

A close-up photograph of a petri dish containing a bacterial culture on a yellow agar medium. The culture shows numerous small, red, circular colonies scattered across the surface. A larger, more dense cluster of colonies is visible on the left side. The background is a blurred blue and red surface.

Controvérsias em Imunizações

2018

Editores
Renato de Ávila Kfourri e Guido Carlos Levi



A black and white photograph of a petri dish containing a bacterial culture. The surface is covered with numerous small, dark, circular colonies. Some colonies are arranged in distinct patterns, possibly streaks or grids, while others are more scattered. The background is slightly blurred, showing the edge of the petri dish and some laboratory equipment.

Controvérsias em Imunizações

2018

Editores
Renato de Ávila Kfoury e Guido Carlos Levi



Controvérsias em Imunizações – 2018

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 – 2018 / Coodernadores
Renato de Ávila Kfourri e Guido Carlos Levi. – São Paulo:
Segmento Farma, 2018.

112 p., il.

Inclui bibliografia.
ISBN 978-85-7900-109-3

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 2018

**Editores
Renato de Ávila Kfoury e Guido Carlos Levi**



Introdução

Em termos de prevenção, as vacinas têm se mostrado a melhor ferramenta disponível de promoção de saúde, evitando doenças e salvando vidas.

As adequadas indicações dos imunobiológicos, seus esquemas e faixas etárias preconizadas, além do reconhecimento de grupos mais vulneráveis, são sempre motivos de dúvidas e discussões entre os especialistas.

Nesta edição do **Controvérsias 2018**, a Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm) convidou grandes nomes da área para exporem seus pontos de vista sobre temas ainda não claramente resolvidos, baseados nas mais recentes publicações e, muitas vezes, em sua experiência pessoal.

Esta publicação é mais uma excelente oportunidade de atualização do profissional que atua em imunizações, elaborada com muito carinho, para que você possa participar, cada vez mais, da discussão de temas relevantes no campo da vacinação.

Os Editores

Sumário

- 1 Tríplice viral: precisamos da terceira dose?
Solange Dourado de Andrade
- 9 Implantação da vacina dengue em programas públicos: vale a pena?
Edson Duarte Moreira Jr.
- 15 Vacinas para influenza: é possível errar menos?
Robério Dias Leite
- 31 Vacinas e alergias: o que mudou?
Ana Karolina B.B. Marinho
- 39 Biológicos e vacinas: o que (não) sabemos?
Tânia Petraglia
- 45 Efeito inespecífico de vacinas: o que esperar?
Eitan N. Berezin
- 53 Vacina coqueluche em criança: W ou A?
Juarez Cunha
- 65 Eventos adversos cardiorrespiratórios em prematuros: é possível prevenir?
Renato de Ávila Kfourir

- 73 Esquemas de doses e intercâmbio das diferentes vacinas conjugadas ACWY
Isabella Ballalai
- 81 Febre amarela: vacinar com uma ou duas doses?
José Geraldo Leite Ribeiro
- 85 Febre amarela, dose fracionada e eventos adversos: mais ou menos?
Eder Gatti
- 95 Febre amarela e falha vacinal: o vírus está mudando?
Argus Leão Araújo



1

Tríplice viral: precisamos da terceira dose?

Solange Dourado de Andrade

Desde 1973, a vacina sarampo é utilizada no Brasil como medida de prevenção contra a doença. Inicialmente aplicada como monovalente e recomendada então aos 9 meses de idade, foi gradativamente sendo substituída pelas vacinas dupla e tríplice viral (TV), administradas aos 12 meses de idade. A associação de mais dois agentes, a partir de 1992, deu início à implantação da vacina TV, que contempla proteção contra sarampo, caxumba e rubéola. Entre os anos de 2000 e 2003, a TV já fazia parte do calendário nacional, com duas doses após o primeiro ano de vida. Como resultado desta estratégia, houve importante redução da circulação dos vírus do sarampo e da rubéola em nosso país^{1,2}.

Agentes infecciosos e clínica

Sarampo

O agente etiológico é um vírus RNA, pleomórfico, do gênero *Morbillivirus*, membro da família *Paramyxoviridae*, sendo um dos vírus mais transmissíveis em populações suscetíveis. É linfotrópico e induz imunodepressão no hospedeiro, sendo o ser humano o único hospedeiro natural. São reconhecidos 24 genótipos diferentes que guardam diferenças genéticas muito pequenas entre si, da ordem de 0,5%. Tal particularidade permite considerá-lo sorotipo único^{3,4}.

O período de incubação é de cerca de 14 dias após o contato, podendo se estender a 21 dias. Lesões em mucosa oral, de aspecto esbranquiçado e com halo hiperemiado, podem ser identificadas em até 48 horas antes do início do exantema, dentro do período prodrômico (sinal de Koplik). O quadro clínico é caracterizado por febre acompanhada de coriza, tosse e conjuntivite, com duração de 2 a 4 dias, seguidas de exantema de aspecto maculopapular eritematoso. Por volta do terceiro dia de exantema, a viremia é clareada ao mesmo tempo quando se dá o início da resposta imune. Indivíduos acometidos são transmissores desde quatro dias antes do exantema até quatro dias após seu início. A imunidade advinda da infecção é duradoura^{3,4}.

Por não existirem reservatórios animais e haver vacina disponível, que já se mostrou eficaz em interromper a circulação do vírus em certas áreas geográficas, o sarampo preenche requisitos para ser erradicado³.

Caxumba

Ocasionalmente pela infecção por um vírus RNA da família *Paramyxoviridae*, tem o homem como seu único hospedeiro e período de incubação de 12 a 25 dias^{3,5}.

Pacientes suscetíveis desenvolvem um quadro de edema das glândulas parótidas em 70% dos casos, antecedido por cerca de seis dias de febre, cefaleia, mal-estar e mialgia. Ambas as parótidas podem ser atingidas, e a sintomatologia pode persistir por mais de 10 dias. Pessoas infectadas são transmissoras desde sete dias antes do aumento das parótidas até 14 dias após o início do edema^{3,5}. Em gestantes, se infectadas, pode aumentar a taxa de abortos.

Rubéola

Causada por um vírus RNA, da família *Togaviridae* e gênero *Rubivirus*, tem apenas um sorotipo^{3,6}. Com um período de incubação de 14 a 21 dias, a rubéola leva a quadro febril exantemático, que pode passar despercebido clinicamente.

É transmitido por meio de gotículas respiratórias, em especial em locais fechados e aglomerados. A transmissibilidade ocorre de sete dias anteriores ao exantema até sete após o início deste. Quando sintomáticos, os pacientes apresentam linfadenomegalias, em especial em cadeia occipital, abrangendo retroauricular e cervical. A febre acompanha o exantema, sendo este de início em face com generalização no sentido cefalocaudal e duração de 3 dias^{3,6}.

O homem é o único reservatório do vírus. A alteração mais temida é a resultante da infecção do feto em mulheres grávidas, a Síndrome da Rubéola Congênita (SRC). Diversas anomalias constituem a SRC, entre elas, cardiopatias, alterações oculares,

auditivas e neurológicas. Crianças acometidas eliminam o vírus por longos períodos^{3,6}.

A vacina

Cultivada em fibroblasto de embrião de galinha, a TV é uma vacina viva, atenuada, que contém pelo menos 1.000 doses infectantes para cultura de tecido (TCID) de sarampo, 5.000 TCID de caxumba e 1.000 TCID de rubéola. São produtos disponibilizados na forma liofilizada.

Após a reconstituição, as vacinas liofilizadas perdem sua potência em 50% dentro de uma hora, quando submetidas à temperatura de 20 a 25° C, e quase toda sua potência se submetidas a temperaturas maiores.

Esquemas recomendados

A vacina TV é recomendada atualmente no Brasil em duas doses: uma aos 12 meses e outra entre 15 e 24 meses, pelo calendário da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm). O Programa Nacional de Imunizações (PNI) preconiza a segunda dose aos 15 meses, na forma de quádrupla viral, associada à vacina varicela.

Imunogenicidade e eficácia

Quando administrada como preconizada, a vacina TV induz resposta imune tanto humoral quanto celular, mimetizando a infecção pelo vírus selvagem do sarampo. Em maiores de 12 meses, a taxa de soroconversão é de aproximadamente 95-98% com dose e chega a 99% após duas doses da vacina. A TV pode ainda ser utilizada como estratégia de bloqueio quando administrada em até 72 horas após o contato com caso de sarampo^{3,4}.

Cerca de 95% dos indivíduos que recebem uma dose da vacina TV apresentam soroproteção para rubéola de longa duração, com eficácia clínica de 90%^{6,7}. Para caxumba, a eficácia é menor após a administração de duas doses (em torno de 88%)^{5,7}. Na ausência de *booster* natural, a queda dos títulos de anticorpos pode ocorrer em especial para caxumba^{1,7}.

Vários surtos de caxumba foram descritos em comunidades com altas coberturas vacinais com duas doses de vacina. O tempo decorrido da última dose está relacionado com aumento da suscetibilidade, conforme demonstrado em estudo de *coorte* retrospectivo, conduzido em Iowa (EUA), onde mais de 20 mil alunos foram envolvidos em surto de caxumba entre 2015 e 2016. Nestas situações de surto, o uso de uma terceira dose vem sendo utilizada como estratégia para controle de novos casos⁸⁻¹⁰.

Coberturas vacinais

Altas taxas de cobertura são recomendadas (acima de 95%) para evitar casos de sarampo, uma vez que o vírus é altamente infeccioso. Basta um pequeno número de pessoas suscetíveis para manter o vírus em circulação.

Ao longo dos últimos anos, as coberturas vacinais vêm caindo em todo o território nacional, conforme observado na **Figura 1**. Em 2017, a cobertura chegou a 83,9% com a vacina tríplice viral e em mais de 300 municípios ficou abaixo de 50%.

Tal situação deixa a população vulnerável a agentes anteriormente tidos como eliminados – entre eles, o sarampo. Em 2018, já foram notificados vários surtos em estados da região Norte (Roraima e Amazonas), iniciados por casos importados da Venezuela¹¹.

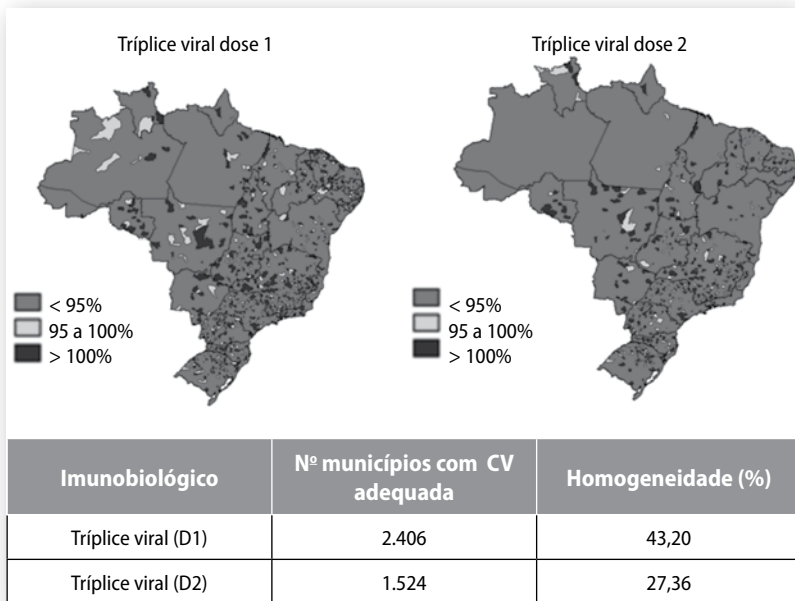


Figura 1. Cobertura vacinal com tríplice viral em crianças de 1 ano de idade, em 5.570 municípios no Brasil (2017).

Fonte: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?pn/cnv/cpniuf.def>
 Dados preliminares acessados em 16/02/2018

Considerações finais

Duas doses se mostram protetoras para sarampo mesmo em longo prazo, e a população de adultos jovens no Brasil não está adequadamente vacinada com as duas doses de TV, uma vez que seu uso rotineiro se deu a partir de 2000.

O uso da terceira dose foi descrito com sucesso para situação de surtos de caxumba. No entanto, a realidade brasileira aponta para a iminente necessidade de se atingir altas e ser mantidas coberturas vacinais com a vacina TV antes de se partir para a terceira dose.

Referências

1. Amato Neto V. Atualizações, orientações e sugestões sobre imunizações. São Paulo: Segmento Farma; 2011:197-215.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Programa Nacional de Imunizações: 40 anos. Brasília. Ministério da Saúde, 2013. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/programa_nacional_imunizacoes_pni40.pdf>. Acesso em: fev. 2018.
3. Stanley P, Orenstein W, Offit P, et al. Plotkin's Vaccines. 7.ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2017.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/meas.html>>. Acesso em: fev. 2018.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/mumps.html>>. Acesso em: fev. 2018.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/rubella.html>>. Acesso em: fev. 2018.
7. American Academy of Pediatrics. 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. Illinois: Redbook. 2018(31):537-7;567-73.
8. Albertson JP, Clegg WJ, Reid HD, 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 Jul 29;65(29):731-4.
9. Cardemil CV, Dahl RM, James L. Effectiveness of a third dose of MMR vaccine for mumps outbreak control. N Engl J Med. 2017;377(10):947-56.
10. Ogbuanu IU, Kutty PK, Hudson JM, et al. Impact of a third dose of measles-mumps-rubella vaccine on a mumps outbreak. Pediatrics. 2012;130(6):e1567-74.
11. Fundação de Vigilância em Saúde. 2018. Disponível em: <<http://www.fvs.am.gov.br/images/download/2018/dipre/boletim/boletimepidemiologico-de-sarampo-do-amazonas-12.pdf>>. Acesso em: mar. 2018.

Implantação da vacina dengue em programas públicos: vale a pena?

Edson Duarte Moreira Jr.

A dengue é a doença viral transmitida por mosquitos mais extensamente disseminada no mundo, afetando mais de 120 países, predominantemente na Ásia, América Latina e África¹. Além disso, a doença tem sido associada à maior morbimortalidade nas últimas décadas, apesar de esforços dispendiosos e trabalhosos direcionados ao controle de vetores¹. Em 2015, após quase 20 anos de pesquisas, foi aprovada a primeira vacina contra dengue, uma vacina tetravalente com vírus vivos atenuados e recombinantes – CYD-TDV (Dengvaxia®, Sanofi Pasteur). Atualmente, ela está disponível em vários países endêmicos para dengue na Ásia e na América Latina². Outras vacinas candidatas à prevenção da dengue encontram-se em desenvolvimento, e pelo menos duas estão atualmente sendo avaliadas em testes de fase III³.

A Organização Mundial da Saúde (OMS), em seu papel de fornecer orientações para uso de vacinas em programas de imunização em larga escala, publicou um artigo contendo as recomendações sobre a utilização da vacina Dengvaxia® em julho de 2016², que foram revisadas e endossadas pelo Grupo Consultivo Estratégico de Especialistas em Imunização (SAGE)⁴. Os desafios relacionados à epidemiologia, à patogênese e à resposta imune da dengue, combinados com a complexidade dos dados gerados pelos ensaios de fase III da CYD-TDV, exigiram um conjunto de recomendações igualmente complexo. A conclusão do documento de posição da OMS é que deveria ser considerada a introdução da vacina CYD-TDV apenas em áreas onde os dados epidemiológicos indicassem elevada carga da doença, com base na infecção prévia por dengue de qualquer sorotipo (conforme estimado pela soroprevalência). Assim, o impacto máximo em saúde pública seria alcançado ao se vacinar pessoas nos grupos etários com soroprevalência igual ou superior a 70%. Finalmente, não se recomendava a vacinação de populações com soroprevalência abaixo de 50%².

No final de 2017, a Sanofi divulgou um comunicado solicitando às agências regulatórias mudanças na bula da vacina com base em nova análise de dados dos estudos clínicos de fase III da CYD-TDV, usando um novo ensaio com anticorpos contra a proteína não estrutural da dengue 1 (NS1) capaz de distinguir a resposta imune ao vírus da dengue da resposta imune à vacina⁵.

Nesse estudo, foi possível identificar retrospectivamente indivíduos com ou sem exposição prévia ao vírus da dengue selvagem no momento de receber a primeira dose da vacina. A nova análise demonstrou que, durante todo o período de cinco anos de acompanhamento, havia proteção sustentada contra dengue

grave e hospitalização entre os indivíduos que eram soropositivos no momento da primeira vacinação.

No entanto, em comparação com os indivíduos não vacinados no grupo-controle, verificou-se que, em longo prazo, havia risco aumentado de dengue grave e hospitalização entre os indivíduos soronegativos no momento da primeira vacinação⁶. Na avaliação de risco/benefício foi estimado que, durante acompanhamento de cinco anos, cinco casos adicionais de hospitalização por dengue e dois casos adicionais de dengue grave por cada 1.000 vacinados soronegativos (isto é, sem infecção prévia por dengue no momento da primeira vacinação) poderiam ocorrer após a vacinação em comparação com crianças soronegativas não vacinadas. Durante igual período, a redução de cerca de 15 casos de hospitalização por dengue e de quatro casos de dengue grave seria esperada por cada 1.000 soropositivos vacinados.

Diante das informações adicionais sobre a segurança da vacina dengue em indivíduos soronegativos, especialistas do SAGE reuniram-se em abril passado para revisar os dados, fazendo as seguintes considerações sobre cenários para o uso da vacina em países que estivessem cogitando implantar campanhas: (a) estratégia 1: usar a vacina apenas em populações com alta soroprevalência (> 80%); ou (b) estratégia 2: realizar triagem para soropositividade antes da vacinação e imunizar somente aqueles que fossem soropositivos⁷.

