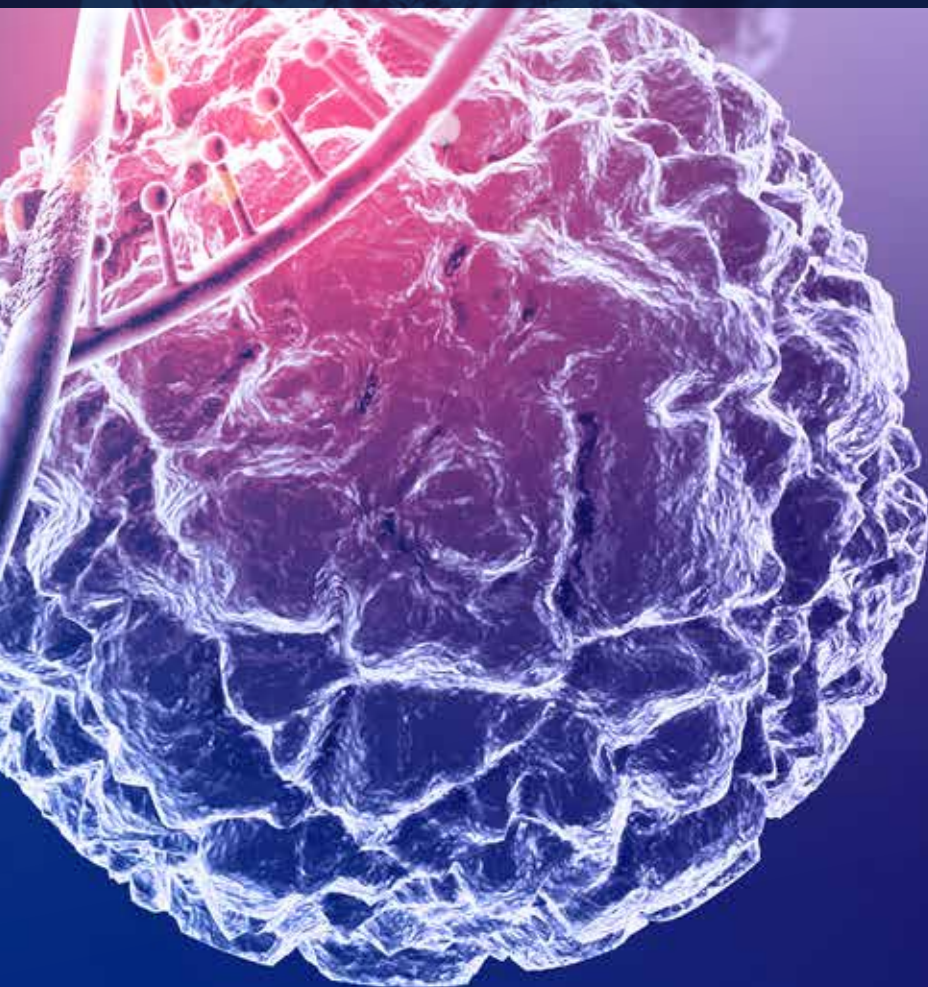


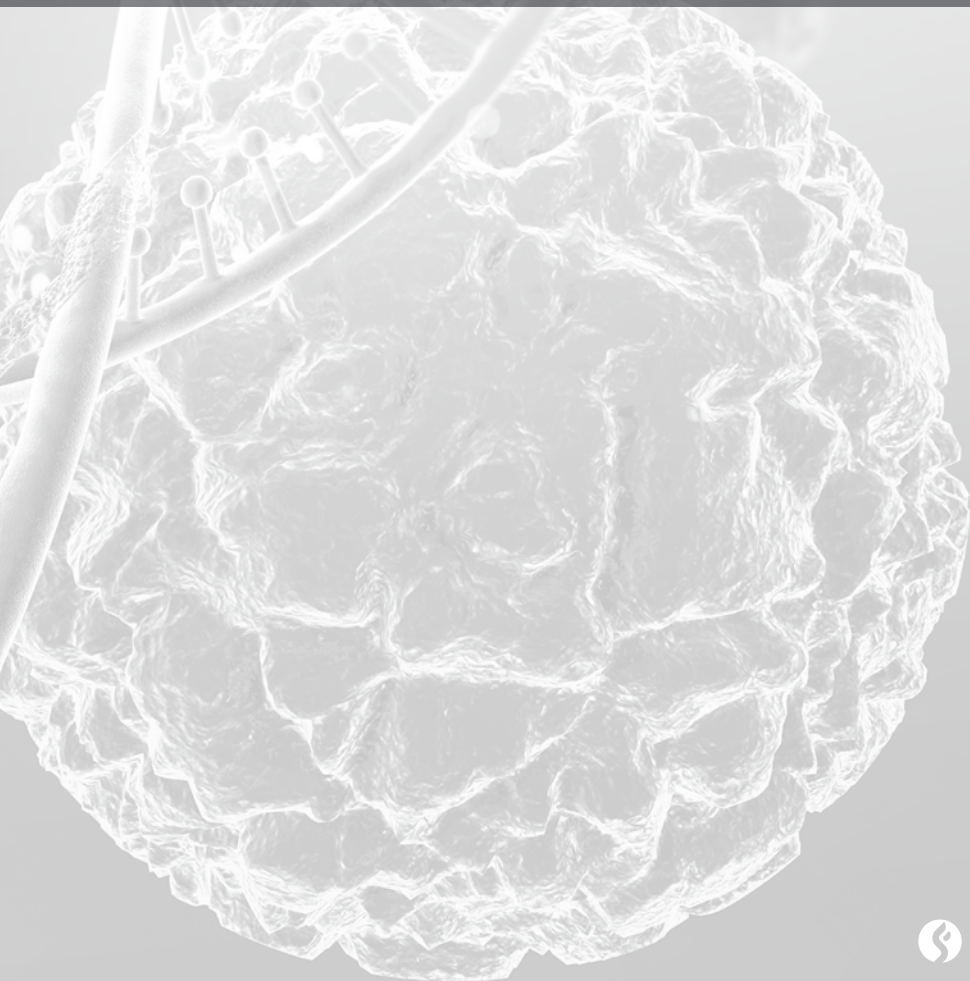
Editores
Renato de Ávila Kfourí e Guido Carlos Levi

CONTROVÉRSIAS em Imunizações 2019



Editores
Renato de Ávila Kfourir e Guido Carlos Levi

CONTROVÉRSIAS em Imunizações 2019



Controvérsias em Imunizações – 2019

Copyright© 2019 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 – 2019 / Coodernadores Renato de Ávila Kfourri e Guido Carlos Levi. – São Paulo: Segmento Farma, 2019.
	160 p., il.
	Inclui bibliografia. ISBN
	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
2019

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

Editores
Renato de Ávila Kfourir e Guido Carlos Levi

CONTROVÉRSIAS em Imunizações 2019





Editores

Renato Kfoury

Diretor da SBIIm. Presidente do Departamento de Imunizações da SBP. Membro do Comitê Técnico Assessor do Programa Nacional de Imunizações (PNI) do Ministério da Saúde

Guido Carlos Levi

Diretor da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm). Membro do Comitê Técnico Assessor do Programa Nacional de Imunizações (PNI). Membro do Comitê Permanente de Assessoramento em Imunizações do Estado de São Paulo (CPAI)



Autores

Ana Goretti Kalume Maranhão

Médica Pediatra da Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunização/CGPNI/DEIDT/SVS/MS

Antônia Maria da Silva Teixeira

Enfermeira-obstetra pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Especialista em Epidemiologia e em Saúde Pública pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Mestre em Saúde Coletiva pela Universidade Federal da Bahia

Carla Magda Allan Santos Domingues

Doutora em Medicina Tropical pela Universidade de Brasília. Mestre em Saúde Pública (USP). Especialista em Epidemiologia pela USP, pela Universidade do Sul da Flórida e pela Universidade John Hopkins

Evelin Plácido dos Santos

Enfermeira. Coordenadora da área técnica de imunização e educadora do Projeto Xingu (EPM/Unifesp). Mestre em Ciências da Saúde pela Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo (EEUSP)

Gabriel Wolf Oselka

Professor-associado do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Presidente da Comissão Permanente de Assessoramento em Imunizações da Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo (CPAI-SP)

Guido Carlos Levi

Diretor da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm). Membro do Comitê Técnico Assessor do Programa Nacional de Imunizações (PNI). Membro do Comitê Permanente de Assessoramento em Imunizações do Estado de São Paulo (CPAI)

José Cássio de Moraes

Professor Adjunto da Faculdade Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo

José Geraldo Leite Ribeiro

Pediatra. Epidemiologista e Mestre em Medicina Tropical. Professor da Faculdade da Saúde e Ecologia Humana em Minas Gerais

Lily Yin Weckx

Professora-associada da Disciplina de Infectologia Pediátrica da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp)

Maria Angela Wanderley Rocha

Professora da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco. Chefe da Infectologia Pediátrica do Hospital

Universitário Oswaldo Cruz/UPE. Coordenadora do Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE/PE). Membro do Comitê Técnico Assessor do Programa Nacional de Imunizações (CTAI/PNI)

Maria Cristina de Cunto Brandileone

Laboratório de Referência Nacional para as Doenças Pneumocócicas. Núcleo de Meningites, Pneumonias e Infecções Pneumocócicas. Centro de Bacteriologia. Instituto Adolfo Lutz (IAL) – São Paulo

Marta Heloisa Lopes

Professora-associada do Departamento de Moléstias Infecciosas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Médica responsável pelo Centro de Referência em Imunobiológicos Especiais (CRIE-HCFMUSP)

Mayra Martho Moura de Oliveira

Enfermeira Mestre em Tecnologia de Imunobiológicos | Bio-Manguinhos/Fiocruz. Coordenadora de Farmacovigilância do Instituto Butantan. Diretora da SBIm

Mônica Levi

Diretora da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm). Presidente da Comissão de Calendários da SBIm. Membro do Comitê de Imunizações da Sociedade de Pediatria de São Paulo (SPSP)

Rui Moreira Braz

Doutor em Medicina Tropical pela Universidade de Brasília (UnB). Pós-Doutorado na área de Informação e Comunicação em Saúde pelo Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde (ICICT/Fiocruz). Mestre em Saúde Pública pela Escola Nacional de Saúde Pública (ENSP/FIOCRUZ)

Samanta Cristine Grassi Almeida

Laboratório de Referência Nacional para as Doenças Pneumocócicas. Núcleo de Meningites, Pneumonias e Infecções Pneumocócicas. Centro de Bacteriologia. Instituto Adolfo Lutz (IAL) – São Paulo

Tânia Cristina de Mattos Barros Petraglia

Professora de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Estácio de Sá (UNESA). Vice-Presidente da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm) – Regional RJ. Membro do Comitê Técnico Assessor de Imunização do Estado do Rio de Janeiro (CTAI-RJ). Titular da Academia de Medicina do Estado do Rio de Janeiro (ACA-MERJ). Presidente do Comitê de Infectologia da Sociedade de Pediatria do Estado do Rio de Janeiro (SOPERJ)



Prefácio

Dúvidas sobre temas relacionados às imunizações sempre existirão, pois opiniões distintas sobre o mesmo assunto fazem do debate acadêmico parte fundamental do progresso da ciência e do conhecimento.

Novas vacinas, melhores abordagens e distintas estratégias de prevenção sempre serão alvo de discussões, muitas vezes desafiadoras e controversas, justamente por ainda não dispormos de uma única resposta.

Esta mais nova publicação de nosso já tradicional *Evento de Controvérsias em Imunizações* da SBIIm faz um relato dinâmico do que há de mais atual na área da prevenção de doenças por vacinas, discutido por grandes especialistas brasileiros.

Boa leitura!

Os editores



Sumário

- 1 BCG e revacinação na não cicatriz: sim ou não?
Maria Angela Wanderley Rocha
- 7 Vacina febre amarela: dose única para quem?
José Geraldo Leite Ribeiro
- 15 Vacinação de bebês expostos a biológicos durante a gestação: como recomendar?
Tânia Cristina de Mattos Barros Petraglia
- 23 Qual o calendário de vacinação ideal em transplantados de células-tronco hematopoiéticas (TCTH)?
Marta Heloisa Lopes
- 35 Ventroglúteo: quando deve ser utilizado?
Evelin Plácido dos Santos
Mayra Martho Moura de Oliveira
- 45 Risco de epidemia de difteria no Brasil: existe?
José Cássio de Moraes
- 55 Quando revacinar hepatite B?
Mônica Levi

- 65 Coberturas vacinais: como explicar a queda?
Carla Magda Allan Santos Domingues
Ana Goretti Kalumi Maranhão
Antônia Maria Teixeira
Rui Braz
- 113 Vacinação compulsória?
Guido Carlos Levi
- 123 A vacina febre amarela está contraindicada para
pessoas com 60 anos ou mais de idade?
Lily Yin Weckx
Gabriel Oselka
- 129 Erradicação Global da poliomielite: a estratégia de
mudança de tOPV para bOPV está adequada?
Lily Yin Weckx
- 135 Podemos utilizar o critério de soroprevalência para
indicar a vacina dengue para uma população?
José Geraldo Leite Ribeiro
- 139 Há necessidade do uso da vacina
Pneumo 13 no Brasil? Para quem?
Maria Cristina de Cunto Brandileone
Samanta Cristine Grassi Almeida

1

BCG e revacinação na não cicatriz: sim ou não?

Maria Angela Wanderley Rocha

A vacina *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) foi criada pelos pesquisadores Calmette e Guérin a partir de uma bactéria responsável por causar mastite tuberculosa bovina, o *Mycobacterium bovis*. Em 1921, a vacina BCG foi utilizada pela primeira vez em humanos, em uma criança nascida de mãe tuberculosa. Somente em 1924 seus pesquisadores fizeram a primeira comunicação oficial sobre o emprego da vacinação BCG por via oral em recém-nascidos, objetivando a imunização ativa contra tuberculose.

O Brasil, em 1961, iniciou a produção de BCG intradérmico (BCGID) com a cepa brasileira Moreau Rio de Janeiro, e, em 1968, houve a substituição da vacina BCG Oral pela BCGID. Em 1977, o Brasil incluiu pela primeira vez a vacina BCG no Calendário Básico de Vacinação (Portaria 452/1977). A cepa Moreau Rio de Janeiro, produzida no Brasil, foi utilizada até 2017. Em 2018, o Brasil passou

a utilizar a cepa **Moscow 361 I – Russian (Serum Institute of India, Pune)**.

As vacinas BCG continuam sendo as únicas em uso para prevenção da tuberculose. São vacinas bacterianas vivas atenuadas derivadas de *Mycobacterium bovis*. Várias vacinas BCG baseadas em diferentes cepas estão disponíveis em todo o mundo, sendo que as mais frequentemente utilizadas são: **Russian (Moscow 368) – Bulgarian (Sofia SL222)** e **Tokyo 172-1**. Ao longo dos anos, a BCG demonstrou eficácia significativa, porém não se observou proteção consistente para todas as faixas etárias e para todas as formas da doença, protegendo principalmente as formas graves, como meningite tuberculosa e tuberculose miliar. A duração dessa proteção não é suficiente para garantir o controle da tuberculose por toda vida.

Em uma revisão sistemática de 11 estudos de coorte, a proteção contra a tuberculose pulmonar (TBP) apresentou variação de 44% a 99% de acordo com a idade. A vacinação neonatal proporcionou 82% de proteção contra tuberculose (RR = 0,18; IC 95%: 0,15-0,21). A proteção conferida pela BCG difere de acordo com o tipo de estudo proposto, a idade quando foi feita a vacinação e as características da população estudada. Em crianças com PPD negativo em idade escolar, a BCG foi 64% protetora contra TBP (RR = 0,36; IC 95%: 0,30-0,42).

Cerca de 95% dos receptores de BCG apresentam reação no local da injeção, que se cura dentro de dois a cinco meses, deixando uma cicatriz superficial. A formação da cicatriz não é marcador de proteção, e aproximadamente 10% dos vacinados não a desenvolvem. Eventos adversos pós-BCG (EAPV) dependem da amostra utilizada, do número de bacilos viáveis no lote, da técnica de aplicação e também da situação imunológica do

indivíduo vacinado. A doença BCG disseminada pode ocorrer entre 1,56 e 4,29 casos por milhão de doses aplicadas e pode ter uma incidência em até 1% de lactentes e crianças infectadas pelo HIV.

Em fevereiro de 2018, a Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou o documento *BCG vaccines: WHO position paper-February 2018*, em substituição aos documentos anteriores (de 2004 e 2007) sobre a BCG.

No documento de 2018, a OMS revisa as diretrizes de vacinação com BCG para bebês, fornece orientação sobre a imunização para crianças infectadas pelo HIV, incorpora desenvolvimentos recentes no campo de tuberculose e volta a enfatizar a importância da dose da BCG ao nascimento. Aponta, ainda, que a ausência de cicatriz de BCG após a vacinação não é indicativo de não proteção e também reforça a urgência da necessidade de pesquisas sobre o desenvolvimento de novas vacinas. Este documento de posicionamento também inclui recomendações para a profilaxia da hanseníase.

A OMS recomenda a vacinação com BCG em países com alta incidência de tuberculose e/ou hanseníase, orientando que todo recém-nascido deva receber uma dose única ao nascimento e, na impossibilidade, receber a vacina o mais cedo possível. Orienta o órgão que os países com baixa incidência de tuberculose e/ou hanseníase optem por vacinar seletivamente recém-nascidos de alto risco e que países com taxas decrescentes de tuberculose avaliem a epidemiologia da doença e considerem uma possível mudança para a vacinação seletiva de grupos de risco.

Enfatizando a preocupação com pacientes HIV positivos, recomenda ainda a vacinação de recém-nascidos de mulheres infectadas que não tiverem evidências sugestivas de infecção

pelo HIV, independentemente de a mãe estar ou não recebendo terapia antirretroviral (TARV) e também para bebês nascidos de mulheres com condição de HIV desconhecida. Indivíduos infectados pelo HIV, incluindo crianças recebendo terapia antirretroviral, clinicamente bem e imunologicamente estáveis, podem ser vacinados.

A BCG também está recomendada para grupos de risco, como exposição profissional e escolares vindos ou movendo-se para área de alta incidência de tuberculose, desde que não vacinados e com teste tuberculínico negativo ou IGRA-negativo (*Interferon gamma release assay*). A BCG é contraindicada para pessoas imunocomprometidas e pacientes em uso de drogas imunossupressoras.

Nesse documento é enfatizado que estudos têm mostrado mínima ou nenhuma evidência de qualquer adição de benefício na repetição da vacinação BCG contra tuberculose e hanseníase, e que a ausência de cicatriz após a vacinação BCG não indica falta de proteção. Portanto, a revacinação não é recomendada na ausência de cicatriz ou quando o teste tuberculínico (PPD e IGRA) for negativo após a vacinação.

No Brasil, o Programa Nacional de Imunizações (PNI/MS), em relação à vacinação BCG, orientou, até 2017, que crianças que haviam sido vacinadas com BCG e que não apresentassem cicatriz vacinal após seis meses deveriam ser revacinadas apenas uma vez, mesmo na ausência de cicatriz com a segunda dose. No entanto, a partir desse posicionamento da OMS de 2018 – e diante da ausência de evidências científicas que justificassem manter a revacinação nas situações referidas –, o PNI emitiu a Nota Informativa nº 10-2019-CGPNI-DEVIT acatando às recomendações da OMS de não revacinar as crianças que ha-

viam recebido a vacina BCG e não apresentassem cicatriz, independentemente do tempo transcorrido após a vacinação. O PNI reiterou que as demais indicações da vacina BCG estão mantidas de acordo com as normas estabelecidas nos documentos técnicos do Programa.

A partir do posicionamento da OMS e do PNI, a Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) também recomenda a não revacinação com a BCG para crianças que não apresentaram cicatriz vacinal, mesmo nos casos em que o PPD ou o IGRA foram negativos.

Referências

- Abubakar I, Pimpin L, Ariti C, et al. Systematic review and meta-analysis of the current evidence on the duration of protection by bacillus Calmette-Guérin vaccination against tuberculosis. *Health Technol Assess.* 2013;17(37):1-372.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Coordenação Geral de Programa Nacional de Imunizações. Nota Informativa nº 10-2019-CGPNI-DEVIT/SVS/MS.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação/MS. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos pós-vacinação/MS. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
- World Health Organization – WHO. BCG vaccines: WHO position paper. 2018;8(93):73-96.
- World Health Organization – WHO. Evidence to recommendation table: Need for revaccination. Disponível em: <http://www.who.int/entity/>

immunization/policy/position_papers/bcg_evidence_recommendation_table_revaccination.pdf. Acesso em: 10 out. 2019.

World Health Organization – WHO. Evidence to recommendation table: Need for vaccination at birth vs at 6 weeks Disponível em: http://www.who.int/entity/immunization/policy/position_papers/bcg_vaccination_birth_vs_6weeks.pdf Acesso em: 10 out. 2019.

2

Vacina febre amarela: dose única para quem?

José Geraldo Leite Ribeiro

A Doença

A febre amarela é uma doença viral aguda, febril e de gravidade variável, cujos vetores são mosquitos hematófagos, pertencentes à família *Culicidae*, principalmente dos gêneros *Aedes*, *Haemagogus* e *Sabethes*. É endêmica nas matas tropicais da África e da América do Sul. No Brasil, acomete com maior frequência indivíduos da faixa etária acima dos 15 anos, do sexo masculino, que realizam atividades agropecuárias, de ecoturismo e de extração de madeira. Outro grupo de risco são pessoas não vacinadas que residem próximas aos ambientes silvestres onde circula o vírus, além de turistas e migrantes que adentram esses ambientes. A maioria dos casos manifesta-se clinicamente como doença febril aguda inespecífica e evolui de forma benigna.

Entretanto, existem casos que evoluem para a chamada forma clássica, com disfunção de

múltiplos órgãos e hemorragias graves. Não existe tratamento específico para a doença, apenas o suporte clínico. Em 2019, várias publicações avançaram na questão do prognóstico e medidas terapêuticas. A vacinação é a principal maneira comprovadamente eficaz de proteção contra a febre amarela silvestre, uma vez que os vetores envolvidos não são passíveis de controle.

O período de incubação varia de três a seis dias após a inoculação do vírus pelo mosquito fêmea, podendo chegar a 10 dias. Pode evoluir para a cura ou forma grave (período de intoxicação), caracterizada pelo aumento de febre, diarreia, reaparecimento de vômitos com aspecto de borra de café e instalação de insuficiência hepática e renal. Surgem também icterícia, manifestações hemorrágicas (hematêmese, melena, epistaxe, hematúria, sangramento vestibular e da cavidade oral, entre outras), oligúria, albuminúria e prostração intensa, além do comprometimento sensorial, que se expressa mediante obnubilação mental e torpor com evolução para coma.

O óbito costuma ocorrer após o 6º ou 7º dia do início dos sintomas, raramente após o 10º dia – quando parte dos doentes evolui para a cura espontânea. Ainda podem ocorrer formas atípicas fulminantes, levando à morte precoce em 24 a 72 horas após o início da doença – esses quadros são raros e geralmente devidos à coagulação intravascular disseminada.

A Vacina

A vacina febre amarela é a medida mais importante para prevenção e controle da doença. Os municípios com risco potencial para reintrodução do vírus devem procurar facilitar o acesso à vacinação, com prioridade para viajantes que tenham como destino as áreas de risco, quando devem receber a vacina pelo

menos 10 dias antes da viagem. Produzida a partir da cepa 17D, obtida originalmente de um paciente com febre amarela no Senegal, em 1927, atualmente existem duas cepas sendo utilizadas mundialmente: a cepa 17DD e a cepa 17D-204. No Brasil, desde 1937, a vacina é produzida a partir da cepa 17D, pelo Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-manguinhos, sendo constituída por vírus vivos atenuados. É altamente imunogênica, resultando em viragem sorológica em mais de 95% dos vacinados adultos após dez dias da aplicação. No entanto, abaixo de 1 ano de idade, a soroconversão é menor, sendo cerca de 85% aos 9 meses de idade.

A vacinação é indicada para todas as pessoas (a partir dos 9 meses de idade) que vivem em áreas brasileiras com recomendação de vacinação e para aqueles que se deslocarão para alguma dessas áreas. O Programa Nacional de Imunizações (PNI) recomenda a vacinação a partir de 9 meses de idade, por via subcutânea, na região deltoidea, em dose única de 0,5 mL. Doses menores têm sido utilizadas em adultos com resultados semelhantes.

