixa etária. Esses estudos forneceram substrato para que a Organização Mundial da Saúde (OMS) e European Medicines Agency (EMA) passassem a recomendar, desde 2014, o esquema de duas doses com intervalo mínimo de seis meses entre elas, para pessoas saudáveis de 9 a 14 anos, de ambos os sexos. Foi mantido esquema padrão de três doses (0 – 2 – 6 meses) para maiores de 15 anos e imunocomprometidos de qualquer idade. Porém, algumas considerações importantes merecem ainda ser discutidas: a duração da proteção e a eficácia clínica com o esquema adotado de apenas duas doses.

Em 2016, houve duas reuniões do Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) dos Estados Unidos, nas quais foram revisadas e avaliadas as qualidades das evidências dos dados de imunogenicidade, eficácia e efetividade pós-licenciamento do esquema de duas doses, considerando benefícios e potenciais prejuízos, além de uma análise econômica.

A cinética da resposta de anticorpos com as duas vacinas HPV mostrou resultados idênticos aos obtidos com esquema padrão de três doses: pico dos anticorpos um mês após a terceira dose, com queda progressiva durante uma média de 18 meses, atingindo um platô estável a seguir, e com níveis mais elevados do que os verificados após a infecção natural. Existe, atualmente, acompanhamento de longo prazo com ambas as vacinas (acima de 10 anos), mostrando permanência da eficácia ao longo desse tempo de observação, independentemente dos menores títulos comparativamente com a mensuração no sétimo mês ou um mês após o término do esquema de três doses.

Com duas doses, foi observada cinética semelhante a três doses em população com menos de 15 anos, avaliada em estudos

Vacinas HPV: duas ou três doses em menores de 15 anos: o que esperar no longo prazo

com as duas vacinas disponíveis no Brasil neste momento: HPV2 e HPV4. O período de observação com HPV2 foi de cinco anos e com HPV4 de três anos (Gráficos 1 e 2).

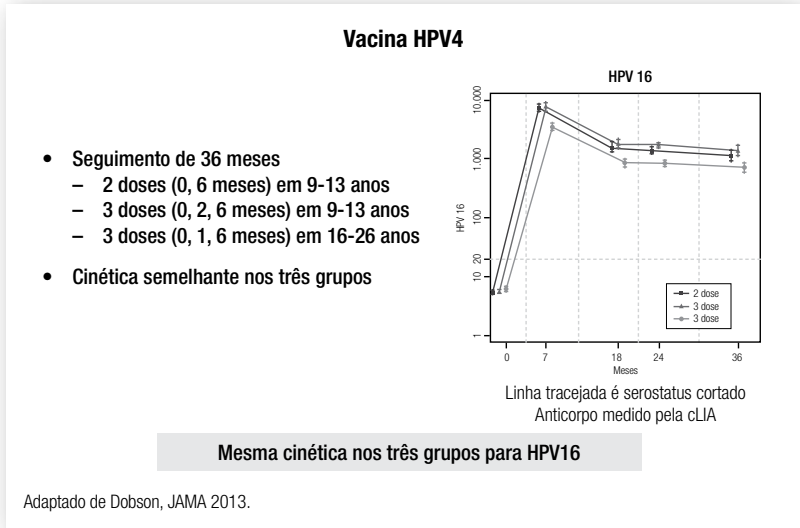


Gráfico 1. Estudo de imunogenicidade de 2 x 3 doses da vacina HPV4.