A adoção de uma dessas estratégias requer avaliação da exequibilidade tanto da realização de estudos de soroprevalência com base populacional como da triagem individual da soropositividade pré-vacinação. Além disso, é preciso levar em conta a heterogeneidade das taxas de soroprevalência para dengue (nacional e regionalmente), o número potencial de indivíduos elegíveis para vacinação em cada um desses cenários, a confiança do público

em programas de imunização com essas características, o desempenho dos testes diagnósticos para infecção prévia de dengue, as considerações éticas (benefício de saúde pública *versus* risco individual) e, finalmente, os desafios de comunicação com o público, devido à complexidade desses programas. Ainda assim, ambas as estratégias são difíceis de implementar e apresentam enormes desafios para programas de prevenção da dengue buscando alto impacto populacional.

O comitê (SAGE) concluiu que, para países com intenção de introduzir programas de vacinação com CYD-TDV, a opção preferível seria a estratégia de triagem pré-vacinação, e somente os indivíduos soropositivos para dengue seriam vacinados. Testes sorológicos convencionais para IgG (ELISA) poderiam ser usados após determinar a sensibilidade e especificidade dos testes em cada contexto: prevalência de outros flavivírus e uso de vacinas⁸. Testes rápidos poderiam ser usados em áreas de alta prevalência para dengue, apesar das limitações na sensibilidade/especificidade destes testes para infecções antigas e de nenhum teste rápido ter sido licenciado para esta finalidade.

Nas áreas de alta prevalência, testes com especificidade mais baixa poderiam ser aceitáveis, mas nas áreas de baixa prevalência apenas testes com alta especificidade deveriam ser empregados. Porém, como nenhum teste tem 100% de especificidade, alguns indivíduos soronegativos (com testes falso-positivos) poderiam ser vacinados. Portanto, o SAGE recomenda avaliação cuidadosa dos testes, prioridades, epidemiologia local, custos etc. antes de tomar decisões quanto à implementação desses programas.

Em síntese, a decisão de introduzir a CYD-TDV em programas de imunização não é trivial nem se resume a uma questão de soropositividade. A estratégia de triagem pré-vacinação apresenta

desafios significativos aos programas de imunização, uma vez que não existem atualmente testes rápidos validados para a caracterização serológica de exposição passada à infecção por dengue. Além disso, incluir um teste antes da vacinação para evitar a imunização de indivíduos soronegativos acrescenta complexidade à logística de qualquer programa de imunização. O esclarecimento destas questões é crítico para que a recomendação de evitar a vacinação de indivíduos soronegativos possa ser adotada nos programas de imunização em andamento ou em planejamento.

Conflito de interesses

E. D. M. declara ter recebido honorários para servir em comitês científicos da Sanofi Pasteur e ter recebido financiamento para pesquisas da Takeda e da Sanofi Pasteur por meio de sua instituição.

Referências

1. World Health Organization. Dengue and severe dengue. Geneva, Switzerland, 2016. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/>>. Acesso em: 24 jun. 2016.
2. World Health Organization. Dengue vaccine: WHO position paper. Weekly Epidemiological Record. 2016;91(30):349-64.
3. Booth A. The dengue vaccine pipeline: what's next? 28 abr. 2017. Disponível em: <<https://www.breakdengue.org/dengue-vaccine-pipeline-2017/>>. Acesso em: 21 jul. 2017.
4. SAGE Working Group on Dengue Vaccines and WHO Secretariat. Background paper on dengue vaccines. 17 March 2016. Disponível em: <http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/april/1_Background_Paper_Dengue_Vaccines_2016_03_17.pdf>. Acesso em: 20 jun. 2017.

5. Sanofi. Sanofi updates information on dengue vaccine. Disponível em: <<https://mediaroom.sanofi.com/en/press-releases/2017/sanofi-updates-information-on-dengue-vaccine/>>. Acesso em 03 jan. 2018.
6. Sridhar S, Luedtke A, Langevin E, et al. Effect of dengue serostatus on dengue vaccine safety and efficacy. *N Engl J Med*. 2018;379(4):327-40.
7. World Health Organization. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, April 2018 – conclusions and recommendations. *Weekly epidemiological record*. 2018;23(93):32-44.
8. Hunsperger EA, Muñoz-Jordán J, Beltran M, et al. The performance of dengue diagnostic tests in a single-specimen diagnostic algorithm. *J Infect Dis*. 2016;214(6):836-44.

Vacinas para influenza: é possível errar menos?

Robério Dias Leite

Os esforços para estabelecer uma rede global para detectar e identificar novos e potencialmente perigosos vírus da gripe antecedem a adoção da constituição da Organização Mundial da Saúde (OMS), em 1948. Hoje, o Sistema Global de Vigilância e Resposta à Gripe da OMS (*Global influenza Surveillance and Response System* [GISRS]) serve como mecanismo de coordenação global para monitorar e responder à ameaça representada pelos vírus influenza e por garantir o uso das formulações vacinais mais atualizadas e geograficamente apropriadas. Desde 1998, recomendações separadas para os hemisférios Norte e Sul vêm sendo emitidas todos os anos após as Reuniões de Composição de Vacinas (*Vaccine Composition Meetings* [VCMs]), da OMS, realizadas em fevereiro e setembro, respectivamente¹. No entanto, vários níveis de divergência antigênica entre vacinas e vírus circulantes ocorreram desde então, como resultado

da contínua variação antigênica do vírus e de questões relacionadas à adaptação ao cultivo em ovos e, ocasionalmente, à emergência imprevisível de um vírus antigenicamente diferente após as VCMs da OMS – como ocorreu mais recentemente durante a temporada do Hemisfério Norte de 2014-15².

Apesar dos avanços científicos e tecnológicos significativos e da melhor compreensão da evolução do vírus influenza, as abordagens usadas para selecionar os vírus que circularão com maior probabilidade e para produzir vacinas permaneceram fundamentalmente inalteradas por décadas. Em novembro de 2015, um grupo de especialistas reunido pela OMS trouxe reflexões sobre sete aspectos importantes a serem enfrentados para que se avance no aperfeiçoamento da escolha das vacinas para influenza³:

1. Fortalecimento das atividades de vigilância da influenza para melhorar a composição da vacina.
2. Caracterização virológica e avaliação de vírus vacinais candidatos.
3. Desafios colocados pelas variantes emergentes.
4. Aplicação da tecnologia de sequenciamento de última geração.
5. Papel potencial da análise evolutiva aprimorada e modelagem preditiva.
6. Desenvolvimento de vacinas contra pandemias e amplamente protetoras.
7. Questões regulatórias para vacinas contra influenza.

Fortalecimento das atividades de vigilância da influenza para melhorar a composição da vacina

Até o final de 2015, o Sistema Global de Vigilância e Resposta à Gripe da OMS era composto por 143 centros distribuídos em

113 países, o que representa aumento significativo comparado com o início dessa atividade, em 1952 – quando apenas 26 laboratórios colaboravam com a coleta de informações.

No entanto, uma série de lacunas e descontinuidades significativas persiste nos relatórios de influenza e nas atividades de compartilhamento de vírus em algumas áreas do mundo. Por exemplo, nas zonas tropicais e subtropicais, estima-se que 74 dos 138 países – representando cerca de 60% da população mundial – não tenham política nacional para a vacinação contra influenza. Além disso, faltam clareza e orientação quanto aos critérios sobre como os países selecionam a vacina influenza no Hemisfério Norte ou Sul para uso em seu programa nacional¹. Em um esforço para definir melhor a quantidade exata de dados de vigilância virológica necessários, os Centros para Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos Estados Unidos iniciaram um projeto de definição do “tamanho adequado” (*right size*) dessa informação naquele país.

Esta iniciativa busca a abordagem estatística sistemática relacionada ao grau necessário de precisão da vigilância, e não, apenas da capacidade de vigilâncias local e nacional. Segundo essa estratégia, os objetivos de vigilância definidos seriam detectar novos vírus, monitorar a resistência antiviral e assegurar o envio de uma quantidade suficiente de amostras positivas para influenza de cada subtipo/linhagem por laboratórios contribuintes, capaz de detectar deriva (*shift*) antigênica e informar a seleção de vírus da vacina sazonal. No contexto deste último objetivo, os parâmetros de amostragem basearam-se na detecção mensal de pelo menos uma deriva antigênica (*shift*) com prevalência $\geq 3\%$, com confiança de 95% em âmbito nacional⁴.

Calcula-se que a aplicação dos princípios da abordagem de tamanho adequado para seleção de vírus vacinais sazonais inter-

nacionais, usando um limiar de 5% para classificar variantes de desvio, exigiria 59 amostras por subtipo/linhagem de vírus por mês por região da OMS. Isso equivale a 16.992 vírus encaminhados a cada ano com o objetivo de desenvolver as recomendações da OMS sobre composição de vacinas – o que resultaria em uma carga de trabalho aumentada, maior frequência de remessas e maior complexidade, exigindo a revisão da atual orientação da OMS sobre submissão de amostras, cobranças de participação e monitoramento de submissões e dados de vigilância, além de solicitação de amostras de menor prevalência. Embora desafiadora, tal abordagem resultaria em melhora significativa da força e da interpretação dos dados¹.

Além de estratégias mais confiáveis de vigilância, é necessário ainda o aprimoramento da capacidade técnica para analisar o vírus influenza além da simples identificação de subtipos, por meio da integração de tecnologias emergentes na rotina, em particular o uso da técnica de sequenciamento de última geração.

Caracterização virológica e avaliação de vírus vacinais candidatos

Por mais de 60 anos, a caracterização antigênica do vírus da gripe se baseia tradicionalmente no uso do ensaio de inibição da hemaglutinação (IH) para avaliar a capacidade de anticorpos específicos inibirem a ligação da hemaglutinina (HA) dos vírus aos receptores de hemácias. Como um substituto para a neutralização do vírus, o teste de IH é rotineiramente usado para informar as recomendações semestrais da OMS sobre a composição da vacina contra influenza. No entanto, desde seu surgimento, em 1968, o atual subtipo A (H3N2) vem apresentando progressivamente uma avidéz reduzida em termos de ligação da HA a receptores de

hemácias de cobaias. Além disso, uma mutação recente tem resultado na ligação de hemácias pelo componente neuraminidase (NA), necessitando da adição do antiviral oseltamivir ao teste IH para excluir este efeito.

No período 2013 a 2014, uma evolução adicional na HA impediu que alguns vírus fossem aglutinados por hemácias de cobaias, impactando tanto na detecção como na análise antigênica do componente sazonal A (H3N2). Mesmo com a adição de oseltamivir, a maioria dos vírus desse clone 3C.2 da H3 que emergiu entre 2014 a 2015 não pôde ser analisada pelo teste de IH¹.

Adicionalmente, sabe-se há algum tempo que o processo de propagação tradicional do vírus influenza em ovos de galinha embrionados pode selecionar mudanças na sequência de HA que influenciam a antigenicidade. Isso dificulta as decisões de composição da vacina, particularmente em relação aos vírus A (H3N2) mais recentes.

Para contornar esses importantes obstáculos à seleção adequada dos vírus vacinais, testes de neutralização viral que detectem diretamente anticorpos que previnam a infecção celular têm sido desenvolvidos para complementar a análise antigênica de HI, usando os mesmos soros de referência e permitindo medir com mais sensibilidade os títulos de anticorpos humanos – particularmente no limiar de detecção. Alguns destes ensaios são executados em um dia (em vez de três) e demonstram títulos de vírus 10 a 100 vezes superiores em comparação com outros testes de microneutralização⁵⁻¹³. No entanto, ainda é necessário aperfeiçoar e harmonizar os protocolos e as estratégias dos testes de neutralização viral para melhorar a robustez e a simplicidade e, assim, permitir a caracterização antigênica mais adequada dos vírus da gripe sazonal com base nos recentes avanços nessa tecnologia.

Outra abordagem promissora para a melhor seleção dos vírus vacinais fundamenta-se na existência de evidências experimentais indicando que os anticorpos dirigidos contra a NA do vírus influenza contribuem para proteger contra a doença. Nesse sentido, já estão disponíveis testes para quantificação de NA em vacinas contra influenza, tornando possível avaliar a imunogenicidade de NA^{14,15}. Ainda assim, é necessário estabelecer estudos mais amplos relacionados à viabilidade da utilização da NA como um antígeno vacinal quantificável, particularmente quando vacinas recombinantes de última geração forem desenvolvidas.

Desafios colocados pelas variantes emergentes

O reconhecimento de uma inadequação de vacinas somente em abril/maio, como ocorreu recentemente no Hemisfério Norte em 2014 a 2015, não permite tempo suficiente para preparar uma vacina combinada adequada para a temporada seguinte de influenza. Para dimensionar melhor a complexidade da situação, o surgimento tardio de uma variante não significa, por si só, sua subsequente predominância, pois algum tempo é necessário para avaliar sua capacidade de disseminação e provável significância epidemiológica. Sendo assim, atualmente não há espaço para alterar em um mês ou mais as datas das VCM semestrais. Por outro lado, em longo prazo, retardar significativamente as VCMs só seria viável se houvesse economia significativa de tempo na produção e na distribuição das vacinas¹.

O enfrentamento dessa situação passa pelo desenvolvimento de uma estrutura ágil para um cenário em que a recomendação da OMS para um único vírus vacinal seja adiada, incorporando

o imediato início de teleconferências e outras estratégias e orientações para comunicar o caso de surgimento tardio de variantes significativas de deriva. É possível ainda melhorar a qualidade e a rapidez do desenvolvimento de reagentes e ensaios de potência da vacina mediante o uso de reagentes heterólogos para testes de potência e reagentes de antígeno de referência de potência usando vírus diferentes dos vírus candidatos de vacina (como vírus de genética reversa ou vírus de tipo selvagem e proteínas recombinantes derivadas).

Além disso, é factível o desenvolvimento de ensaios de potência alternativos, utilizando-se tecnologias baseadas em anticorpos e independentes de anticorpos. Adicionalmente, a melhoria das avaliações atualmente existentes de caracterização e adequação de vírus propagados por células viabilizaria o trabalho dos fabricantes no licenciamento de vacinas influenza baseadas em células. Faz-se ainda necessária uma avaliação sistemática da aplicação potencial de biologia sintética e técnicas genéticas reversas para a produção de vacinas A (H3N2) propagadas em ovo candidatas com propriedades de alto crescimento¹.

Aplicação da tecnologia de sequenciamento de última geração

Tradicionalmente, a vigilância da influenza se dá pela rede de laboratórios de saúde pública e baseia-se na investigação dos casos de síndrome gripal em uma comunidade, com a obtenção de amostras por meio de *swab* das vias aéreas superiores, e é usada para fornecer alertas antecipados de pressões sobre o sistema público de saúde – possibilitando orientações sobre prescrição antiviral, monitoramento da cobertura e da eficácia da vacina e identificação de novas variantes e síndromes da doença.

Graças à introdução das técnicas de sequenciamento de última geração e do conhecimento do genoma completo dos vírus influenza, está em curso uma mudança de paradigma na vigilância da influenza e dos processos relacionados associados. O Projeto de Sequenciamento do Genoma Colaborativo de influenza do National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) disponibilizou publicamente dados de sequência de 18 mil genomas de vírus coletados em todo o mundo. Exemplos do uso das informações geradas incluem a realização de alinhamentos de sequências, construção de árvores filogenéticas, acompanhamento da evolução de vírus da gripe sazonal e rastreamento do movimento global de vírus influenza humana e animal. Além disso, um método de combinação de mapeamento antigênico com dados de sequência – Distanciamento de Antigenicidade por Agregação Hierárquica Baseada em Sequência (*Distancing of Antigenicity by Sequence-based Hierarchical Clustering* [DASH]) – para determinar a adequação de vírus de vacina candidatos está atualmente em processo de avaliação. Os principais benefícios do uso de dados de sequência genética incluem a facilidade com que comparações diretas podem ser feitas, ao contrário das comparações de dados de HI que requerem algoritmos e conhecimento específico. Além disso, os dados de sequência podem ser fornecidos já no momento da remessa de amostras, facilitando a seleção de vírus para isolamento em cultura de células ou ovos e para permitir estimativas de eficácia vacinal específicas de clones.

Esse fornecimento antecipado de informações de sequência tem potencial para encurtar significativamente o prazo para envio de isolados e recombinantes em cultivo em ovos adequados para uso como vírus de vacina candidatas, o que atualmente leva vários meses. Adicionalmente, o uso de sequenciamento genético

de última geração é capaz de identificar infecções mistas e polimorfismos de nucleotídeo único e provavelmente se tornará cada vez mais importante para assegurar a seleção oportuna e a caracterização virológica de vírus de vacinas candidatas. As abordagens de computação em nuvem nas quais os dados podem ser carregados e analisados usando uma série de aplicativos comerciais ou gratuitos estão atualmente em desenvolvimento e provavelmente se tornarão mais acessíveis no futuro próximo, melhorando, assim, a viabilidade de uma adoção mais ampla do sequenciamento genético de última geração¹.

Papel potencial da análise evolutiva aprimorada e modelagem preditiva

Na atualidade, é possível integrar dados de sequência genética com outras características do vírus influenza, como localização geográfica, para analisar os fatores que influenciam as taxas de transição dos vírus da gripe entre diferentes regiões. Sabe-se, por exemplo, que a localização geográfica do tronco da árvore filogenética pode revelar os locais onde o vírus persistiu por períodos mais longos. No caso dos vírus A (H3N2), a persistência tende a ser maior nas áreas de alta densidade populacional em que a sazonalidade da gripe é menos marcante. Ao contrário, em locais nos quais a sazonalidade é bem definida, as variantes genéticas parecem persistir por menos tempo, na maioria dos casos inferior a um ano¹.