Embora geralmente segura, eventos adversos associados à vacina podem ser graves, principalmente casos de visceralização do vírus vacinal (risco de uma ocorrência entre 250 mil a 500 mil doses aplicadas). Esses eventos ocorrem quando da aplicação da primeira dose.

Está contraindicada para crianças menores de 6 meses de idade, mesmo em área com recomendação de vacina na rotina, gestantes, portadores de processos infecciosos agudos, imunodeprimidos e portadores de doença do timo. No caso de pacientes com alergia grave ao ovo de galinha e seus derivados, deve ser aplicada em locais especiais. Os pacientes HIV positivos, em risco epidemiológico, são vacinados apenas no caso de apresentarem as

condições estabelecidas no *Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais*.

Mulheres amamentando crianças menores de 6 meses de vida necessitam interromper a amamentação por 10 dias após a vacinação, se indicada. Pacientes idosos e portadores de doenças autoimunes devem ser vacinados apenas quando houver indicação epidemiológica, devendo ser avaliado o risco-benefício.

Alguns países exigem o *Certificado Internacional de Vacinação e Profilaxia* (CIVP) com registro da vacina febre amarela, previsto pelo Regulamento Sanitário Internacional, como condição para a concessão de vistos de entrada. Esse certificado é emitido pelo Ministério da Saúde por intermédio de postos em portos, aeroportos e fronteiras e por serviços públicos e privados de vacinação, credenciados para tal pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). É importante que o serviço de vacinação sempre anote o número do lote da vacina aplicada no cartão de vacinação.

Número de Doses

Até o ano de 2012, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomendava a aplicação de uma dose da vacina febre amarela a cada 10 anos para residentes em áreas endêmicas e viajantes, sendo este o prazo de validade do cartão internacional de vacinação à época. No entanto, em 2013, por meio de um *position paper* publicado no *Weekly Epidemiological Record*, a OMS passou a recomendar a vacinação em dose única. A justificativa seria a existência de estudos relatando proteção por longo período. Cita como exceção a vacinação de lactentes, que poderia ser complementada com uma segunda dose. Em 2016, nova publicação reforça a mudança do Regulamento Sanitário, anun-

ciando criação de um novo modelo que especifica ser a vacina dose única e válida sem limite de tempo.

Diante desse posicionamento da OMS, o Comitê Técnico Assessor em Imunizações do Programa Nacional de Imunizações (CTAI-PNI) rediscutiu as normas brasileiras de vacinação contra febre amarela. A soroconversão inferior a 100% com dose única já seria uma indicação de benefício de segunda dose para aqueles residentes em regiões endêmicas. Além disso, os estudos de duração de proteção citados pela OMS, em sua maioria, foram realizados com vacinas diferentes das atualmente utilizadas no Brasil, além de alguns problemas metodológicos.

Foi estabelecido um esquema de duas doses, como a seguir:

- A vacina febre amarela deve ser aplicada aos 9 meses de idade com um reforço aos 4 anos, visando a resgatar as potenciais falhas primárias e secundárias da vacina em lactentes.
- Para pessoas vacinadas a partir dos 5 anos, residentes ou que viajam para áreas endêmicas, será realizada uma dose de reforço após 10 anos da aplicação da primeira dose.
- Para efeito do Certificado Internacional de Vacinação, o Brasil seguirá a modificação já aprovada no Regulamento Sanitário Internacional, considerando a vacina febre amarela de imunidade permanente, sem necessidade de revacinação.

O Ministério da Saúde incentivou, então, estudos para avaliar a persistência da imunidade da vacina febre amarela, visando a dispor de evidências científicas mais consistentes para a tomada de decisão sobre a necessidade de manter a aplicação de uma única dose de reforço após 10 anos da aplicação da primeira dose.

Porém, com o grande aumento de casos da doença nos anos 2017 e 2018, o PNI acatou a recomendação da OMS de considerar a vacina em dose única a partir de 9 meses de idade.

Publicações mais recentes, avaliando também a resposta celular à vacina, apontam para a necessidade de uma segunda dose para maior segurança da proteção em longo prazo. Diante desse fato, a Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm) e a Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) sugerem uma segunda dose possível para as crianças vacinadas no primeiro ano de vida, quando a queda da imunidade celular no longo prazo parece mais evidente. As publicações envolvendo adultos são mais recentes. Aguardamos interpretações. O PNI continua recomendando dose única a partir dos 9 meses.

A doença é de notificação compulsória internacional; portanto, todo caso suspeito deve ser prontamente comunicado por telefone, fax ou *e-mail* às autoridades, por se tratar de doença grave, assim como deve ser notificada toda e qualquer mortandade de macacos referida pela comunidade e/ou profissionais da área de saúde (epizootias).

Referências

- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância em saúde. Programa nacional de Imunizações. Nota informativa n 102/CGPNI/DEVIT/SVS/MS. Brasília; 2014.
- Collaborative Group for Studies of Yellow Fever Vaccine. A randomised double-blind clinical trial of two yellow fever vaccines prepared with substrains 17DD and 17D-213/77 in children nine-23 months old. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2015;110(6):771-780.
- Martins-Filho OA, Campi-Azevedo AC; Grupo Integrado de Pesquisas em Biomarcadores, et al. Emerging Infectious Diseases. 2019;25(8):1511.

- Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, April 2013 – conclusions and recommendations. *G Wkly Epidemiol Rec.* 2013;88(20):201-6.
- Ribeiro JGL. Febre amarela. In: Ballalai I. Manual prático de imunizações. 2.ed. Rio de Janeiro: Gen; 2013. p. 133-36.
- World Health Organization – WHO. Weekly Epidemiological Record. Amendment to International Health Regulations (2005), Annex 7 (yellow fever): Term of protection provided by vaccination against yellow fever infection, and validity of related IHR certificate of vaccination, extended to life of the person vaccinated. Genève: july, 2016, Disponível em: www.who.int/ith. Acesso em: 10 out. 2019.
- World Health Organization – WHO. Weekly Epidemiological Record. 2019; 94(22/23):261-80.

3

Vacinação de bebês expostos a biológicos durante a gestação: como recomendar?

Tânia Cristina de Mattos Barros Petraglia

Introdução

Os imunossupressores da classe dos biológicos cada vez mais são utilizados para tratamento de neoplasias, doenças reumatológicas e inflamatórias intestinais, principalmente. Eles agem de formas variadas, e diferentes repercussões são observadas no sistema imune de seus usuários, podendo impactar na eficácia das vacinas ou mesmo causar eventos adversos quando do uso de vacinas vivas atenuadas.

O uso de imunossupressores biológicos por gestantes requer a avaliação dos impactos durante todas as fases da gestação, desde a concepção até o aleitamento materno. O tipo de produto, o transporte transplacentário, os níveis plasmáticos no bebê e as

consequências para a vacinação desses lactentes constituem um grande desafio na atualidade.

O caso emblemático sobre o tema refere-se a uma publicação sobre o uso da vacina BCG em um lactente cuja mãe havia sido exposta durante a gestação ao infliximabe para tratamento de Doença de Crohn. A criança, vacinada aos 3 meses de vida, faleceu aos 4 meses e meio por disseminação da vacina BCG.

O tema vem sendo abordado em várias edições do *Controvérsias* pela novidade da experiência, pelo número de novos produtos que são lançados no mercado e pelos escassos dados de literatura com bons níveis de evidência sobre os riscos para o bebê.

A seguir, abordaremos aspectos relevantes sobre os principais biológicos e suas repercussões para o feto e o lactente.

Biológicos

Biológicos são produtos 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 outros mediadores imunes. No **Quadro 1**, estão listados alguns biológicos e seus respectivos mecanismos de ação.

Biológicos e repercussões na gestação e lactação

A transferência transplacentária de anticorpos para o feto ocorre a partir do segundo trimestre da gestação; assim, os anticorpos monoclonais da classe IgG comportam-se da mesma maneira, o que também ocorre, em menor grau, com as proteínas de fusão recombinantes.

Quadro 1. Biológicos mais utilizados e respectivos 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
Canaquinumabe	Anti-interleucina-1 (IL-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
Ustequinumabe	Anti-IL-23

Dados de estudos com mulheres expostas a anti-TNF durante a concepção e a gestação não estão associados a anomalias congênicas. No **Quadro 2**, estão listados os biológicos mais comumente utilizados e suas respectivas classificações de risco para o feto, segundo a agência americana U.S. Food and Drug Administration (U.S. FDA).

Quadro 2. Biológicos e classificação de risco para o feto, de acordo com a U.S. FDA

Droga	Risco FDA	Classificação
Adalimumabe, certolizumabe etanercepte, golimumabe e infliximabe	B	Estudos em animais sem risco, porém sem estudos em humanos
Rituximabe	C	Estudos em animais revelaram efeito teratogênico, mas sem estudos em humanos ou sem estudos em animais e humanos

Os anticorpos monoclonais da classe IgG, como infliximabe e adalimumabe, podem alcançar títulos mais altos nos bebês devido à difusão e ao transporte ativo por meio da placenta. As proteínas

de fusão, como etanercepte e certolizumabe, têm passagem restrita transplacentária, e os níveis nos bebês são menores do que nas mães. O rituximabe, um anticorpo monoclonal anti-CD20, quando utilizado no terceiro trimestre da gestação, é um depletor importante de linfócitos B para o bebê, cujos índices só voltam à normalidade após 6 meses de vida, pelo menos.

Durante terapias com anti-TNF, foram detectados níveis dos produtos significativamente menores no leite materno do que no sangue da mãe, sendo que os níveis sanguíneos na criança decaem a despeito da manutenção do aleitamento materno. Assim, infliximabe, adalimumabe e certolizumabe são considerados, provavelmente, compatíveis com o aleitamento materno.

Vacinação de bebês expostos a biológicos durante a gestação

Em relação às vacinas inativadas, os trabalhos demonstram segurança, não havendo risco adicional para eventos adversos, assim como lactentes expostos a anti-TNF apresentam respostas imunológicas adequadas. Consequentemente, a literatura autoriza a aplicação de vacinas inativadas a qualquer momento, seguindo o calendário vacinal vigente. No entanto, os dados disponíveis sobre imunização de lactentes e filhos de mulheres que usaram biológicos durante a gestação são limitados, e não há consenso em relação ao intervalo de tempo ideal para aplicação de vacinas atenuadas.

No **Quadro 3**, resumimos algumas das recomendações mais importantes da literatura nacional e internacional para a vacinação desses bebês.

Quadro 3. 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 contraindicada
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
Eular	Biológicos	Liberadas	Contraindicadas nos primeiros 6 meses de vida
Red Book*	Biológicos	Liberadas	Liberadas a partir de 12 meses de vida; perde-se rotavírus
Sociedade Brasileira de Pediatria	Biológicos	Liberadas	Pode estar indicado o adiamento ou contraindicada
Sociedade Brasileira de Imunizações**	Biológicos	Liberadas	Liberadas a partir de 6 a 8 meses de vida

*Ressalta-se que essas recomendações não se aplicam a países que apresentem uma epidemiologia diferente dos Estados Unidos, onde haja necessidade de aplicação de BCG e pólio oral.

Conclusão

Diante do exposto, a resposta para a pergunta em epígrafe não é definitiva e não há consenso na literatura sobre o prazo ideal para utilização de vacinas vivas atenuadas em bebês expostos a biológicos durante a gestação. A maioria das fontes consultadas indica a vacinação com vacinas vivas atenuadas a partir de 6 meses de

vida, e todos os *guidelines* liberam as vacinas inativadas dentro dos prazos habituais dos calendários de vacinação.

Como os dados a esse respeito, em sua maioria, ainda são baseados na opinião de especialistas, as controvérsias ainda persistem.

Referências

- American Academy of Pediatrics. Immunization in Special Clinical Circumstances. In: Kimberlin DW et al. (Ed.) Red Book: report of the Committee on Infectious Diseases. 31. ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018.
- Berger CT, Recher M, Steiner U, Hauser TM. A patient's wish: anakinra in pregnancy. *Ann Rheumatic Dis.* 2009;68(11):1794-1795.
- Brasil. Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde. Medicamentos biológicos para tratamento da artrite reumatoide, ano VI, nº19, setembro, 2013. Disponível em: http://www.ans.gov.br/images/stories/Materiais_para_pesquisa/Perfil_setor/Brats/20130611-brats19.pdf. Acesso em: 05 out. 2019.
- 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.
- Flint J, Panchal S, Hurrell A, et al. 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.
- Horst S, Kane S. The use of biologic agents in pregnancy and breastfeeding. *Gastroenterol Clin North Am.* 2014;43(3):495-508.
- Hyrich KL, Verstappen SM. Biologic therapies and pregnancy: the story so far. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(8):1377-85.
- 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.

- 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.
- 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.
- New Zealand, Immunisation Handbook 2017. Disponível em: <https://www.health.govt.nz/publication/immunisation-handbook-2017>. Acesso em: 20 mar. 2019.
- 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):734-757.e1.
- Ostensen M. Safety issues of biologics in pregnant patients with rheumatic diseases. *Ann N Y Acad Sci.* 2014;1317:32-8.
- 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.
- Singh JA, Saag KG, Bridges SLJ, 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.
- Skorpen CG, 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;0:1-16.
- Sociedade Brasileira de Imunizações. Calendários de vacinação SBIm. Disponível em: <https://sbim.org.br/calendarios-de-vacinacao>. Acesso em: 05 out. 2019.
- Sociedade Brasileira de Pediatria. Calendário de vacinação da SBP 2019. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/21273m-DocCient-Calendario_Vacinacao_2019-ok1.pdf. Acesso em: 29 jul. 2019.
- The Australian Immunisation Handbook 10th Edition. Updated: 01 August 2017. Disponível em: <https://immunisationhandbook.health.gov.au/vaccination-for-special-risk-groups/vaccination-for-people-who-are-immunocompromised#people-with-autoimmune-diseases-and-other-chronic-conditions>. Acesso em: 22 abr. 2019.

U.S. Food and Drug Administration. Content and format of labeling for human prescription drug and biological products; requirements for pregnancy and lactation labeling. Fed Regist. 2014;79(233):72063-103.

Vasiliauskas EA. Case report: evidence for transplacental transfer of maternally administered infliximab to the newborn. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006;4(10):1255-8.

4

Qual o calendário de vacinação ideal em transplantados de células-tronco hematopoiéticas (TCTH)?

Marta Heloisa Lopes

As infecções são causa significativa de morbidade e mortalidade pós-Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH).

O comprometimento da imunidade humoral leva a um declínio nos títulos de anticorpos para doenças preveníveis por vacinação. Há maior risco, nesses pacientes, de infecção pelo vírus *influenza* e de doença pneumocócica invasiva, assim como há relatos de casos de doença por *Haemophilus influenzae*, doença pneumocócica e sarampo.

Os receptores de TCTH devem ser rotineiramente revacinados após o transplante, uma vez que estudos têm demonstrado que esses pacientes perdem a imunidade protetora pós-TCTH. No **pré-transplante**, o ideal é que o paciente esteja com

seu esquema vacinal atualizado, ou seja, tenha todas as vacinas recomendadas para sua idade, na rotina, em dia. Vacinas de agentes vivos podem ser administradas até quatro semanas antes do transplante e vacinas inativadas até duas semanas antes. Mas, independentemente de estarem com seu esquema vacinal atualizado, antes do transplante os receptores de TCTH devem ser rotineiramente revacinados após o procedimento.

A **revacinação** é recomendada para todos os receptores de TCTH, tanto os que são submetidos a transplante **alogênico** (as células precursoras da medula provêm de outro indivíduo [doador], de acordo com o nível de compatibilidade do material sanguíneo) quanto **autólogo** (são utilizadas as próprias células-tronco do paciente, que são tratadas com altas doses de radiação ou quimioterapia).

As recomendações de revacinação também são as mesmas para todos os transplantados, quer a fonte seja células-tronco de sangue periférico, quer células de cordão ou células-tronco mesenquimais. Entretanto, os esquemas de revacinação variam entre os diferentes centros de transplante.

Segundo Meiring e cols., os motivos para a heterogeneidade podem ser decorrentes de:

- Evidências insuficientes para estabelecimento de calendário único.
- Recomendações conflitantes em calendários internacionais.
- Falta de familiaridade com os calendários atuais.

Em artigo publicado em 2017, o grupo brasileiro de TCTH discutiu que problemas nos centros de vacinação relacionados à adesão do paciente transplantado foram menos frequentes que os relacionados às modificações, em relação às recomendações de

vacinação do centro transplantador. As considerações anteriores apontam para a dificuldade de se estabelecer um calendário de vacinação ideal em TCTH.

Nos pacientes transplantados, o ideal é começar a revacinação se não houver doença enxerto *versus* hospedeiro (GVHD, na sigla em inglês) e se o paciente não estiver tomando imunossupressor, de três a 12 meses pós-TCTH – que é o período quando ocorre a reconstituição imune. A contagem de células B é tipicamente zero ou próxima de zero nos primeiros um a três meses pós-TCTH e retorna ao normal cerca de três a 12 meses após o transplante. Em pacientes tratados com rituximabe (anticorpos anticélulas B [anti-CD20]), após o transplante, a recuperação das células B geralmente ocorre só por volta de seis meses após a última dose da droga. No caso dos pacientes que tomaram rituximabe após o transplante, é recomendado iniciar a revacinação seis a 12 meses após a última dose da droga.

Palazzo e cols. avaliaram 122 pacientes submetidos à TCTH, entre 2010 e 2014, no Memorial Sloan Kettering Cancer Center, nos Estados Unidos da América (EUA), e observaram que a indicação do transplante foi por mieloma múltiplo em 91 pacientes (75%). A revacinação para *Haemophilus influenzae*, pneumococo, poliomielite, tétano, difteria, coqueluche, hepatite A e hepatite B foi segura e eficaz.

Conforme mencionado, nos primeiros 6 meses pós-TCTH há risco aumentado de infecção pelos vírus *influenza* e de doença pneumocócica invasiva. Portanto, apesar de dados limitados de eficácia e imunogenicidade, essas vacinas são recomendadas.

Desde 2013, a Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (IDSA, em inglês) recomenda a administração de três doses (0-1 a 2-6 meses) de vacina HPV, iniciando seis a 12 meses pós-TC-

TH para homens e mulheres de 9 a 26 anos de idade. Manuais europeus, mesmo reconhecendo que a qualidade de evidência para a recomendação é baixa, recomendam fortemente a vacinação HPV, também no esquema de três doses, seis a 12 meses pós-TCTH, para mulheres de 9 a 26 anos de idade, ainda que tenham sido vacinadas antes do transplante. No Brasil, a vacina HPV4 (tipos 6, 11, 16, 18) está disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) para mulheres e homens de 9 a 26 anos de idade submetidos a TCTH, com intervalo e esquema de doses sugeridos nos **Quadros 1 e 2**.

As vacinas disponíveis no Programa Nacional de Imunização (PNI) para o calendário de revacinação para pacientes submetidos a TCTH estão listadas no **Quadro 1**, com sugestão de intervalo entre as visitas.

Quadro 1. Vacinas disponíveis no Programa Nacional de Imunização (PNI) para o calendário de revacinação para pacientes submetidos a TCTH, com sugestão de intervalo entre as visitas

Nº visita	Tempo pós-TCTH	Intervalo entre as visitas	Vacinas
1	3-6 meses		dT ou dTpa (> 7a) ou DTPa (< 7a), Hib, VIP
2	4-7 meses	30 dias	Pneumo 13, HB, HA
3	5-8 meses	30 dias	dT, Hib, VIP
4	6-9 meses	30 dias	Pneumo 13, HB, MncC
5	7-10 meses	30 dias	dTpa, Hib, VIP
6	8-11 meses	30 dias	Pneumo 13, Meningo C, HPV
7	10-13 meses	60 dias	HB, HA, HPV
8	12 meses	60 dias	Tríplice viral, Pneumo 23
9	14-17 meses	60 dias	HPV
10	24 meses		Varicela, FA – com intervalo de 30 dias entre elas. Priorizar de acordo com a epidemiologia local. Febre amarela: 1 dose; Varicela: 2 doses

No **Quadro 2**, estão listadas as vacinas disponíveis no PNI para o calendário de revacinação para pacientes submetidos a TCTH com recomendação do número de doses e intervalos sugeridos entre as doses.

Quadro 2. Vacinas disponíveis no PNI para o calendário de revacinação para pacientes submetidos a TCTH com recomendação do número de doses e intervalos sugeridos entre as doses

Vacinas	Número de doses	Intervalos sugeridos entre as doses
DTP, DTPa ² , dTpa ² , dT	3 doses + 1 de reforço a cada 10 anos	Mínimo de 30 dias entre cada dose
Hib	3 doses	Mínimo de 30 dias entre cada dose
VIP	3 doses	Mínimo de 30 dias entre cada dose
HB	3 doses com dose simples	0, 1 e 6 meses
HA	2 doses	0 e 6 meses
Tríplice viral ³	2 doses, primeira 12 a 24 meses pós-TCTH	30 a 60 dias entre cada dose
Pneumo 10	< 5 anos de idade, 3 doses	30 a 60 dias entre cada dose
Pneumo 13	A partir de 5 anos de idade, 3 doses	30 a 60 dias entre cada dose
Pneumo 23	Para maiores de 2 anos de idade, 1 dose seguida de outra dose após 5 anos	5 anos
VZ ³	2 doses, primeira dose 24 meses pós-TCTH	< 13 anos, 90 dias entre cada dose ≥ 13 anos, 30 dias entre cada dose
INF	1 dose ≥ 9 anos de idade 2 doses < 9 anos de idade na primovacinação pós-TCTH	Anualmente
FA ³	A partir de 24 meses pós-TCTH 1 dose	
Meningo C	2 doses	8 a 12 semanas entre cada dose; revacinar após 5 anos
HPV	3 doses; para indivíduos de 9 a 26 anos de idade	0, 2 e 6 meses

² Para < 7 anos de idade administrar preferencialmente DTPa. A partir de 7 anos de idade administrar duas doses de dT e uma dose de dTpa.

³ Contraindicadas para pacientes com doença enxerto contra hospedeiro (DECH) ou na vigência de terapêutica imunodepressora.

A maioria dos guias de revacinação pós-TCTH recomendam iniciar a revacinação **com vacinas virais vivas** cerca de 24 meses após o transplante, desde que não haja doença enxerto *versus* hospedeiro (GVHD) e o paciente não esteja tomando droga imunossupressora.

Em revisão sistemática da literatura, publicada em 2017, Croce e cols. concluíram que os dados obtidos **não são suficientemente robustos para alterar as recomendações atuais**, que são muito restritivas em relação às vacinas virais vivas em pacientes sob terapia imunossupressora por doença autoimune, transplante de órgãos sólidos e TCTH.

A maioria dos guias de vacinação pós-TCTH recomendam a **vacina tríplice viral** (sarampo, caxumba e **rubéola**) a partir de 24 meses pós-TCTH, desde que não haja doença enxerto *versus* hospedeiro e que o transplantado não esteja mais tomando medicamento imunossupressor. Durante surto de sarampo no Brasil, ocorrido em 1997, os pacientes transplantados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) foram vacinados um ano pós-TCTH sem efeitos colaterais graves. Desde então esse esquema vem sendo mantido – os pacientes submetidos a TCTH vacinados no Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE) do HCFMUSP recebem a primeira dose da vacina sarampo, caxumba e rubéola se não apresentarem intercorrência 12 meses após o transplante.

Alguns guias de vacinação pós-TCTH, citados por Lopez e cols., não recomendam a **vacina varicela**; outros indicam caso o paciente seja soronegativo para a doença. Entre os que indicam a revacinação, é constante a recomendação de duas doses, com intervalo mínimo de quatro semanas entre elas, somente a partir de 24 meses pós-TCTH.

A **vacina zoster**, de vírus vivos, não é recomendada por nenhum guia de vacinação pós-TCTH, de nenhuma Sociedade, em nenhum país, sendo inclusive contraindicada por alguns.

A **vacina febre amarela**, mesmo não recomendada pela maioria dos guias internacionais de vacinação pós-TCTH, merece algumas considerações. Guias europeus e norte-americanos fazem a ressalva de que, embora não seja recomendada, é possível administrá-la 24 meses pós-TCTH para indivíduos que residem ou viajam para áreas endêmicas de febre amarela.