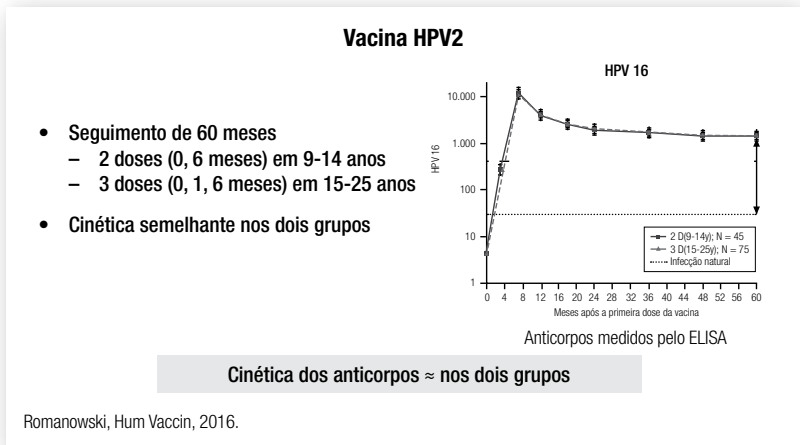


Gráfico 2. Estudo de imunogenicidade de 2 x 3 doses.

Pesquisadores sugerem que essa cinética semelhante permita inferir que a proteção com duas doses será de longo prazo, à semelhança da obtida até o momento com o esquema padrão de três doses.

Um estudo feito nas Ilhas Fuji, com meninas que receberam menos de três doses da vacina HPV4 durante campanha no país em 2008/09 para meninas de 9 a 12 anos, demonstrou persistência dos anticorpos por 6 anos nas que receberam uma ou duas doses. Os títulos de anticorpos nas que receberam duas doses foram semelhantes aos verificados nas jovens que receberam três doses. Foi completado o esquema com a vacina HPV2 para as que haviam feito esquema incompleto (uma ou duas doses), verificando-se grande aumento dos títulos de anticorpos para os tipos 16 e 18 (resposta anamnésica), sugerindo que a dose única recebida seis anos antes da vacina HPV4 induziu resposta imune suficiente. Já para os HPV 6 e 11 os títulos de anticorpos verificados nas meninas que receberam duas doses foram inferiores aos das que receberam três doses.

Na Suécia, estudo de eficácia com duas doses mostrou inferioridade na proteção para verrugas genitais (VG) comparativamente às que receberam três doses. Se o esquema reduzido de doses será efetivo para VG em longo prazo é uma questão ainda a ser elucidada.

Em relação aos desfechos clínicos com esquema reduzido de doses, há alguns resultados de estudos provenientes de diversos países. Com exceção das análises feitas na Costa Rica, os demais são observacionais, realizados em países desenvolvidos, após implantação da vacina HPV nos programas de imunização.

Com a vacina bivalente, há publicados dois estudos que avaliaram duas doses:

Vacinas HPV: duas ou três doses em menores de 15 anos: o que esperar no longo prazo

- Costa Rica – não encontraram diferenças significativas contra nova infecção pelos HPV 16 e 18 em mulheres de 18 a 25 anos com uma, duas ou três doses.
- Escócia – observaram significativa redução de nova infecção pelos HPV 16 e 18, mas verificaram que a proteção cruzada para os HPV 31, 33 e 45 só foi significativa para quem recebeu três doses.

Com a vacina quadrivalente, os seguintes resultados:

- Austrália – houve redução do risco de lesões pré-neoplásicas de baixo grau nas mulheres vacinadas com uma, duas ou três doses comparado com não vacinadas. Entretanto, somente nas que receberam três doses a redução foi significativa para lesões de alto grau. Os autores chamam a atenção de que a amostragem é pequena e não se pode concluir que duas doses ofereçam proteção limitada contra lesões de alto grau.
- Dinamarca – avaliaram eficácia da vacina em reduzir risco de VG, verificando-se redução do risco nas mulheres que receberam pelo menos uma dose, comparativamente com não vacinadas. No entanto, não estratificaram o grau de redução de acordo com número de doses.
- Suécia – observaram, em meninas de 10 a 16 anos, que a redução do risco de VG foi dependente do número de doses. Quanto mais doses, menor foi o risco. Posteriormente, verificou-se o mesmo em jovens de 17 a 19 anos.