Um banco de dados *online* disponível publicamente (nextflu: <https://nextstrain.org/flu/seasonal/h3n2/ha/3y>) foi projetado para fornecer uma noção quase em tempo real do que está acontecendo com influenza A (H3N2) e para apoiar a seleção de vírus vacinais ao determinar os preditores de clones de vírus bem-sucedidos¹⁶.

Por sua vez, o desenvolvimento de um modelo adicional baseado no mapeamento de dados de influenza A (H3N2) na árvore filogenética permite a predição de antigenicidade a partir de dados de sequência de HA. Este modelo tem precisão de 81% na previsão do crescimento e declínio de clones¹⁷.

Fitness viral, definido como a taxa de crescimento esperada de cepas genética ou antigenicamente relacionadas (que se traduz em frequências mais altas de clones em momentos posteriores), é um potencial preditor da evolução dos vírus. Um modelo de *fitness* viral de duas fases foi recentemente desenvolvido com base no uso de sequenciamento integrado, dados filogenéticos, de HI e epidemiológicos. Na primeira fase, dados de sequenciamento são usados para identificar variantes potenciais e selecionar vírus para testes de neutralização seguidos na segunda fase pela predição de eficácia da vacina usando dados de HI¹⁸.

Também têm sido realizadas investigações sobre a utilidade de gerar vírus “potenciais” geneticamente avançados induzindo mutação aleatória do gene que codifica a cabeça globular da proteína HA. Após a compilação de uma biblioteca de vírus mutantes usando genética reversa, os vírus com o potencial de escapar da imunidade existente podem ser detectados¹.

Desenvolvimento de vacinas contra pandemias e amplamente protetoras

Em relação ao desenvolvimento de vacinas contra a gripe amplamente protetoras (“universais”), vários estudos têm como foco o papel potencial de anticorpos de reação cruzada ou imunidade de células T. Alvos virais potenciais para anticorpos de reação cruzada incluem as proteínas M2 e NA e a haste da proteína HA, enquanto alvos para imunidade cruzada de células T incluem as

proteínas estruturais, particularmente NP e M1, proteínas não estruturais e proteínas da polimerase¹.

A capacidade de as células T citotóxicas conferirem proteção heterossubtípica foi demonstrada para um número de subtipos de influenza A em sistemas de provocação em camundongos¹⁹. Isto também foi inferido a partir de estudos humanos recentes em que alta frequência de células T preexistentes a epítomos conservados correlacionou-se com infecções pandêmicas A (H1N1) menos graves²⁰.

O efeito protetor dos anticorpos específicos direcionados à proteína M2 do ectodomínio (M2e), por meio de citotoxicidade celular dependente de anticorpos e fagocitose dependente de anticorpos de células infectadas mediadas por receptores Fc de imunoglobulina, tem sido demonstrado em modelos animais²¹. No entanto, resta confirmar que os receptores Fc humanos contribuirão com este processo.

Várias estratégias também têm sido exploradas para a preparação de vacinas que produzem anticorpos anti-haste de HA, incluindo o uso de nanopartículas de HA livres²² e conjugadas com ferritina²³. Quando injetadas com adjuvante em estudos de provocação com camundongos, ambas as vacinas conferiram proteção contra vírus A (H1N1) homólogos e proteção seletiva para influenza A heterólogos.

Questões regulatórias para vacinas contra influenza

Vírus candidatos à vacina desenvolvidos convencionalmente são submetidos à ampla gama de testes antes do uso, incluindo identidade dos genes HA e NA, genotipagem completa, sequência do gene HA, antigenicidade em um teste HI de duas vias, esterili-

dade, título HA e infectividade. A preparação e padronização de reagentes de referência de potência atualmente aceitos para vacinas inativadas contra influenza podem representar um gargalo na linha do tempo para a produção das vacinas contra gripe sazonal e pandêmica. Além disso, o envio e o compartilhamento de reagentes para os vírus candidatos a vacinas contra a pandemia estão sujeitos a requisitos laboratoriais de alta contenção, o que acentua o problema. Como alternativas para atenuar tais dificuldades, é possível avançar: (a) desenvolvendo ensaios alternativos de potência; b) uniformizando as avaliações das autoridades reguladoras nacionais necessárias para garantir a qualidade, a segurança e a eficácia das vacinas; (c) estabelecendo um sistema de reconhecimento mútuo para registro de vacina pandêmica; e (d) usando a rotulagem internacional do pacote da OMS para garantir padrões de segurança robustos e evitar atrasos na implantação de vacinas pandêmicas¹.

Os vírus de vacinas candidatas preparados por genética reversa são considerados organismos geneticamente modificados em alguns países e, desse modo, estão sujeitos por lei a várias regulamentações e restrições nacionais. Seria portanto oportuno revisar essas e outras questões relacionadas como parte de adequação mais ampla ao cenário atual do desenvolvimento de vírus de vacinas, incluindo a adoção das opiniões regulatórias globais predominantes¹.

Considerações finais

Para além dos avanços tecnológicos relacionados ao desenvolvimento de novas e melhores vacinas influenza, não se pode subestimar uma questão primordial: é necessário melhorar as coberturas vacinais, de modo que se alcance o maior número de indivíduos, sobretudo os grupos prioritários. Para tanto, precisamos avançar

muito nas estratégias de educação em saúde e de comunicação com o público em geral. Afinal, de nada adianta desenvolver a vacina ideal sem vacinação.

Respondendo à pergunta proposta no início: sim, é possível errar menos na vacinação contra a gripe. Para tanto, iniciativas de curto e médio prazos são necessárias, envolvendo ampliação global da vigilância das cepas circulantes, sobretudo em países em desenvolvimento; melhora na caracterização virológica das vacinas candidatas; pronta identificação de variantes emergentes e adoção de estratégias de adequação rápida a novas conjunturas epidemiológicas; aplicação de tecnologias de sequenciamento genético para seleção de vírus circulantes com mais precisão e rapidez, predição de evolução viral; e desenvolvimento de novas vacinas capazes de induzir proteção cruzada.

Referências

1. Improving influenza Vaccine Virus Selection – Report of the 4th Informal Consultation, Hong Kong SAR, China, 18–20 November 2015 Geneva: World Health Organization; 2016. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponível em: <<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/252614/9789241511841-eng.pdf;jsessionid=BA9A6CD61B58A8F830DCDD1F3B4888D?sequence=>>. Acesso em: 26 jul. 2018.
2. D’Mello T, Brammer L, Blanton L, et al. Update: influenza activity--United States, September 28, 2014-February 21, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015;64(8):206-12.
3. Hampson A, Barr I, Cox N, et al. Improving the selection and development of influenza vaccine viruses – Report of a WHO informal consultation on improving influenza vaccine virus selection Hong Kong SAR, China, 18–20 November 2015. *Vaccine.* 2017;35(8):1104-9.
4. Centers for Diseases Control and Prevention. U.S. Department of Health and Human Services. Pandemic influenza Plan 2017 UPDATE.

- Disponível em: <<https://www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/pdf/pan-flu-report-2017v2.pdf>>. Acesso em: 26 jul. 2018.
5. Harmon MW, Rota PA, Walls HH, et al. Antibody response in humans to influenza virus type B host-cell-derived variants after vaccination with standard (egg-derived) vaccine or natural infection. *J Clin Microbiol.* 1988;26(2):333-7.
 6. Rowe T, Abernathy RA, Hu-Primmer J, et al. Detection of antibody to avian influenza A (H5N1) virus in human serum by using a combination of serologic assays. *J Clin Microbiol.* 1999;37(4):93-43.
 7. Laurie KL, Engelhardt OG, Wood J, et al. International laboratory comparison of influenza microneutralization assays for A(H1N1)pdm09, A(H3N2), and A(H5N1) influenza viruses by CONSISE. *Clin Vaccine Immunol.* 2015;22(8): 957-64.
 8. Kong WP, Hood C, Yang ZY, et al. Protective immunity to lethal challenge of the 1918 pandemic influenza virus by vaccination. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(43):15987-91.
 9. Temperton NJ, Hoschler K, Major D, et al. A sensitive retroviral pseudotype assay for influenza H5N1-neutralizing antibodies. *Influenza and Other Respiratory Viruses.* 2007;1(3):105-12.
 10. Alberini I, Del TE, Fasolo A, et al. Pseudoparticle neutralization is a reliable assay to measure immunity and cross-reactivity to H5N1 influenza viruses. *Vaccine.* 2009;27(43):5998-6003.
 11. Matrosovich M, Matrosovich T, Garten W, et al. New low-viscosity overlay medium for viral plaque assays. *Virology.* 2006 Aug 31;3:63.
 12. Sullivan K, Kloess J, Qian C, et al. High throughput virus plaque quantitation using a flatbed scanner. *J Virol Methods.* 2012;179(1):81-9.
 13. Lin YP, Xiong X, Wharton SA, et al. Evolution of the receptor binding properties of the influenza A(H3N2) hemagglutinin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(52):21474-9.
 14. Gerentes L, Kessler N, Aymard M. A sensitive and specific ELISA immunocapture assay for rapid quantitation of influenza A/H3N2 neuraminidase protein. *J Virol Methods.* 1998;73(2):185-95.

15. Aymard M. Quantification of neuramidase (NA) protein content. *Vaccine*. 2002;20(suppl. 2):S59-60.
16. Neher RA, Bedford T. nextflu: real-time tracking of seasonal influenza virus evolution in humans. *Bioinformatics*. 2015;31(21):3546-8.
17. Neher RA, Bedford T, Daniels RS, et al. Prediction, dynamics, and visualization of antigenic phenotypes of seasonal influenza viruses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(12):E1701-9.
18. Luksza M, Lassig M. A predictive fitness model for influenza. *Nature*. 2014; 507(7490):57-61.
19. Sridhar S. Heterosubtypic T-Cell immunity to influenza in humans: challenges for universal T-Cell influenza vaccines.. *Front Immunol*. 2016;7:195.
20. Sridhar S, Begom S, Bermingham A, et al. Cellular immune correlates of protection against symptomatic pandemic influenza. *Nat Med*. 2013;19(10):13051-12.
21. Huber VC, Lynch JM, Bucher DJ, et al. Fc Receptor-Mediated phagocytosis makes a significant contribution to clearance of influenza virus infections.. *J Immunol* 2001;166(12):7381-8.
22. Impagliazzo A, Milder F, Kuipers H, et al. A stable trimeric influenza hemagglutinin stem as a broadly protective immunogen. *Science*. 2015;349(6254):1301-6.
23. Yassine HM, Boyington JC, McTamney PM, et al. Hemagglutinin-stem nanoparticles generate heterosubtypic influenza protection. *Nat Med*. 2015;21(9):1065-70.

4

Vacinas e alergias: o que mudou?

Ana Karolina B.B. Marinho

Dados recentes sugerem que as alergias têm aumentado em todo o mundo. Sampson e cols. afirmam que, embora os dados sejam subestimados, a alergia alimentar aumentou em aproximadamente 10% com base em estudos bem documentados. Fatores de risco genéticos, epigenéticos e ambientais estão sendo cada vez mais relacionados às alergias, e tal conhecimento possibilita a criação de novas estratégias de prevenção e tratamento dos pacientes alérgicos¹.

Neste contexto, há preocupação crescente no que se refere aos pacientes com alergias alimentares que precisarão receber vacinas que contenham substâncias potencialmente alergênicas. As reações de hipersensibilidade associadas à vacinação não são infrequentes. No entanto, reações sistêmicas graves mediadas por IgE, de início agudo ou anafiláticas, são consideradas extremamente raras.

A hipersensibilidade pode ocorrer devido ao componente ativo da vacina (antígeno) ou a um dos outros componentes vacinais. O risco de anafilaxia após todas as vacinas é estimado em 1,31 (95% IC: 0,90-1,84) por milhão de doses de vacina. As reações de hipersensibilidade imediatas ou do tipo I são caracterizadas por urticária, angioedema, sibilância, tosse e até quadros de anafilaxia. Em outros estudos, foi encontrada uma frequência de anafilaxia relacionada a vacinas de 0,02 a 12/100.000 doses aplicadas².

As reações de hipersensibilidade após a vacinação são geralmente causadas por componentes individuais da vacina, como proteína do ovo, gelatina, antibióticos, proteínas do leite, fungos e látex. Muitos desses componentes estão presentes em pequenas quantidades, as quais geralmente são insuficientes para induzir reações alérgicas na maioria dos pacientes. No entanto, pacientes alérgicos muito sensíveis podem reagir a quantidades muito pequenas desses antígenos e evoluir com reações graves, incluindo anafilaxia³.

Alergia a leite e vacinas

As proteínas do leite são usadas como estabilizantes nas vacinas contra tétano, difteria e coqueluche acelular, e essas vacinas podem conter quantidades mínimas (nanogramas) de caseína bovina. A anafilaxia a estas vacinas é rara e muitas vezes pode ser atribuída aos componentes toxoides. Deve-se continuar, nesses casos, a prática padrão da vacinação com vacinas acelulares (DTaP) nessas crianças. Recomenda-se cautela na administração de doses de reforço em crianças com alergia à proteína do leite de vaca (APLV) muito sensíveis².

Em 2014 foram documentados alguns casos de crianças alérgicas ao leite que tiveram anafilaxia após receberem a vacina tríplice viral (TV) do fabricante Serum Institute of India. Após a investigação dos casos, observou-se que a vacina continha traços de lactoalbumina em sua composição. A orientação do Ministério da Saúde (MS) foi de que as crianças com APLV recebessem outra marca de TV ou, na impossibilidade, que fosse adiada a vacinação⁴.

Em relação à vacina rotavírus e APLV, não há estudos publicados até o momento que demonstrem aumento ou desencadeamento de APLV em crianças vacinadas contra o rotavírus. Lactentes que apresentem quadro de APLV com doença diarreica moderada ou grave ou ainda vômitos devem ter a aplicação da vacina adiada até a recuperação geral⁵.

Alergia a ovo e vacinas

A vacina TV apresenta quantidades desprezíveis de proteína de ovo. Em muitos estudos, pessoas com alergia ao ovo, mesmo aquelas com hipersensibilidade grave, têm risco insignificante de reações anafiláticas. Não se recomenda o teste cutâneo, pois ele não tem valor preditivo. Kelso e cols. avaliaram 284 crianças com alergia a ovo confirmada (teste de provocação oral com ovo) e observaram que nenhum evento adverso grave foi encontrado na rotina de vacinação contra sarampo (intervalo de confiança de 95% [IC]: 99,0%-100%). Não ocorreram eventos adversos de hipersensibilidade nas 1.209 crianças com teste cutâneo positivo para ovo (95% IC: 99,75%-100%) nem nas 1.225 (99,84%) de 1.227 crianças com história de alergia a ovo (95% IC: 99,41%-99,98%). Muitas reações atribuídas à vacina tríplice viral possi-

velmente são decorrentes de outros componentes, como a gelatina^{6,7}.

A vacina influenza é cultivada em fluido alantoide de ovos embrionados de galinha e contém diferentes quantidades de ovalbumina, dependendo do fabricante. Em geral, as vacinas influenza comercializadas hoje contêm menos de 1,2 µg/mL.

Alergia ao ovo já foi considerada contraindicação para a vacinação contra influenza, porém estudos que incluíram 4.300 indivíduos com história de alergia a ovo, dos quais 650 referiram reação anafilática, mostraram que essa população teve boa tolerância à vacina. A recomendação atual é que pacientes com anafilaxia a ovo recebam a vacina influenza e permaneçam em observação por 30 a 60 minutos. A recomendação da Academia Americana de Pediatria (AAP), em recente documento publicado, orienta que a vacinação contra influenza em indivíduos alérgicos ao ovo seja procedimento seguro sem necessidade de precauções adicionais, haja vista que já existe, naquele país, a recomendação formal sobre a necessidade de período de observação para todos os pacientes que recebam qualquer tipo de agentes imunizantes^{8,9}.

A vacina febre amarela é cultivada em ovos embrionados de galinha. Os embriões são homogeneizados e centrifugados. A vacina não é aquecida em momento algum de sua produção; assim, quantidades residuais de proteína do ovo estão presentes. Níveis variáveis de ovalbumina, entre 0,067 e 2,21 µg/0,5 mL, foram documentados em diferentes lotes de vacinas produzidas pelo mesmo fabricante entre as comercializadas nos Estados Unidos e no Reino Unido³. No Brasil, existem duas vacinas disponíveis, e as quantidades de ovalbumina podem variar entre 2,43 e 4,42 µg/mL, de acordo com o lote¹⁰.

Além da ovalbumina, pode ser considerado possível causador de reação de hipersensibilidade à vacina febre amarela o próprio agente vacinal: vírus vivo atenuado da febre amarela, proteína da galinha, gelatina bovina, eritromicina, canamicina e látex, estando esses quatro últimos presentes apenas em algumas apresentações da vacina.

O questionamento sobre alergia ao ovo é considerado adequado para todas as pessoas que receberão a vacina febre amarela. Devemos lembrar que, em crianças sem qualquer história clínica compatível com alergia a ovo e que estejam em introdução da alimentação complementar, não existe evidência sobre a necessidade de ingestão prévia do ovo à vacinação contra febre amarela. Do mesmo modo, não há recomendação para realização de IgE específica para ovo em crianças sem história de alergia após ingestão antes da realização da vacina⁶.