Ljungman e cols. consideram que, mesmo com dados limitados de segurança e eficácia, o balanço risco-benefício pode favorecer o uso da vacina febre amarela para pacientes TCTH que residam em ou viagem para áreas endêmicas da doença.

Há vários relatos na literatura de pacientes TCTH vacinados contra febre amarela, sem eventos adversos e com resposta de anticorpos. Avelino-Silva e cols. relataram persistência de anticorpos contra febre amarela induzidos pela vacina recebida antes do transplante em paciente submetido a TCTH.

O Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC, em inglês), dos EUA, recomenda doses adicionais de vacina febre amarela para pessoas que receberam TCTH após terem sido vacinadas para febre amarela, desde que estejam suficientemente imunocompetentes.

Considerando a situação epidemiológica vigente no Brasil, uma dose de vacina febre amarela é recomendada 24 meses pós-TCTH, desde que não haja doença enxerto *versus* hospedeiro e que o paciente não esteja mais tomando medicamento imunossupressor. Além das vacinas disponíveis gratuitamente nos CRIEs, do PNI, há outros imunógenos disponíveis nas clínicas

particulares de vacinação indicados para transplantados de células-tronco hematopoiéticas:

- **Vacina influenza:** a vacina disponível nos CRIEs é trivalente, constituída de dois vírus *influenza* A (um H1N1 e um H3N2) e um vírus *influenza* B. Nas clínicas particulares, está disponível a vacina *influenza* quadrivalente, que, além de dois vírus *influenza* A, tem também dois vírus *influenza* B (linhagem Yamagata e Vitória).
- **Vacina difteria, tétano e doença pneumocócica (coqueluche) acelular do adulto (dTpa):** a coqueluche é doença transmissível, que pode ocorrer em adultos. Por estar associada a eventos adversos neurológicos, a vacina coqueluche de células inteiras não é administrada para pessoas a partir de 7 anos de idade. A vacina com o componente pertússis acelular é segura e eficaz para adultos.
- **Vacina combinada hepatite B e hepatite A:** a vacina combinada pode substituir a aplicação de duas injeções por uma só. Deve ser administrada em três doses.
- **Vacinas meningocócicas:** além da vacina Meningocócica conjugada C, estão disponíveis na saúde suplementar as vacinas:
 - **Meningocócica conjugada ACWY:** duas doses, a partir de 1 ano de idade, com intervalo de dois meses entre elas; uma dose de reforço após cinco anos.
 - **Meningocócica B:** crianças de 12 meses a 10 anos de idade, duas doses, com intervalo de dois meses entre elas; adolescentes e adultos, duas doses, com intervalo de um mês entre elas.
 - **Vacina HPV:** duas vacinas estão disponíveis no Brasil: HPV4 (tipos 6, 11, 16, 18), licenciada para meninas e

mulheres de 9 a 45 anos de idade; e meninos e homens de 9 a 26 anos; e HPV2 (tipos 16 e 18), licenciada para meninas e mulheres a partir dos 9 anos de idade.

Conclusão

Difícil estabelecer qual o calendário de vacinação ideal para TCTH, mas apresentamos sugestões para revacinação pós-TCTH baseadas nos dados disponíveis na literatura, observando que, conforme foi salientado no início, os esquemas de revacinação variam entre os diferentes centros de transplante.

Mas, em relação à recomendação de vacinação das pessoas que convivem com transplantados de células-tronco hematopoiéticas, familiares e profissionais de saúde, não há controvérsias: estas pessoas devem estar com sua vacinação em dia, para não serem fonte de infecção para os pacientes.

Vacinas recomendadas para pessoas que convivem com transplantados de células-tronco hematopoiéticas (familiares e profissionais de saúde)

- *Influenza*, anualmente.
- Difteria e tétano – dupla adulto (dT) ou difteria, tétano e coqueluche acelular do adulto (dTpa).
- Varicela, esquema conforme a idade, nos suscetíveis.
- Substituição da vacina oral contra a poliomielite (VOP) pela vacina inativada contra a poliomielite (VIP), em crianças que estão completando seu esquema vacinal.
- Vacina tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola), se não vacinados anteriormente.

- Hepatite B, se suscetível.
- Hepatite A, se suscetível.
 - Não existem evidências de que as cepas vacinais de SCR sejam transmitidas de pessoa a pessoa.
 - Vacina varicela: comunicantes devem ser vacinados. O risco de transmissão do vírus vacinal é mínimo.

Referências

- Avelino-Silva VI, Freire M da S, Rocha V, et al. Persistence of yellow fever vaccine-induced antibodies after cord blood stem cell trans- plant. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12(4):937-8.
- Croce E, Hatz C, Jonker EF, et al. Safety of live vaccinations on immunosuppressive therapy in patients with immune-mediated inflammatory diseases, solid organ transplantation or after bone-marrow transplantation – A systematic review of randomized trials, observational studies and case reports. *Vaccine.* 2017;35(9):1216-26.
- Gowda R, Cartwright K, Bremner JA, Green ST. Yellow fever vaccine:a successful vaccination of an immunocompromised patient. *Eur J Haematol.* 2004;72(4):299-301.
- Hayakawa K, Takasaki T, Tsunemine H, et al. Persistent seropositivity for yellow fever in a previously vaccinated autologous hematopoietic stem cell transplantation recipient. *Int J Infect Dis.* 2015;37:9-10.
- Ljungman P, Duraj V, Magnus L. Response to immunization against polio after allogeneic marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1991;7(2):89-93.
- Ljungman P, Wiklund HM, Duraj V, et al. Response to tetanus toxoid immunization after allogeneic bone marrow transplantation. *J Infect Dis.* 1990;162(2):496-500.
- Ljungman P. Vaccination of Immunocompromised hosts. In: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, et al. *Plotkin's Vaccines.* 7th. Rio de Janeiro: Elsevier; 2018.

- Ljungman P1, Cordonnier C, Einsele H, et al. Guidelines. Vaccination of hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2009;44(8):521-6.
- Lopez 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.
- Machado CM, Cardoso MR, da Rocha IF, et al. The benefit of influenza vaccination after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2005;36(10):897-900.
- Machado CM, de Souza V, Sumita LM, et al. Early measles vaccination in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2005;35(8):787-91.
- Martínez-Gómez X, Curran A, Campins M, et al. Multidisciplinary, evidence-based consensus guidelines for human papillomavirus (HPV) vaccination in highrisk populations, Spain, 2016. *Euro Surveill.* 2019;24(7).
- Meiring J, de Silva TI, Snowden JA. A study of adherence to a vaccination schedule following adult allogeneic haematopoietic stem cell transplants in UK transplant centre. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50(S1):s203-4.
- Miller PDE, de Silva TI, Skinner R, et al. Routine Vaccination Practice after Adult and Paediatric Allogeneic Haematopoietic Stem Cell Transplant: A Survey of UK NHS Programmes. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52(5):775-7.
- Palazzo M, Sha GL, Copelan O, et al. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(2018):871-6.
- Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis.* 2014;58(3):e44-100.
- Sicre de Fontbrune F, Arnaud C, Cheminant M, et al. Immunogenicity and safety of yellow fever vaccine in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients after withdrawal of immunosuppressive therapy. *J Infect Dis.* 2018;217(3):494-497.
- Silva PM da, Silva EM da, Simioni AJ, et al. Difficulties in the revaccination program of hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 2017;59:e6:1-9.

Staples JE, Bocchini JA Jr., Rubin L, et al. Yellow Fever Vaccine Booster Doses: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2015. *MMWR*. 2015;64(23).

Yax JA, Farnon EC, Cary Engleberg N. Successful Immunization of an Allogeneic Bone Marrow Transplant Recipient with Live, Attenuated Yellow Fever Vaccine. *J Travel Med*. 2009;16(5):365-7.

5

Ventroglúteo: quando deve ser utilizado?

Evelin Plácido dos Santos
Mayra Martho Moura de Oliveira

As injeções têm sido amplamente utilizadas pela medicina moderna para tratamento farmacológico, e a aplicação de injeções intramusculares é a mais comum.

A administração de injeções por via intramuscular é considerada um procedimento simples; no entanto, quando este processo não é realizado com rigor, pode haver complicações como necrose tecidual, contratura de grupos musculares, fibrose e até perda de amplitude de movimentos articulares.

É importante ressaltar que grande parte dessas complicações ocorre principalmente quando se utilizam os músculos deltoide, glúteo máximo (também conhecido como dorsoglúteo) e o vasto lateral da coxa, que são aqueles mais comumente utilizados para aplicação intramuscular de medicamentos na prática de Enfermagem. Por esse motivo, é essencial que os profissionais tenham conhecimento de anatomia, fisiologia, farmacologia

e também conheçam os critérios de avaliação do paciente, para que possam desempenhar uma prática segura e responsável. O sucesso dessa prática está diretamente relacionado ao conhecimento e à habilidade do profissional envolvido.

Os profissionais devem considerar as informações sobre a técnica intramuscular em relação às melhores práticas de segurança do paciente, a fim de apoiar a decisão profissional e a formulação crítica em relação à sua própria atuação e, não, simplesmente, confiar em seus costumes. Evidências de reatogenicidade local relacionada com vacinas estão intimamente ligadas à administração superficial, consequência da dificuldade de assegurar a delimitação correta do local e da profundidade em que é depositada a vacina.

As injeções intramusculares são frequentemente referidas como “habilidades básicas” dos profissionais, mas envolvem uma complexa série de considerações e decisões relativas à característica do fármaco, ao volume a ser administrado, ao tamanho da agulha e à delimitação correta do local. É necessário escolher um local apropriado para a administração, para garantir que a vacina será absorvida; deve-se também considerar se o paciente está recebendo regularmente injeções intramusculares, pois, neste caso, o local terá de ser rodiziado, a fim de evitar irritação, dor e abscessos. A escolha é influenciada também pela massa muscular e idade. Pacientes mais ativos são mais propensos a ter um músculo com maior massa do que os pacientes mais velhos ou magros. Qualquer área com presença de inflamação, inchaço ou infecção deve ser evitada.

A literatura apresenta uma ordem de preferência para aplicação de injeções intramusculares, e a região ventroglútea é defendida como primeira escolha, seguida do vasto lateral da coxa, dorso-glúteo e deltoide.

Na aplicação intramuscular, o medicamento é introduzido no tecido muscular porque ele é mais vascularizado, propiciando a absorção mais rápida quando comparada à do tecido subcutâneo. Outra vantagem é o fato de o músculo ser um tecido mais profundo do que o subcutâneo, diminuindo possíveis reações adversas locais quando administrados medicamentos irritantes; exemplo são as vacinas inativadas que contêm adjuvante.

No Brasil, uma criança nos primeiros 2 anos de vida pode receber até 24 vacinas injetáveis, sendo que 22 delas serão por via intramuscular. Por isso, entender os diferentes locais de administração por essa via e estar apto a realizá-la corretamente é fundamental para maior eficácia, segurança e conforto do vacinado.

Diferença entre dorsoglúteo e ventroglúteo

Estes dois locais são frequentemente confundidos, e a distinção é fundamental para a boa prática. Muitos confundem o dorsoglúteo (também conhecido como glúteo) com o ventroglúteo, e por isso a delimitação anatômica se faz tão importante, pois se tratam de regiões diferentes, compostas por músculos diferentes.

O dorsoglúteo é formado pelo glúteo maior ou máximo; o ventroglúteo é composto pelos músculos glúteo médio e mínimo e fica localizado na região anterolateral. Essa região do ventroglúteo foi primeiramente utilizada no início de 1950 por Hochstetter como um local de injeção intramuscular.

A grande vantagem deste local é a espessura do tecido subcutâneo, que é menor do que em outros locais de injeção, e a menor presença de nervos e vasos sanguíneos. Além disso, vários estudos demonstram que a massa muscular é grande e

suficiente para realizar administração de medicamentos via intramuscular em grandes volumes com segurança. Os músculos glúteo mínimo e médio são grandes e bem estabelecidos, de fácil delimitação. Devido ao fato de o ventroglúteo ter uma grande massa muscular e não contar com a presença de inervações e vasos importantes, as injeções feitas nessa área são relatadas como mais confiáveis, seguras e menos dolorosas. Além disso, estudos sugerem que danos ao nervo ciático são comuns quando utilizado o dorsoglúteo.

O uso da região ventroglútea vem sendo incentivado em todas as idades, e relatos de ausência de complicações estão documentados.

Utilização do ventroglúteo em crianças

Um estudo realizado para determinar a adequação do local de ventroglúteo para injeções intramusculares em crianças com 36 meses ou menos identificou que não há diferença entre a massa muscular do ventroglúteo quando comparado ao vasto lateral da coxa, mas que o ventroglúteo tem mais massa muscular do que o deltoide. Essas observações foram apontadas para crianças de 2, 4, 6 e 12 meses.

Evidenciou-se em crianças uma frequência maior de reações sistêmicas, como irritabilidade, febre percebida e choro/gritos persistentes quando a vacina foi administrada no vasto lateral da coxa em relação àquelas que receberam no ventroglúteo. Acredita-se que esse tenha sido o motivo para maior aceitabilidade dos pais, que foi significativamente maior para ventroglúteo do que para vasto lateral da coxa.

Estes mesmos autores descrevem que a espessura muscular do ventroglúteo era maior quando comparada ao vasto lateral da coxa para as crianças entre 12-36 meses. Por esse motivo, indicam

o uso do ventroglúteo para administração de injeções intramusculares em qualquer idade.

Outro estudo realizado com 642 crianças entre 2 e 18 meses verificou que a área do ventroglúteo era claramente definida e adequada para vacinação nessa região, uma vez que a camada de tecido subcutâneo no dorsoglúteo é bastante grande e por esse motivo as vacinações neste músculo estão relacionadas com mais reações adversas locais.

Esse estudo também apontou o benefício de se utilizar esse local para vacinação intramuscular, já que foi observada a redução da ansiedade das crianças quando estão observando a técnica, e maior segurança, uma vez que o potencial de vacinar em local errado, decorrente de uma movimentação inesperada da criança, é menor quando comparada à técnica utilizada para vacinar no vasto lateral da coxa.

Eficácia

Vacinas como hepatite B, raiva, hepatite A e Pneumocócica são contraindicadas para serem administradas no glúteo, justamente por essa região possuir uma camada espessa de tecido subcutâneo e ser difícil garantir a administração dessas vacinas no músculo, o que interferiria em sua resposta imunológica. Como já evidenciado, o ventroglúteo e o dorsoglúteo (glúteo) são regiões diferentes, compostas por músculos diferentes, e diversos estudos já demonstraram que o ventroglúteo não possui essa camada espessa de tecido adiposo como o dorsoglúteo.

Por esse motivo, foram realizados estudos para avaliar a imunogenicidade e reatogenicidade de vacinas aplicadas no ventroglúteo em comparação ao vasto lateral da coxa, região de primeira escolha, atualmente, para administração de vacinas intramusculares em crianças menores de 2 anos.

Um estudo utilizou a vacina hepatite B em 580 recém-nascidos e verificou que a proporção de lactentes que desenvolveram títulos anti-HBsAg protetores após a vacinação completa foi de 97,8% quando utilizado o ventroglúteo, e 97,6% em lactentes vacinados no vasto lateral da coxa. Nenhuma complicação foi encontrada após 1.503 doses de vacina, mas menor proporção de febre e eventos adversos locais foi encontrada entre o grupo que recebeu a vacina no ventroglúteo (17,9%) *versus* o grupo que recebeu a vacina no vasto lateral da coxa (23,7%).

Desta forma, o estudo comprovou que a vacina foi muito imunogênica e efetiva na população de recém-nascidos quando realizado o esquema completo da vacina hepatite B, respeitando os intervalos entre as doses e utilizando o músculo ventroglúteo.

Recomendações nacionais e internacionais

A região do ventroglúteo é um local para a vacinação intramuscular de crianças, adolescentes e adultos que vem sendo recomendada pelas instituições mais importantes que regulamentam a vacinação no Brasil e no mundo, como a Academia Americana de Pediatria (AAP), a Academia Americana de Médicos de Família (AAFP), o Comitê Consultivo em Práticas de Imunizações (ACIP), o Departamento de Saúde do Reino Unido, o Grupo Técnico Consultivo Australiano de Imunização (ATAGI) e a Organização Mundial da Saúde (OMS).

Conclusão

O uso do ventroglúteo não deve ser definido como uma alternativa e, sim, como um local prioritário para as práticas de injeção intramuscular.

É um sítio com massa muscular adequada para a administração de vacinas, não possui inervações e vasos importantes, o que o faz uma região segura para administração intramuscular, e possui uma camada fina de tecido subcutâneo, evitando a administração de vacinas intramusculares em local errado. A reatogenicidade e a imunogenicidade das vacinas dadas neste local são comparáveis às das vacinas administradas na região vasto lateral da coxa.

A técnica é segura e é recomendada para crianças de qualquer idade, uma vez que o profissional tenha domínio da técnica e já tenha bastante experiência com a administração em adultos, pois reduz a dor e a possibilidade de reações locais.

Podemos observar tanto as complicações descritas na literatura referentes à utilização das regiões deltoidea, dorsoglútea e face anterolateral da coxa como também na prática revela-se baixa adesão à escolha da região do ventroglúteo. Nesse sentido, entende-se que a mudança dessa realidade depende da equipe, que, recebendo treinamento adequado e sendo supervisionada, talvez passe a incorporá-la em sua prática. Com base nesses resultados, deve-se:

- Ensinar a prática de injeção intramuscular no ventroglúteo nas escolas médicas e de Enfermagem, assim como no âmbito do treinamento em serviço para profissionais de saúde.
- Desenvolver e compartilhar os resultados dos estudos conduzidos sobre o uso do ventroglúteo para injeções intramusculares.
- Enfatizar, especialmente aos estudantes de Enfermagem e profissionais de saúde, que a região do ventroglúteo deve ser considerada primeira opção de escolha e, não, uma alternativa.

Referências

- Atay S, Kurt FY, Akkaya G, et al. Investigation of suitability of ventrogluteal site for intramuscular injections in children aged 36 months and under. *J Spec Pediatr Nurs*. 2017;22(4).
- Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI). Australian Immunisation Handbook, Australian Government Department of Health, Canberra; 2018.
- Barron C, Cocoman A. Administering intramuscular injections to children: what does the evidence say? *Journal of Children's and Young People's Nursing*. 2007;1(1).
- Beecroft PC, Kongelbeck SR. How safe are intramuscular injections? *AACN Clin Issues Crit Care Nurs*. 1994;5(2):207-15.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
- Cook IF, Murtagh J. Ventrogluteal area - a suitable site for intramuscular vaccination of infants and toddlers. *Vaccine*. 2006;24:2403-8.
- Cook IF, Murtagh J. Comparative immunogenicity of hepatitis B vaccine administered into the ventrogluteal area and anterolateral thigh in infants. *J. Paediatr. Child Health*. 2002;38(4):393-6.
- Freitag VL, Dalmolin IS, Badke MR, et al. Ventrogluteal intramuscular injections: knowledge about the technique by nursing professionals. *J. Nurs*. 2015;9(Suppl. 2):799-805.
- Godoy S, Nogueirall MS, Mendes IAC. Aplicação de medicamentos por via intramuscular: análise do conhecimento entre profissionais de enfermagem. *Rev. esc. enferm. USP*. 2004;38(2).
- Greenway K. Rituals in nursing: intramuscular injections. *J. Nurs*. 2014;23:3583-8.
- Hunter J. Intramuscular injection techniques. *Nursing Standard*. 2007;22(24):35-40.
- Kara D, Uzelli D, Karaman D. Using Ventrogluteal Site in Intramuscular Injections is a Priority or an Alternative? *International Journal of Caring Sciences*. 2015;8(12):507-13.

- Kaya N, Turan N, Aydin GO. Ventrogluteal Site Injection: A Systematic Review. *International Journal of Caring Sciences* September. 2016;9(13):1168-76.
- Keen MF. Comparison of intramuscular injection techniques to reduce site discomfort and lesions. *Nurs Res.* 1986;35(4):207-10.
- Kroger AT, Duchin J, Vázquez M. General Best Practice Guidelines for Immunization. Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Disponível em: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/index.html>. Acesso em: 10 set. 2019.
- Malkin, B. Are techniques used for intramuscular injection based on research evidence? *Nursing Times.* 2008;104(50/51):48-51.
- Meneses AS, Marques IR. Proposta de um modelo de delimitação geométrica para a injeção ventro-glútea. *Rev. bras. enferm.* 2007;60(5).
- Moura MM. *Persiga o Certo. Um Guia de Boas Práticas em Vacinação para Enfermeiros. Fascículo 3: Administração dos Imunobiológicos.* GlaxoSmithKline; 2013.
- Ozdemir L, Pınarç E, Akay BN, Akyol A. Effect of Methylprednisolone Injection Speed on the Perception of Intramuscular Injection Pain. *Pain Manag Nurs.* 2013;14(1):3-10.
- Rodger MA, King L. Drawing up and administering intramuscular injections: a review of the literature. *J Adv Nurs.* 2000;31(3):574-82.
- Santos E, Oliveira MMM. Administração de Vacinas: Uma visão teórico e prática de como administrar de forma eficiente e segura. In: Programa de Capacitação em Imunização. Pfizer Vacinas. Módulo 3, 2016.
- Taddio A, Ilersich AL, Ipp M, et al. Physical interventions and injection techniques for reducing injection pain during routine childhood immunizations: systematic review of randomized controlled trials and quasi-randomized controlled trials. *Clin Ther.* 2009;31(Suppl 2):S48-76.

6

Risco de epidemia de difteria no Brasil: existe?

José Cássio de Moraes

A difteria no Brasil é um evento raro, e muitos dos profissionais de saúde jamais viram um caso da doença.

A difteria é causada por uma exotoxina produzida pelo *Corynebacterium diphtheriae* infectada por um fago. O agente foi descrito inicialmente por Edwin Klebs em 1883; é um bacilo aeróbico e Gram-positivo.

A doença pode envolver qualquer mucosa, nasal anterior, faríngea e tonsilar, laringe, cutânea ocular e genital. A forma faríngea e tonsilar tem um início insidioso e se caracteriza por formação de uma membrana em dois a três dias. A membrana pode causar obstrução respiratória. A febre é usualmente baixa e dá ao paciente uma aparência toxemiada. A toxina pode produzir miocardite e paralisia de palato. O tratamento é feito com antibiótico e soro antidiftérico. Quando ocorre obstrução respiratória, deve-se realizar a traqueostomia e nunca tentar aspirar a placa.

O período de incubação é de dois a cinco dias, e a transmissão se dá por via respiratória, cutânea ou por fômites. O reservatório é o homem, geralmente assintomático. O período de transmissibilidade pode ser mais de quatro semanas sem o uso de antibiótico.

Um artigo publicado pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos (CDC), em outubro de 2019, menciona que foram confirmados 8.819 casos de difteria no mundo, sendo o maior número observado desde 2014.

O registro de ocorrência da doença depende de alguns fatores, como a existência de portadores, a possibilidade de deslocamento de visitantes ou imigrantes internacionais portadores do agente e também da cobertura vacinal com o componente diftérico. A detecção desses casos depende da qualidade da vigilância epidemiológica.

No período 2000-2017, segundo o CDC, vários países apresentaram um número elevado de casos confirmados de difteria, como Índia, com 79.034 casos; Nigéria, com 7.565; Indonésia, com 7.160; Afeganistão, com 1.380; Paquistão, com 1.176; Filipinas, com 1.019; Bangladesh, com 804; Vietnã, com 730; Letônia, com 612; Laos, com 578; e Mianmar, com 512 casos. Os países europeus foram considerados de ocorrência esporádica.

Venezuela e Haiti apresentam incidência relativamente alta de difteria. Na Venezuela, observa-se número crescente de casos suspeitos notificados desde 2016 (**Gráfico 1**). A grave crise econômica por que passa esse país faz com que o fluxo migratório seja intenso.

Outro país que mantém fluxo migratório para o Brasil é o Haiti. Em 2014, foram confirmados quatro casos e, em 2018, 101. A letalidade média foi de 20% (**Tabela 1**).

No Brasil, no período de 2001 a 2017, foram confirmados 274 casos, com uma média de 22 casos por ano na primeira década e

de 10 na segunda (**Tabela 2; Gráfico 2**). Até agosto de 2018, não houve registro de casos confirmados de difteria. O Brasil pode ser considerado, atualmente, um país de ocorrência esporádica. Em contraste, no período 1980 a 2012 foram confirmados 27.554 casos de difteria com uma média anual de 1.252.