Atualmente, há 13 estudos de boa qualidade que puderam avaliar eficácia e efetividade com duas doses. Há, porém, que se considerar que as metodologias das análises foram diferentes,

sendo que as avaliações com mulheres que receberam menos de três doses foram realizadas pós-licenciamento das vacinas HPV. A maioria das que recebeu duas doses foi com intervalos curtos (um ou dois meses entre as doses) e muitas das mulheres avaliadas receberam a segunda dose no período de *catch-up* do programa, estando com mais idade e com maior risco de já terem sido expostas ao HPV no momento da vacinação. Portanto, as interpretações dos resultados devem ser cautelosas. Para a vacina HPV9, já em uso em diversos países, ainda não se tem dados de efetividade, já que o licenciamento foi mais recente e ainda não houve tempo hábil de observação.

A seguir os resultados disponíveis com as duas vacinas em uso no Brasil.

Vacina HPV2

Cinco estudos de efetividade com duas doses. Quatro avaliaram infecção pelo HPV:

- Kavanagh – não foi observada redução significativa com duas doses comparado com não vacinadas.
- Cuschieri – observou-se impacto para mulheres que receberam duas doses, mas foi menor do que nas que receberam três doses.
- Kreimer – em duas análises *post-hoc* em 2011 e 2015, verificou-se alta eficácia para infecção de mulheres que receberam uma, duas ou três doses.
- Pollock – avaliou efetividade para lesões pré-neoplásicas, sendo incluídas na avaliação somente mulheres que foram submetidas à colposcopia. Não se observou redução com duas doses comparativamente às não vacinadas.

As limitações desses resultados referem-se principalmente às idades das participantes das análises (mais velhas e com maior risco sexual), e ao pequeno número de mulheres parcialmente vacinadas que entraram na avaliação, sendo que nessas a maioria recebeu as duas doses com intervalos curtos.

Vacina HPV4

Oito estudos de efetividade com duas doses para diferentes desfechos: um para infecção, três para VG e quatro para lesões pré-neoplásicas, com os seguintes resultados:

- Infecção incidente e persistente – foi zero casos com duas ou três doses. Trata-se de um estudo realizado na Índia, comparativo de duas com três doses, mas que foi interrompido antes do término, e a análise foi observacional.
- VG e lesões precursoras – os três estudos retrospectivos que avaliaram VG de acordo com o número de doses concluíram que a maior efetividade ocorreu com três doses.

Blomberg, avaliando especificamente duas doses de acordo com o intervalo entre elas, verificou que, para VG nas mulheres que receberam duas doses com intervalo longo (≥ 6 meses), a efetividade foi próxima das que receberam três doses. Porém, o número de participantes do estudo foi pequeno, impossibilitando conclusões definitivas.

Portanto, as mesmas considerações de limitação da interpretação dos resultados para a vacina HPV2 valem para a vacina HPV4.

Em resumo, dos 13 estudos que avaliaram a efetividade de duas doses, três foram análises *post hoc* de estudos clínicos e

10 avaliações de efetividade pós-licenciamento com mulheres parcialmente vacinadas: três encontraram resultados semelhantes para duas ou três doses e 10 encontraram menor efetividade para duas doses.

O ACIP concluiu que, dadas as já mencionadas limitações de interpretação desses resultados, esses achados de efetividade pós-licenciamento não devem ser utilizados na decisão da recomendação do esquema de duas doses pelos programas nacionais de imunização.

As recomendações do ACIP, em 2017, passaram a ser de duas doses com intervalo de 6 a 12 meses (mínimo de seis meses de intervalo entre as doses), como rotina para meninos e meninas de 11 e 12 anos, podendo o esquema ser iniciado aos 9 anos. Para aqueles que iniciarem o esquema com idade ≥ 15 anos, permanece o de três doses (0 – 1 a 2 – 6 meses).

O esquema de duas doses encontra-se aprovado em 85 países para diferentes faixas etárias, em todos com menos de 15 anos.