Se o indivíduo tem diagnóstico ou suspeita clínica de alergia a ovo, deve ser encaminhado ao especialista para a realização de investigação de possível sensibilização a ovo pelos testes cutâneos de hipersensibilidade imediata, empregando-se os testes cutâneos de leitura imediata ou IgE específica sérica. Um aspecto importante a ser considerado é se o paciente refere tolerar o ovo cozido ou frito, mas não sabe se tolera o ovo cru. Como a vacina febre amarela não é aquecida em momento algum de seu processo de fabricação, mesmo o paciente que tolera o ovo cozido/frito pode apresentar reação à vacina¹⁰. Se o teste for negativo, a vacina será administrada e o indivíduo mantido sob supervisão por 30-60 minutos. Caso o resultado seja positivo, confirmada a sensibilização a ovo, o paciente poderá ser dessensibilizado empregando-se a vacina em doses fracionadas, conforme algoritmo sugerido na **Figura 1**^{6,10}.

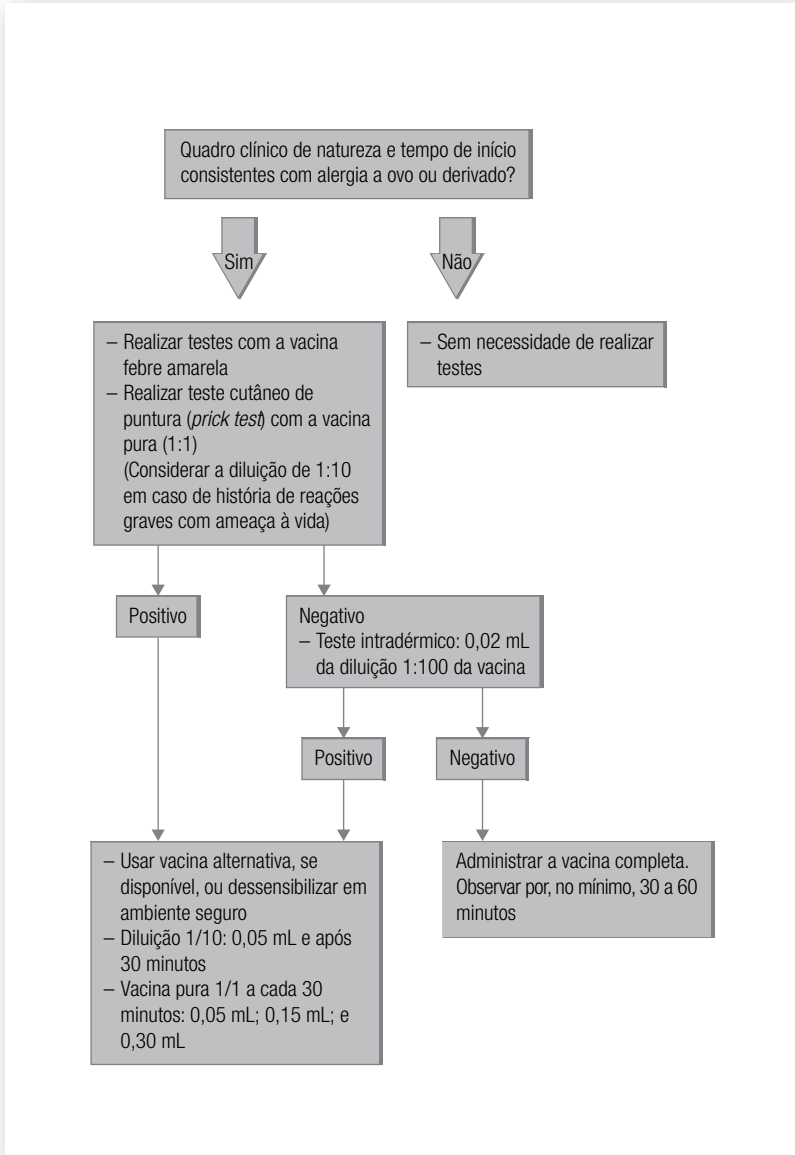


Figura 1. Protocolo de investigação e conduta para pacientes com história de alergia ao ovo (reações imediatas) que necessitam receber a vacina febre amarela. Adaptado de Marinho *et al*⁰.

O procedimento de dessensibilização tem seu benefício bem documentado na prática médica e vem sendo utilizado amplamente. Porém, trata-se de um procedimento especializado e deve ser realizado em ambiente com condições de atendimento de anafilaxias.

Considerações finais

A experiência em imunizações no Brasil é vasta. Entretanto, mais publicações em relação às reações de hipersensibilidade a vacinas em pacientes alérgicos são necessárias para discutir protocolos factíveis e seguros para grupos especiais. O desenvolvimento de vacinas sem componentes alergênicos, especialmente os de origem animal, seria o ideal.

O risco e o benefício da imunização de pacientes alérgicos devem ser sempre discutidos e compartilhados com o indivíduo e/ou sua família, haja vista o grande risco das doenças imunopreveníveis.

Referências

1. Du Toit G, Sampson HA, Plaut M, et al. Food allergy: Update on prevention and tolerance. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(1):30-40.
2. McNeil MM, DeStefano F. Vaccine-associated hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(2):463-72.
3. Dreskin SC, Halsey NA, Kelso JM, et al. International Consensus (ICON): Allergic reactions to vaccines. *World Allergy Organ J.* 2016;9(1):1-21.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Nota informativa sobre vacinação contra o sarampo. 2015. Disponível em: <<http://portalms.saude.gov.br/noticias/svs/16091-estados-que-nao-atingiram-meta-devem-continuar-vacinando>>. Acesso em 10 jul. 2018.

5. Linhares AA, Cleonice M, Justino A, Solé D. Nota Técnica Conjunta SBIm/ASBAI/SBP — 08/02/2017 Vacina rotavírus; 2017. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/files/nota-sbim-asbai-sbp-rotaviru_0802_2017-v2.pdf>. Acesso em jul. 2018.
6. Kelso JM. Administering influenza vaccine to egg-allergic persons. *Expert Rev Vaccines*. 2014;13(8):1049-57.
7. Kelso JM, Greenhawt MJ, Li JT, et al. Adverse reactions to vaccines practice parameter 2012 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(1):25-43.
8. Associação Brasileira de Alergia e Imunologia - ASBAI. Nota Técnica SBIm/ASBAI em relação à aplicação de vacina influenza em pacientes alérgicos ao ovo; 2017.
9. Campbell AJP, Grohskopf LA. Updates on Influenza Vaccination in Children. *Infect Dis Clin North Am*. 2018;32(1):65-74.
10. Marinho AKBB, Ouricuri AL, Valente CFC, et al. Yellow fever vaccine: adverse reactions and at-risk populations. *Arq Asma, Alerg e Imunol*. 2017;1(3):245-56.

Biológicos e vacinas: o que (não) sabemos?

Tânia Petraglia

Biológicos são produtos fabricados a partir de biotecnologia, à base de anticorpos monoclonais, proteínas de fusão celular, anti-interleucinas e bloqueadores da coestimulação do linfócito T, que inativam ou bloqueiam alvos específicos, como células, citocinas e mediadores imunes presentes de forma anormal na circulação. Por conta dessas ações, diferentes impactos são observados no sistema imune de usuários, podendo influir na eficácia das vacinas ou mesmo causar eventos adversos quando do uso de vacinas vivas atenuadas.

O número de biológicos disponibilizados no mercado vem aumentando nos últimos anos, contribuindo de forma importante com o tratamento das doenças inflamatórias intestinais, de doenças reumatológicas e de algumas neoplasias, abrindo novas perspectivas para pesquisa quanto ao uso de vacinas.

Quadro 1. Exemplos de biológicos e seus mecanismos de ação

Droga	Mecanismo de ação
Adalimumabe	Anti-TNF (Ac monoclonal humano IgG1)
Abatacepte	Proteína de fusão contra CTLA4
Anankira	Antagonista do receptor de interleucina 1
Certolizumabe pegol	Anti-TNF (fragmento Fab peguilado)
Etanercepte	Anti-TNF (proteína de fusão)
Eculizumabe	Anti-C5
Golimumabe	Anti-TNF (Ac monoclonal humano IgG1)
Infliximabe	Anti-TNF (Ac monoclonal humano-murino IgG1)
Rituximabe	Ac monoclonal anti-CD20 (células B)
Tocilizumabe	Inibe a sinalização mediada pelos receptores de interleucina-6

Os trabalhos nesse campo ainda são limitados, e muito do que se preconiza é baseado na opinião de especialistas.

Vacinação e uso de biológicos

Alguns aspectos devem ser avaliados para a vacinação de indivíduos em uso de drogas imunossupressoras, como tipo de medicamento, dose e tempo de uso. A concomitância de imunossupressores prejudica ainda mais a resposta vacinal.

Tanto as vacinas inativadas como as virais atenuadas são recomendadas antes da imunossupressão preferencialmente, sendo as últimas contraindicadas durante a imunossupressão.

Em recente revisão sobre imunização nas doenças autoimunes, abrangendo *guidelines* de diversos países, as vacinas inativadas foram recomendadas preferencialmente antes da imunossupressão, e os países que recomendam prazos, em geral, de duas semanas antes da imunossupressão; porém, para o rituximabe, o prazo va-

ria de duas a seis semanas antes. Nesta mesma revisão, no caso de vacinas virais atenuadas, recomendou-se vacinar de duas a seis semanas antes do início do tratamento e de três a seis meses após descontinuar o tratamento com biológicos.

França, Finlândia e República Tcheca recomendam, como prazo para vacinação após interrupção do biológico, o intervalo de cinco meias-vidas do produto em uso. No caso rituximabe, em geral, os prazos são maiores e podem chegar a seis meses. No Brasil, a Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm) recomenda manter o intervalo de cinco meias-vidas após a suspensão do biológico e o uso de vacinas virais atenuadas, porém para o rituximabe o intervalo é de seis meses.

O Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) e o American College of Rheumatology (EUA) recomendam a imunização com vacinas atenuadas, na vigência das seguintes drogas em doses baixas: metotrexato ($< 0,4$ mg/kg/semana, e.g., 25 mg/semana), glicocorticoides (< 20 mg/dia de prednisona ou equivalente) ou por tempo curto (< 14 dias), azatioprina ($< 3,0$ mg/kg/dia) ou 6-mercaptopurina ($< 1,5$ mg/kg/dia).

Como vacinar bebês filhos de mulheres que usaram biológicos durante a gestação

Os anticorpos monoclonais da classe IgG passam para o feto por meio da placenta a partir do segundo trimestre da gestação, inclusive podendo alcançar títulos mais altos no cordão devido à difusão e ao transporte ativo, como infliximabe e adalimumabe. As proteínas de fusão, como etanercepte e certolizumabe, têm passagem restrita transplacentária, e os níveis nos bebês são me-

nores do que nas mães. O rituximabe, um anticorpo monoclonal anti-CD 20, quando utilizado no terceiro trimestre da gestação, é um depletor de linfócitos B para o bebê, cujos índices só voltam à normalidade após os seis meses de vida ou mais.

Há relato na literatura de um óbito de lactente exposto ao infliximabe durante a gestação, devido ao tratamento materno para Doença de Crohn. O lactente foi vacinado com BCG aos três meses de vida e faleceu aos 4,5 meses por disseminação da vacina BCG.

Em relação aos dados disponíveis sobre imunização de indivíduos que utilizaram biológicos e lactentes e filhos de mulheres que usaram essas drogas durante a gestação, são limitados, e

Quadro 2. Recomendações para vacinação de lactentes expostos a biológicos durante a gestação

Referência	Biológico	Vacinas inativadas	Vacinas atenuadas
The Australian Immunisation Handbook	Biológicos	Liberadas	BCG após 6 meses de idade; rotavírus contraindicadas
Consenso de Toronto	Anti-TNF	Liberadas	Contraindicadas nos primeiros 6 meses de vida
The British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology	Etanercepte, adalimumabe, infliximabe (se usados no terceiro trimestre)	Liberadas	Contraindicadas até 7 meses de idade
Immunisation Handbook 2017 New Zealand	Anticorpos monoclonais DMARDs	Liberadas	Postergadas até que tenha pelo menos 8 meses de vida; rotavírus contraindicadas
Eular	Biológicos	Liberadas	Contraindicadas nos primeiros 6 meses de vida

não há consenso em relação ao intervalo de tempo ideal entre a suspensão do uso das drogas e a aplicação de vacinas atenuadas. Como os dados a esse respeito são escassos, as controvérsias ainda persistem.

Referências

1. Berger CT, Recher M, Steiner U, Hauser TM. A patient's wish: anakinra in pregnancy. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(11):1794-5.
2. Brasil. Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde. Medicamentos biológicos para tratamento da artrite reumatoide. 2013 set.;VI(19).
3. Cheent K, Nolan J, Shariq S, et al. Case Report: Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's Disease. *J Crohns Colitis.* 2010;4(5):603-5.
4. Flint J, Panchal S, Hurrell A, et al; BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding—Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55(9):1693-7.
5. The Australian Immunisation Handbook 10th Edition. Updated: 01 August 2017. Disponível em: <http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/Handbook10-home>. Acesso em: 22 out. 2017
6. Horst S, Kane S. The use of biologic agents in pregnancy and breastfeeding. *Gastroenterol Clin North Am.* 2014;43(3):495-508.
7. Hyrich KL, Verstappen SM. Biologic therapies and pregnancy: the story so far. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(8):1377-85.
8. Klink DT, van Elburg RM, Schreurs MW, van Well GT. Rituximab administration in third trimester of pregnancy suppresses neonatal B-cell development. *Clin Dev Immunol.* 2008;2008:271363.

9. Krause ML, Amin S, Makol A. Use of DMARDs and biologics during pregnancy and lactation in rheumatoid arthritis: what the rheumatologist needs to know. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2014;6(5):169-84.
10. Lopes A, Mariette X, Bachelez H, et al. Vaccination recommendations for the adult immunosuppressed patient: a systematic review and comprehensive field synopsis. *J Autoimmun.* 2017;80:10-27.
11. New Zealand. Ministry of Health. Immunisation Handbook 2017. Disponível em: <<https://www.health.govt.nz/publication/immunisation-handbook-2017>>. Acesso em: 20 out. 2017.
12. Nguyen GC, Seow CH, Maxwell C, et al. The Toronto Consensus Statements for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy. *Gastroenterology.* 2016;150(3):734-57.
13. Ostensen M. Safety issues of biologics in pregnant patients with rheumatic diseases. *Ann NY Acad Sci.* 2014;1317:32-8.
14. Papadopoulou D, Sipsas NV. Comparison of national clinical practise guidelines and recommendations on vaccination of adult patients with autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatol Int.* 2014;34(2):151-63.
15. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *American College of Rheumatology. Arthritis Rheumatol.* 2016;68(1):1-26.
16. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(5):795-810.
17. Sociedade Brasileira de Imunizações. Calendário de pacientes especiais. Disponível em: <www.sbim.org.br>. Acesso em: out. 2018.
18. Vasiliaskas EA. Case report: evidence for transplacental transfer of maternally administered infliximab to the newborn. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4(10):1255-8.

Efeito inespecífico de vacinas: o que esperar?

Eitan N. Berezin

Em 1974, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomendou seis vacinas (difteria, coqueluche, tétano, sarampo, poliomielite e tuberculose) para imunização de crianças, com a meta estabelecida em 1977 de que este Programa Expandido de Imunização alcançasse todas as crianças do mundo. Apesar do progresso considerável, essa meta ainda não foi atingida; porém hoje mais de 85% das crianças recebem essas vacinas e muitas outras, incluindo hepatite B, *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), rotavírus (RV) e vacinas pneumocócicas conjugadas (VPC). O impacto da imunização contra essas doenças é espantoso, com estimativa de que 2 a 3 milhões de mortes sejam evitadas todos os anos como resultado de programas nacionais de vacinação.

A vacinação funciona porque o sistema imunológico ativa defesas contra os componentes antigênicos da vacina, produzindo resposta imune rápida

e específica contra o patógeno relevante. Além deste efeito específico, alguns pesquisadores argumentam que existem outros efeitos não específicos de vacinas, além da proteção direta contra as doenças para as quais as vacinas foram desenvolvidas. Estes efeitos não específicos de vacinas também foram denominados “efeitos heterólogos” ou “efeitos fora do alvo”. O principal resultado, que tem sido considerado em estudos epidemiológicos dos efeitos não específicos de vacinas, é a mortalidade por todas as causas, com alguns autores concluindo que, pela utilização de uma vacina, haja reduções adicionais substanciais de mortalidade por todas as causas, como vacinas vivas contra a poliomielite oral (OPV) e vacinas BCG e sarampo.

Entretanto, alguns autores descrevem efeito contrário, isto é, aumento da mortalidade por todas as causas em países com altas taxas de mortalidade infantil após a utilização das vacinas não vivas, como vacina inativada contra poliomielite (IPV), difteria, tétano e coqueluche celular total (DTP), e vacinas combinadas, principalmente em crianças do sexo feminino.

Em 2016, foi publicada uma revisão sistemática por Higgins e cols., que tentou avaliar se havia evidências para apoiar uma mudança no Programa Expandido de Imunização como resultado de efeitos não específicos de vacinas com referência às vacinas BCG, DTP e de sarampo. Os resultados desta revisão são brevemente revisados a seguir. A OMS concluiu que não havia evidências suficientes para apoiar mudanças na atual política global de imunização.

O que se sabe, até o momento, é que as vacinas tuberculose e sarampo estão associadas à redução substancial da mortalidade infantil global, que não pode ser explicada somente pela prevenção das doenças-alvo. Este efeito ocorre de maneira mais eviden-

te com vacinas de vírus ou bactéria viva, e isso gera uma nova compreensão do sistema imunológico e sobre como este pode ser modulado pelas vacinas para afetar a resistência geral às doenças.