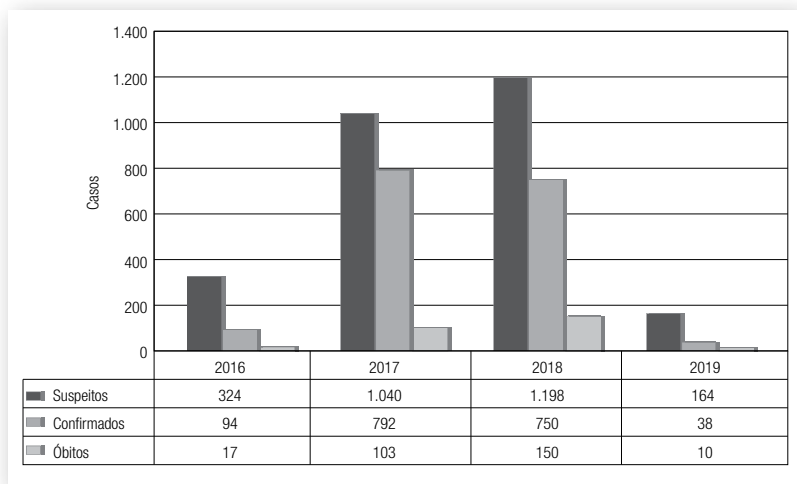


Gráfico 1. Casos suspeitos, confirmados e óbitos no segundo ano na Venezuela, 2016-2019.

Fonte: OPAS.

Tabela 1. Casos prováveis e confirmados de difteria noticiados em Haiti, 2014-2018

Ano	Casos prováveis	Casos confirmados	Óbitos	Letalidade (%)
2014	23	4	2	50
2015	77	31	7	23
2016	118	57	22	39
2017	194	73	6	8
2018	375	101	14	14

Fonte: OPAS.

Tabela 2. Casos confirmados de difteria segundo ano no Brasil, 2001-2017

Ano	casos
2001	29
2002	53
2003	50
2004	19
2005	23
2006	11
2007	5
2008	7
2009	6
2010	31
2011	5
2013	5
2014	6
2015	15
2016	4
2017	5

Fonte: OPAS.

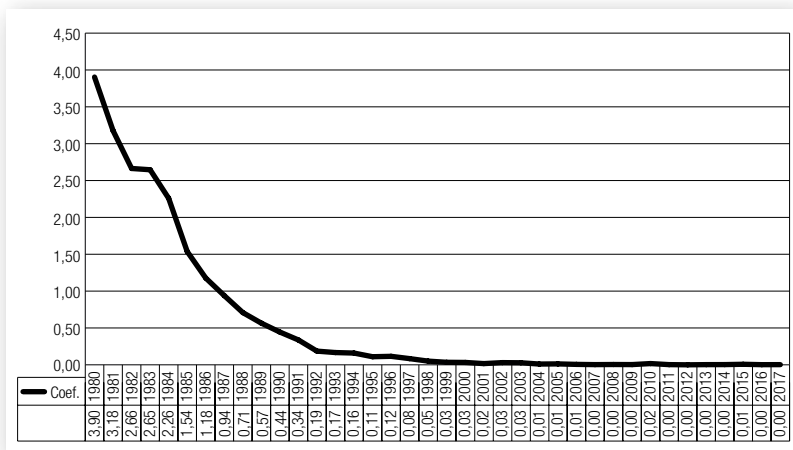


Gráfico 2. Difteria: coeficiente de morbidade por 100.000 habitantes segundo ano no Brasil, 1980-2017.

Fonte: SINAN/SVS.

A vacina com o componente diftérico foi introduzida no primeiro calendário nacional público do Programa Nacional de Imunizações (PNI) em 1973. A cobertura vacinal no período 1980-1990, antes da criação do Sistema Único de Saúde (SUS), era muito baixa e não chegava a 60% (**Gráfico 3**). Após a melhoria do funcionamento do SUS, a cobertura vacinal aumentou de forma significativa, e a ocorrência da doença chegou a praticamente zero (**Gráfico 4**).

A faixa etária de 1 a 4 anos apresentava os maiores coeficientes de incidência no início do século 21. A incidência hoje é praticamente igual a zero em todas as faixas etárias (**Gráfico 5**).

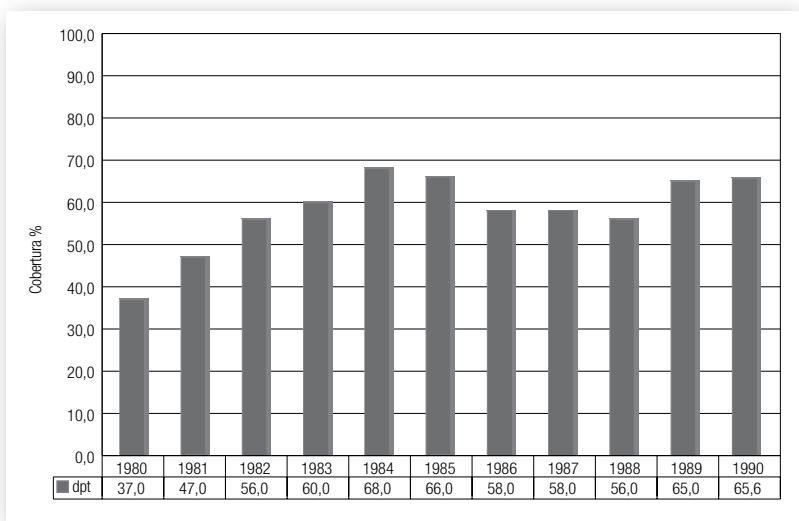


Gráfico 3. Cobertura vacinal segundo vacina e ano no Brasil, 1980-1990.

Fonte: SINAN/SVS.

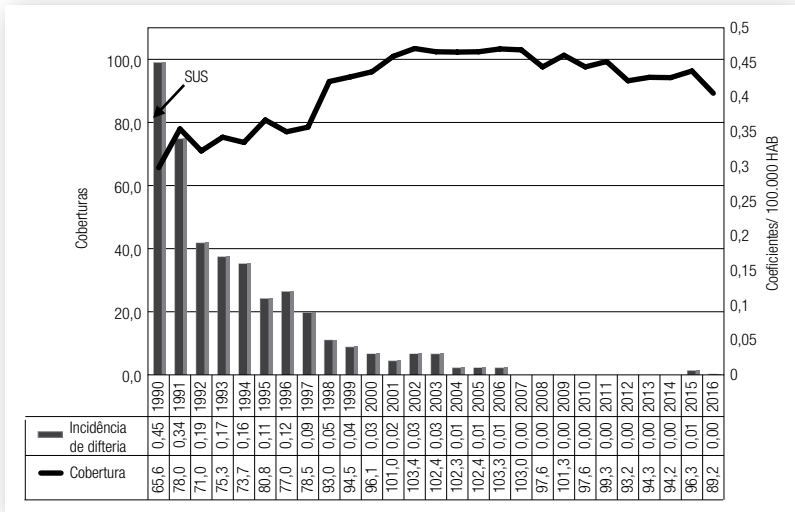


Gráfico 4. Difteria: casos e cobertura vacinal com o componente diftérico no Brasil, 1990-2016.

Fonte: SINAN/SVS.

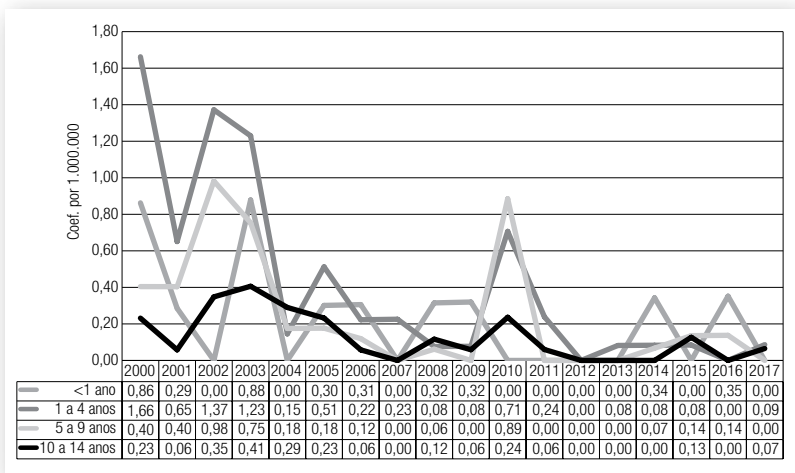


Gráfico 5. Difteria segundo faixa etária e ano no Brasil, 2000-2017.

Fonte: SINAN/SVS.

A partir de 2016, observamos queda da cobertura vacinal, atingindo 81% em 2018 (**Gráfico 6**). Precisamos saber a magnitude real dessa queda, pois, a partir de 2016, houve mudança do sistema de informação do PNI. Se ela for real, essa situação possibilitará acúmulo de suscetíveis à difteria, e a presença de um caso e principalmente de um portador poderia gerar a transmissão da bactéria a novos suscetíveis, com a possibilidade da ocorrência de casos confirmados. O primeiro reforço apresenta coberturas ainda mais baixas (50%).

Outra situação preocupante é alta heterogeneidade da cobertura vacinal. Em 2018, somente 43% dos municípios tinham cobertura adequada para o componente diftérico.

O número de municípios com cobertura vacinal adequada diminui da primeira para segunda e desta para terceira dose. A taxa

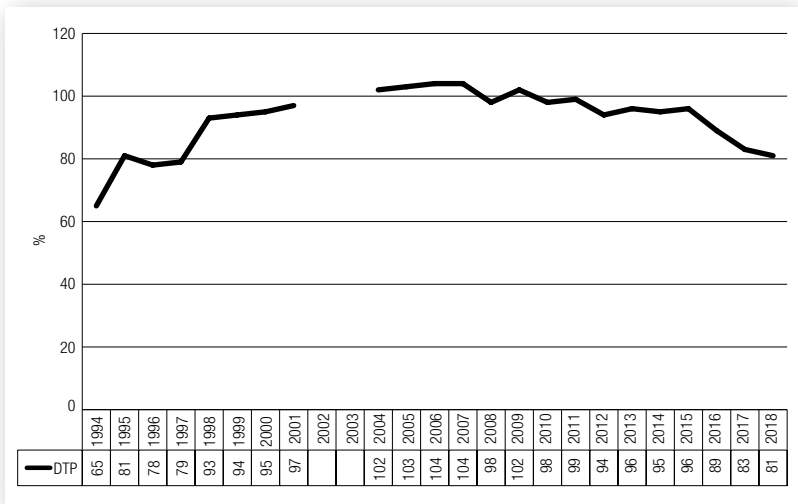


Gráfico 6. Cobertura vacinal com componente diftérico segundo ano. Brasil, 1994-2018.

Fonte: SI-PNI/SVS.

de abandono, ou seja, crianças que receberam a primeira, mas não receberam a terceira, é de 12%. Esse valor é considerado alto pela Organização Pan-americana de Saúde (OPAS) (**Figura 1**). A maior proporção de queda se dá entre a segunda e terceira doses.

Além da incidência da doença e da cobertura vacinal, outro aspecto fundamental para responder à questão proposta é a qualidade da vigilância epidemiológica.

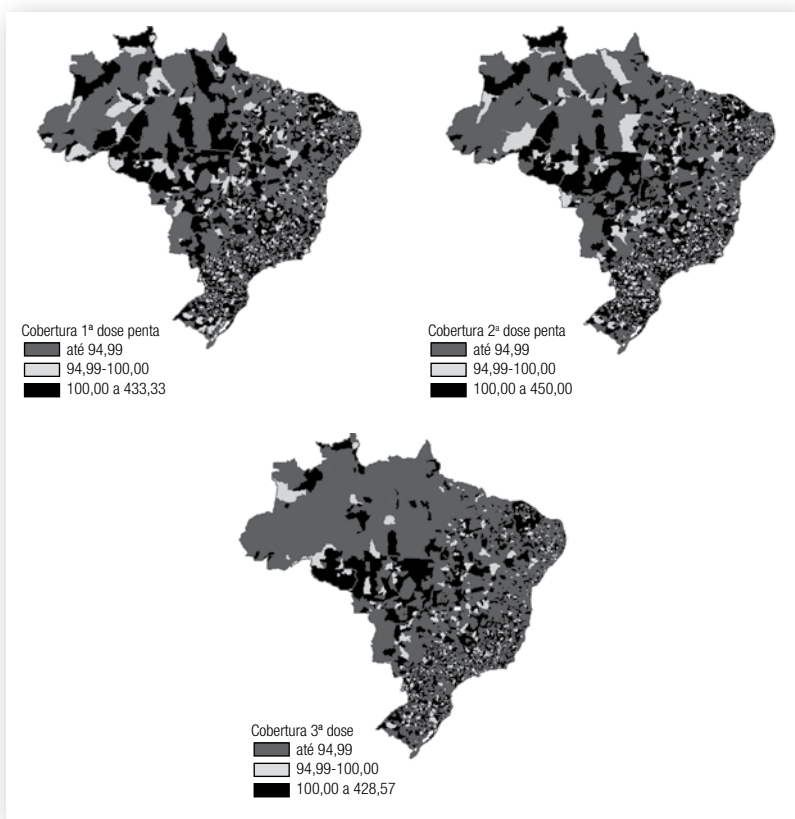


Figura 1. Cobertura vacinal com a vacina pentavalente segundo dose e município. Brasil. 2016.

Fonte: SINAN/SVS.

De 2007 em diante, praticamente não conhecemos os critérios de confirmação. No Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), o critério é apresentado como ignorado ou branco na quase totalidade dos casos confirmados.

Dado que chama atenção é que no SINAN de 2008 a 2017 há registrados 84 casos de difteria e pela informação do sistema AIH (hospitais próprios ou conveniados do SUS) há 1.282 casos, representando um percentual de apenas 7%. Apesar de sabermos que muitos casos suspeitos que são internados acabam sendo descartados, consideramos esse percentual muito baixo.

Quando comparamos os óbitos registrados no Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) com o SINAN, a diferença é também elevada. No SIM, foram relatados 30 óbitos e no Sinan somente nove, ou seja, somente 30%.

Considerando que:

- A Venezuela está tendo uma epidemia de difteria e há um fluxo migratório intenso para o Brasil.
- Existe uma subnotificação de casos e óbitos por difteria.
- Há fortes indícios de queda de cobertura vacinal (queda da cobertura, aumento da heterogeneidade da cobertura por município, e alta taxa de abandono).
- A vigilância epidemiológica tem baixa qualidade.

...concluimos que há um risco potencial de uma epidemia por difteria, principalmente se esses fatores permanecerem presentes e crescentes.

O que podemos fazer para evitar mais essa epidemia:

1. Melhorar a vigilância epidemiológica por meio de treinamento dos profissionais que trabalham com vigilância epidemiológica.

2. Melhorar a capacitação do laboratório para o diagnóstico da difteria.
3. Melhorar a cobertura das vacinas com componente diftérico, garantindo altas coberturas para o esquema básico e os dois reforços.

Referências

- CDC Diphtheria in Epidemiology and prevention of vaccine – preventable diseases. 13th ed. EUA: CDC; 2015. pp. 107-18.
- Clarke KEN, Macnell A, Hadler S, et al. Global epidemiology of Diphtheria, 2000-2017. *Emerging Infectious Diseases*. 2019;25(10):1834-42.
- Domingues CMA, Woycicki JR, Samad AS, Pereira SF. Coberturas vacinais segundo unidades de federação e grupos de idade, 2008-2012. In: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Brasil; 2012.
- Departamento de Análise de Situação em Saúde. Saúde Brasil 2012: uma análise da situação de saúde e dos 40 anos do Programa Nacional de Imunizações [recurso eletrônico] Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise de Situação em Saúde. Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2014.
- Moraes JC de, Aranda CMSS, Carmo EH, et al. Imunização no Sistema Único de Saúde in Relatório 30 anos do SUS, que SUS para 2030. Brasília: Organização Pan-americana de saúde; 2019.
- Moraes JC de, Berezin EN Tendência da morbidade e mortalidade das doenças evitáveis por vacinação no Brasil in Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação em Saúde. Saúde Brasil 2012: uma análise da situação de saúde e dos 40 anos do Programa Nacional de Imunizações [recurso eletrônico] Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise de Situação em Saúde. Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2014.

7

Quando revacinar hepatite B?

Mônica Levi

Introdução

Após décadas da disponibilização das vacinas hepatite B, permanece incerta a duração da proteção, e a necessidade ou não de dose(s) de reforço(s) ou revacinação de pessoas híginas vacinadas ao nascimento continua nos desafiando, assim como para os vários grupos de imunodeficientes que apresentam risco aumentado para a infecção e suas complicações; ainda não há consenso entre especialistas e órgãos regulatórios dos diversos países.

Muitos estudos de seguimento de populações de adolescentes e adultos jovens vacinados ao nascimento vêm sendo publicados, com resultados divergentes em relação à uniformidade e duração da resposta imune (memória imunológica). Registros de infecções em adultos jovens vêm sendo documentados, sugerindo a necessidade de reforço na

adolescência. Em contrapartida, revisões de acompanhamentos de longo prazo mostram não haver evidências da necessidade de revacinação por muitos anos. A perda da resposta anamnésica requer melhor entendimento, e acompanhamentos de longo prazo ainda são necessários para conhecermos a duração da memória imune e **se, quando** e em **qual idade** doses de reforço eventualmente sejam necessárias para garantir a proteção em longo prazo.

Epidemiologia

O vírus da hepatite B (VHB) tem distribuição global, mas a endemicidade é bastante variável nas diversas regiões do mundo, sendo alguns países do Continente Africano e do Pacífico Leste as regiões de maior prevalência do VHB na população. A introdução da vacina em programas de imunização mudou o cenário global, reduzindo a prevalência em menores de 5 anos para aproximadamente 1% em regiões altamente endêmicas em comparação com a era pré-vacinal.

A infecção pode ter evolução aguda, autolimitada, com recuperação espontânea e sem maiores complicações ou evoluir para cronicidade. Felizmente, a forma fulminante, muito grave e frequentemente fatal, é mais rara. A permanência do AgHBs no organismo por mais de 6 meses, define a infecção crônica, condição muito preocupante pela possibilidade de evoluir para cirrose ou carcinoma hepatocelular (o câncer de fígado mais comum) e causa importante de óbito em regiões de alta endemicidade. Além disso, os portadores crônicos do VHB têm grande importância em saúde pública pelo papel que desempenham na cadeia de transmissão. A estimativa da Organização Mundial da Saúde (OMS) é de que em 2015 havia aproximadamente 257 milhões de portadores crônicos do VHB globalmente.

As taxas de infecção variam conforme a situação epidemiológica; nos países de alta prevalência, a infecção no período neonatal e na infância precoce (até os 5 anos de idade) são mais frequentes, justamente quando o risco de evolução para a cronificação é muito elevado ($\cong 90\%$). Apesar da pouca idade ser fator determinante para a infecção evoluir para a cronificação, essa possibilidade em adultos jovens ainda é considerável – de 2,7 a 7,7%. Portanto, torna-se imperativo que, após o sucesso obtido com a vacinação neonatal em prevenir a transmissão vertical, a proteção deva ser estendida para outras faixas etárias suscetíveis.

No Brasil, a maior parte dos estados encontra-se atualmente em situação de baixa prevalência. Por isso, a maior concentração de casos tem sido em adultos, com pouca variação ao longo dos anos. Entretanto, observou-se em anos mais recentes aumento do registro de infecção em faixas etárias maiores, incluindo os idosos, e paralelamente foi acontecendo importante redução da prevalência de infecção neonatal e em crianças pequenas comparativamente às outras idades, reforçando a importância da vacinação logo ao nascimento, estratégia preconizada pela OMS para o mundo todo.

Por esses dados, podemos concluir que um programa de vacinação bem-sucedido deve assegurar proteção de longa duração, incluindo a proteção para adolescentes e adultos, faixas etárias em que o risco de exposição aumenta pela maior atividade sexual, principal via de transmissão em países de baixa prevalência de portadores do AgHBs. A eliminação da transmissão do VHB só será possível se a imunização puder garantir a prevenção de infecção neonatal e infância precoce e se estender para adolescentes e adultos. Daí o interesse e a necessidade dos estudos de longo prazo acompanhando variadas coortes de diferentes populações

vacinadas ao nascimento, para que se compreenda o alcance da proteção ao longo da vida. A questão que se impõe nesse momento é definir a estratégia ideal em população hígida e a necessidade de programas diferenciados com dose(s) de reforço(s) ou revacinação para grupos especiais.

Estudos de Longo Prazo

É sabido, há muito tempo, que a proteção conferida pela vacinação depende da memória imunológica, independentemente de a dosagem dos anticorpos anti-HBs ter declinado para níveis indetectáveis após anos transcorridos da vacinação (ver tópico imunogenicidade das vacinas recombinantes, discutido no livro *Controvérsias em imunizações 2012*, pp. 107-14).

Partindo dessa premissa, foram sendo disponibilizados resultados de seguimentos de populações vacinadas desde a introdução da vacina em programas de imunização nas diversas regiões do mundo, atualmente já na terceira década de observação. Os resultados divergentes em relação à capacidade de resgate da memória imune acabaram reacendendo a discussão de quem precisará de dose(s) de reforço(s) ou revacinação.

Resultados

Em metanálise de estudos publicados entre 2002 e 2010, nos quais se avaliou resposta anamnésica após dose de reforço, Leuridan e Van Damme concluem não haver evidências da necessidade de reforços por mais de 20 anos após vacinação. Independentemente da endemicidade do país onde o estudo foi desenvolvido, a memória imune estava presente, mesmo após o desaparecimento dos anticorpos na grande maioria dos indivíduos avaliados.

Entretanto, alguns fatores mostraram interferir negativamente na resposta anamnésica: intensidade da resposta primária, contato introdomiciliar com portador crônico, endemicidade da região, tipo de vacina, tempo transcorrido da vacinação e uso concomitante de imunoglobulina específica (HBIG).

Os estudos soroepidemiológicos em populações vacinadas evidenciaram grande redução das taxas de infecção aguda e de novos portadores crônicos. Alguns mostraram ter havido infecções, evidenciadas pela soroconversão de anticorpos anti-HBc, porém, poucas clinicamente significativas e raríssimas detecções de novos portadores crônicos. Em outro estudo que acompanhou por mais de 28 anos profissionais da saúde vacinados na idade adulta, não encontraram indivíduo AgHBs+ ou presença de DNA do VHB, e quase todos apresentaram rápida resposta anamnésica após uma dose de reforço, o que sugere que a perda da memória imune humoral não é comum.

Entretanto, resultados divergentes desses foram observados em outros estudos de longo prazo:

- Em Taiwan, país de alta endemicidade da doença, pesquisadores aplicaram uma dose da vacina hepatite B 15 anos após a vacinação primária e verificaram que 27,9% dos jovens não conseguiram resgatar a memória imune, pois não tiveram resposta anamnésica após aplicação da dose de reforço. No entanto, observou-se redução muito importante das taxas de infecção e de novos portadores crônicos em crianças nascidas após o programa. Houve também enorme redução dos registros de Hepatite fulminante e carcinoma hepatocelular em crianças. Porém, mais de 15% dos estudantes que receberam vacina ao nascimento e HBIG por serem filhos de mães HBsAg+ e/ou HBe+ se tornaram por-

tadores crônicos. Os pesquisadores cogitaram, além de ser necessário incrementar os esforços para reduzir a transmissão do VHB, incluir **dose de reforço ou revacinação aos 15 anos de idade, pelo menos para jovens com alto risco de exposição e para nascidos de mães portadoras.**

- Na China, pesquisadores avaliaram o efeito de uma dose de reforço da vacina hepatite B para proteção na idade adulta em adolescentes anteriormente vacinados na infância, filhos de mães com diferentes *status* de portadoras. Foram recrutados um total de 9.793 participantes HBsAg negativos vacinados na infância e, destes, 7.414 receberam uma dose de reforço entre 10 e 14 anos de idade. Entre 23 e 28 anos, realizaram sorologia e pesquisaram os marcadores de hepatite B nos adultos infectados. Encontraram 57 adultos com infecção crônica, com risco muito aumentado dessa ocorrência naqueles nascidos de mães HBsAg positivo. O anti-HBs negativo aos 10-11 anos de idade também foi fator de risco para infecção. A conclusão foi de que os indivíduos nascidos de mães HBsAg positivo que foram protegidos pela vacinação durante a infância ainda apresentaram risco elevado de infecção e a dose de reforço na adolescência mostrou proteção significativa para infecção crônica nesses adultos de alto risco.