Espera-se que nos próximos cinco a dez anos se tenha evidências concretas da efetividade do esquema reduzido de doses. Conforme forem sendo publicados os dados dos países que implantaram o esquema reduzido de doses em seus programas, a efetividade esperada desse esquema poderá ser comprovada. Faz-se necessário avaliar a eficácia da vacina HPV9 com duas doses, já que esta substituirá a HPV4 em curto prazo, e manter vigilância das coortes vacinadas com HPV2 e HPV4, avaliando a efetividade em longo prazo. Estudos desenhados para avaliar formalmente a eficácia de apenas uma dose da vacina já estão em planejamento.

Referências bibliográficas

- Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Human papillomavirus (HPV) vaccines. Summary Report. June 2015. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/min-archive/min-2015-06.pdf>.
- Meites E, Kempe A, Markowitz LE. Use of a 2-dose schedule for human papillomavirus vaccination. Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(49):1405-08.
- Toh ZQ, Licciardi PV, Fong J, Garland SM, Tabrizi SN, Russell FM, Mulholland EK. Reduced dose human vaccination: an update of the current state-of-the-art. *Vaccine.* 2015;33(39):5042-50.
- Toh ZQ, Russel FM, Reyburn R, Fong J, Tuivaga E, Ratu T, et al. Sustained antibody responses 6 years following 1, 2, or 3 doses of quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in adolescent Fijian girls, and, subsequent responses to a single dose of bivalent HPV vaccine: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis.* 2017;64(7):852-59.

Terceira dose de vacina tríplice viral em vigência de surto de caxumba: é útil?

Juarez Cunha

A caxumba

Agente etiológico

A caxumba ou parotidite epidêmica é uma doença infecciosa aguda causada pelo vírus RNA da caxumba, do gênero *Rubulavírus*, família *Paramyxoviridae*. Dentre as outras etiologias de parotidite, o vírus da caxumba é o único com potencial de gerar surtos.

Epidemiologia

No Brasil, a notificação da caxumba não é obrigatória, mas os surtos devem ser notificados para que se possam adotar medidas de controle epidemiológico. Nos últimos anos, têm sido relatados, em todo o mundo, inclusive no Brasil, surtos importantes da doença. No nosso meio, a população mais atingida tem sido a de adolescentes e adultos jovens.

A transmissão se dá pelo ar, diretamente por gotículas contendo o vírus ou ainda pela saliva e urina, no período de seis a sete dias antes da manifestação dos sintomas até nove dias após o surgimento das manifestações clínicas. O homem infectado é o único reservatório da doença.

O período de incubação ocorre entre 12 a 25 dias após o contato, em média 16 a 18 dias. A imunidade adquirida pela doença é permanente.

Aspectos clínicos

Os sintomas da doença são aumento do volume das glândulas parótidas e, às vezes, das glândulas sublinguais e submandibulares, com febre. Em 30% dos casos, não há hipertrofia glandular aparente.

A orquite era a complicação mais comum na era pré-vacinal. Acometia principalmente adolescentes, 50% dos casos, podendo também acometer cerca de 20% dos homens adultos infectados; a ooforite ocorria em 5% dos casos ocorridos no período da pós-puberdade feminina.

Outras complicações são: encefalite, pancreatite e meningite asséptica, que na maioria das vezes não deixa sequelas. As complicações menos frequentes são: miocardite, artrite, mastite e nefrite. A surdez, que liderava a causa de alteração auditiva na era pré-vacinal, hoje é rara.

A caxumba na gestação não acarreta prematuridade ou malformações fetais, porém um número significativo de abortos espontâneos está associado à infecção durante o primeiro trimestre da gestação.

Diagnóstico

É eminentemente clínico. Laboratório: aumento de amilase, isolamento viral, RT-PCR e sorologia.

Tratamento

Não há tratamento específico, somente sintomático.

Prevenção

Para a prevenção da caxumba, apenas a vacina está indicada. Não existem estudos sobre proteção passiva, com imunoglobulina humana, nessa situação.