Bacilo Calmette-Guérin (BCG)

Na revisão sistemática de Higgins e cols., a vacinação com BCG mostrou estar associada à redução da mortalidade por todas as causas – em torno de 50%, substancialmente maior do que o previsto pela prevenção da tuberculose isolada. Uma análise populacional de 33 países mostrou que as crianças vacinadas com BCG tinham risco 17% a 37% menor de infecções agudas do trato respiratório inferior.

Da mesma forma, um grande estudo observacional retrospectivo da Espanha revelou que havia taxa de hospitalização por infecções respiratórias 40% menor e diminuição de 36% das admissões por sepse entre as crianças vacinadas com BCG, porém os grupos de vacinados e de controle eram de diferentes regiões, não sendo possível controlar outros fatores para a análise adequada.

Se os efeitos não específicos benéficos forem induzidos pelo BCG, a vacinação poderá ser especialmente importante no período neonatal em ambientes de alta mortalidade, quando muitas mortes ocorrem no primeiro mês de vida.

Parece menos provável que haja efeitos não específicos relevantes associados à vacinação com BCG em locais de baixa mortalidade infantil: em um estudo randomizado recente na Dinamarca, nenhuma redução da hospitalização por doença adquirida somática ou infecção relatada pelos pais foi documentada no primeiro ano de vida entre aqueles que foram randomizados para receber BCG quando comparados com os controles. Portanto,

permanece a incerteza sobre a importância e a aplicabilidade dos efeitos não específicos do BCG em diferentes populações. Pesquisas adicionais, especialmente sobre o impacto no período neonatal em ambientes de baixa renda, onde a mortalidade por sepse é alta, podem levar ao fortalecimento das recomendações para doses neonatais da vacina BCG em alguns países.

O significado dos efeitos não específicos da vacina BCG também é de importância potencial para o futuro das novas vacinas contra tuberculose projetadas para substituir o BCG e também para a tomada de decisões em relação à descontinuação da vacinação BCG de rotina em países onde a incidência decrescente de tuberculose não justifique mais seu uso para efeitos específicos.

Sarampo

Quatro ensaios clínicos randomizados que consideraram a mortalidade por todas as causas após vacina sarampo e 18 estudos observacionais foram incluídos na revisão sistemática de Higgins e cols. Os estudos observacionais indicaram redução substancial da mortalidade por todas as causas após a vacina sarampo (razão de risco [RR]: 0,51; intervalo de confiança [IC] 95%: 0,42-0,63). Entretanto, a evidência dos efeitos não específicos das vacinas não foi estatisticamente significativa (RR: 0,74; IC 95%: 0,51-1,07).

Os efeitos observados foram maiores nas meninas do que nos meninos. Embora os dados sobre os efeitos não específicos da vacina sarampo permaneçam incertos segundo os estudos disponíveis, se a vacina sarampo apresentar efeitos não específicos, a vacinação poderá ser importante contribuinte para a redução da mortalidade de crianças pequenas em contextos de baixa renda. Mina e cols. sugeriram que, após a recuperação do sarampo, haja

perda temporária da memória imunológica e consequente aumento do risco de mortalidade. Eles modelaram dados epidemiológicos e imunológicos e descobriram que, quando o sarampo era frequente, quase 50% das mortes relacionadas à infecção na infância poderiam ser atribuídas a efeito imunossupressor prolongado pós-doença.

Como a vacina sarampo previne o sarampo – e, portanto, a mortalidade pós-moléstia infecciosa –, a vacinação teria benefícios além da prevenção do próprio sarampo. Curiosamente, este estudo indica tamanho de efeito global semelhante ao observado na revisão sistemática das evidências para os efeitos não específicos. A OMS aconselha, atualmente, a vacinação contra o sarampo após 9 meses de idade, e os dados disponíveis não fornecem evidências de mudança na política global. Se os efeitos não específicos forem tão importantes quanto os dados sugerem, a imunização anterior podem reduzir ainda mais a mortalidade antes dos 9 meses de idade. Entretanto, como os anticorpos maternos influenciam a resposta imune em crianças menores de um ano, e a magnitude e a duração da resposta imune induzida pela vacina contra sarampo aumentam com a idade e a maturidade imunológica (independentemente dos efeitos dos anticorpos maternos), com a imunização mais precoce, a proteção contra o sarampo pode ficar comprometida e o aumento geral na mortalidade por sarampo e pós-doença pode ocorrer.

Difteria, tétano e coqueluche (DPT)

A difteria, o tétano e a coqueluche são importantes contribuintes para a mortalidade infantil na ausência de vacinação. Nas revisões não foram encontrados, em relação à vacina DPT, efeitos não específicos associados à imunização.

Dez estudos observacionais foram analisados em uma revisão sistemática. Todos foram considerados de alto risco de viés, encontrando aparente aumento da taxa de mortalidade com média de risco relativo de 1,38, mas com IC 95% que cruzou 1,0 (0,92-2,08), o que faz com que não exista significância estatística.

As implicações desses achados são limitadas pela escassez de estudos de alta qualidade. Além disso, proporção crescente de crianças em ambientes de baixa renda é agora imunizada com as vacinas pentavalentes (DTP combinadas com hepatite B e Hib) e muitas com esquemas que incluem outras vacinas, como PCV e RV, todas podendo influenciar nos efeitos não específicos da vacinação.

A OMS concluiu que as evidências disponíveis não apoiam mudança na política global de imunização.

Gênero

Um aspecto importante dos efeitos não específicos relacionados à imunização tem sido as diferenças aparentes entre o tamanho dos efeitos em bebês dos sexos masculino e feminino. As diferenças entre os gêneros nas respostas imunes às vacinas são reconhecidas com as mulheres em geral produzindo respostas de anticorpos específicos mais robustos imunologicamente que os homens. Diferenças hormonais podem explicar isso em parte, já que os receptores de hormônios sexuais são encontrados em células do sistema imune.

Um estudo da vacina febre amarela mostrou maior regulação do gene da via do interferon gama em mulheres do que em homens nos primeiros 10 dias após a vacinação. Portanto, é plausível que existam diferenças clinicamente relevantes entre crianças

dos sexos masculino e feminino em relação aos efeitos não específicos relacionados à imunização, embora qualquer impacto destes sobre a sobrevivência – e, portanto, implicações para a política de imunização – permanecem incertos.

Considerações finais

O potencial para adicionar benefícios aos atuais programas de vacinação reduzindo a mortalidade, além das doenças específicas, é claramente um objetivo importante. Nesse contexto, vale a pena notar que a importância dos “efeitos indiretos” das vacinas – em que a alta cobertura vacinal reduz a transmissão com incidência reduzida de doenças-alvo em indivíduos não imunizados e imunizados – é universalmente reconhecida.

As atuais perspectivas imunobiológicas e o amplo uso de adjuvantes de vacinas para estimular o sistema imune inato e aumentar a imunogenicidade são evidências de que pode haver efeitos não específicos relacionados à imunização, embora nossa compreensão da importância, magnitude e duração do impacto permaneça inadequada. Em particular, as intervenções destinadas a aumentar a resistência não específica a infecções que ameacem a vida durante os primeiros meses vulneráveis da vida (particularmente em ambientes de alta mortalidade) merecem investigação mais aprofundada. A melhor compreensão desses efeitos também é fundamental para o desenvolvimento futuro de vacinas melhores, seguras e menos reatogênicas, sendo importante área para a pesquisa. É importante notar aqui que os mecanismos subjacentes aos efeitos específicos de muitas vacinas permanecem pouco compreendidos, incluindo, por exemplo, o efeito protetor da vacina BCG contra a tuberculose.

Assumindo que a mortalidade global na primeira infância continua a cair como resultado do desenvolvimento econômico, vacinação, melhor nutrição e provisão de água limpa, o impacto potencial dos efeitos não específicos relacionados à imunização poderia diminuir.

No entanto, algumas regiões, sem dúvida, continuarão a sofrer considerável mortalidade infecciosa nas próximas décadas, e todos os esforços para maximizar os benefícios da vacinação, incluindo a investigação do potencial de NSE benéfico, devem continuar.

Referências

1. Shann F. The nonspecific effects of vaccines and the expanded program on immunization. *J Infect Dis*. 2011;204(2):182-4.
2. Farrington CP, Firth MJ, Moulton LH, et al. Epidemiological studies of the non-specific effects of vaccines: II—methodological issues in the design and analysis of cohort studies. *Trop Med Int Health*. 2009;14(9):977-85.
3. Freyne B, Marchant A, Curtis N. BCG-associated heterologous immunity, a historical perspective: experimental models and immunological mechanisms. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2015;109(1):46-51.
4. Higgins JP, Soares-Weiser K, López-López JA, et al. Association of BCG, DTP, and measles containing vaccines with childhood mortality: systematic review. *BMJ*. 2017 8;356:j1241.
5. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol* 2016;16(10):626-38.
6. Mina MJ, Metcalf CJ, de Swart RL, et al. Long-term measles-induced immunomodulation increases overall childhood infectious disease mortality. *Science* 2015;348(6235):694-9.
7. Andrew J, Pollard AJ, Finn A, Curtis N. Non-specific effects of vaccines: plausible and potentially important, but implications uncertain. *Arch Dis Child* 2017;102:1077-81.

Vacina coqueluche em criança: W ou A?

Juarez Cunha

Coqueluche

A coqueluche é uma doença respiratória aguda, causada pela *Bordetella pertussis* (*B. pertussis*), que se transmite pelo contato direto com indivíduos infectados por meio de secreções respiratórias – tosse ou espirro –, sendo altamente contagiosa.

O período de incubação é de, em média, 5 a 10 dias, podendo variar de 4 a 21 dias e, raramente, até 42 dias. A maior transmissibilidade da doença ocorre na fase catarral. Em geral, quem transmite a doença são os familiares, principalmente irmãos (35,5%), mães (20,6%) e pais (10%). A definição pela Organização Mundial da Saúde (OMS) é de tosse paroxística por pelo menos 21 dias mais confirmação do agente *B. pertussis* (resultado laboratorial ou vínculo epidemiológico).

Clinicamente pode se apresentar com tosse prolongada (podendo chegar a várias semanas), paroxismos e guincho inspiratório (esse último mais característico em crianças). Nos adultos, tem evolução menos grave: cerca de um terço deles apresentam tosse paroxística, e a tosse prolongada pode ser o único sintoma. As complicações mais comuns são: pneumonias, otites, fratura de costelas, síncope pela tosse, perda de peso, enxaqueca, incontinência urinária, entre outras.

Quanto à hospitalização, crianças menores de 1 ano apresentam altas taxas de complicações, hospitalizações, evolução grave e maior letalidade, principalmente os menores de 6 meses de idade. Entre 1% a 4% dos adolescentes e adultos necessitam de internação, e os óbitos são raros nessas faixas etárias, sendo bem mais elevados em idosos.

Dados epidemiológicos no Brasil

Segundo dados registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), no período de 2011 a 2014 foram confirmados 22.772 casos de coqueluche em todo o país. Em 2011, foram confirmados 2.248 casos (com 56 óbitos) e, em 2014, 8.614 casos (com 127 óbitos), o que representou incremento de 283% do número de casos no período, com incidência que variou de 1,2 a 4,2/100.000 habitantes. O grupo de menores de 1 ano concentrou a maioria dos casos – aproximadamente 61% (13.935/22.772) – e, dentre estes, 87% (12.135/13.935) eram menores de 6 meses de idade. Isto se deve, provavelmente, à gravidade do quadro clínico nesta faixa etária, o que, por sua vez, leva à maior procura por serviços de saúde e maior número de casos diagnosticados. A letalidade da doença é também mais

elevada no grupo de crianças menores de 1 ano, particularmente naquelas com menos de 6 meses de idade, com vacinação incompleta – as quais concentram quase todos os óbitos por coqueluche no Brasil e no mundo.

A partir de 2015, passou-se a observar diminuição do número de casos, e a incidência da doença passou de 4,2/100.000 habitantes, em 2014, para 0,9/100.000 habitantes, em 2017. Em 2015, 2016 e 2017, foram confirmados 3.110, 1.333 e 1.893 casos de coqueluche, respectivamente.

Chama a atenção nestes relatórios de coqueluches do Ministério da Saúde o baixo número de notificações de adolescentes e adultos quando comparado com o de crianças. Com certeza são números subnotificados, que não representam a realidade, já que, para haver a doença em crianças, deveria haver números muito maiores em adolescentes e adultos, que são os principais contaminadores das crianças.

Ressurgimento da coqueluche

As principais hipóteses para o ressurgimento da coqueluche são:

- A própria ciclicidade da doença, que ocorre em intervalos de três a cinco anos, com incremento esperado no número de casos.
- Melhor diagnóstico (exames e vigilância).
- Imunidade da doença não é permanente.
- Imunidade vacinal caindo mais rápido que o esperado.
- Vacinas acelulares podem não estar induzindo à imunidade ótima.
- Vacinas acelulares protegeriam contra a doença, mas não contra a infecção.

- Coberturas vacinais inadequadas (baixas e/ou heterogêneas).
- Algumas cepas podem ter perdido o fator de virulência (pertactinas negativas).
- Variação antigênica das cepas circulantes de *Bordetella*.

Em relação ao diagnóstico, observa-se, a partir da década de 1990, melhora importante com o desenvolvimento de novas ferramentas laboratoriais, como a reação em cadeia de polimerase (PCR). Observa-se, também, nas últimas décadas (em especial após a pandemia da gripe de 2009), melhora muito importante na vigilância em saúde, com dados cada vez mais confiáveis da etiologia das doenças respiratórias transmissíveis.

As vacinas pertussis acelulares foram desenvolvidas na década de 1990, principalmente pela reatogenicidade que aquelas células inteiras apresentavam, as quais, apesar de não serem graves, tinham muito impacto na confiança da população. Com o ressurgimento da doença, surgiram então evidências da pobre persistência da proteção conferida tanto pelas vacinas de células inteiras como pelas acelulares. Além disso, observou perda também, com o passar do tempo, da imunidade induzida pela infecção natural.

Todos esses motivos levaram à necessidade de produzir uma vacina para uso em indivíduos acima dos sete anos de idade, já que a vacina de células inteiras tinha limitação de uso pelos riscos de reatogenicidade. Surgiram então as vacinas pertussis acelulares para uso em adolescentes e adultos.

Vacinas antipertussis disponíveis

- Para uso em lactentes e crianças: DTPw, DTPa e dTpa (a partir dos 3 anos de idade).

- Combinações: DTPw/HepB/Hib (quíntupla ou penta rede pública), DTPa/VIP/Hib (quíntupla ou penta acelular), DTPa/VIP/Hib/HepB (sêxtupla ou hexa acelular).
- Para uso em crianças maiores, adolescentes, adultos e idosos: dTpa, dTpa/VIP.

Eficácia das vacinas de células inteiras e acelulares

Em 1951, era relatada eficácia vacinal das vacinas de células inteiras entre 61-89%; em 1990, quando foram desenvolvidas as vacinas acelulares, entre 83-90%. Em publicação da OMS de 2015, é referido que ambas vacinas, células inteiras ou acelulares, após a série primária, são protetoras. Em relação à vacina acelular para uso em adultos, é relatada eficácia vacinal de 92%.

Em revisão sistemática, publicada em 2016, que avaliou os efeitos protetores das vacinas pertussis contemporâneas, foi observada eficácia protetora em curto prazo de 84-94% para as de células inteiras e 74-97% para as acelulares. Os autores concluem que essa menor eficácia e a queda rápida da proteção podem ser causas do ressurgimento da doença, e que diferentes estratégias e vacinas mais eficazes são necessárias.

Outro estudo, que avaliou a duração da proteção das vacinas acelulares em surto de coqueluche que aconteceu em Wisconsin em 2012, evidenciou que, quanto maior o tempo passado após a vacinação, maior o risco de contrair a doença, com efetividade vacinal de somente 11,9% após três a quatro anos da aplicação.

Esses e outros estudos evidenciaram a necessidade de reforços com menor intervalo de tempo, mesmo para adultos. Também foi observado que o risco de adquirir a doença era diferente de acordo com a vacina utilizada.

Estratégias para controle da coqueluche

DeAngelis e cols. sugeriram esquema vacinal alternativo, com uma dose de vacina de células inteiras no esquema primário, e concluíram que esta estratégia poderia ser mais custo-efetiva e eticamente preferencial até que novas e melhores vacinas surjam. Até o momento, não há outros autores, instituições ou sociedades científicas defendendo essa conduta.

Já Briere e cols. demonstram que, em adolescentes, a proteção cai em dois anos, independentemente da vacina utilizada na série primária. Concluem que atualmente as vacinas acelulares continuam sendo a melhor forma de prevenção de coqueluche e que fica evidenciada a necessidade de vacinas que confirmam mais tempo de proteção.

Controle da coqueluche por meio da vacinação

Os calendários vacinais do Programa Nacional de Imunizações (PNI) e das sociedades científicas apresentam algumas diferenças:

- **Vacinação primária de crianças:** o PNI recomenda a vacina de células DTPw aos 2, 4, 6 meses e o primeiro reforço aos 15 meses. A SBIm recomenda a utilização preferencial da vacina DTPa no mesmo esquema.
- **Reforço ou *catch-up* em pré-escolares:** o PNI recomenda o segundo reforço aos 4 anos, com a vacina DTPw. A SBIm recomenda a utilização da vacina DTPa ou dTpa, entre 4 e 6 anos.
- **Reforço em adolescentes:** o PNI não recomenda a vacina pertussis como rotina para adolescentes. A SBIm recomenda a utilização da vacina dTpa entre 9-10 anos.