Pelos diferentes resultados encontrados, a conclusão atual é de que não há evidências suficientes para recomendar ou descartar a necessidade de reforço ao longo da vida em população hígida vacinada ao nascimento.

Em imunodeficientes foi demonstrado, em muitos estudos, a menor intensidade da resposta imune às vacinas em geral,

incluindo hepatite B. Para esses, está recomendado – e é consensual – um esquema de vacinação diferenciado, utilizando-se quatro doses com o dobro da dose preconizada para a faixa etária e sorologia 30-60 dias após o término do esquema. Se houver soroconversão após a série primária, considera-se o indivíduo protegido; caso contrário, deve-se repetir o esquema vacinal e nova sorologia.

Pacientes renais crônicos em hemodiálise devem manter sorologia anual após a vacinação com esquema preconizado para pessoas imunossuprimidas. Sempre que os anticorpos anti-HBs estiverem abaixo de 10 mUI/ml, indica-se dose de reforço. Essa recomendação é consensual, visto que existem registros de infecções clinicamente significativas nesses pacientes. Porém, vem sendo discutida a adoção dessa mesma conduta para outros grupos de imunodeficientes, que também respondem menos após vacinação primária e possivelmente perdem a memória imunológica mais rapidamente devido às alterações imunológicas de base. A ausência de dados de duração da memória imune em imunocomprometidos é uma situação preocupante e que tem dividido as opiniões dos especialistas em relação à melhor estratégia para a prevenção de hepatite B nesses pacientes.

Levando-se em consideração os dados atuais disponíveis, o Ministério da Saúde (MS) do Brasil passou a adotar controle sorológico anual e dose de reforço quando anti-HBs < 10 mUI/mL também para pessoas vivendo com HIV/Aids (PVHIV) e pacientes transplantados de órgãos sólidos. Para outros grupos de imunodeficientes não há dados conclusivos sobre risco de infecção com repercussão clínica e o benefício de doses extras de vacina que impeçam infecção ou reativação de doença, permanecendo em aberto essa questão.

Concluindo, à medida que aumenta o período de observação das diversas coortes vacinadas globalmente, os dados de longo prazo, incluindo a terceira década de vida de vacinados ao nascimento, permitirão conhecer melhor a imunogenicidade de população imunocompetente e dos vários grupos de imunodeficientes, permitindo assim se chegar consensualmente à estratégia ideal. A perda da resposta anamnésica requer melhor entendimento, e seguimentos de longo prazo ainda são necessários para se conhecer a duração da memória imune e da proteção conferida pela vacinação.

Posicionamentos

<p>Brasil – Ministério da Saúde</p>	<p>1. Imunocompetentes vacinados – sem reforços O esquema de 3 doses está recomendado para toda população e, no caso dos profissionais da saúde, sorologia obrigatória 30-60 dias após última dose. Se não houver resposta satisfatória após a primovacinação, deve-se repetir o esquema completo uma única vez. Se anti-HBs < 10 mUI/mL após um segundo esquema, considerar “não respondedor” e não revacinar</p> <p>2. Pacientes renais crônicos em hemodiálise Manter sorologia anual após a vacinação com esquema preconizado para pessoas imunossuprimidas. Sempre que os anticorpos anti-HBs estiverem abaixo de 10 mUI/mL, indica-se dose de reforço</p> <p>Essa conduta está sendo discutida e reavaliada pelo MS para outros grupos de imunodeficientes</p>
<p>Reino Unido – Green Book 2017</p>	<p>Com base em todas as dúvidas levantadas e nas recentes evidências de que nem todos vacinados conseguem restabelecer resposta anamnésica, as recomendações atuais de reforços são:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Profissionais da Saúde – um único reforço cinco anos após série primária • Pacientes renais crônicos • Vacinados expostos ao vírus, na ocasião da exposição
<p>EUA – Comitê Consultivo em Práticas de Imunização (ACIP)</p>	<p>1. Imunocompetentes vacinados – sem reforço</p> <p>2. Revacinação quando anti-HBs < 10 mUI/mL para:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Crianças nascidas de mães HBSAg+ e profissionais da saúde</i>: uma dose e sorologia um a dois meses após. Se não houver soroconversão, completar esquema de três doses. Se soroconversão, considerar protegido. • <i>Pacientes em hemodiálise</i> – sorologia anual e reforço sempre que anti-HBs < 10 mUI/mL • <i>Imunodeficientes</i> – necessidade de reforços não está clara. Considerar proceder com sorologia e reforços nesse grupo de pacientes, se risco contínuo de exposição

Referências

- Chaves SS, Fischer G, Groeger J, et al. Persistence of long-term immunity to hepatitis B among adolescents immunized at birth. *Vaccine*. 2012; (30):1644-9.
- Gara N, Abdalla A, Rivera E, et al. Durability of antibody response against hepatitis B virus in healthcare workers vaccinated as adults. *Clin Infect Dis*. 2015;60(4):505-13.
- Green Book Chapter 18. Disponível em: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/691849/Green_book_chapter_18_prior_aug17.pdf Acesso em: 05 jan. 2019.
- Highleyman L. PAS 2017: Children on Immunosuppressive Therapy May Lose Hepatitis B Protection. Disponível em: <http://www.hivandhepatitis.com/hbv-prevention/hbv-vaccines/6065-pas-2017-children-on-immunosuppressive-therapy-may-lose-hepatitis-b-vaccine-protection>. Acesso em: out. 2019.
- Leuridan E, Van Damme P. Hepatitis B and the need of a booster dose. *Clin Infect Dis*. 2011;53(1):68-75.
- Prevention of Hepatitis B Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Report Recommendations and Reports*. 2018;67(1).
- Tang X, Allain JP, Wang H, et al. Incidence of hepatitis B virus infection in young Chinese blood donors born after mandatory implementation of neonatal hepatitis B vaccination nationwide. *J Viral Hepat*. 2018;25(9):1008-1016.
- Carmody E. Time to re-evaluate the effect of the adolescent booster of hepatitis B. *Editorial of International Journal of Infectious diseases*. 2017;60:88-90.
- Wang Y, Chen T, Lu L, et al. Adolescent booster with hepatitis B virus vaccine decreases HBV infection in high-risk adults. *Vaccine*. 2017;(35):1064-70.
- Wu TW, Lin HH, Wang LY. Chronic hepatitis B infection in adolescents who received primary infantile vaccination. *Hepatology*. 2013;57(1):35-41.
- Zhao H, Zhou Y. Revaccination against hepatitis B in late teenagers who received vaccination during infancy: Yes or no? *Human vaccines & Immunotherapeutics*. 2018;(14):456-63.

8

Coberturas vacinais: como explicar a queda?

Carla Magda Allan Santos Domingues
Ana Goretti Kalumi Maranhão
Antônia Maria Teixeira
Rui Braz

Introdução

A vacinação é considerada uma das mais importantes conquistas da saúde pública no mundo e foi responsável nos últimos dois séculos pelo aumento de cerca de 30 anos da expectativa de vida da população. A Organização Mundial da Saúde (OMS) reforça que a vacinação ajuda a prevenir em média três milhões de mortes ao ano no mundo por doenças como sarampo, tétano e difteria.

No início do século 20, as doenças evitáveis por vacinação eram endêmicas no Brasil, causando elevado número de casos e mortes em todo o país. Como exemplo, todos os anos ocorriam em torno de 100 mil casos de sarampo e 10 mil casos de poliomielite. No Brasil, nos anos 1950, a

mortalidade infantil chegava a mais de 100 crianças mortas para cada mil habitantes, ou seja, praticamente 10% das crianças morriam até os primeiros 5 anos de vida.

Com o objetivo de mudar este cenário, em 1973 foi criado o Programa Nacional de Imunizações (PNI), com a missão de organizar a política nacional de vacinação do país. Atualmente, as ações do PNI são desenvolvidas no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) por uma rede descentralizada, articulada, hierarquizada e integrada, com discussão permanente sobre normas, metas e resultados, propiciando a modernização de sua infraestrutura e a operacionalização entre as três instâncias do governo, contribuindo, desta forma, para a redução das desigualdades regionais e sociais, ao viabilizar o acesso à vacinação para todos os brasileiros, em todas as localidades, sendo estas de fácil ou de difícil acesso. Atuando em parceria com estados e municípios na prevenção de doenças imunopreveníveis, conta com uma rede de aproximadamente 36.500 salas de vacinação em todo país, de acordo com o cadastro de sala de vacinas no Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações (SI-PNI) em 2019.

Atualmente o Brasil é um dos países que oferece o maior número de vacinas de forma gratuita, com calendário definido para todas as faixas etárias. No calendário da criança estão incluídas 14 vacinas: oito para os adolescentes e seis para os adultos e idosos. Ainda há um calendário diferenciado para a população indígena, para os militares e para grupos com condições especiais, com vacinas sendo ofertadas nos Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE). No total, o PNI disponibiliza 46 imunobiológicos (entre vacinas, soros e imunoglobulinas). Anualmente são distribuídas em torno de 300 milhões de doses.

Em sua trajetória de 46 anos, a atuação do PNI se consolidou como política pública efetiva, merecendo destaque o crescimento progressivo na oferta de imunobiológicos, intensificado a partir das décadas de 2000/2010, com a implantação de novas vacinas e a expansão de seu objeto de atenção, evoluindo de quatro vacinas obrigatórias disponíveis no primeiro ano de vida, de acordo com primeiro calendário nacional de vacinação publicado pela Portaria GM/MS nº 452/1977, para 19 vacinas disponibilizadas na rotina dos serviços de saúde, que contemplam diferentes grupos populacionais, desde a criança ao idoso, e ainda são ofertadas mais 10 vacinas para grupos especiais, protegendo desta forma a saúde da população contra 32 doenças (**Quadro 1**).

Quadro 1. Vacinas adquiridas pelo Programa Nacional de Imunizações, 2019

Nº de vacinas	Vacina	O que protege	Disponível
1	BCG	Tuberculose miliar Tuberculose meningea	Rotina
2	Hepatite B	Hepatite B	Rotina
3	VIP	Poliomielite	Rotina
4	VOP	Poliomielite	Rotina
5	Penta	Difteria Tétano Coqueluche Infecções causadas pelo <i>Haemophilus influenzae b</i> Hepatite B	Rotina
6	VORH	Diarreia por rotavírus (gastroenterite)	Rotina
7	Pneumo 10	Otite média aguda Infecções invasivas por meningite pneumocócica Infecções invasivas por pneumonia	Rotina
8	Meningo C	Doença meningocócica tipo C	Rotina

Nº de vacinas	Vacina	O que protege	Disponível
9	Tríplice viral	Sarampo Rubéola Caxumba	Rotina
10	Varicela	Varicela	Rotina
11	Hepatite A (infantil)	Hepatite A	Rotina
12	HPV	Câncer de útero Câncer de vagina Câncer de vulva Câncer de pênis Câncer de ânus Câncer de boca Câncer de garganta Câncer de pescoço Verrugas genitais	Rotina
13	<i>Influenza</i>	<i>Influenza</i>	Campanha
14	Febre amarela	Febre amarela	ACRV*
15	Cólera	Cólera	Militares
16	Febre tifoide	Febre tifoide	Militares
17	Vacina raiva vero cultivo celular	Raiva	CRIE
18	Pneumo 23	Infecções invasivas por pneumonia	CRIE
19	Pneumo 13	Infecções invasivas por pneumonia	CRIE
20	HIB	Infecções invasivas causadas pelo <i>Haemophilus influenzae B</i>	CRIE
21	Hepatite A (adulto)	Hepatite A	CRIE
22	Vacina raiva embrião de galinha	Raiva	CRIE
23	dT (infantil)	Difteria (CRIE) Tétano	CRIE
24	DTP	Difteria (CRIE) Tétano Coqueluche	Rotina
25	dTpa (gestante e profissional de saúde)	Difteria (CRIE) Tétano Coqueluche	Rotina

Nº de vacinas	Vacina	O que protege	Disponível
26	dTpa (infantil)	Difteria (CRIE) Tétano Coqueluche	Rotina
27	dT (adulto)	Difteria (CRIE) Tétano	Rotina
28	Tetra viral	Sarampo Rubéola Caxumba Varicela	Rotina
29	Raiva canina	Raiva	Campanha

*área com recomendação de vacinação.

O PNI avançou de seu objetivo inicial, que era organizar e coordenar, para o âmbito nacional, ações de vacinação para o controle de doenças de elevada incidência por meio de vacinas, agregando outras ações voltadas para a eliminação e erradicação de doenças na população geral, em consonância com o Plano Global de Ação de Vacinação (GVAP – sigla em inglês) da OMS, aprovado na *64ª Assembleia Mundial de Saúde*, ocorrida em Genebra (Suíça), em 2012, que teve como o objetivo melhorar o acesso da vacina em todas as regiões do mundo e prevenir milhões de mortes até 2020.

Com uma demanda cada vez mais frequente para ampliação do Calendário Nacional de Vacinação, a partir da década de 2000, o Ministério passou a adotar critérios para introdução de novas vacinas no PNI, passando a incluir não apenas por critérios epidemiológicos, quando anteriormente se levava em conta a necessidade de vacinação da população para diminuir as taxas de morbimortalidade de uma determinada doença, mas também passaram a serem analisados outros aspectos relativos à

própria condição da vacina (fatores imunológicos), bem como outros aspectos: operacionais, socioeconômicos, financeiros, tecnológicos e legais.

Desta forma, a partir da tomada de decisão para incorporação de uma nova vacina, buscam-se os mecanismos para a sua aquisição. Ressalta-se que a política de sustentabilidade do PNI está pautada no fortalecimento do complexo industrial da saúde, onde os principais insumos estratégicos são produzidos por laboratórios públicos, visando a garantir autossuficiência da produção nacional para a manutenção de altas coberturas vacinais (CV) em todos os municípios brasileiros, buscando evitar o desabastecimento de produtos e não ficando condicionada à lei de mercado. Dois principais mecanismos têm sido adotados para o estímulo da produção nacional: (1) desenvolvimento interno de produtos ou (2) busca de parcerias com os laboratórios privados, visando à realização de transferência de tecnologia para os laboratórios públicos. Esta ação tem permitido que os principais insumos estratégicos passem a ser produzidos por laboratórios públicos. Atualmente 75% das vacinas ofertadas no PNI são produzidas no país.

É importante destacar que a introdução de novas vacinas favorece e implementa a política de investimentos financeiros nos laboratórios públicos produtores de vacinas no país, fortalecendo o mercado interno de vacinas e o papel estratégico da produção nacional para, inclusive, diminuir os custos de importação de produtos, o que também favorece a balança comercial do país em médio prazo. Este processo é complexo e envolve diversos atores sociais de vários setores, além do Ministério da Saúde, conforme as parcerias firmadas no país.

A partir do ano de 2006, vê-se então uma crescente incorporação de novas vacinas no PNI. Nesse ano, foi implantada a

vacina oral rotavírus humano. Em 2010, as vacinas pneumocócica 10-valente e meningocócica C conjugada; em 2012, adotado o esquema sequencial VIP/VOP e também substituída a vacina Tetravalente (DTP/Hib) pela vacina penta, com uma nova combinação (DTP/Hib/hepatite B). Em 2014, as vacinas hepatite A e tetraviral (sarampo, caxumba, rubéola e varicela) foram incorporadas no calendário da criança, e a vacina papiloma vírus humano (HPV) passou a ser disponibilizada para meninas de 9 a 14 anos de idade, expandindo-se para a população de 15 a 26 anos vivendo com HIV/Aids, pacientes oncológicos e transplantados e para os meninos de 11 a 14 anos de idade em 2017; também em 2017, passou a ser ofertada a vacina difteria, tétano e coqueluche acelular para gestantes e profissionais de saúde e a vacina meningocócica C conjugada para adolescentes de 11 a 14 anos de idade. A vacina hepatite B, constante do elenco de vacinas do PNI desde o início da década de 1990 apenas para as regiões Norte e Centro-Oeste do país – áreas, à época, de alta endemicidade da doença –, foi estendida gradativamente para todo o país durante a década de 2000 e atualmente está disponível para toda a população, independentemente de idade e condição de vulnerabilidade.

A despeito da evolução dos calendários, observou-se a manutenção de elevadas CV (**Gráfico 1**), principalmente a partir da década de 1990.

Neste contexto, o cenário epidemiológico das doenças imunopreveníveis mudou radicalmente no país, consolidando, desta forma, a imunização como uma das principais e mais relevantes intervenções em saúde pública, com registro de grandes vitórias, como a erradicação da febre amarela urbana, da varíola, da poliomielite, bem como da eliminação do sarampo, da rubéola e da síndrome da rubéola congênita; além disso, reduziu drasticamen-

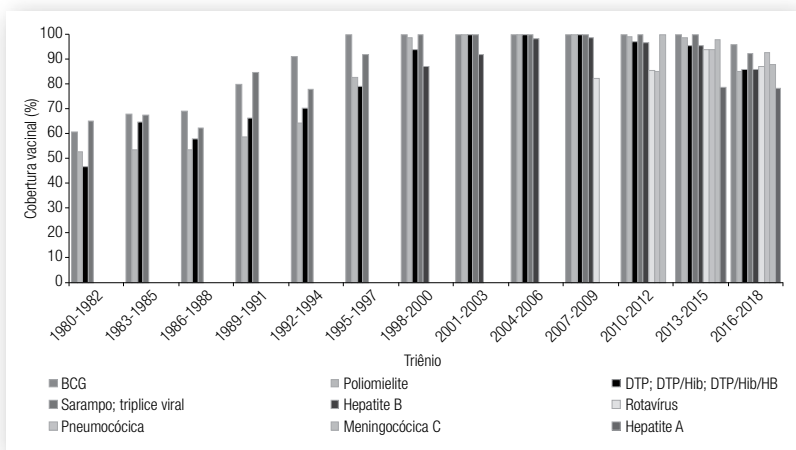


Gráfico 1. Coberturas vacinais médias por triênios, para vacinas em crianças menores de um ano e um ano de idade, Brasil, 1990 a 2018 (dados preliminares).

Fonte: Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações/Secretarias Estaduais de Saúde. Coberturas vacinais em 1 ano de idade para as vacinas hepatite A e triplíce viral primeira dose (D1).

te a ocorrência de outras doenças transmissíveis como a difteria, o tétano e a coqueluche, que por muitos anos ceifaram vidas ou deixaram sequelas, como surdez, cegueira, paralisia, malformação congênita, entre outras doenças tão graves que podem comprometer qualidade de vida e saúde de milhões de brasileiros.

Esta importante política pública tem sido fundamental para a redução da mortalidade infantil e a melhoria da expectativa de vida da população brasileira. Segundo os dados mais recentes divulgados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), em 2016, no Brasil a taxa de mortalidade infantil foi de 14 mortes para cada mil nascidos. As ações de vacinação, portanto, impactaram decisivamente na diminuição da mortalidade infantil e consequentemente contribuíram para a elevação da ex-

pectativa de vida da população brasileira, passando de 54 anos em 1960 para 76 anos em 2018.

Diante do sucesso da vacinação no país, muitas doenças tornaram-se desconhecidas, fazendo com que algumas pessoas não tenham noção do perigo representado por elas, com consequente risco de reintrodução ou recrudescimento de doenças controladas ou já erradicadas no país, como sarampo, caxumba, difteria, poliomielite, entre outras.

A partir de 2016, começa-se, então, a observar um fenômeno identificado não só no Brasil: a redução do alcance das metas preconizadas para as taxas de coberturas vacinais (entre 90 a 95%), principalmente a partir do ano de 2016 (**Gráfico 1**). Uma consequência da redução do número de crianças vacinadas se tornou evidente com o surto de sarampo identificado inicialmente em Roraima e no Amazonas, a partir de 2017. O índice de cobertura da vacina tríplice viral, que protege da doença e alcançava 96% das crianças em 2015, baixou para 90% em 2018, com importante heterogeneidade entre os municípios, e apenas 45% conseguiram atingir a meta estipulada, abrindo caminho para o retorno da infecção ao país.

Depois de o Brasil ter recebido o certificado da eliminação do sarampo em 2016, já no ano de 2018 foram confirmados mais de 10 mil casos da doença no País, com o registro de 12 mortes, o que ocasionou a perda desta certificação em um curto prazo de tempo, demonstrando a necessidade de manter elevadas coberturas vacinais mesmo em períodos quando não há mais a circulação da doença.

Por se tratar de um fenômeno internacional, aumenta ainda mais a complexidade do seu entendimento. A OMS afirma que os casos de sarampo vêm crescendo anualmente, desde 2016, com surtos se espalhando rapidamente por diversas regiões do

mundo, causando danos irreversíveis e, muitas vezes, fatais. Madagascar, Ucrânia e Filipinas reportaram o maior número de casos no primeiro semestre de 2019 (127 mil, 54 mil e 36 mil, respectivamente). Nesse mesmo período, na Europa, foram registrados 90 mil casos. No Brasil, foram identificados mais de mil casos, números semelhantes aos dos EUA, também sendo registrados casos na Venezuela, Colômbia, Canadá, Costa Rica, Uruguai, Argentina, Chile e México, casos estes que poderiam ter sido prevenidos pela vacinação.

O surto atual de sarampo, registrado não somente no Brasil, mas em vários países do mundo, evidencia o alcance de inadequado das metas preconizadas para os índices de coberturas vacinais e a urgente necessidade de melhoria da vacinação das populações-alvo.

Com o fluxo de turistas e comércio entre os países, se houver a interrupção da vacinação, poderá haver aumento da mortalidade não apenas no Brasil, mas em outras regiões do mundo, principalmente de crianças – sobrecarregando ainda mais os serviços de saúde, seja na rede hospitalar ou de reabilitação, e comprometendo a meta de eliminação da transmissão de sarampo no mundo até 2020 definida pela *64ª Assembleia da OMS* com apoio de 195 países.

Neste sentido, não há uma única causa para justificar a queda das coberturas vacinais no Brasil nos últimos anos, especialmente nas crianças: é necessário entender os múltiplos fatores que estão contribuindo para esta, criando desta forma o risco de ressurgimento de doenças graves. Os *motivos* podem estar relacionados desde a percepção enganosa por parte da população de que não é preciso vacinar, porque as doenças desapareceram, até problemas com o sistema informatizado de registro de vacinação.

Portanto, entender quais são os fatores que estão interferindo no não alcance das coberturas vacinais ideais é uma prioridade não só do governo, mas de toda a sociedade, visto que a vacinação, conforme já relatado, é uma das mais importantes formas de prevenção de doenças, e sua não utilização pode representar um risco para a população e um retrocesso inadmissível na saúde pública do Brasil.

Buscando o entendimento do problema

Diante da identificação de que se tratam de fatores multicausais, com o objetivo de melhor entender o que está acontecendo e buscar soluções para enfrentar os desafios que estão postos para restabelecer os elevados índices alcançados anteriormente, pode-se estratificar a discussão em três tópicos, a saber: **(1) a população não quer ser vacinada; (2) a população acredita na vacinação, mas hesita ou não está sendo vacinada oportunamente; e (3) a população está sendo vacinada, mas não está sendo registrada adequadamente.**

População não quer ser vacinada

Diante do sucesso da vacinação no país, muitas doenças imunopreveníveis tornaram-se desconhecidas, fazendo com que muitas pessoas não tenham noção do risco representado por elas e passem a ter uma falsa sensação de segurança, colocando a vacinação em segundo plano. É típico do ser humano se preocupar e procurar pela prevenção apenas diante da iminência do risco, a partir do momento quando se começa a divulgação da ocorrência de casos graves ou óbitos registrados em uma determinada localidade. À

medida que não se escuta mais falar das doenças, a prevenção passa a ser vista como desnecessária.

Além disso, a veiculação de informações equivocadas e sem fundamento científico, especialmente nas redes sociais, começa a gerar receio por parte da população em vacinar-se. Embora as vacinas apresentem um amplo benefício em termos de saúde pública, como qualquer medicamento, é possível que possam ocasionar algumas reações indesejadas após o seu uso. Como não existem mais casos de muitas dessas doenças, passam, então, a prevalecer as notícias da ocorrência de eventos adversos relacionados à vacinação. Surge daí, o medo de que as vacinas causem reações prejudiciais ao organismo.