Vacinas caxumba

Apresentações

Não há atualmente no Brasil a vacina caxumba em apresentação isolada, somente em combinações. São elas: sarampo, caxumba, rubéola (tríplice viral) e sarampo, caxumba, rubéola e varicela (tetra viral).

As vacinas caxumba mais utilizadas no Brasil contém vírus vivos atenuados da cepa Jeryl Lynn ou da RIT 4385 (derivada da Jeryl Lynn).

Soroconversão

Após uma dose, as vacinas caxumba, com diferentes cepas, apresentam soroconversão de 74% a 100% com a cepa Jeryl Lynn; 88% a 98% com a RIT 4385; 79% a 100% com a UrabeAm 9; 35% a 95% com a Rubini; e 89% a 98% com a Leningrad-3. Com duas doses da vacina com a cepa Jeryl Lynn, 75% a 97% soroconvertem, embora mais de 30% sejam soronegativos antes da revacinação.

Estudo brasileiro evidenciou que uma dose da vacina leva à alta imunogenicidade para rubéola e sarampo, porém menor para

caxumba, sugerindo a necessidade de duas doses para melhorar esta resposta.

É relatada presença de anticorpos contra caxumba em longo prazo, 10 anos após a vacinação inicial, entre 70% a 99%.

Efetividade

Em 18 estudos de surtos em escolas primárias infantis na América do Norte e na Europa, a média de efetividade para uma dose da vacina caxumba com a cepa Jeryl Lynn foi de 79% (variando de 62% a 91%). Seis estudos avaliaram a efetividade com duas doses da mesma vacina, com média estimada de 88% (variando de 79% a 95%). Em revisão da Cochrane: uma dose da vacina com a cepa Jeryl Lynn tem efetividade de 64% a 66% e duas doses 83% a 88%.

Embora a efetividade seja relativamente alta com duas doses, altas coberturas vacinais podem não ser suficientes para prevenir surtos. Outros estudos têm documentado risco aumentado de desenvolver a doença com o passar da idade e do tempo após a vacinação (falha secundária).

Profilaxia pós-exposição

A imunoglobulina humana IM não é efetiva na pós-exposição.

Hipóteses para as falhas vacinais

- Variação antigênica do vírus.
- Reduzida neutralização cruzada entre cepas de diferentes genótipos.
- Falha primária.
- Queda natural da imunidade vacinal (falha secundária).

- Cobertura vacinal subótima.
- Exposição prolongada e intensa.

Uso da vacina

Importante conhecer esses marcos do uso da vacina para conseguir entender a epidemiologia da doença.

Nos Estados Unidos, a vacina foi introduzida em 1977, em dose única, aos 12 meses de idade. Em 1989, foi recomendada a segunda dose, entre os 4 e 6 anos de idade.

No Brasil, o Estado de São Paulo foi o primeiro a introduzir a vacina tríplice viral no ano de 1992, em dose única, entre os 1 e 11 anos de idade. No restante do país, em 2003, a vacina monovalente do sarampo, que era aplicada aos 9 meses de idade, foi substituída definitivamente pela vacina tríplice viral, em dose única aos 12 meses de idade. Entre 2004 e 2006, em momentos diferentes nos diversos Estados, foi introduzida uma segunda dose da vacina, entre os 4 e 6 anos de idade. Em 2013, outra alteração, a primeira dose de tríplice viral, foi mantida aos 12 meses e foi incluída a vacina tetra viral como segunda dose, contendo além do sarampo, rubéola e caxumba, também a varicela, recomendada, agora, aos 15 meses de idade. Em 2017, pela situação epidemiológica da caxumba, foi ampliada a faixa etária de recomendação da tríplice viral na rede pública para pessoas com até 49 anos. Já para profissionais da saúde e para aqueles até os 29 anos, o esquema de duas doses está disponível. A SBIm recomenda duas doses em todas as faixas etárias em que se preconiza o uso da vacina.