- **Vacinação universal de adultos:** o PNI não recomenda a vacina pertussis como rotina para adultos. A SBIm recomenda reforços com a vacina dTpa, de 10 em 10 anos.
- **Vacinação ocupacional de profissionais que lidam com pessoas de alto risco:** o PNI recomenda e disponibiliza a vacina dTpa para alguns profissionais da saúde, como os neonatologistas. A SBIm recomenda reforços com a vacina dTpa de 10 em 10 anos.
- **Vacinação de gestantes e estratégia *Cocoon*:** o PNI recomenda a vacina dTpa para todas as gestantes (a partir de 20 semanas de gestação) e puérperas, repetindo-a em cada gestação. A SBIm recomenda a vacina dTpa para as gestantes e puérperas no mesmo esquema e amplia a recomendação para os contatos do RN e lactente (estratégia *Cocoon*).

Coberturas vacinais

A meta de cobertura vacinal que se considera adequada para a prevenção de doenças imunopreveníveis é de 95%. Segundo dados do PNI, em 2017, a cobertura vacinal no Brasil da vacina penta em crianças menores de 1 ano de idade foi de 80%. Já a cobertura da vacina dTpa em gestantes, considerada a principal estratégia de prevenção da coqueluche em lactentes, foi de 40%. Além disso, é importante alcançar coberturas vacinais homogêneas.

Considerações finais

- Por uma série de motivos, temos observado o ressurgimento da coqueluche em vários países, inclusive no Brasil.

- A vigilância tem se mostrado fundamental para avaliar as mudanças nas características da doença e a performance das vacinas.
- Apesar de melhor diagnóstico, há subnotificação de casos.
- O lactente, apesar de ser infectado por outras pessoas (em geral da família), é o grupo com mais morbimortalidade.
- A doença não oferece imunidade permanente.
- As vacinas atualmente disponíveis são seguras e eficazes tanto para crianças como para adolescentes e adultos, mas têm duração limitada de proteção e podem não evitar a transmissão.
- Reforços mais frequentes talvez venham a ser necessários.
- Vacinar a gestante a partir da vigésima semana de gravidez se mostrou melhor estratégia para proteger o recém-nascido e o lactente.
- São necessárias vacinas mais imunogênicas, eficazes e com maior duração de proteção. Entre as vacinas candidatas, a mais avançada e promissora é uma atenuada nasal BPZE1, derivada da *B. pertussis*, geneticamente modificada.

Enquanto isso, precisamos utilizar melhor o que temos:

- Alcançar coberturas vacinais adequadas e oportunas.
- Informar e qualificar os profissionais da saúde.

Referências

1. Ministério da Saúde (Brasil). Situação epidemiológica da coqueluche, Brasil, 2015. 2016;47(32):1-9.
2. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Vigilância em Saúde. Coqueluche no Brasil: análise da situação epidemiológica de 2010 a 2014. Boletim Epidemiológico. 2015;46(39):1-8.
3. Briere EC, Pondo T, Schmidt M, et al. Assessment of Tdap Vaccination Effectiveness in Adolescents in Integrated Health-Care Systems. *J Adolesc Health*. 2018;62(6):661-6.
4. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Vigilância em Saúde, MS Brasil. Calendário Vacinal PNI. . Disponível em: <<http://portalms.saude.gov.br/acoes-e-programas/vacinacao/calendario-nacional-de-vacinacao>>. Acesso em 28 ago. 2018.
5. Sociedade Brasileira de Pediatria. Calendário Vacinal SBP. Disponível em: <http://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/21273c-DocCient-Calendario_Vacinacao_2017.pdf>. Acesso em: 23 ago. 2018.
6. Sociedade Brasileira de Imunização. Calendários Vacinais SBIm. Disponível em: <<https://sbim.org.br/calendarios-de-vacinacao>>.. Acesso em: 28 ago. 2018.
7. Campbell H, Amirthalingam G, Andrews N, et al. Accelerating control of pertussis in England and Wales. *Emerg Infect Dis*. 2012;18(1):38-47.
8. Cherry JD. Epidemic pertussis in 2012--the resurgence of a vaccine-preventable disease. *N Engl J Med*. 2012;367(9):785-7.
9. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Vigilância em Saúde. Coqueluche. Disponível em: <<http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/Coqueluche/11196-situacao-epidemiologica-dados>>. Acesso em: 28 ago. 2018.
10. DeAngelis H, Scarpino SV, Fitzpatrick MC, et al. Epidemiological and economic effects of priming with the whole-cell *Bordetella pertussis* vaccine. *JAMA Pediatr*. 2016;170(5):459-65.

11. Domenech de Cellès M, Magpantay FMG, King AA, Rohani P. The impact of past vaccination coverage and immunity on pertussis resurgence. *Sci Transl Med*. 2018;10(434).
12. Forsyth KD, Campins-Martí M, Caro J, et al; Global Pertussis Initiative. New pertussis vaccination strategies beyond infancy: recommendations by the global pertussis initiative. *Clin Infect Dis*. 2004;39(12):1802-9.
13. Forsyth KD, Wirsing von König CH, Tan T, et al. Prevention of pertussis: recommendations derived from the second Global Pertussis Initiative roundtable meeting. *Vaccine*. 2007;25(14):2634-42.
14. Fulton TR, Phadke VK, Orenstein WA, et al. Protective Effect of Contemporary Pertussis Vaccines: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2016;62(9):1100-10.
15. Guiso N, Liese J, Plotkin S. The Global Pertussis Initiative: meeting report from the fourth regional roundtable meeting, France, April 14-15, 2010. *Hum Vaccin*. 2011;7(4):481-8.
16. Jefferson TJR. Why the MRC randomized trials of whooping cough (pertussis) vaccines remain important more than half a century after they were done. *Soc Med*. 2007;100(7):343-5.
17. Klein NP, Bartlett J, Rowhani-Rahbar A, et al. Waning protection after fifth dose of acellular pertussis vaccine in children. *N Engl J Med*. 2012;367(11):1012-9.
18. Koepke R, Eickhoff JC, Ayele RA, et al. Estimating the effectiveness of tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine (Tdap) for preventing pertussis: evidence of rapidly waning immunity and difference in effectiveness by Tdap brand. *J Infect Dis*. 2014;210(6):942-53.
19. Locht C. Pertussis: Where did we go wrong and what can we do about it? *J Infect*. 2016;72 Suppl:S34-40.
20. McGirr A, Fisman DN. Duration of pertussis immunity after DTaP immunization: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2015;135(2):331-43.
21. Mills KH, Ross PJ, Allen AC, Wilk MM. Do we need a new vaccine to control the re-emergence of pertussis? *Trends Microbiol*. 2014;22(2):49-52.

22. Queenan AM, Cassiday PK, Evangelista A. Pertactin-negative variants of *Bordetella pertussis* in the United States. *N Engl J Med*. 2013;368(6):583-4.
23. Skoff TH, Kenyon C, Cocoros N, et al. Sources of Infant Pertussis Infection in the United States. *Pediatrics*. 2015;136(4):635-41.
24. Tartof SY, Lewis M, Kenyon C, et al. Waning immunity to pertussis following 5 doses of DTaP. *Pediatrics*. 2013;131(4):e1047-52.
25. Ward JI, Cherry JD, Chang SJ, et al; APERT Study Group. Efficacy of an acellular pertussis vaccine among adolescents and adults. *N Engl J Med*. 2005;353(15):1555-63.
26. WHO Pertussis vaccines: WHO position paper – August 2015. *Wkly Epidemiol Rec*. 2015;90:433-460.
27. Zepp F, Heininger U, Mertsola J, et al. Rationale for pertussis booster vaccination throughout life in Europe. *Lancet Infect Dis*. 2011;11(7):557-70.

Eventos adversos cardiorrespiratórios em prematuros: é possível prevenir?

Renato de Ávila Kfourir

Os avanços na assistência ao recém-nascido prematuro (RNPT) têm possibilitado, nas últimas décadas, importante aumento das taxas de sobrevivência associado à grande redução das taxas de mortalidade e sequelas nessa população. Prematuros, cada vez mais extremos e de menor peso ao nascer, atravessam uma longa jornada pelas terapias intensivas neonatais, exigindo enorme atenção em todas as suas particularidades durante a hospitalização e após sua alta hospitalar.

A vacinação, uma das mais eficientes medidas para reduzir a morbidade e mortalidade deste grupo, é muitas vezes esquecida ou adiada, em geral por falta de conhecimento por parte do profissional da saúde acerca da resposta imune e da seguran-

ça dos imunobiológicos utilizados em RNPT muito pequenos e com comorbidades associadas.

Inúmeros estudos têm demonstrado que a imunização precoce, de acordo com a idade cronológica do RNPT, é a melhor estratégia para desenvolvimento e construção da resposta imune às vacinas.

A despeito de haver, para algumas vacinas, menor indução de títulos de anticorpos em prematuros quando comparada a recém-nascidos a termo (fato esse diretamente relacionado à idade gestacional e ao peso ao nascimento), as concentrações obtidas são suficientemente protetoras e a memória imunológica é obtida. Há fortes evidências demonstrando que a maturação imunológica é dependente mais da idade cronológica do que da idade gestacional (IG).

Os frequentes agravos que os RNPT apresentam nas primeiras semanas de vida frequentemente levam a atrasos vacinais, muitas vezes por conta de os bebês não se apresentarem clinicamente estáveis para receber a imunização.

Da mesma forma, o desconhecimento dos riscos da não vacinação e dos benefícios da prevenção pelo profissional que assiste o RNPT, associado ao receio dos eventos adversos pós-vacinação (EAPV), frequentemente colaboram para este atraso.

A maioria dos estudos que avaliaram a segurança e a tolerabilidade das vacinas em RNPT demonstrou incidência global de EAPV graves não estatisticamente diferentes dos normalmente observados em RNT – exceto apneia, com ou sem bradicardia associada, especialmente após a administração das vacinas do segundo mês de vida, que contêm o componente coqueluche em sua formulação.

A associação entre vacinação e apneia em RNPT ocorre em 12-30% dos casos e, algumas vezes, pode ser suficientemente grave a ponto de exigir suporte respiratório. Ainda não são claros os mecanismos do desenvolvimento de apneia nessa população, e a literatura carece de estudos prospectivos, controlados e de alta qualidade para se estabelecer a casualidade e o real risco associado. Porém, alguns fatores de risco estão bem estabelecidos, como: menor idade gestacional; menor idade cronológica; menor peso ao nascer; presença de doença grave; e história de ventilação mecânica, de doença pulmonar crônica, problemas neurológicos e episódios prévios de apneia.

Carbone e cols. avaliaram a incidência de apneia e bradicardia em 191 RNPT com condições clínicas estáveis, com IG menor de 27 semanas e peso ao nascer inferior a 1.000 g, randomizados para receber vacina difteria-tétano-coqueluche acelular (DTPa) ou placebo, cuidadosamente monitorizados. Em ambos os grupos, vacinados e não vacinados, a ocorrência de apneia e bradicardia foi semelhante, sugerindo que este é um evento comum aos prematuros independente da vacinação.

Klein e cols. demonstraram que episódios de apneia foram mais frequentes em crianças que tinham experimentado semelhantes manifestações clínicas nas 24 horas anteriores à vacinação. Eventos cardiorrespiratórios (ECR) também têm sido temporalmente associados com a administração da vacina pneumocócica conjugada. Tem sido proposto que a imaturidade do tronco cerebral no controle respiratório do PT, associada à respiração irregular, torna o PT mais vulnerável à reação inflamatória causada pela imunização e conseqüente maior incidência de EAPV.

Montague e cols., em estudo retrospectivo que incluiu prematuros com menos de 32 semanas de IG admitidos em terapia

intensiva neonatal, registraram alterações cardiorrespiratórias por um período de 72 horas pós-vacinação rotineira com rotavírus/hexa/pneumocócica conjugada, avaliando: mudança de parâmetros ventilatórios, bradicardia, apneia, queda da saturação de O₂, necessidade de aumento de O₂, comparando RN com ou sem doença pulmonar crônica. Dos 248 RN inclusos no estudo, poucos foram os ECR registrados que necessitaram de intervenção, e não houve diferença entre os grupos (com ou sem doença pulmonar). Os autores concluíram que a vacinação desta população vulnerável é segura e não deve ser atrasada por receio de eventos adversos.

Omeñaca e cols., em revisão recente, avaliaram a segurança e a imunogenicidade da vacina hexavalente (difteria/tétano/coqueluche/Hib/pólio/hepatite b) administrada para prematuros. Entre 13-30% de prematuros estáveis desenvolveram apneia após a vacinação, geralmente após a primeira dose. A ocorrência de ECR pós-imunização parece ser influenciada pela severidade de suas condições clínicas subjacentes, e a maioria dos ECR tem resolução espontânea, requerendo mínima intervenção.

Prevenção de EAPV no prematuro

Há poucas publicações a respeito do uso preventivo de drogas anti-inflamatórias com o intuito de prevenir EAPV, especialmente ECR, em bebês prematuros.

Wissal e cols., em estudo controlado e randomizado realizado em Montreal, demonstraram que os níveis de proteína C reativa (PCR) em prematuros nascidos com menos de 32 semanas de IG imunizados pela primeira vez com vacina pentavalente eram significativamente elevados. O estudo avaliou o uso de anti-inflamatório não hormonal (ibuprofeno), administrado 30 minutos antes da vacinação e mantido por 16 horas após. Os resultados

evidenciaram risco significativamente menor de ECR no grupo tratado.

O uso de paracetamol profilático em prematuros com mais risco para desenvolverem ECR, a despeito de haver alguma interferência negativa na resposta imune, pode ser considerado medida preventiva de EAPV. Idealmente, recomenda-se que todos os pré-termos imunizados, enquanto internados em unidades neonatais, sejam monitorados por 48 horas.

A notificação de eventos adversos pós-vacinação de RNPT segue as mesmas normas recomendadas pelo Programa Nacional de Imunização para RNT.

Considerações finais

- Recém-nascidos prematuros apresentam maior risco de desenvolvimento de doenças imunopreveníveis.
- Estudos demonstraram que a vacinação nesse grupo de pacientes é segura, inclusive em extremos prematuros.
- A apneia, com ou sem bradicardia associada, nas primeiras 48 horas pós-vacinação, tem incidência aumentada em prematuros, especialmente naqueles de maior risco:
 - Apneia dentro das 24 horas antes da imunização.
 - Doença severa neonatal.
 - Menor idade gestacional (< 28 semanas).
 - Menor peso ao nascer (< 1.500 g).
 - Menor idade cronológica (< 67 dias de vida).
- Não há associação de sequelas em longo prazo à apneia pós-vacinação.
- A utilização de drogas anti-inflamatórias (ibuprofeno ou paracetamol) parece desempenhar algum papel na preven-

ção de ECR pós-vacinação de prematuros, e seu uso rotineiro deve ser considerado, especialmente para grupos mais vulneráveis.

- A imunização de bebês prematuros não deve ser adiada.

Referências

1. Carbone T, McEntire B, Kissin D, et al. Absence of an increase in cardiorespiratory events after diphtheria-tetanus-acellular pertussis immunization in preterm infants: a randomized, multicenter study. *Pediatrics*. 2008;121(5):e1085-90.
2. Clifford V, Crawford NW, Royle J, et al. Recurrent apnea post immunisation: Informing re-immunisation policy. *Vaccine* 2011;29(34):5681-7.
3. DeMeo SD, Raman SR, Hornik CP, et al. Adverse events after routine immunization of extremely low-birth-weight infants. *JAMA Pediatr*. 2015;169(8):740-5.
4. Esposito S, Fumagalli M, Principi N. Immunogenicity, safety and tolerability of vaccinations in premature infants. *Expert Rev. Vaccines*. 2012;11(10):1199-1209.
5. Gagneur A, Pinguier D, Quach C. Immunization of preterm infants. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(11):2556-63.
6. Jmaa JB, Hernadéz AI, Sutherland MR, et al. Cardio-respiratory Events and Inflammatory Response After Primary Immunization in Preterm Infants < 32 Weeks Gestational Age: A Randomized Controlled Study. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36(10):988-994
7. Kfourri RA, Rego MAS. Vacinação em pretermos. Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Disponível em: <http://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/20947d-GPA_-_Vacinao_em_pretermos-ok.pdf>. Acesso em: 08 nov. 2018.
8. Klein NP, Massolo ML, Greene J, et al. Risk Factors for Developing Apnea After Immunization in the Neonatal Intensive Care Unit. *Pediatrics* 2008. *Pediatrics*. 2008;121(3):463-9.

9. Malek A, Sager R, Kuhn P, et al. Evolution of materno fetal transport of immunoglobulins during pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 1996;36(5): 248-55.
10. Montague EC, Hilinski JA, Williams HO, et al. Respiratory Decompensation and Immunization of Preterm Infants. *Pediatrics*. 2016;137(5):e20154225.
11. Omeñaca F, Garcia-Sicilia J, Garcia-Corbeira P, et al. Response of preterm newborns to immunization with a hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B virus-inactivated polio and Haemophilus influenzae type b vaccine: first experiences and solutions to a serious and sensitive issue. *Pediatrics*. 2005;116(6):1292-8.
12. Silveira RC, Kfoury RA. Calendários de vacinação: Prematuros. *Revista Imunizações SBIIm*. 2017;10(3):38-44.

Esquemas de doses e intercâmbio das diferentes vacinas conjugadas ACWY

Isabella Ballalai

A doença meningocócica no Brasil

A doença meningocócica (DM) é causada por um comensal normal da nasofaringe humana, a *Neisseria meningitidis* (ou meningococo), um diplococo Gram-negativo aeróbico cujas estrutura e imunogenicidade da cápsula polissacarídica determinam a classificação em 13 sorogrupos diferentes. Os sorogrupos A, B, C, X, Y e W são os causadores de 99% das infecções invasivas no homem¹.

As formas clínicas mais graves e mais dramáticas da DM são as infecções invasivas, que consistem em meningite (a mais comum) e meningococemia (forma septicêmica), a mais grave, ou ambas².