Este tem sido um argumento usado por muitas pessoas para não se vacinarem ou não vacinarem os seus filhos. Estas reações, em sua imensa maioria, são leves como um mal-estar ou cansaço, febre e dor local, mas é possível que, após a vacinação, ocorram complicações mais graves, como as infecções semelhantes à própria doença, como é o caso da doença viscerotrópica pós-vacina da febre amarela. Geralmente, esses eventos mais graves são raríssimos. Enquanto a letalidade da doença é em torno de 40% a 50%, a incidência de um evento grave relacionado à vacina é de 0,4 por 100.000 doses administradas para a doença viscerotrópica e de 0,4 a 0,8 por 100.000 doses administradas para a doença neurológica, demonstrando que o benefício da vacina é infinitamente maior que o risco da ocorrência de um evento adverso.

No caminho inverso de todas as evidências que demonstram a importância das vacinas, há grupos resistentes motivados por questões ideológicas ou culturais que disseminam informações equivocadas e sem fundamento científico. O principal argumento dos que levantam bandeira contra as vacinas, denominados

grupos antivacina, surgiu a partir de uma pesquisa fraudulenta publicada pela revista científica *The Lancet*, em 1998. O britânico Andrew Wakefield, à época, disse que a vacina tríplice viral, uma vacina combinada que protege contra o sarampo, caxumba e rubéola, desencadearia o autismo. Mesmo após outros cientistas demonstrarem que não havia correlação entre a vacina e o autismo e desacreditarem o artigo de Wakefield (resultando na perda do registro médico do autor e na retirada da publicação dos seus anais), até hoje muitos grupos antivacina argumentam que existe esta correlação, baseando-se nesse estudo.

O movimento antivacina é uma ideia que cresce mundialmente, especialmente na Europa e América do Norte. Inicialmente, o movimento antivacina foi encampado por motivos religiosos, filosóficos ou conspiradores contra a indústria farmacêutica. São formados por pessoas altamente radicais, contrárias a qualquer tipo de imunização. Apesar de serem uma minoria, são extremamente ativas e cada vez mais estão utilizando as redes sociais para divulgar suas ideias. Por não acreditarem em evidência científica, refugam qualquer debate que contrarie suas crenças e prosseguem divulgando informações equivocadas, mas que assustam muito a população em geral. Por serem extremistas, não se consegue chegar a este grupo, mas é fundamental esclarecer à população sobre os equívocos divulgados, para evitar a adesão de mais pessoas às suas convicções.

Esse movimento, que há pouco tempo era formado por segmentos populacionais com mais recursos financeiros, com acesso a terapias auxiliares e alimentação saudável, hoje alcançou segmentos mais populares da sociedade, usando, de maneira sutil, as redes sociais e penetrando em um público que outrora não se conseguiria.

No Brasil, felizmente a atuação desses grupos ainda é ínfima; no entanto, já se observa sua atuação mais agressiva em locais que registravam notificações de eventos adversos associados à vacina HPV. Em São Paulo, um grupo de jovens se queixou de paralisia nos membros inferiores depois de receber a vacina HPV – vírus relacionado à ocorrência do câncer de colo de útero, vagina, vulva, boca, orofaringe, ânus, pênis e verrugas genitais. Após investigação, verificou-se que se tratava de uma situação de estresse coletivo, ou seja, uma adolescente, por medo da injeção, passou mal e as pessoas que estavam ao seu redor (e que também haviam recebido a vacina) sentiram o mesmo sintoma. Foram feitos diversos exames clínicos, laboratoriais e de imagens que demonstraram que não havia problema algum de saúde com estas adolescentes. Foi constatado que a paralisia foi temporária e todas voltaram a andar, ficando sem sequelas. No entanto, grupos contrários à vacinação contra HPV divulgam constantemente nas redes sociais que a vacina é prejudicial à saúde dos adolescentes, o que tem impactado decisivamente nos baixos índices de coberturas vacinais, em especial, na segunda dose, principalmente com as idades mais precoces – e que justamente devem receber a vacina, pois é nessa idade que há maior proteção.

Em relação à segurança da vacina HPV, desde seu licenciamento em 2006, o Comitê Consultivo de Segurança das Vacinas da Organização Mundial da Saúde (OMS/GAVCS) tem investigado sistematicamente questões de segurança arguidas sobre as vacinas HPV e emitiu diversos relatórios a respeito do assunto. Até a presente data, não há qualquer evidência que altere as recomendações para a utilização da vacina. Essa conclusão é também reafirmada pelo órgão responsável pela Farmacovigilância nos EUA (Centros de Controle e Prevenção de Doenças – Centers

for Disease Control and Prevention [CDC]) e pela Agência Europeia de Medicamentos (European Medicines Agency – EMA). Em 2015, sociedades científicas, como a Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), Infectologia (SBI), Imunologia (ASBAI) e Federação Brasileira de Obstetrícia e Ginecologia (Febrasgo) elaboraram documentos apoiando o uso da vacina HPV no país e reiterando sua segurança e importância na prevenção do câncer de colo uterino.

A grande maioria dos eventos associados com a vacina HPV foi classificada como leve (não graves). A ocorrência mais frequente em adolescentes e adultos jovens é a síncope vasovagal, particularmente comum em pessoas com alguma labilidade emocional. Geralmente, há algum estímulo desencadeante como dor intensa, expectativa de dor ou um choque emocional súbito. Vários fatores, tais como jejum prolongado, medo da injeção, locais quentes ou superlotados, permanência em pé por longo tempo e fadiga, podem aumentar a probabilidade de sua ocorrência. Esse tipo de evento pode ocorrer com qualquer tipo de injeção.

Dados sobre segundas doses acumuladas da vacina HPV administradas por idade e ano, em meninas de 9 a 18 anos de idade no país, no período de 2014 a julho 2019 (preliminares), mostraram que a cobertura vacinal por idade simples esteve abaixo da meta (80%) estabelecida. As coberturas são mais elevadas à medida em que a idade avança, o que demonstra que estas divulgações estão afetando a vacinação, principalmente nas idades mais precoces, uma vez que as adolescentes que atualmente estão com idades acima de 15 anos foram vacinadas no início da implantação da vacina, a partir de 2014, quando estes boatos não circulavam tão intensamente nas redes sociais.

Como o impacto da vacinação contra o HPV na saúde da população só se dará pelo alcance de ao menos 80% de cobertura vacinal, gerando uma “imunidade coletiva” (reduzindo a transmissão mesmo entre as pessoas não vacinadas), é fundamental a manutenção de elevadas coberturas vacinais, além de haver necessidade de se buscar novas estratégias para que se alcance o êxito na vacinação, visando a atingir seu objetivo, especialmente a redução de casos e óbitos por câncer de colo uterino.

Soma-se ao movimento antivacina o aumento da disseminação de notícias falsas nas redes sociais, conhecidas como *fake news*; como exemplo: “a vacina é mortal”; “essas doses já mataram milhares de pessoas”; “não vacine seus filhos, é um risco”; “a vacina causa autismo e problemas mentais”; “o mercúrio existente na va-

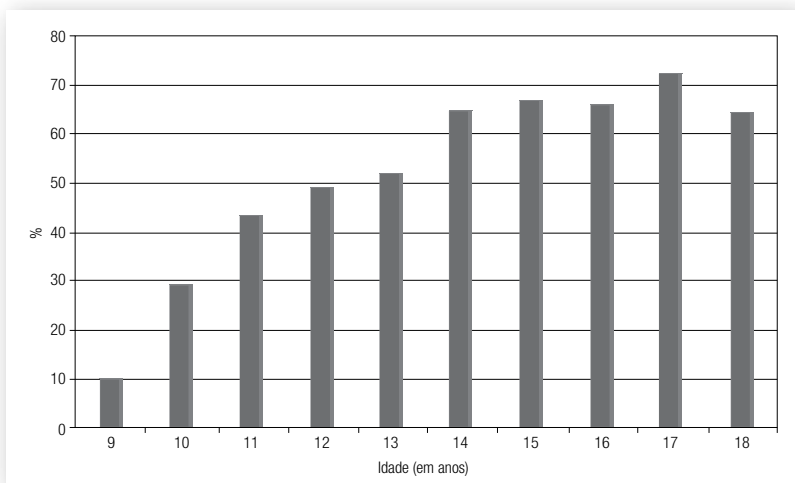


Gráfico 2. Coberturas vacinais com segundas doses acumuladas da vacina papiloma vírus humano por idade e ano da vacinação. Brasil, 2019 (dados atualizados em 23/07/2019).

Fonte: <http://pni.datasus.gov.br> e estimativas da população IBGE, 2012.

cina é prejudicial a sua saúde e de seu filho”. Frases como essas são amplamente compartilhadas nas redes sociais, como Facebook, e por aplicativos de mensagens, como WhatsApp. Ataques à vacina têm se tornado problema de saúde pública e preocupado especialistas; comumente, são informações infundadas e apelativas.

Compartilhar notícias falsas sobre a saúde, no entanto, não é situação sem consequências. O recrudescimento do sarampo não somente no Brasil, mas em diversos países, é a prova disso. Saber que mortes e casos de doenças podem estar relacionados a informações equivocadas sobre a vacina é uma situação muito preocupante. O imunizante foi acusado nas redes, por exemplo, de causar uma doença mental, autismo. Infelizmente, o tema é cíclico e, de tempos em tempos, volta a circular; quando se está diante de uma epidemia, o problema se agrava ainda mais.

A saúde é um dos principais temas abordados pelas *fake news* – vacinação, alimentos milagrosos e cura do câncer são os assuntos que mais se repetem entre as informações que não possuem base científica e “viralizam” na internet. As *fake news* estão sendo apontadas pelo Ministério da Saúde como um dos motivos da queda dos números relacionados à imunização no país. De acordo com levantamento feito pelo Ministério da Saúde nas mídias sociais, em 2018, 89% das notícias falsas ligadas à saúde atacavam a credibilidade das vacinas.

Com objetivo de criar um canal de comunicação com a população para esclarecer a veracidade dessas notícias, o Ministério da Saúde formou um grupo para monitorar diariamente todas as redes sociais, identificando o que é falso. No período foram encontradas 418 *fake news* relacionadas à saúde. Quando uma notícia falsa é encontrada, duas ações podem ser desenvolvidas: (1) a intervenção direta no perfil de quem compartilhou o dado

incorreto ou (2) a utilização das plataformas dos órgãos oficiais de saúde para dar o conteúdo adequado para a população. Um único *card* feito pela pasta para negar a existência de um vírus da gripe mutante e mortal gerou mais de 22 mil compartilhamentos, 1.580 comentários, 11.890 reações e um alcance de mais de dois milhões de usuários – números grandes para um desafio de igual dimensão.

A população acredita na vacinação, mas hesita ou não está sendo vacinada oportunamente

Outro fenômeno que se tem observado nos últimos tempos é a hesitação em ser vacinado. Apesar de a população ter clareza da importância da vacinação, começa-se a acreditar que não se deva receber, em um mesmo momento, várias vacinas ou que para aquelas doenças que já não mais circulam no país a imunização não é mais necessária.

A “hesitação em se vacinar”, segundo a OMS, é uma das 10 maiores ameaças globais à saúde em 2019. Esta hesitação está tendo cada vez mais adesão da população que busca uma relação com o meio ambiente mais “natural”. O esforço agora também é contra a “artificialidade” dos medicamentos, contexto onde as vacinas estão inseridas, afirmando que seu uso desregularia o sistema imunológico, em especial das crianças, a partir da aplicação de um “remédio não natural”. Há o receio de que o número elevado de imunizantes sobrecarregue o sistema imunológico. Entre as ações pregadas por esse grupo, estão o atraso do início da vacinação até que o sistema imune esteja mais maduro e separar as vacinas para absorver o imunobiológico isoladamente, evitando o uso das vacinas combinadas ou a concomitância na

aplicação de várias vacinas no mesmo dia, além de aumentar o tempo entre as imunizações.

Não há embasamento científico para que se proceda dessa maneira. As vacinas são desenvolvidas para estimular o sistema imunológico a reconhecer agentes agressores que podem provocar doenças, assim como para ensiná-lo a reagir produzindo anticorpos capazes de combatê-los. O corpo cria uma memória imunológica que é ativada quando o organismo entra em contato de fato com o vírus ou bactéria causadora de uma doença. Desta forma, o organismo produz níveis altos de anticorpos e inibe a sua manifestação.

Na preparação das vacinas, primeiramente são identificados os microrganismos (bactérias ou vírus). Depois esse agente é purificado, podendo ser utilizada uma forma enfraquecida do agente agressor, o agente morto ou outro agente que seja semelhante ao causador da doença. O processo de fabricação das vacinas é extremamente complexo, sendo resultado de muitos anos de investimento em pesquisa e desenvolvimento científico e tecnológico; as vacinas passam por um rigoroso controle de qualidade antes de serem distribuídas para uso da população, o que as torna um produto muito seguro.

Nos estudos clínicos realizados para a aprovação de uma vacina é analisada a resposta imunológica de uma vacina ao ser aplicada simultaneamente com outras, ou seja, a administração de duas ou mais vacinas ao mesmo tempo, em diferentes locais ou vias, ou ainda a partir da sua formulação, a exemplo das vacinas combinadas, nas quais dois ou mais agentes são administrados em uma mesma preparação. Estes estudos demonstram que tanto na aplicação simultânea ou utilizando vacinas combinadas não há

interferência na eficácia das vacinas nem comprometimento do sistema imunológico.

Atualmente, devido ao grande número de vacinas existentes no calendário da criança (14 vacinas, com diferentes esquemas vacinais – **Quadro 2**), é necessária a realização de nove visitas da criança ao serviço de saúde; portanto, a simultaneidade de esquemas permite que em uma mesma oportunidade a criança seja vacinada com maior número de vacinas e, conseqüentemente, que haja proteção para maior número de doenças. Ainda, reduz o número de visitas necessárias ao serviço de vacinação para completar o esquema vacinal nos dois primeiros anos de vida, além de evitar a abstenção ao trabalho por parte dos responsáveis pela criança.

Quadro 2. Calendário nacional de vacinação da criança: esquema vacinal segundo a idade da criança menor de 4 anos de idade

Tipo de vacinas	Oportunidade/simultaneidade da vacinação
Bacillus Calmette-Guérin (BCG)	Ao nascer
Hepatite B	Ao nascer
Vacina rotavírus humano	2 e 4 meses
Pneumocócica 10-valente	2 e 4 meses
Penta (DTP/HIB/Hepatite B)	2, 4 e 6 meses
Poliomielite inativada	2, 4 e 6 meses
Meningocócica C	3, 5 e 12 meses
Febre amarela	9 meses
Tríplice viral (sarampo/rubéola/caxumba)	12 meses
Tetraviral (sarampo/rubéola/caxumba/varicela)	15 meses
Hepatite A	15 meses
Difteria/tétano/coqueluche (DTP)	15 meses; 4 anos
Varicela	4 anos
Poliomielite oral	15 meses; 4 anos

Fonte: Programa Nacional de Imunizações.

Dados do PNI apontam que, nos últimos anos, cada vez mais está se perdendo a oportunidade de garantir a completude do calendário da criança em tempo oportuno, ou seja, as crianças estão comparecendo aos postos de saúde, mas não estão sendo vacinadas simultaneamente, conforme esquemas vacinais estabelecidos pelo programa (**Quadro 2**).

Estimam-se as CV utilizando no numerador o total de doses que completam o esquema vacinal de cada vacina e no denominador a população-alvo da vacinação, multiplicando-se por 100 para cada ano analisado. Para avaliação das CV no ano de 2018, utilizou-se o número de nascimentos para o ano de 2016, de acordo com dados do SINASC, que totalizou 2.854.295 crianças.

Ao nascer, preconiza-se a vacinação da criança, de preferência ainda na maternidade, com as vacinas BCG e hepatite B. Verifica-se que em torno de 140 mil deixaram de receber a BCG, no entanto, 420 mil não foram vacinadas contra hepatite B – quase três vezes mais se comparado ao número de crianças que foram vacinadas com a BCG. No segundo mês de vida, observa-se que cerca de 100 mil doses não foram feitas para rotavírus quando comparada à vacina pneumocócica 10-valente. Aos 6 meses de idade, não foram aplicadas 30 mil doses de penta quando comparada à vacina poliomielite inativada. No segundo ano de vida a situação é ainda mais preocupante, tendo em vista que aos 12 meses deixaram de serem aplicadas ao redor de 400 mil doses para o primeiro reforço da DTP e 320 mil doses para o reforço da vacina meningocócica C conjugada (**Tabela 1**). Todas estas doses poderiam ser aplicadas se a normatização da aplicação simultânea fosse seguida pelos serviços de vacinação.

Além da hesitação em vacinar-se, a não concomitância na aplicação das vacinas pode estar relacionada à insuficiência de capacitação ou elevada rotatividade dos profissionais de saúde que atuam nos serviços de vacinação. O calendário ficou mais complexo. Na década de 1970, eram quatro vacinas para crianças, atualmente passando para 14, com diferentes esquemas. Se a criança não comparecer ao posto de vacinação, de acordo com

Tabela 1. Coberturas vacinais com esquema vacinal completo para vacinas recomendadas simultaneamente, por estratos de coberturas vacinais. Brasil, 2018 (dados preliminares). Nº de nascidos vivos em 2016: 2.854.295

Recomendadas ao nascer		
Vacina	Nº de doses	Cobertura vacinal (%)
BCG	2.771.580	95,8
Hepatite B	2.426.150	85,3
Recomendadas aos 4 meses		
Vacina	Nº de doses	Cobertura vacinal (%)
Pneumocócica	2.606.078	91,3
Rotavírus	2.501.903	87,6
Recomendadas aos 6 meses		
Vacina	Nº de doses	Cobertura vacinal (%)
Poliomielite	2.458.546	86,1
Penta (DTP/HB/Hib)	2.427.790	85,0
Recomendadas aos 12 meses		
Vacina	Nº de doses	Cobertura vacinal (%)
Triplice viral D1	2.577.962	90,3
Reforço Meningo C	2.248.498	78,7
Recomendadas aos 15 meses		
Vacina	Nº de doses	Cobertura vacinal (%)
DTP Reforço 1	1.905.778	66,7
Hepatite A	2.300.926	80,6

Fonte: <http://pni.datasus.gov.br>

a idade preconizada, e o profissional de saúde (em especial, o Pediatra) não souber orientar, muitos pais não saberão quais delas e em que momento os filhos devem receber a vacina.

O PNI atua em parceria com estados e municípios na prevenção de doenças imunopreveníveis; conta com uma rede de aproximadamente 36.500 salas de vacinação em todo país e em torno de 250 mil profissionais de saúde envolvidos nas estratégias de vacinação, o que exige que esta rede esteja funcionando de forma harmônica para manter a equipe atualizada de acordo com as recomendações e normas estabelecidas constantemente. Nesse contexto, manter o processo de capacitação de modo contínuo é fundamental para que as normas sejam seguidas de acordo com o preconizado.

Não se pode descartar que esta não concomitância na aplicação de várias vacinas esteja relacionada aos constantes desabastecimentos que o PNI vem enfrentando nos últimos anos, em função das reduções de fornecimento de vários imunobiológicos, causados por problemas de produção nesse período tanto relacionados ao processo produtivo dos laboratórios públicos quanto dos privados. O desabastecimento de uma vacina, mesmo que em curto prazo, pode fazer com que o responsável pela criança não tenha tempo de voltar ao serviço no momento oportuno da vacinação. Esta criança poderá ser vacinada posteriormente, com atraso, mas, dependendo de sua idade, esta dose não contará para os cálculos da cobertura, o que pode comprometer todo o monitoramento das CV no país.

Ressalta-se que a origem desse problema não está relacionada ao contingenciamento de recursos para a aquisição de vacinas, uma vez que o orçamento do PNI integra uma rubrica do orçamento do Ministério da Saúde que tem execução obrigatória. Em

22 anos, o gasto do programa com a compra de imunobiológicos (vacinas, soros e imunoglobulinas) cresceu 44 vezes: de R\$ 94,5 milhões em 1995 para R\$ 4,7 bilhões em 2018 – valor 30% superior ao de 2015 (**Gráfico 3**). No período, aumentou o número de doses adquiridas para atender os diversos calendários e os Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIEs), passando de 160 milhões para 300 milhões, além da ampliação e diversidade dos imunobiológicos adquiridos.

No entanto, apesar da garantia orçamentária e da estruturação do processo de aquisição, tem havido constante desabastecimento de diversos insumos ofertados pelo PNI. São identificados três problemas para que essa situação esteja perdurando nos últimos anos: processo produtivo complexo; aumento da demanda nacio-

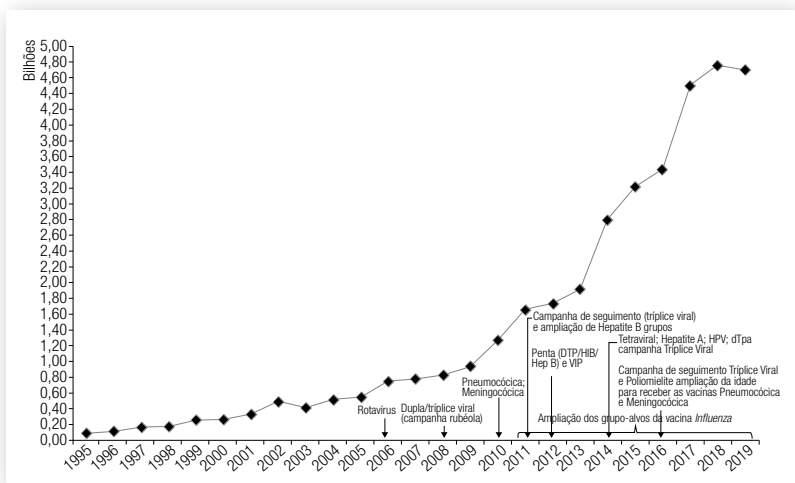


Gráfico 3. Evolução dos recursos financeiros investidos no PNI e referencial cronológico da introdução de novas vacinas no Calendário Nacional de Vacinação. Brasil, 1995 a 2019 (dados preliminares).

Fonte: CGPNI/DEVIT/SVS, atualizada em 4 de maio de 2017.

*2018 e 2019 sujeito a alterações. Perspectiva de investimento, considerando que ainda não finalizou a compra de imunobiológicos pelos fornecedores.

nal e internacional; e problemas operacionais que os laboratórios públicos vêm enfrentando, em especial, para adequar seu parque fabril visando a atender as exigências de boas práticas de fabricação feitas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). É neste contexto que se estabelece a falta de insumos ofertados no PNI e, não, em decorrência de contingenciamento de recursos para aquisição dos produtos.

Ao mesmo tempo se faz necessária uma revisão da logística de distribuição e abastecimento das salas de vacina, uma vez que, com a grande expansão territorial do país e ampliação das salas de vacinas nos últimos anos, cria-se uma enorme complexidade para manter estes serviços abastecidos durante todo o ano. Para ter processos de monitoramento dos estoques existentes, nas três esferas de governo, seria fundamental a utilização de sistemas de logística informatizados, que garantissem seu adequado acompanhamento de ponta-a-ponta, desde a saída da central nacional de distribuição do Ministério da Saúde até a sua chegada às salas de vacinação, sua utilização ou descarte, em decorrência das perdas técnicas e físicas. A perda técnica é considerada uma perda justificável, pois ocorre devido à abertura de um frasco multidoses em que ocorre o vencimento do prazo de uso da vacina após o frasco aberto, por não haver pessoas suficientes para serem vacinadas. As perdas físicas são consideradas as quebras de frasco, os erros de manipulação, os problemas com a rede de frio, os prazos de validade vencidos e até acidentes ocorridos no transporte dos imunobiológicos.

Os imunobiológicos são produtos termolábeis, ou seja, podem se alterar ou se transformar quando expostos a variações da temperatura, razão pela qual é indispensável mantê-los em condições capazes de preservar as características de produção até o

momento da aplicação na população-alvo, de modo a garantir a proteção preconizada.

Para tanto, é fundamental uma rede de frio estruturada, do laboratório produtor à sala de vacinação, com responsabilidades definidas desde planejamento, recebimento e armazenamento até distribuição e transporte dos imunobiológicos. O PNI é responsável pela aquisição destes produtos tanto no mercado nacional como no internacional. O recebimento ocorre de forma centralizada na Central Nacional do Ministério da Saúde, que se responsabiliza pela distribuição às unidades federadas, onde são armazenados em Centrais Estaduais, para redistribuição a Centrais Regionais e/ou Municipais e, daí, para a rede de serviços/salas de vacinação.