Cabe salientar que, de 2003 para cá, houve campanhas de seguimento de sarampo e vacinação da rubéola e que em algumas

dessas campanhas foram utilizadas vacinas tanto dupla como tríplice viral. Frequentemente, essas vacinas aplicadas em campanhas não são ou não foram registradas em cadernetas de vacinação. Vacina não documentada é considerada vacina não aplicada!

Terceira dose em surtos de caxumba

O Advisory Committee on Immunization Practices/Centers for Disease Control and Prevention (ACIP/CDC) aprovou em outubro de 2017 (<https://www.cdc.gov/mumps/hcp.html>) a recomendação de uso da terceira dose em situações de surto, para pessoas consideradas de risco. A terceira dose foi considerada uma boa estratégia para a contenção desses surtos. No estudo que embasou a decisão, ficou evidenciado que pessoas que receberam três doses da vacina tiveram 78,1% menor risco de desenvolver a doença. Também foi observado que aqueles que receberam a segunda dose há 13 anos ou mais do surto tiveram nove vezes mais possibilidade de ter caxumba.

Os critérios do CDC para uso de terceira dose, em situação de surto, e para população de risco, são:

- Alta cobertura vacinal com duas doses, > 90%.
- Exposição intensa que facilite a transmissão, como escolas, universidades, presídios, unidades de saúde, entre outros.
- Altas taxas de ataque > 5 casos por 1.000.
- Evidência de transmissão mantida por pelo menos duas semanas na população-alvo.

Conclusões

- Caxumba é uma doença altamente infectante.
- Surtos frequentes têm sido relatados em todo o mundo.

- A vigilância epidemiológica é fundamental: subnotificação, detecção de surtos, avaliar cepas circulantes, entre outros.
- É considerada protegida pessoa que recebeu duas doses da vacina (SRC ou SRCV), com intervalo mínimo de um mês, com mais de 1 ano de idade.
- No Brasil, a população de adultos jovens ainda não é adequadamente vacinada.
- Mesmo em populações com altas coberturas vacinais com duas doses da vacina, surtos têm ocorrido.
- Os surtos ocorrem por uma série de fatores, sendo um deles o tempo decorrido da vacinação prévia.
- O uso da vacina na profilaxia pós-exposição não foi comprovado, mas pode ser útil em proteger para os próximos contágios.
- A efetividade da terceira dose da vacina tríplice viral, em situação de surto e para populações de risco, foi recentemente comprovada.
- Para o uso nessa situação, critérios rígidos devem ser seguidos.

Referências bibliográficas

Albertson JP, Clegg WJ, Reid HD, Arbise BS, Pryde J, Vaid A, et al. Mumps Outbreak at a University and Recommendation for a Third Dose of Measles-Mumps-Rubella Vaccine — Illinois, 2015–2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(29):731-4.

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria n° 204/2016. Lista de Notificação Compulsória. Disponível em http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2016/prt0204_17_02_2016.html [Acesso em: 30 out. 2017].

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_procedimentos_vacinacao.pdf.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Programa Nacional de Imunizações (PNI): 40 anos. Brasília: Ministério da Saúde, 2013. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/programa_nacional_imunizacoes_pni40.pdf.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Imunizações 30 anos. Brasília: Ministério da Saúde, 2003. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/livro_30_anos_pni.pdf.

Briss PA, Fehrs LJ, Parker RA, Wright PF, Sannella EC, Hutcheson RH, Schaffner W. Sustained Transmission of Mumps in a Highly Vaccinated Population: Assessment of Primary Vaccine Failure and Waning Vaccine-Induced Immunity. *J Infect Dis.* 1994;169(1):77-82.

Cardemil CV, Dahl RM, James L, Wannemuehler K, Gary HE, Shah M, et al. Effectiveness of a Third Dose of MMR Vaccine for Mumps Outbreak Control. *N Engl J Med.* 2017;377(10):947-56.