É causa de significativa morbidade e mortalidade de crianças e jovens em todo o mundo, sendo endêmica no Brasil com ocorrência de surtos

esporádicos. O meningococo ainda é a principal causa de meningite bacteriana no país. De acordo com dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), atualizados até abril de 2017, graças à vacinação rotineira das crianças com a vacina meningocócica C conjugada pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI), a etiologia meningocócica para as meningites bacterianas no país apresentou substancial redução de 63% dos casos em 2010 para 23% deles em 2016.

Doença que atinge todas as faixas etárias, em nosso país apresenta maior taxa de incidência entre crianças menores de um ano (cerca de 14/100.000 em 2010 e 5,56/100.000 em 2016) e letalidade média de 23%, ainda bem acima dos índices internacionais – que variam de 6 a 10%. Nos casos de meningococcemia, a taxa de letalidade é geralmente acima de 40%, ocorrendo a maioria dos óbitos nas primeiras 48 horas do início dos sintomas^{2,3}.

A prevalência dos diferentes sorogrupos da *N. meningitidis* varia ao longo do tempo entre áreas geográficas e grupos de idade. No Brasil, o Centro de Bacteriologia do Instituto Adolfo Lutz (IAL) é o Laboratório de Referência Nacional para Meningites Bacterianas e para as Doenças Pneumocócicas Invasivas pelo Ministério da Saúde (MS). O IAL monitora as características fenotípicas e moleculares das cepas de *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pneumoniae* isoladas de casos de doenças invasivas nos estados brasileiros, por meio de um sistema de vigilância nacional com base laboratorial.

De acordo com o Relatório 2017 do IAL³, no Brasil, considerando-se todas as faixas etárias, 59% das DM foram relacionadas ao sorogrupo C, 21% ao B, 14% ao W e 6% ao Y. Para os menores de cinco anos, graças ao impacto da vacinação contra o

sorogrupo C, 19% das DM foram relacionadas ao sorogrupo C, 51% ao B, 21% ao W e 4% ao Y (**Figuras 1 e 2**).

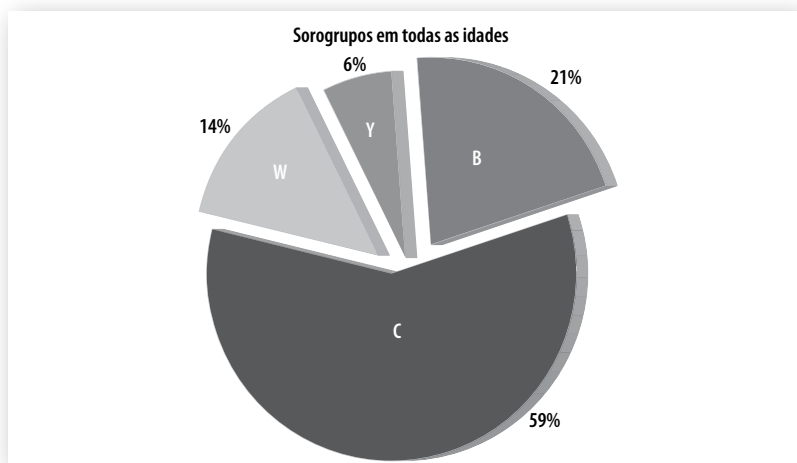


Figura 1. Distribuição de casos de DM de acordo com o sorogrupo identificado em todas as idades – Brasil 2017³.

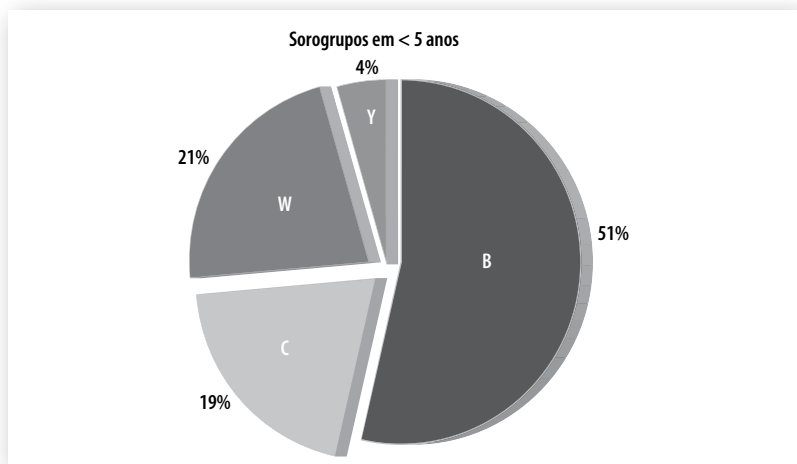


Figura 2. Distribuição de casos de DM de acordo com o sorogrupo identificado em crianças de 0 a 5 anos de idade – Brasil 2017³.

Recomendações atuais

A *N. meningitidis* demonstrou ter a capacidade de permutar o material genético responsável pela produção da cápsula e, com isso, alterar o sorogrupo. Como a proteção conferida pelas vacinas é sorogrupo específica, esse fenômeno pode ter consequências no uso e na formulação das vacinas meningocócicas².

Diante do cenário epidemiológico brasileiro, a prioridade do Ministério da Saúde é a vacinação contra o sorogrupo C. Fica evidente que a taxa de incidência da DM foi robustamente diminuída (de 1,57/100.000 em 2010 para 0,57/100.000 em 2016)⁴ à custa da redução da incidência da doença causada pelo sorogrupo C em menores de 2 anos.

No entanto, outros sorogrupos, principalmente o B e o W, vêm sendo importantes causa de DM e, por esse motivo, a Socie-

Quadro 1. Recomendações do calendário de vacinação SBIm para crianças⁵ e adolescentes⁶ para o uso das vacinas meningocócicas conjugadas

- Sempre que possível, preferir a vacina quadrivalente MenACWY no primeiro ano de vida e reforços. No Brasil, quatro vacinas contendo o sorogrupo C estão licenciadas para crianças: MenC, MenACWY-CRM e MenACWY-TT a partir de 2 meses de idade e MenACWY-D a partir dos 9 meses de idade
- O esquema primário varia conforme a vacina utilizada: MenC e MenACWY-TT – duas doses (3 e 5 meses) e reforço entre 12 e 15 meses; MenACWY-CRM – três doses (3, 5 e 7 meses) e reforço entre 12 e 15 meses; MenACWY-D – duas doses, com intervalo mínimo de 3 meses, para crianças de 9 a 23 meses de idade
- Para todas as vacinas meningocócicas conjugadas estão recomendados dois reforços: entre 5 e 6 e aos 11 anos de idade (ou cinco anos após a última dose), tendo em vista a perda rápida de proteção
- Crianças vacinadas com MenC podem se beneficiar do uso da vacina MenACWY, com o objetivo de ampliar a proteção. Respeitar intervalo mínimo de um mês da última dose de MenC
- **Para adolescentes não vacinados na infância:** duas doses da vacina meningocócica ACWY, com intervalo de cinco anos
- **Para aqueles vacinados na infância:** reforço aos 11 anos ou cinco anos após o último reforço na infância
- Em todos os casos, na indisponibilidade da vacina meningocócica conjugada ACWY, substituir pela vacina meningocócica C conjugada

dade Brasileira de Imunizações (SBIIm), assim como a Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), recomendam o uso das vacinas meningocócicas conjugadas ACWY e meningocócica B a partir dos 2 ou 3 meses de idade.

Quadro 2. Recomendações do calendário do PNI⁷ para crianças e adolescentes para o uso das vacinas meningocócicas conjugadas

- **Crianças:** primovacinação com a vacina meningocócica C conjugada aos 3, 5 e 12 meses de idade
- **Adolescentes de 11 a 14 anos:** dose de reforço da vacina meningocócica C conjugada para aqueles vacinados na infância ou dose única para os não vacinados anteriormente

Intercambialidade entre as diferentes vacinas meningocócicas conjugadas

Em princípio, esquemas primários iniciados com o produto de um determinado fabricante devem ser continuados com o mesmo fabricante. No entanto, de maneira geral, considera-se que⁸:

- Vacinas combinadas ou não, contra as mesmas doenças, com antígenos similares e produzidas pelo mesmo fabricante são consideradas intercambiáveis, na maioria das vezes.
- Dados de segurança, imunogenicidade e eficácia sobre o uso de vacinas comparáveis de diferentes fabricantes, nas diferentes doses do esquema primário, são limitados ou não disponíveis.
- A determinação da intercambialidade de vacinas fica mais difícil quando não existe correlato sorológico de proteção.

No Reino Unido, onde vacinas meningocócicas C conjugadas de diferentes fabricantes foram utilizadas para vacinação de crianças e adolescentes, um estudo⁹ avaliou o uso de vacinas com diferentes carreadores proteicos e concluiu:

- É preferencial o uso de vacinas com o mesmo carreador para concluir o esquema vacinal **ou**
- O uso inicial de vacinas contendo carreador TT gera melhores resultados em títulos médios geométricos (TMG) de anticorpos SBA contra meningococo C; no entanto, não há avaliação do impacto desses achados na prática clínica, já que, há algum tempo, essas vacinas têm sido intercambiadas com segurança e sem evidências de diminuição em sua eficácia.
- Para doses de reforço, no entanto, qualquer vacina quadrivalente (ACWY) pode ser utilizada, independentemente da vacina recebida no esquema inicial.

Outro estudo¹⁰ avaliou o efeito *booster* da vacina MenACWY na dose de reforço, independentemente da vacina MenC utilizada na infância, demonstrando respostas adequadas: dose de reforço com MenACWY (*Nimenrix*[™] e *Menveo*[™]) induziu resposta imune adequada e persistente em adolescentes que receberam MenC (MCC-TT) na infância.

Considerações finais

Não existem dados de estudos publicados de intercambialidade entre as vacinas meningocócicas conjugadas mono ou quadrivalentes. Sempre que possível, o esquema primário no primeiro ano de vida deve ser completado com a mesma vacina. Qualquer das vacinas meningocócicas conjugadas quadrivalentes pode ser utilizada para revacinação quando indicada ou reforços, independentemente de qual vacina meningocócica tenha sido usada para vacinação inicial.

Entretanto, em situações quando se impõe a necessidade de intercâmbio das vacinas meningocócicas conjugadas quadrivalentes (ACWY) – como a falta da vacina de um determinado fabricante –, a intercambialidade é aceitável e, nesse caso, o esquema de doses a ser adotado deve ser aquele da vacina com maior número de doses na primovacinação.

Referências

1. Silva M. Doença meningocócica. In: Ballalai I. Manual prático de imunizações. 2.ed. São Paulo: AC Farmacêutica; 2015.
2. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2016.
3. Secretaria de Estado da Saúde Coordenadoria de Controle de Doenças Instituto Adolfo Lutz. Informação da Vigilância das Pneumonias e Meningites Bacterianas. Disponível em: <http://www.ial.sp.gov.br/resources/insituto-adolfo-lutz/publicacoes/sireva_2017_2.pdf>. Acesso em: 02 out. 2018.
4. Ministério da Saúde (Brasil). SINAN/SVS. Disponível em: <<http://portal.arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/abril/06/tabela-obitos-e-incidencia-de-meningite-2010-a-2016.pdf>>. Acesso em: 05 jul. 2018.
5. Sociedade Brasileira de Imunizações. Calendário de Vacinação SBIm Crianças. Disponível em: <<https://sbim.org.br/images/calendarios/calend-sbim-crianca.pdf>>. Acesso em: 02 out. 2018.
6. Sociedade Brasileira de Imunizações. Calendário de Vacinação SBIm Adolescentes. Disponível em: <<https://sbim.org.br/images/calendarios/calend-sbim-adolescente.pdf>>. Acesso em: 02 out. 2018.
7. Ministério da Saúde (Brasil). Calendário Nacional de Vacinação 2018. Disponível em: <<http://portal.arquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/julho/11/Calendario-de-Vacinacao-2018.pdf>>. Acesso em: 02 out. 2018.
8. Plotkin S, Orenstein W, Offit P. Vaccines. 5.ed. Rio de Janeiro: Elsevier (BMA Medical Book Awards); 2008.

9. Ladhani SN, Andrews NJ, Waight P, et al. Interchangeability of meningococcal group C conjugate vaccines with different carrier proteins in the United Kingdom infant immunisation schedule. *Vaccine*. 2015;33(5):648-55.
10. Ishola D, Andrews N, Waight P, et al. Randomized Trial to Compare the Immunogenicity and Safety of a CRM or TT Conjugated Quadrivalent Meningococcal Vaccine in Teenagers who Received a CRM or TT Conjugated Serogroup C Vaccine at Preschool Age. *Pediatr infect Dis J*. 2015;34(8):865-87.

Febre amarela: vacinar com uma ou duas doses?

José Geraldo Leite Ribeiro

A febre amarela é uma doença ictero-hemorrágica, transmitida por artrópodes (arbovirose). Cerca de 15% dos humanos infectados desenvolvem a forma grave da doença, cuja letalidade tem variado entre 36% e 50%. Várias abordagens terapêuticas modernas têm sido tentadas (terapia intensiva, transplante hepático, drogas antivirais etc.) sem afetar de forma importante sua letalidade. Essa dificuldade de tratamento ressalta a importância da vacinação, que é a medida preventiva mais importante¹.

A vacina contra febre amarela é composta de vírus vivos atenuados e foi desenvolvida na primeira metade do século passado. A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomendava uma dose da vacina de 10 em 10 anos até o ano de 2013; a partir de 2018, passou a recomendá-la em dose única, a partir dos nove meses de idade. O Programa Nacional de Imunizações (PNI), por recomendação de

seu Comitê Técnico Assessor em Imunizações (CTAI), optou por indicá-la, então, em duas doses para crianças e adultos, sendo a primeira também a partir dos nove meses de idade. Em 2017, em decorrência da necessidade de se primovacinar milhões de brasileiros, por conta da expansão da doença, o PNI passou a adotar a recomendação da OMS, também com a aquiescência do CTAI. Essa mudança de condutas traz uma natural dúvida: quantas doses da vacina são ideais para proteção contra a doença?²⁻⁴

No caso de vacinas atenuadas, é clássica a utilização de duas doses para correção das falhas primárias, ou seja, imunizar-se com segunda dose aqueles nos quais a primeira dose não foi imunogênica. Para uma doença potencialmente grave como a febre amarela, obviamente essa conduta seria também pertinente. Mas, no caso da vacina em questão, surge outra dúvida: por quanto tempo estaria protegido o imunizado? Verificar a duração da proteção real é um feito bastante difícil. Embora dados de vigilância epidemiológica indiquem proteção prolongada, eles não são de confiabilidade plena. Resta então a alternativa de avaliar-se a imunidade pelos marcadores imunológicos.

Embora não haja correlato de proteção bem estabelecido por meio de níveis de anticorpos, classicamente se considera que a dosagem de anticorpos neutralizantes seja bom indicador de proteção. Há grande variedade de métodos de dosagem desses anticorpos neutralizantes (métodos de difícil comparação), o que acrescenta um novo complicador ao problema. Técnicas de avaliação da imunidade celular recentemente têm trazido esperança de que nosso conhecimento possa evoluir. Mas ainda são técnicas inovadoras e realizadas em poucos centros de pesquisas⁵.

Os estudos mais recentes sobre imunogenicidade, baseados em anticorpos neutralizantes, têm induzido a concluir que a va-

cina aplicada no primeiro ano de vida resulte em falhas primárias de cerca de 15%, as quais seriam raras quando a vacina é aplicada em adultos, ficando em cerca de 5%. A duração desses anticorpos neutralizantes é mais difícil de interpretar, havendo alguma segurança de duração mínima de 10 anos em adultos e menor nas crianças vacinadas no primeiro ano de vida. A conclusão da maioria dos pesquisadores é de que uma dose não seria suficiente para proteger por toda a vida⁶.

Diante desses dados, parece legítimo concluir que uma segunda dose nas crianças seria necessária, visando à correção de falhas primárias, sendo mais polêmica a questão entre os adultos. O Departamento Científico de Imunizações da Sociedade Brasileira de Pediatria, em seu Calendário de Vacinação, recomenda segunda dose para crianças que receberam a primeira nos primeiros dois anos de vida, sugerindo essa dose a partir dos dois anos de idade – como recomendado pelo CTAI antes de 2017⁷.

Conclui-se que a segunda dose para adultos (nestes aplicada 10 anos após a primeira) e crianças traria maior segurança quanto à proteção. No entanto, a pouca disponibilidade de vacina contra febre amarela torna essa medida de difícil execução em termos de saúde coletiva: essa conduta minoraria o risco de doença em decorrência de falhas primárias. No entanto, continua desconhecido o número de doses suficientes para uma proteção vitalícia⁶.

Referências

1. Governo do Estado de Minas Gerais. Manejo clínico: febre amarela. Belo Horizonte: Secretaria de Estado de Saúde;2017.
2. World Health Organization. Weekly epidemiological record: WHO position paper. 2013;27(88):269-84.

3. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Vigilância à Saúde. Nota informativa n. 102. Brasília, 26 de agosto de 2014.
4. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Vigilância à Saúde. Nota informativa n. 94. Brasília, 10 de abril de 2017.
5. Costa-Pereira C, Campi-Azevedo AC, Coelho-Dos-Reis JG, et al. Multi-parameter approach to evaluate the timing of memory status after 17DD-YF primary vaccination. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(6):e0006462.
6. Vasconcelos PFC. Single shot of 17D vaccine may not confer life-long protection against yellow fever. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2018;113(2): 135-6.
7. Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento de Imunizações. Departamento de Infectologia. Calendário de vacinação SBP 2018. Disponível em: <http://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/21273g-DocCient-Calendario_Vacinacao_2018-set.pdf>. Acesso em: 08 out. 2018.