Neste sentido, a reestruturação da Rede de Frio é uma ação prioritária do MS, dado o aumento exponencial da oferta dos imunobiológicos pelo SUS, que representou aproximadamente cinco bilhões de reais na Lei de Orçamentária Anual de 2018 (ação 20YE).

Assim, em 2011, com objetivo de assegurar o adequado funcionamento da Rede, em função das atualizações tecnológicas historicamente registradas, a CGPNI realizou o primeiro levantamento para o diagnóstico nacional da Rede, incluindo centrais estaduais, as municipais de capital e 307 regionais, organizadas nas 27 unidades federadas (UFs). O diagnóstico apontou deficiências estruturais e informacionais que orientaram o desenvolvimento do Projeto para Fomento e Aprimoramento da Rede de Frio, incluindo estratégias de investimento para qualificação da Rede, ampliação da capacidade e inclusão de novas vacinas em curto prazo de tempo.

No período de 2012 a 2016, houve investimento da ordem de 122 milhões de reais, conforme Portaria Ministerial nº 2.992

de 26/12/2012, Portaria Ministerial nº 3.301 de 26/12/2013, Portaria Ministerial nº 2.627 de 27/11/2014, Portaria Ministerial nº 2.751 de 05/12/2014 e Portaria Ministerial nº 2.415 de 11/11/2016. Os investimentos incluíram a aquisição de material permanente, unidade móvel e obras de construção e ampliação.

Com o objetivo de realizar o acompanhamento sistemático da implementação das estruturas, o PNI realizou paralelamente aos investimentos o monitoramento da execução dos recursos repassados. Inicialmente, por meio de declaração física, e a partir de 2015 via *web*, no FormSUS (ferramenta do DATASUS para a criação de formulários *web* para coleta de dados), corroborando exigências definidas pela Instrução Normativa nº 3, de 9 de junho de 2017, do Ministério da Transparência e Controladoria Geral da União, que trata, dentre outros, da responsabilidade da primeira linha de defesa, dos gestores, no acompanhamento, avaliação e mitigação de riscos associados à implementação das políticas públicas.

Considerada a função desta ferramenta no controle e orientação da estratégia de implementação das estruturas da rede nacional, em junho de 2018, com base nos dados coletados por esta ferramenta, foi constatada baixa execução dos recursos anuais repassados: recurso 2012, execução de 69%; recurso 2013, 52% executado; recurso 2014, 52% executado da Portaria nº 2.627; e 47% da Portaria nº 2.751; e recurso 2016, executado 24%. Nesse monitoramento, verificou-se que Ceará, Rio Grande do Norte, Rio Grande do Sul e Roraima apresentavam média de execução dos recursos totais destinados aos investimentos nos estados inferior a 50% e, adicionalmente, as centrais destas UFs, elegíveis desde 2012 à estruturação de sistema gerador de energia elétrica de emergência, apresentavam elevados riscos de perdas dos

imunobiológicos, em decorrência de eventos de falhas/falta de suprimento de energia elétrica por parte da concessionárias local. Respectivamente, 88%, 86%, 83% e 100% das centrais elegíveis destes estados declararam ausência ou precariedade (desempenho inadequado das funções) do sistema gerador. Dadas as fragilidades identificadas, a partir do segundo semestre de 2018, foram implantadas supervisões técnicas *in loco*, por amostragem nas 27 capitais das UFs, tendo sido constatadas, com maior frequência, dificuldades de investimento relacionadas, geralmente, à execução dos processos licitatórios e de gestão das esferas.

É importante ressaltar que a falta de condições adequadas de armazenamento da rede de frio pode ter consequências graves, como a perda da potência da vacina, diminuindo ou anulando sua eficácia, o que poderá comprometer a imunidade da população e fazer com que doenças erradicadas, eliminadas ou com baixa incidência voltem a recrudescer no país – podendo também impactar no abastecimento das vacinas, uma vez que aquele produto que for submetido a uma condição inadequada de armazenamento deverá ser desprezado e consequentemente os estoques previstos para atender à demanda poderão ser afetados.

O início da informatização dos dados de vacinação ocorreu em 1994, com o desenvolvimento e implantação do Sistema de Informação de Apuração de Imunobiológicos – SI-API. A partir da década de 2000, novos subsistemas foram incorporados ao Programa para atender às diversas ações executadas pelo PNI. Com relação aos aspectos de distribuição e logística foram desenvolvidos dois subsistemas: Sistema de Informação de Estoque e Distribuição de Imunobiológicos (SI-EDI), que controlava estoque, distribuição de imunobiológicos, e Sistema de Informação de Apuração dos Imunobiológicos Utilizados

(SI-AIU), para controle da utilização e perdas de imunobiológicos. No entanto, a adesão à utilização desses módulos por parte dos municípios foi muito baixa, o que não permitiu o adequado monitoramento dos insumos distribuídos no país.

Posteriormente, na década de 2000, o Centro Nacional de Epidemiologia (CENEPI), que depois se tornou a Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) do Ministério da Saúde, criou o Sistema de Informação dos Insumos Estratégicos (SIES), com a finalidade de controlar a movimentação de insumos adquiridos e que passou a ser adotado pelo PNI para acompanhar a distribuição dos imunobiológicos ofertados na rede pública. Apesar de esse sistema ter sido desenvolvido para uso até o nível municipal, sua utilização ficou restrita ao nível nacional e estadual, o que também não permitiu o controle da utilização e dos estoques no nível local.

O módulo movimento de imunobiológicos, constante do Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações (SI-PNI), criado na década 2010 para substituir o SI-AIU, também não tem sido utilizado adequadamente nas salas de vacina, mesmo naqueles serviços que já estão utilizando o SI-PNI para acompanhamento da situação vacinal dos indivíduos.

Portanto, no momento atual, o PNI só pode fazer a avaliação dos estoques existentes até o nível estadual. No entanto, é possível fazer uma estimativa do uso das vacinas a partir da solicitação que é feita do nível estadual para o nível nacional, o número de doses distribuídas até o nível estadual e o número de doses aplicadas anualmente.

No período entre 2016 e 2017, a vacina BCG foi a única que atingiu a meta de CV preconizada pelo PNI nesse período. Paradoxalmente, foi a vacina que teve a maior flutuação no fornecimento durante esse período. Conforme pode ser observado

no **Gráfico 4**, mesmo em meses de completo desabastecimento não houve impacto nas doses aplicadas, o que parece demonstrar a existência de estoques locais que garantiram a vacinação das crianças, apesar do fornecimento parcial ou do não fornecimento da vacina do nível nacional para o estadual. Ainda pode-se observar que, na medida em que o Ministério comunicava a necessidade de otimização de seu uso, a partir das notas técnicas enviadas mensalmente sobre a situação do fornecimento dos insumos, as Secretarias Estaduais aumentavam sua solicitação.

Tendo em vista as diferentes apresentações (monodose, multidoses), tempo de utilização do frasco aberto (variando de 6 horas para a vacina BCG, tríplice viral e febre amarela até 28 dias, como a vacina poliomielite inativada), torna-se mais complexa a logística de distribuição das vacinas, pois faz-se necessário que estas condições sejam previstas. Uma localidade com baixo número de nascimentos pode necessitar receber mais frascos, pois haverá maior número de perdas do que uma que tem elevado registro de nascimento – uma vez que essa perda pode ser menor, demonstrando assim a necessidade de aperfeiçoamento da metodologia de definição da demanda mensal, bem como do sistema de controle de estoques existente entre as três esferas de governo, visando a melhorar a gestão dos produtos ofertados e possivelmente garantir uma adequada distribuição, conforme a demanda e os estoques locais existentes.

Nesse sentido, o PNI criou um grupo de trabalho que tem como objetivo avaliar a metodologia de distribuição dos insumos ofertados pelo PNI e definir parâmetros de perdas técnicas aceitáveis de acordo com o perfil demográfico de cada município.

Outra questão que merece destaque é a crescente participação da mulher no mercado de trabalho e o notável aumento de sua

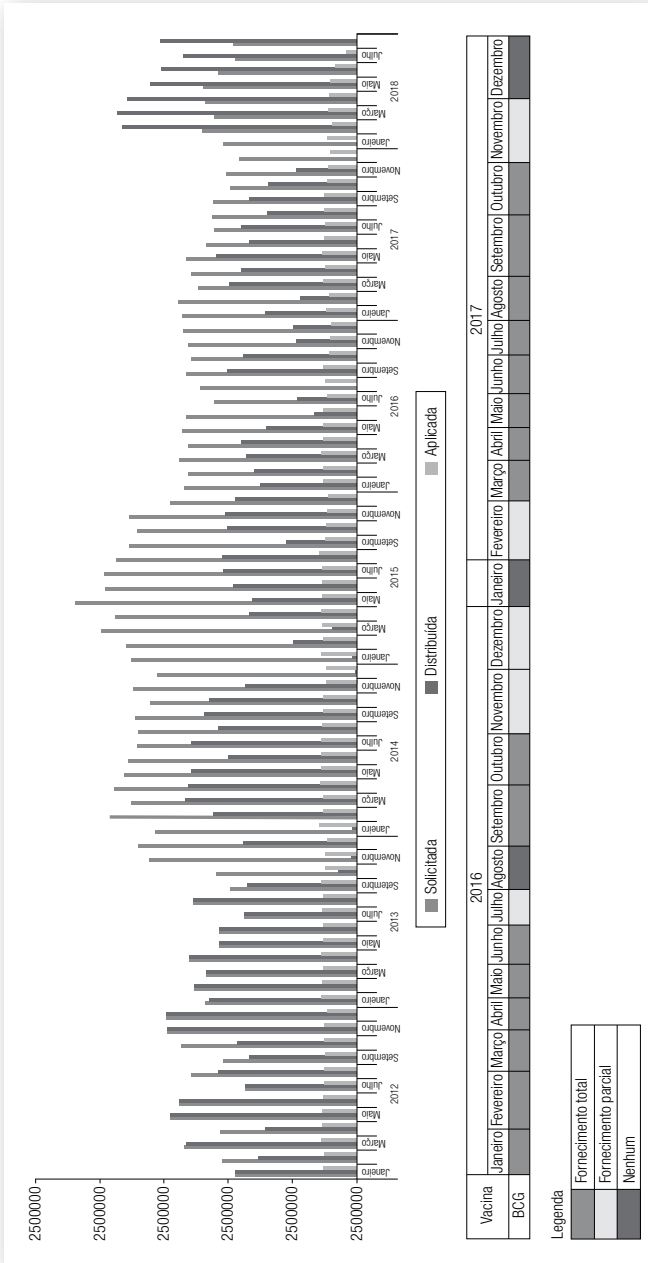


Gráfico 4. Doses solicitadas, distribuídas e aplicadas da vacina BCG por mês e ano. Brasil

Fonte: Programa Nacional de Imunizações.

importância na economia, sendo também progressiva a responsabilidade feminina no sustento da família com destaque profissional em diversos setores. Durante muito tempo, suas funções se limitavam a cuidar da casa, do marido e dos filhos, sendo que o homem é quem deveria atuar como provedor do lar. Dados do censo demográfico do IBGE mostram que, em 1950, apenas 13,6% das mulheres eram economicamente ativas, e o índice dos homens chegava a 80%. Em 2010, os resultados mostram uma realidade muito diferente: a participação feminina mais que triplicou, passando para 49,9%, enquanto para os homens, por outro lado, essa taxa caiu para 67,1%.

Com a mudança do papel feminino na organização das famílias, a falta de tempo para levar os filhos aos postos de vacinação passa a ser um problema para garantir que os cartões de vacinação das crianças estejam atualizados. Neste novo contexto contemporâneo, repensar o funcionamento das unidades básicas de saúde é fundamental para garantir a manutenção de elevadas CV, destacando-se os horários de funcionamento das unidades de saúde, que devem ser mais flexíveis.

A população está sendo vacinada, mas não está sendo registrada adequadamente

A informação é a principal ferramenta para a tomada de decisão em todos os campos do conhecimento da atividade humana, tornando-se o fator principal no desencadeamento do processo informação→decisão→ação na área da saúde, especialmente na vigilância em saúde. A abrangência e a qualidade dos sistemas de informação do Ministério da Saúde têm melhorado a cada ano, permitindo análises de extrema utilidade para planejamento, organização e avaliação de serviços e programas,

por profissionais que constroem o SUS nos diferentes municípios do país.

Contudo, é preciso que a qualidade da informação seja avaliada rotineiramente no sentido de garantir o máximo acerto na tomada de decisão pelos gestores. A qualidade dos sistemas de informação é definida por alguns atributos como completude, oportunidade, utilidade, sensibilidade, especificidade, simplicidade, flexibilidade, aceitabilidade e representatividade. A apropriação plena das informações em saúde, pelos gestores e pela sociedade em geral deve considerar os pontos fortes e suas limitações, os quais resultam de avaliações regulares e sistemáticas dos dados disponibilizados pelos sistemas de informação, essenciais para análise da situação sanitária e para programação das ações de saúde.

O Sistema de Informação do PNI tem sido uma relevante ferramenta para subsidiar o direcionamento das ações de vacinação nos país. A partir dos dados coletados nas unidades básicas de saúde, pode-se estimar as coberturas vacinais, a homogeneidade entre as vacinas, a homogeneidade entre os municípios e as taxas de abandono do esquema primário de vacinação.

Além dos dois subsistemas criados em 1994, SI-EDI e SI-AIU, ainda foram incorporados mais quatro subsistemas para a coleta de dados das ações do PNI: o Sistema de Informação de Avaliação do Programa de Imunização (SI-API), que registra a quantidade doses de imunobiológicos aplicados e população vacinada, inclusive das campanhas de vacinação; o Sistema de Informação de Eventos Adversos Pós-Vacinais (SI-EAPV), que avalia os eventos adversos ocorridos após aplicação das vacinas; o Sistema de Informação do Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais (SI-CRIE), que registrava os imunobiológicos indicados em con-

dições clínicas especiais; e o Sistema de Informação do Programa de Avaliação de Instrumento de Supervisão (SI-PAIS), que gerava relatórios para supervisões.

Em 1998, iniciou-se registro eletrônico das doses de vacinas aplicadas nas campanhas de vacinação a partir da campanha contra poliomielite e já em 2008, por ocasião da campanha para a eliminação da rubéola no Brasil, foi introduzido o Vacinômetro – instrumento gráfico em formato de seringa de aplicação de vacina que permite aos trabalhadores de saúde e público em geral monitorar o desempenho da campanha, medido pela elevação na graduação da seringa na medida em que são adicionadas no sistema de informação as doses aplicadas durante a campanha, possibilitando avaliar as coberturas vacinais nas campanhas de vacinação nas distintas esferas da gestão do SUS.

Devido à grande massa de dados gerados pelas atividades do PNI em suas complexas atividades, os subsistemas iniciais apresentaram limitações, especialmente no que se refere à transferência, ao armazenamento, à segurança e à integridade dos dados, implicando grande custo financeiro para manter a atualização das versões nos 5.570 municípios brasileiros.

Outra grande limitação, principalmente do SI-API, era o registro de doses de vacinas agregadas por município, o que impedia a identificação do indivíduo vacinado e seu local de residência, impossibilitando a análise da verdadeira situação vacinal no município. De todos os subsistemas mencionados, o que alcançou maior êxito foi o SI-API, cujo legado das doses aplicadas de diversos imunobiológicos permaneceu desde 1994 com boa representatividade para todas as vacinas, em especial a vacina BCG, porta de entrada do indivíduo no Programa de Vacinação, uma vez que esta é a primeira vacina recomendada no calendário vacinal, logo

ao nascer. Em 2013, o SI-API teve nova versão, desta vez *online*, operando exclusivamente via Internet, permitindo melhorar a capilaridade junto aos municípios, reduzindo os custos com manutenção em relação à atualização de novas versões e mantendo, no entanto, as limitações dos registros de doses de vacinas agregadas. Todas essas dificuldades exigiram do PNI a necessidade de desenvolver novo sistema de informação, integrando todos os subsistemas iniciais em uma plataforma mais moderna e robusta.

No sentido de reduzir as insuficiências dos subsistemas de informação, o PNI acionou o DATASUS para desenvolvimento do novo sistema de informação do Programa Nacional de Imunizações, o SI-PNI, agora com entrada de dados individuais, identificando também o local de residência do vacinado e permitindo, ainda, o acompanhamento da situação vacinal do cidadão e o aprazamento das vacinas previstas no calendário nacional de vacinação. Nem todos os subsistemas anteriores migraram para o SI-PNI, o qual passou a integrar uma única base de dados (**Figura 5**) com os seguintes módulos: (i) registros individualizados do vacinado, em substituição ao SI-API; (ii) eventos adversos pós-vacinação, em substituição ao SI-EAPV; (iii) movimento de imunobiológico, em substituição ao SI-EDI e ao SI-AIU; e (iv) relatórios. O SI-PNI substituiu o SI-CRIE nos centros de referências de imunobiológicos especiais, e o SI-PAIS não foi incorporado, sendo desativado no âmbito nacional.

A implantação do SI-PNI iniciou em 2010, porém, com pouca adesão das salas de vacinas nos municípios, principalmente pela falta de equipamentos de informática para digitação. Em 18 de outubro de 2012, o Ministério da Saúde emitiu a Portaria nº 2.363, repassando recursos financeiros para aquisição de computadores para as 33.837 salas de vacinas que estavam com cadastro ativo no sistema de informação naquele ano. Outro incentivo para utiliza-

ção do SI-PNI foi a inclusão do indicador proporção de salas de vacina alimentando mensalmente o SI-PNI, no rol dos 14 indicadores do Programa de Qualificação das Ações de Vigilância em Saúde (PQAVS), instituído pela Portaria do MS nº 1.708, de 16 de agosto de 2013, com previsão de repasse extra de até 20% do valor anual do Piso Fixo de Vigilância em Saúde (PFVS), para os municípios que alcançarem as metas pactuadas no Programa.

Mesmo com o incentivo financeiro para implantação do sistema de informação e o suporte para capacitação disponibilizado pelo MS, não houve adesão maciça à utilização do SI-PNI. O processo iniciou paulatinamente e até os dias atuais ainda não foi concluído, devido à resistência de vários municípios em registrar

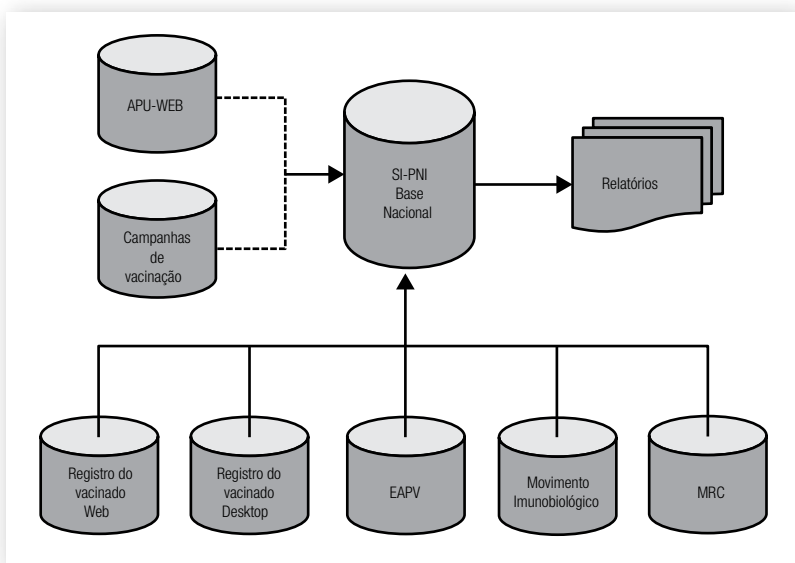


Figura 1. Sistema de informação do Programa Nacional de Imunizações (SI-PNI), com registros do vacinado e de eventos adversos pós-vacinação (EAPV) individualizados, a partir de 2010, e respectivos módulos.

os dados de vacinação de forma individualizada, considerando que no APIWEB o registro de dados agregados é mais rápido, porém menos qualificado. Esta resistência também foi em decorrência da falta de recursos humanos para garantir a alimentação do SI-PNI de forma mais oportuna, uma vez que a coleta de dados é mais completa e, portanto, exige mais tempo e qualificação do profissional que atua nas salas de vacina.

O registro das salas de vacina utilizando o SI-PNI está disponível desde 2012. De acordo com os dados disponíveis, observou-se que das 33.837 salas de vacina cadastradas no Sistema de Informação SI-API em junho de 2012 e que compõem a referida Portaria nº 2.363, o máximo informando naquele ano por meio do SI-PNI foi 9.065 salas (26,8%). Decorridos seis anos, e tomando por base as salas ativas a partir do ano de 2013 (cadastradas 36.482 salas ativas), 29.441 (80,7%) aderiram ao uso do sistema. Verificou-se que o processo de adesão das salas de vacina ao SI-PNI foi mais intenso até 2015, quando ao redor de 40% das salas ativas utilizaram o SI-PNI para transmitir dados de vacinação, chegando em 2015 a 65,9% (21.046) – aumento de quase 26% pontos percentuais. Depois, o ritmo de adesão reduziu, mas apresentou sempre variação positiva em relação ao ano anterior (**Gráfico 5**).

Apesar dos avanços conquistados na qualificação dos dados de imunização no país, a partir da utilização do sistema SI-PNI estão sendo identificados importantes problemas que podem estar afetando a qualidade dos dados registrados e conseqüentemente a avaliação das ações de vacinação do país.

As principais queixas em relação ao SI-PNI têm sido decorrentes da não transmissão para a base de dados nacional dos dados registrados no nível local, bem como a demora no processamento

pelo DATASUS dos dados transmitidos, devido à incompatibilidade de versão do SI-PNI com sistemas próprios utilizados pelos municípios.

Também, em virtude da maior complexidade para se efetuar os registros de vacinação no SI-PNI, tem-se verificado alimentação irregular, inadequada e inoportuna, ou seja, o registro das doses aplicadas não é feito ou é realizado com atraso – além dos constantes erros de digitação que são identificados na base de dados e que comprometem a qualidade da informação. Estes problemas podem ocasionar diferença entre os dados locais e os números consolidados em nível nacional.

Resumindo, as vacinas compradas pelo Ministério e enviadas aos estados podem não ter chegado em quantidade suficiente para atender à demanda dos municípios. Podem ter chegado, mas, por questões de logística ou por ocorrência de perdas, os estoques municipais acabam sendo insuficientes. Também é pos-

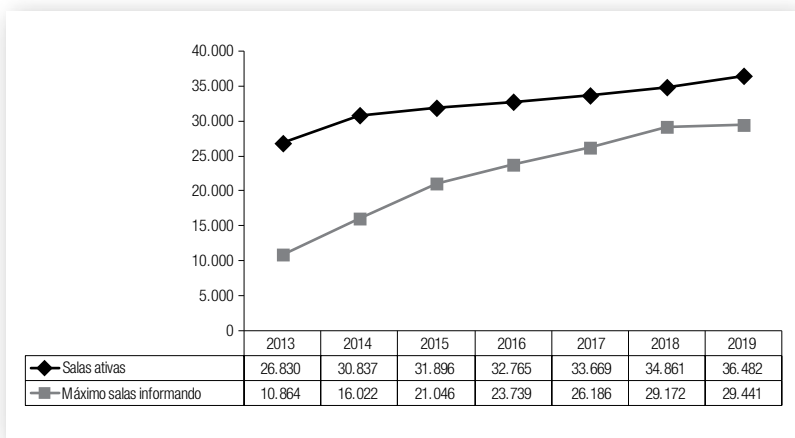


Gráfico 5. Salas de vacinas ativas e salas de vacinas utilizando o Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações (SI-PNI), Brasil, 2013 a 2019.

sível que tenham chegado, os municípios tenham vacinado sua população, mas não tenham registrado ou, ainda, tenham feito tudo corretamente, mas não tenham conseguido enviar os dados para o Ministério da Saúde. Ainda, as vacinas podem ter chegado, serem suficientes, mas os pais não terem levado seus filhos para serem vacinados.

Portanto, entender os fatores que podem estar interferindo na diminuição da taxa de vacinação da população, em especial das crianças, é fundamental para que se encontre soluções para se reverter esta queda e que o Brasil volte a ter os resultados positivos conseguidos nas últimas décadas e que foram decisivos para o controle, a eliminação e a erradicação das doenças imunopreveníveis no país. O importante, no momento, é que haja uma mobilização nacional para resgatar coberturas elevadas e homogêneas.