Castilla J, Fernandez Alonso M, Garcia Cenoz M, Martínez Artola V, Iñigo Pestaña M, Rodrigo I, Barricarte A. Resurgence of mumps in the vaccine era. Factors involved in an outbreak in Navarre, Spain, 2006-2007. *Med Clin (Barc).* 2009;133(20):777-82.

Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. The Pink Book: Course Textbook 13. ed. CDC; 2015. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/index.html>.

Cohen C, White JM, Savage EJ, Glynn JR, Choi Y, Andrews N, et al. Vaccine effectiveness estimates, 2004-2005 mumps outbreak, England. *Emerg Infect Dis.* 2007;13(1):12-7.

Compés-Dea C, Guimbao-Bescós J, Gaspar-Escayola JI, Lázaro-Belanche MÁ, Aznar-Briebe A. An outbreak of mumps in a high school: Estimation of vaccine effectiveness. *Zaragoza* 2011. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33(6):385-90.

- Cortese MM, Jordan HT, Curns AT, Quinlan PA, Ens KA, Denning PM, Dayan GH. Mumps vaccine performance among university students during a mumps outbreak. *Clin Infect Dis*. 2008;46(8):1172-80.
- Cunha J, Krebs LS, Barros E. Vacinas e imunoglobulinas: consulta rápida. Porto Alegre: Artmed; 2009.
- Dayan GH, Rubin S. Mumps outbreaks in vaccinated populations: are available mumps vaccines effective enough to prevent outbreaks? *Clin Infect Dis*. 2008;47(11):1458-67.
- Deeks SL, Lim GH, Simpson MA, Gagné L, Gubbay J, Kristjanson E, et al. An assessment of mumps vaccine effectiveness by dose during an outbreak in Canada. *CMAJ*. 2011;183(9):1014-20.
- Demicheli V, Rivetti A, Debalini MG, Di Pietrantonj C. Vaccines for measles, mumps and rubella in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(2):CD004407.
- Fiebelkorn AP, Lawler J, Curns AT, Brandeburg C, Wallace GS. Mumps postexposure prophylaxis with a third dose of measles-mumps-rubella vaccine, Orange County, New York, USA. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(9):1411-7.
- Focaccia R, editor. Tratado de Infectologia. 3. ed. São Paulo: Atheneu; 2005.
- Kutty PK, McLean HQ, Lawler J, Schulte C, Hudson JM, Blog D, Wallace G. Risk factors for transmission of mumps in a highly vaccinated population in Orange County, NY, 2009-2010. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(2):121-5.
- Livingston KA, Rosen JB, Zucker JR, Zimmerman CM. Mumps vaccine effectiveness and risk factors for disease in households during an outbreak in New York City. *Vaccine*. 2014;32(3):369-74.
- Nelson G, Aquon A, Valencia E, Oliva R, Guerrero ML, Reyes R, et al. Third dose MMR intervention during a mumps outbreak in a highly vaccinated population—Guam 2009-2010. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(4):374-80.
- Ogbuanu IU, Kutty PK, Hudson JM, Blog D, Abedi GR, Goodell S, et al. Impact of a third dose of measles-mumps-rubella vaccine on a mumps outbreak. *Pediatrics*. 2012;130(6):e1567-74

Santos EM, Silva e Sá GR, Siqueira MM, Martins Rde M, Camacho LA, von Doellinger Vdos R, Maia Mde L. Immune response to the mumps component of the MMR vaccine in the routine of immunization services in the Brazilian National Immunization Program. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2014;109(3):335-9.

Vandermeulen C, Roelants M, Vermoere M, Roseeuw K, Goubau P, Hoppenbrouwers K. Outbreak of mumps in a vaccinated child population: a question of vaccine failure? *Vaccine*. 2004;22(21-22):2713-6.

World Health Organization. The immunological basis for immunization series: module 16: mumps. 2010. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/97885/1/9789241500661_eng.pdf.