Febre amarela, dose fracionada e eventos adversos: mais ou menos?

Eder Gatti

O uso da dose fracionada da vacina contra febre amarela 17DD

A dose fracionada da vacina contra amarela foi usada pela primeira vez na contenção do surto da doença ocorrido em 2016 e 2017, em Angola, na República Democrática do Congo e em Uganda^{1,2}. Esta epidemia registrou 962 casos confirmados da doença. Para conter sua disseminação, mais de 30 milhões de pessoas foram vacinadas em um curtíssimo espaço de tempo. Foi a primeira vez no mundo quando se utilizou a vacina contra febre amarela 17DD com dose fracionada como estratégia de saúde pública.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a vacina contra febre amarela 17DD, produzida por Biomanguinhos, pode ser usada em sua apresentação fracionada em situação de epidemias com estoques insuficientes. Enquanto a dose-padrão

é de 0,5 mL, a fracionada preconizada é de 0,1 mL (um quinto da dose padrão)². A dose-padrão da vacina 17DD de Biomanguinhos tem de 9.000 a 12.000 unidades internacionais (UI) de partículas virais por dose; a fracionada tem aproximadamente 2.000 UI/dose – o dobro do mínimo recomendado pela própria OMS (1.000 UI/dose)^{2,3}.

O uso da dose fracionada é resultado de um estudo realizado com recrutas do Exército brasileiro em 2000⁴, quando os militares receberam doses em apresentações em diversos volumes. Tal estudo mostrou que pessoas que receberam apresentações superiores a 587 UI/dose (cerca de metade da quantidade de vírus da dose fracionada) tiveram a mesma produção de anticorpos que aquelas que receberam a vacina na apresentação convencional (dose-padrão). Comportamento semelhante foi observado com a viremia: vacinados com doses de 587 UI/dose ou mais tiveram viremia semelhante aos vacinados com dose plena⁴.

Uma vez que a imunogenicidade da dose fracionada é a mesma, é plausível esperar que o risco de eventos adversos pós-vacinação causados por autoanticorpos, como síndrome de Guillain-Barré, mielite transversa ou neurite óptica, seja igual ao destes agravos entre os vacinados com dose plena. O mesmo vale para os eventos adversos dependentes da viremia do vírus vacinal, como a doença viscerotrópica associada à vacina contra febre amarela: uma vez existindo viremia semelhante entre os vacinados com dose plena e com dose fracionada, o risco desse agravo pode ser semelhante nas duas apresentações.

Por outro lado, a dose plena tem maior volume e, consequentemente, maior quantidade de componentes da vacina. Logo, é de se esperar que as reações de hipersensibilidade cujas manifestações dependam da quantidade de substâncias alergênicas apre-

sentadas ao indivíduo ocorram mais frequentemente e de forma mais intensa entre aqueles que recebem a dose plena comparados com os que recebem a dose fracionada.

Na cidade de Kinshasa, na República Democrática do Congo, foram aplicadas 7.466.998 doses fracionadas da vacina 17DD em um período de 10 dias. A OMS auxiliou aquele país a estruturar a vigilância de eventos adversos pós-vacinação durante as ações de vacinação contra febre amarela, e este novo sistema de vigilância notificou apenas 48 eventos adversos classificados como graves – o que corresponde a 0,63 caso grave/100.000 doses aplicadas¹.

Intensificação da vacinação contra febre amarela no Estado de São Paulo

O Brasil viveu uma nova epidemia de febre amarela entre os anos de 2016 e 2018. O vírus, vindo da região amazônica, atravessou a região Centro-Oeste e chegou à Sudeste, dispersando-se rumo ao litoral brasileiro. Áreas do Estado de São Paulo que antes não tinham a recomendação de vacinação contra febre amarela na rotina passaram a registrar a circulação do vírus dessa doença. A iminência de sua chegada a regiões metropolitanas populosas do Estado de São Paulo, como Campinas, a cidade de São Paulo, o Vale do Paraíba e a Baixada Santista, exigiu do Programa Estadual de Imunização uma estratégia de se vacinar de forma racional, sem consumir todo o estoque de vacina contra febre amarela e se antecipando à chegada do vírus.

Técnicos da Superintendência de Controle de Endemias do Estado de São Paulo (SUCEN) mapearam as principais rotas de dispersão silvestre do vírus da febre amarela por meio de corredores ecológicos (faixas de floresta contíguas). Estes caminhos

foram validados com o encontro de macacos mortos por febre amarela (epizootia). Foi possível então calcular a velocidade de dispersão do vírus e prever aonde e quando ele chegaria, desta maneira possibilitando antecipar as estratégias de vacinação. Foram vacinadas as pessoas que residiam ou circulavam em áreas próximas aos corredores ecológicos com o intuito de evitar a urbanização da doença.

As ações de vacinação contra febre amarela nos municípios da região de Campinas e Franco da Rocha aconteceram durante os meses de abril a outubro de 2017, predominando a vacinação em áreas urbanas periféricas e áreas rurais e utilizando-se principalmente a estratégia de vacinação casa a casa.

O macaco morto comprovadamente por febre amarela encontrado no Horto Florestal, na Zona Norte da capital paulista, em outubro de 2017, fez com que o avanço da doença aparecesse na grande imprensa e, conseqüentemente, aumentasse a percepção da população quanto aos riscos da doença. Houve então aumento significativo da busca pela vacinação, que cresceu ainda mais quando casos de febre amarela em humanos foram registrados na Região Metropolitana de São Paulo a partir de dezembro de 2017.

O surto de febre amarela silvestre e o risco de urbanização, associados ao estoque limitado de vacinas contra febre amarela, fizeram o Ministério da Saúde adotar a vacinação com dose fracionada em três estados: São Paulo, Bahia e Rio de Janeiro. O Estado de São Paulo iniciou a vacinação com dose fracionada a partir de 25 de janeiro de 2018 e incluiu inicialmente 54 municípios da Região Metropolitana de São Paulo, Baixada Santista e Vale do Paraíba⁵.

O Estado de São Paulo registrou de janeiro de 2017 até o início de abril de 2018 a aplicação de 8,6 milhões de doses-padrão

de vacina contra febre amarela; entre 25 de janeiro e início de abril de 2018, o estado registrou a aplicação 5,8 milhões de doses fracionadas. A grande quantidade de doses aplicadas fez aumentarem os números absolutos de notificações de eventos adversos, incluindo eventos graves e raros.

Eventos adversos pós-vacinação contra febre amarela no Estado de São Paulo

O Brasil tem um sistema de vigilância de eventos adversos pós-vacinação com procedimentos, formulários de notificação e investigação e sistema de informação padronizado nacionalmente. A notificação é feita por profissionais de saúde, e a investigação dos casos é coordenada pelos serviços de vigilância epidemiológica dos municípios.

A **Tabela 1** apresenta os casos de doença neurotrópica (meningite e meningoencefalite) associados à vacina contra febre amarela notificados no Estado de São Paulo entre 1ª de janeiro de 2016 e 23 de abril de 2018.

Tabela 1 – Casos de doença neurotrópica (meningite/meningoencefalite) associados à vacinação contra febre amarela, Estado de São Paulo, 2016 a 2018* (dados preliminares)

Ano/estratégia	Meningite/ meningoencefalite (n)	Doses aplicadas	Doses para um evento
2016	3	722.742	240.914
2017	70	7.252.866	103.612
2018/ dose plena	103	1.438.956	13.970
2018/ dose fracionada	41	5.805.657	141.601

Fonte: SI-PNI

*Até 23/04/2018

Apenas três casos de meningite viral por vírus vacinal da febre amarela foram notificados no ano de 2016. Neste ano, a vacinação contra febre amarela no Estado de São Paulo restringia-se a 455 municípios no oeste do estado. Embora a área de recomendação de vacinação englobasse 70% dos municípios paulistas, apenas 20% da população do Estado vivem nessa área. São municípios menores, menos populosos e com rede de serviços de saúde menos estruturada. A baixa notificação da doença neurotrópica associada à vacina febre amarela deve-se não apenas ao menor número de doses aplicadas, mas também à menor sensibilidade de o sistema de vigilância identificar os casos.

Em 2017, foram aplicadas 10 vezes mais doses de vacina contra febre amarela do que em 2016, e, entre janeiro e abril de 2018, foram aplicadas mais doses dessa vacina do que em 2017 inteiro. A grande quantidade de doses aplicadas fez aumentar de forma significativa a notificação de doença neurotrópica associada à vacinação contra febre amarela. Aumentou também o risco de eventos adversos pós-vacinação. Isso se deve ao fato de a vacinação contra febre amarela ter se concentrado em regiões mais desenvolvidas, populosas e com rede de serviços de saúde mais estruturada (Região Metropolitana de Campinas, Região Metropolitana de São Paulo, Vale do Paraíba e Baixada Santista). Além da maior oportunidade de captar casos, a situação epidemiológica pode ter contribuído para aumentar a percepção dos profissionais de saúde frente aos casos suspeitos de eventos adversos. Consequentemente, aumentou-se a sensibilidade do sistema de vigilância.

A diferença de sensibilidade do sistema de vigilância entre as variadas regiões torna-se evidente quando os dados do município de São Paulo são separados dos demais dentro do Estado (**Tabela 2**). Maior sensibilidade do sistema de vigilância justifi-

ca maior risco de evento adverso associado à vacina contra febre amarela na capital.

Os dados das **Tabelas 1 e 2** mostram maior risco de doença neurotrópica associada à dose plena da vacina contra febre amarela. É possível que a diferença seja causada pela oportunidade de notificação do sistema de vigilância de eventos adversos pós-vacinação. A maioria das doses plenas foi aplicada antes da campanha de vacinação com dose fracionada (25 de janeiro de 2018). Considerando que os dados são de até 23 de abril de 2018, houve tempo suficiente para o evento adverso ocorrer, ser notificado, investigado e encerrado na maior parte dos casos associados à dose plena (as doses fracionadas foram aplicadas posteriormente).

Muitos casos não foram encerrados, investigados ou sequer notificados. É plausível esperar que o risco de eventos adversos

Tabela 2. Casos de doença neurotrópica (meningite/meningoencefalite) associados à vacinação contra febre amarela; doses aplicadas de vacina 17DD; e risco de evento adverso pós-vacinação, estratificados por estratégia e região. Estado de São Paulo, 2017 a 2018* (dados preliminares)

Estratégia	Ano/estratégia	Município de São Paulo	Demais municípios	Estado de São Paulo
Dose plena	Meningite/meningoencefalite (n)	136	37	173
	Doses aplicadas	3.542.467	5.149.399	8.691.866
	Doses para 1 evento	26.047	139.172	50.241
Dose fracionada	Meningite/meningoencefalite (n)	31	10	41
	Doses aplicadas	2.939.938	2.865.719	5.805.657
	Doses para 1 evento	94.836	286.571	141.601

Fonte: SI-PNI
*Até 23/04/2018

pós-aplicação da dose fracionada de febre amarela se aproxime ao da dose plena. Os dados da vigilância do Estado de São Paulo poderão responder se isso ocorrerá.

A elevação do número de doses aplicadas foi seguida de aumento de notificações de doença viscerotrópica associada à vacinação contra febre amarela (**Tabela 3**). Os casos estão associados tanto à dose plena quanto à fracionada. A investigação dos casos demanda o levantamento de toda a história clínica e de resultados de exames laboratoriais, além de sobre descarte de todos os diagnósticos diferenciais. A confirmação do caso depende do isolamento de material genético do vírus em víscera do paciente. Por isso, os casos de 2018, considerando o fechamento dos dados em 23 de abril, ainda se encontram em investigação.

Tabela 3. Casos de doença viscerotrópica, Estado de São Paulo, 2016 a 2018* (dados preliminares)

Ano/ estratégia	Suspeitos	Confirmados	Óbitos	Doses aplicadas	Doses para um evento
2016	1	1	1	722.742	361.371
2017	3	2	5	7.252.866	1.450.573
2018	9	-	5	1.438.956	159.884
2018 (fracionada)	11	2	10	5.805.657	446.589
Total	24	5	21	15.220.221	524.835

Fonte: SI-PNI

*Até 23/04/2018

Considerações finais

É plausível pensar que o risco de eventos adversos associados à vacinação contra febre amarela, tanto em relação à dose plena como à fracionada, seja o mesmo, pois deve ser considerado que se trata do mesmo produto, em diferentes dosagens, porém causando mesmas viremia e imunogenicidade. Independentemente da plausibilidade, ainda faltam dados consistentes para elucidar essa questão. A consolidação dos dados de farmacovigilância da vacina contra febre amarela nas ações de intensificação do Estado de São Paulo durante os anos de 2017 e 2018 poderá trazer respostas mais precisas sobre o tema.

Referências

1. World Health Organization. Yellow fever outbreak Angola, Democratic Republic of the Congo and Uganda 2016-2017. Disponível em: <<http://www.who.int/emergencies/yellow-fever/en/>>. Acesso em: 03 mar. 2018.
2. Ahuka-Mundeke S, Casey RM, Harris JB, et al. Immunogenicity of fractional-dose vaccine during a yellow fever outbreak - preliminary report. *N Engl J Med*. 2018.
3. World Health O. WHO position on the use of fractional doses - June 2017, addendum to vaccines and vaccination against yellow fever WHO: Position paper - June 2013. *Vaccine*. 2017;35(43):5751-2.
4. Martins RM, Maia Maia ML, Farias RH, et al. 17DD yellow fever vaccine: a double blind, randomized clinical trial of immunogenicity and safety on a dose-response study. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2013;9(4):879-88.
5. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Vigilância em Saúde. Municípios com dose fracionada de vacina contra febre amarela. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/janeiro/19/municipios-fracionamento-febre-amarela.pdf>>. Acesso em: 03 mar. 2018.

Febre amarela e falha vacinal: o vírus está mudando?

Argus Leão Araújo

Registros de falhas da vacina febre amarela são raros na literatura médica. Até 2013, ano em que a Organização Mundial da Saúde (OMS) passou a recomendar a vacina em dose única, eram descritas apenas 12 ocorrências desde 1942; ainda, em quatro delas não foi descrita a forma de comprovação vacinal prévia e também não houve confirmação laboratorial da doença, sendo assumido o diagnóstico por critérios clínicos ou achados *post-mortem* compatíveis; noutras duas, a vacina foi aplicada em até 14 dias antes do início dos sintomas – fato que deixa dúvidas sobre soroconversão prévia ao desenvolvimento de sintomas. Realizado o sequenciamento genético, comprovou-se tratar-se de vírus selvagem e não, vacinal^{1,2}.

Durante a epidemia contra febre amarela no interior do Estado de Minas Gerais (MG), identificada inicialmente no mês de janeiro de 2017, também

foram verificados casos de falhas vacinais – mais precisamente 16, até o último boletim publicado pela Secretaria de Estado da Saúde: todos com vínculo epidemiológico com outros casos contra febre amarela (humanos ou epizootias), sinais clínicos e alterações laboratoriais compatíveis com a doença, presença de exame confirmatório específico positivo e comprovação de vacinação por meio de registro prévio em cartão vacinal ou registro de unidades de saúde. Uma pessoa já havia recebido duas doses da vacina e as outras 15, apenas uma.

A mediana de idade dentre os casos foi 21 anos (7 a 86), com predomínio de indivíduos do sexo masculino (68,7%). A mediana de idade de recebimento da vacina foi 15 anos (9 meses a 78 anos), e dois dos 16 vacinados (12,5%) evoluíram para o óbito³.

Diante do cenário descrito em MG, houve suposições, principalmente em mídias sociais diversas, de ocorrência de mutações no vírus selvagem da febre amarela que o tornassem resistente à proteção conferida pelas vacinas disponíveis. Tais inferências logo foram contestadas e devidamente esclarecidas pelo Instituto Oswaldo Cruz (IOC/Fiocruz), que, em 2017, já havia realizado o sequenciamento genético do vírus da febre amarela responsável pela epidemia em questão: amostras de macacos bugios mortos, no Espírito Santo, em meados de fevereiro de 2017, identificaram variações em sequências genéticas do vírus não antes descritas na literatura científica internacional. Essas mutações, entretanto, foram identificadas em porções do material genético responsáveis pela replicação viral e não, nas responsáveis pela decodificação de proteínas da cápsula viral, justamente o alvo das vacinas contra febre amarela.

Portanto, os autores explicam que não há interferência em relação à proteção provocada pelas vacinas, mas o real impacto dos

achados ainda é incerto – não se sabe se haveria alguma vantagem evolutiva dessa cepa viral em relação à capacidade de disseminação ou virulência⁴.

Referências

1. World Health Organization. Vaccines and vaccination against yellow fever: WHO Position Paper — June 2013. *Wkly Epidemiol Rec.* 2013;88(27):269-83.
2. World Health Organization. Immunization, vaccines and biologicals. Vaccine position papers. Yellow fever. Background paper on yellow fever vaccine – SAGE Working Group. Disponível em: <http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2013/april/1_Background_Paper_Yellow_Fever_Vaccines.pdf?ua=1>. Acesso em: 28 jul. 2018.
3. Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. Subsecretaria de Vigilância e Proteção à Saúde. Superintendência de Vigilância Epidemiológica, Ambiental e Saúde do Trabalhador. Febre amarela silvestre em Minas Gerais. *Boletim Epidemiológico* – 20/06/2018.
4. Fundação Oswaldo Cruz. Febre amarela: pesquisa identifica mutações na sequência genética do vírus. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/febre-amarela-pesquisa-identifica-mutacoes-na-sequenciagenetica-do-virus>>. Acesso em: 28 jul. 2018.