Desafios

As mudanças que ocorreram em nossa sociedade nos últimos anos impõem a reversão do cenário de diminuição das coberturas vacinais. A vacinação, além de ser uma das ações mais eficazes de promoção e prevenção em saúde, possui um enorme impacto econômico, com redução significativa do número de internações, tratamentos, sequelas e mortes associadas às doenças imunopreveníveis. Desta forma, várias ações estão sendo desenvolvidas e espera-se que, em curto prazo de tempo, possamos atingir as coberturas vacinais de 95% para todas as vacinas do Calendário Nacional de Vacinação.

A vacinação tornou-se uma prioridade para o Governo Brasileiro. Nesse contexto, foi criado pelo Ministério da Saúde o *Movimento Vacina Brasil*, que tem o objetivo resgatar a importância da vacinação, em especial das crianças, por meio de políticas públicas

inovadoras, demonstrando que esta ação é uma das mais importantes formas de promoção da saúde e de prevenção de doenças de que dispomos, e sua não utilização pode representar risco para a população e retrocesso inadmissível na saúde pública do Brasil, podendo elevar o número de mortes por essas doenças em todo país. Estão sendo envolvidos, além das secretarias estaduais e municipais de saúde, os profissionais de saúde, as sociedades científicas, empresas, organizações como OPAS e Unicef, bem como a sociedade civil, com participação intensa do Rotary Club. Mas é preciso que esta mobilização seja realizada durante todo o ano, de forma massiva, garantindo a adesão tanto dos profissionais de saúde como da população para as ações de vacinação de forma rotineira.

Atualmente, o PNI tem investido na realização de capacitações *online*, visando a aumentar a capilaridade dessa rede. Nos últimos quatro anos, foram realizados diversos cursos nessa plataforma, com diferentes temáticas e abordagens, tendo como objetivo qualificar os conhecimentos e habilidades dos profissionais de saúde que atuam nas salas de vacinação dos serviços de saúde, a saber:

- Curso de Multiplicadores do treinamento de pessoal de sala de vacinação (TSV), realizado em parceria com Instituto de Saúde Coletiva – Universidade Federal da Bahia.
- Curso de aperfeiçoamento de instrutores/multiplicadores do treinamento de pessoal da sala de vacinação (2ª turma), realizado em parceria com Instituto de Saúde Coletiva – Universidade Federal da Bahia.
- Curso EAD HPV em parceria Programa de Valorização do Profissional da Atenção Básica – PROVAB, programa realizado em parceria entre o Ministério da Saúde e a Universidade Aberta do SUS (UNASUS).

- Curso de Rede de Frio em parceria Universidade Federal de Goiás – UFG.
- Curso de Sistema de informação do PNI em parceria Universidade Federal de Goiás – UFG.
- Curso de Sala de Vacinação em parceria com a Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm).

No entanto, ainda é necessário ampliar a formação dos profissionais de saúde que atuam nas salas de vacinação, e esta também deve ser uma prioridade não apenas do Ministério da Saúde, mas dos estados e municípios, pois são estas instâncias que têm a competência de manter sua rede preparada para atender a sua população. Os treinamentos *online* são uma importante ferramenta, mas não substituem o treinamento presencial, que deve ser garantido pelos gestores das salas de vacina. Estudos apontam que a recomendação do profissional de saúde é fator determinante para a aceitação da vacina e o papel do médico foi identificado como um dos principais facilitadores para adesão à vacinação, em especial quando há resistência da população, a exemplo da vacina HPV. Portanto, ter profissionais qualificados que saibam recomendar as vacinas e tirar as dúvidas da população é uma importante estratégia para elevar as coberturas vacinais.

Buscando o fortalecimento da atenção primária e ampliação da cobertura vacinal, o Ministério da Saúde criou o *Programa Saúde na Hora*, que prevê a extensão de horário de atendimento das Unidades Básicas de Saúde (UBS) dos municípios que fizerem adesão ao programa, com o intuito de facilitar o acesso da população aos serviços de saúde na Atenção Básica. O programa prevê que as unidades que aderirem à proposta ampliem seus

horários de atendimento para funcionamento entre 60h e 75h semanais (Portaria GM/MS nº 930, de 15 de maio de 2019).

Os registros sistemáticos dos dados de vacinação evoluíram desde os primeiros anuários estatísticos e planilhas eletrônicas, passando pelos sistemas fragmentados com registro *offline* de dados agregados por municípios no API-DOS, com pequena evolução dos registros *online* desses dados no módulo APIWEB, até chegar ao registro nominal do vacinado de forma individualizada no SI-PNI, com disponibilização de ampla série histórica de dados de vacinação. Pode ser considerado um grande avanço do sistema de informação, uma vez que possibilitou subsídios para o alcance das diversas melhorias coletivas citadas.

Contudo, devido ao incremento de grande quantidade de imunobiológicos e ao alto valor financeiro empregado na aquisição desses insumos com necessidade de prestação de conta do uso junto aos órgãos de controle interno e externo, além da necessidade de análises epidemiológicas mais detalhadas das grandes populações-alvo de cada imunobiológico, verificou-se que, apesar dos avanços, o sistema de informação já não atende plenamente às necessidades do PNI, por apresentar inúmeras limitações que dificultam a oportunidade e a qualidade da informação para subsidiar a tomada de decisão dos gestores do Sistema Único de Saúde (SUS).

Neste sentido, o Ministério da Saúde está desenvolvendo um novo sistema: o SI-PNI deverá contar com um repositório único de dados de vacinação que será alimentado por diversas aplicações originadas no próprio SUS ou por terceiros. Dentre essas aplicações estão aquelas que registram os dados nominais do vacinado com as respectivas doses do esquema vacinal por meio do SI-PNI *web*, do e-SUS AB, do SIASI, de sistemas próprios

utilizados pelas SMS ou sistemas de terceiros como as salas de vacinas da iniciativa privada que atuam conforme a regulamentação da Anvisa.

A utilização dos telefones celulares também é importante para auxiliar no registro de vacinação. Uma opção que será implantada, de acordo com o projeto de reformulação do SI-PNI, é o *quick response code* (QR Code), um código de barras bi-dimensional que pode ser facilmente escaneado por meio da maioria dos telefones celulares equipados com câmera. Esse código pode ser convertido em um texto (interativo), um endereço (URL), um número de telefone, uma localização georreferenciada ou um *email*.

No entanto, nesta nova reformulação, foi definido que o módulo de movimento de imunobiológicos deverá ser retirado do SI-PNI e deverá ser incorporado em outro sistema de controle de insumos estratégicos. Como ainda não há definição de qual sistema incorporará estas informações, ainda não será possível monitorar a cadeia completa, ponta-a-ponta, de distribuição e utilização dos imunobiológicos desde a aquisição pelo MS até a distribuição para as SES, SMS e salas de vacinação. Portanto, o controle total do estoque de imunobiológicos existente no país, bem como sua utilização, para permitir maior racionalidade e planejamento para aquisição e abastecimento desses produtos, ainda são agenda inconclusa.

Os resultados encontrados pelo grupo de trabalho que está analisando as perdas devem ser avaliados e poderão apoiar o desenvolvimento do novo sistema de logística que será desenvolvido pelo Ministério. Ao mesmo tempo, é fundamental que os gestores estaduais e municipais atuem de forma mais efetiva na ampliação e qualificação da sua respectiva rede de frio, visando a

garantir a qualidade dos produtos ofertados pelo PNI, bem como diminuir as ocorrências das perdas físicas.

Para combater as *fake news* sobre saúde, o Ministério da Saúde, de forma inovadora, está disponibilizando um número de WhatsApp (61) 9 9289-4640 para envio de mensagens da população. Vale destacar que o canal não será um serviço de atendimento ao cliente (SAC) ou para sanar dúvidas dos usuários, mas um espaço exclusivo para o usuário receber informações virais, que serão apuradas pelas áreas técnicas e respondidas oficialmente se são verdade ou mentira. Qualquer cidadão poderá enviar gratuitamente mensagens com imagens ou textos que tenha recebido nas redes sociais para confirmar se a informação procede, antes de continuar compartilhando. Também é fundamental ampliar as ações de comunicação, buscando estratégias que facilitem o esclarecimento das vacinas disponíveis no Calendário Nacional de Vacinação, contra quais doenças elas protegem, o risco da não vacinação e a importância de se manter elevadas coberturas vacinais, para que a população possa desenvolver senso crítico e convencimento sobre sua importância, além de estarem mais aptos para identificar as *fake news* e contestá-las, principalmente evitando a disseminação dessas informações falsas.

Por outro lado, entender como tem se dado a atuação dos grupos antivacinas, especialmente na Europa e nos Estados Unidos (que tem sido uma das principais razões para a queda nas coberturas nesses países), é fundamental para se evitar que esses grupos consigam se estabelecer no Brasil. A atuação desses grupos tem representado não apenas um risco individual para quem não está se vacinando, mas também coletivo, pois tem contribuído para a disseminação de doenças em nível global.

Para o enfrentamento desta recusa em vacinar, não se observa uma ação única e homogênea entre os países para resgatar a vacinação de indivíduos com seus esquemas vacinais incompletos ou inexistentes. No entanto, parece haver um esforço de muitas localidades em aprovar leis que tornam obrigatória a imunização com vacinas que constam nos calendários de vacinação definidos pelos respectivos Ministério da Saúde.

Itália e Alemanha recentemente definiram legislação tornando obrigatória a vacinação como condição para a matrícula escolar, sendo que os pais poderão receber pesadas multas se seus filhos forem enviados à escola sem estarem adequadamente vacinados, enquanto a Austrália instituiu incentivos financeiros para os pais e médicos de família com o objetivo de elevar as taxas de vacinação. Nos Estados Unidos, a legislação sobre o tema é definida pelos estados. A maioria exige a vacinação obrigatória contra sarampo, rubéola, poliomielite e difteria para alunos do Ensino Médio e hepatite B para o nível superior. Até pouco tempo atrás, a maioria dos estados aceitava a recusa em vacinar-se por motivos religiosos ou filosóficos, no entanto, em virtude dos surtos que estão acontecendo – em especial, por sarampo –, esta visão parece que está começando a se alterar.

No Brasil, a vacinação é considerada obrigatória desde a promulgação do Decreto nº 78.231 de agosto de 1976, posteriormente reiterado no Estatuto da Criança e do Adolescente. No entanto, o país sempre adotou a postura de convencimento e, não, de punição para garantir a vacinação da sua população. Apenas em relação ao Bolsa Família é adotada a condicionalidade de se receber o benefício somente se as crianças e os adolescentes até 14 anos estiverem devidamente vacinados.

Diante das quedas nas coberturas vacinais em estados, como Acre, Distrito Federal, Espírito Santo, Mato Grosso, Paraná e Pernambuco, leis estaduais, definindo a condicionalidade de só poder frequentar as escolas se as crianças estiverem devidamente vacinadas foram aplicadas.

A estratégia do Ministério da Saúde de fazer a vacinação nas escolas na implantação da vacina HPV, em 2014, demonstrou que, mais do que a obrigatoriedade, a articulação das três esferas de gestão (Município, Estado e União), tanto no âmbito da saúde como da educação, foi fundamental para a reconhecida resposta positiva da população brasileira aos chamamentos que envolvem a promoção da saúde, sendo decisivos para o alcance da meta. Em curto prazo de tempo, no primeiro ano de implantação desta vacina foram atingidas coberturas elevadas, acima de 80% para a primeira dose, nas meninas de 11 a 13 anos.

Portanto, é necessário amplo debate da sociedade brasileira sobre qual caminho escolherá seguir para garantir elevadas coberturas vacinais e assim manter o país livre de doenças como sarampo, poliomielite e difteria e evitar o retorno e a propagação de doenças, algumas até eliminadas ou erradicadas no nosso país, além de diminuir a morbimortalidade de tantas outras que poderão ser evitadas, desde que os calendários de vacinação da criança, adolescente, adulto e idoso estejam devidamente em dia para que as conquistas do passado não sejam perdidas no futuro.

Referências

- Atkinson WL, Pickering LK, Schwartz B, Weniger BG, Iskander JK, Watson JC. Recomendações gerais sobre imunização. Recomendações do Comitê Consultivo em Práticas de Imunizações (ACIP) e da Academia Americana de Médicos de Família (AAFP). MMWR Recomendação Rep. 2002;51 (RR-2):1-35.
- Brasil. Ministério da Saúde. Nota Informativa nº 143/CGPNI/DEVIT/SVS/MS, 2018. Brasília; 2018.
- King GE, Hadler SC. Administração simultânea de vacinas infantis: uma importante política de saúde pública que é segura e eficaz. *Pediatr Infect Dis J.*1994;13(5):394-407.
- National Vaccine Advisory Committee. Standards for child and adolescent immunization practices. *Pediatrics.*2003;112(4):958-963.
- Ribeiro A. Participação feminina no mercado de trabalho. Disponível em: <https://mundoeducacao.bol.uol.com.br/geografia/participacao-feminina-no-mercado-trabalho.htm>. Acesso em: out. 2019.

9

Vacinação compulsória?

Guido Carlos Levi

Toda vez que escrevo sobre a importância das vacinas ou participo de algum debate sobre o assunto, começo por lembrar alguns dados incontestáveis e de fácil acesso, provindos de fontes científicas de indiscutível credibilidade. Por exemplo, no fim do século 20, o Centers for Disease Control and Prevention (CDC), dos Estados Unidos da América (EUA), publicou uma lista das 10 maiores conquistas de saúde pública naquele século no país. Em primeiro lugar estavam as imunizações. Estima-se que estas, isoladamente, sejam responsáveis nos últimos dois séculos pelo aumento de cerca de 30 anos da expectativa de vida (no Brasil isso ocorreu basicamente nas últimas cinco décadas). Calcula-se que as vacinas salvem cerca de 5-10 vidas/minuto.

E, no entanto, nos últimos anos tivemos uma nítida queda nos índices de imunizações em muitas regiões do mundo, inclusive no Brasil, que, em

consequência, viu o reaparecimento de doenças anos após nosso País ter sido considerado livre de casos autóctones dessa patologia.

Qual a explicação para essa ocorrência tão negativa? Muitas causas foram apontadas como “culpadas”: falta de disponibilidade de algumas vacinas; dificuldade de acesso aos centros de imunização; guerras e embates políticos e religiosos; esquecimento da potencial gravidade de doenças preveníveis pelas imunizações, justamente devido ao sucesso destas em torná-las ausentes ou muito raras na atualidade; medo de eventos adversos etc. No entanto, a tendência na atualidade é atribuir a responsabilidade principal dessa situação, tão prejudicial para a saúde da população onde ela é verificada, aos movimentos antivacinas, indubitavelmente crescentes em número e influência nos últimos anos.

No entanto, seria um erro analisar a recusa às imunizações como um todo homogêneo, bem como universalizar e amplificar os números relativos a esse fenômeno. Na realidade, podemos dividir os indivíduos que não desejam a vacinação para si ou seus dependentes em dois grupos bastante distintos: o *primeiro* é constituído pelos assim chamados radicais, que, por motivos diversos (religiosos, filosóficos ou outros), são totalmente contrários a qualquer tipo de imunização – são minoria do ponto de vista numérico, mas extremamente ativos, principalmente nas redes sociais, em seu proselitismo antivacinas, e costumam ser imunes a qualquer evidência científica, tornando inviável qualquer debate ou argumentação que contrarie suas crenças; o *segundo* grupo, hoje denominado hesitantes, é composto por indivíduos geralmente poucos informados e assim muito sujeitos à influência dos radicais. Os motivos mais frequentes de sua recusa são o desconhecimento dos riscos ligados à não vacinação e o medo de eventos adversos que – acreditam – possam ser causados pelas vacinas.

Geralmente são permeáveis ao recebimento de informações técnicas e com grande frequência podem ser convencidos da importância individual e social das imunizações. Necessitam, entretanto, reforço periódico das informações nesse sentido, para contrabalançar o efeito das campanhas dos antivacinistas radicais.

As quedas nos índices vacinais trouxeram consequências muito preocupantes, desde epidemias de coqueluche e sarampo até o risco de retorno da pólio em países já livres há longo tempo da doença. Muitas dessas ocorrências se deram em países desenvolvidos, sem dificuldades econômicas que prejudicassem a oferta de agentes imunizantes ou sua chegada às populações-alvo. Ficou claro que a existência de grupos não vacinados representa sério risco, não só individual, mas também comunitário. Isso levou a uma discussão ampla sobre como lidar com o assunto, envolvendo especialistas na área de países do mundo todo.

Mas as maneiras escolhidas para lidar com o problema foram extremamente variadas. Vamos aqui citar alguns exemplos de como governos diversos escolheram soluções não homogêneas para enfrentar o fenômeno do aumento dos indivíduos não adequadamente vacinados em seus países, em uma tentativa de reduzir os riscos à saúde da população e mesmo diminuir os enormes custos econômicos ligados ao controle de surtos e epidemias e até mesmo de ocorrências localizadas. Muitos países aprovaram leis que tornam obrigatória a utilização das vacinas indicadas por seus respectivos ministérios da saúde. Em outros, existe apenas uma recomendação nesse sentido, e em outros a decisão do indivíduo sobre sua vacinação e daqueles sob sua responsabilidade fica totalmente sob seu arbítrio.

Um exemplo dessa última postura é representado pelo **Reino Unido**. Já no final do século 19, a Royal Commission on Vaccina-

tion recomendou a permissão de isenção vacinal para indivíduos em discordância sincera com a vacinação. Essa decisão persiste até a atualidade, pois, em 2004, a British Medical Association reviu o assunto e concluiu que “a vacinação compulsória não é apropriada para o Reino Unido. Não há evidência de que levaria a um aumento nas taxas vacinais [...]; assim, a vacinação deve ser voluntária”.

No outro lado do espectro, a *Itália* criou lei que determina multa e impedimento de matrícula nas escolas públicas se a criança, ao completar 6 anos, não estiver devidamente vacinada contra doenças para as quais haja vacina preventiva disponível na rede pública. No entanto, a validade dessa lei foi suspensa em 2018 para rediscussão da matéria. Finalmente, em março de 2019, foi passada legislação exigindo a imunização contra 10 doenças para crianças até 6 anos de idade como condição para matrícula escolar. Os de 6 a 16 anos não serão impedidos de frequentar a escola, mas, caso não completem suas imunizações obrigatórias, seus pais poderão receber pesadas multas de até 500 euros se eles forem enviados à escola mesmo incompletamente vacinados.

De maneira similar, na *Alemanha* as escolas ficam obrigadas a informar as autoridades caso os pais se recusem a vacinar seus filhos. Além disso, foi estabelecida multa e eventual proibição de frequentar a escola.

A *Austrália* adotou uma posição intermediária. Quando foi observada queda acentuada dos níveis de cobertura vacinal, foi instituída lei federal com incentivos financeiros para pais e médicos de família com objetivo de melhorar essas taxas, o que ocorreu de maneira rápida e satisfatória. Hoje, seis dos oito estados australianos exigem a vacinação básica em dia para a matrícula escolar. São aceitas, porém, contra-indicações médicas e objeções de consciência. As crianças não vacinadas podem ser matriculadas,

mas são passíveis de ter seu comparecimento às aulas suspenso na ocorrência de surtos de doenças relevantes.

Nos *Estados Unidos* a legislação sobre a matéria é estadual. A maioria dos estados exige para as crianças vacinação contra difteria, sarampo, rubéola e pólio, e para alunos do Ensino Médio e Superior hepatite B e doença meningocócica. No entanto, quase todos os estados permitem a isenção das vacinas obrigatórias para admissão à escola por motivos religiosos ou filosóficos. Até 2015, apenas West Virgínia e Mississípi não aceitavam esse tipo de isenção, mas atualmente também Califórnia e Arizona adotaram legislação que aceita apenas isenções por justificativa médica. Alguns estados exigem vacinação de empregados de hospitais e casas de repouso contra sarampo, caxumba, rubéola e *influenza*. Para os militares, existe uma série de vacinas obrigatórias, não sendo admitidas isenções.

No *Brasil*, quanto à proposta de impedir a matrícula escolar de crianças que não receberam as vacinas indicadas e oferecidas por nosso Programa Nacional de Imunizações, algumas considerações devem ser feitas.

Em primeiro lugar, somos um país com numerosos e sérios problemas na área educacional. Impedir o acesso de crianças à escola pode ser um elemento agravante dessa situação. Em segundo lugar, para evitar uma decisão de exclusão, uma série de intervenções pode ser colocada em prática antes de se chegar a este extremo. Nesse sentido, solicitar a carteira de imunizações por ocasião da matrícula escolar e tê-la analisada por pessoas competentes para isso é sem dúvida útil. Nos casos de falhas, chamar os pais ou responsáveis, explicar a eles a importância da vacinação e os riscos de não efetuar a vacinação e informar sua gratuidade e locais para sua aplicação (e da desproporção entre os riscos da doença a ser prevenida

e os eventuais eventos adversos às vacinas) provavelmente faria com que a grande maioria dos casos fosse resolvida positivamente, sem necessidade de medidas legais. Já naqueles casos quando as vacinas não são aplicadas apenas por desídia ou displicência dos pais, mesmo após informação adequada, a situação, em defesa da criança, deve ser comunicada ao Conselho Tutelar ou ao Juiz da Vara da Infância e da Juventude correspondente.

E como ficamos naqueles casos quando a não imunização é decorrente de princípios filosóficos ou religiosos dos pais? Em nosso País, a matéria é regulada por legislação federal, via Decreto nº 78.231, de 12 de agosto de 1976, título II – Do Programa Nacional de Imunizações e das Vacinações de Caráter Obrigatório – artigo 29:

“É dever de todo cidadão submeter-se e aos menores dos quais tenha a guarda ou responsabilidade à vacinação obrigatória”. Parágrafo único: “só será dispensada da vacinação obrigatória a pessoa que apresentar atestado médico de contraindicação explícita da aplicação da vacina”.

O Estado de São Paulo editou legislação estadual com conteúdo idêntico à lei federal (Lei Estadual nº 10.083, de 23 de setembro de 1998 – capítulo III – Artigo 74 – Parágrafo único). O Estatuto da Criança e do Adolescente (ECA), pela Lei Federal nº 8.069, de 13 de julho de 1990, no Título II – Capítulo 1 (do direito à vida e à saúde), no Artigo 13, estabelece:

Os casos de suspeita ou confirmação de maus-tratos contra criança ou adolescente serão obrigatoriamente comunicados ao Conselho Tutelar da respectiva localidade, sem prejuízo de outras providências legais.

O artigo 14 – Parágrafo único estabelece:

É obrigatória a vacinação das crianças nos casos recomendados pelas autoridades sanitárias.

E no artigo 249 lê-se:

Descumprir, dolosa ou culposamente, os deveres inerentes ao poder familiar ou decorrente de tutela ou guarda, bem assim, determinação da autoridade judiciária ou Conselho Tutelar: Pena – multa de três a vinte salários de referência, aplicando-se o dobro em caso de reincidência.

Por que alguns pais não vacinam seus filhos? Alguns, por orientação de médicos; outros por razões filosóficas ou religiosas; outros por receios de eventos adversos e por não estarem convencidos de que a relação benefício–risco das vacinas seja favorável. Há, ainda, os que deixam de vacinar simplesmente por displicência.

Que conduta adotar ao se tomar conhecimento de casos específicos das situações exemplificadas? Se um adulto competente para decidir e devidamente esclarecido se recusa a uma vacina, sua decisão será respeitada, a não ser nos excepcionais casos de interesse de saúde pública referidos anteriormente.

Quanto às crianças, a questão é muito mais complexa. Se as vacinas são tão benéficas, como repetidamente se enfatiza, não é um direito básico de cada criança recebê-las? Têm os pais o direito de decidir, nesse caso, negar as vacinas a seus filhos?

O direito de os pais decidirem pelos filhos deriva de um dever: o dever de protegê-los. As sociedades organizadas acreditam que os pais, geralmente, são os que melhor podem cumprir esse direito-dever, que por isso lhes é atribuído. Entretanto, se em

determinadas ocasiões as decisões dos pais não atendem ao melhor interesse das crianças, a sociedade pode intervir e, temporária ou permanentemente, retirar-lhes o chamado poder familiar. É o que acontece, por exemplo, em casos de maus-tratos de crianças. Entretanto, esse poder de intervenção do Estado deve ser usado com parcimônia, porque se tratam sempre de situações muito traumáticas para todos os envolvidos.

No Brasil, são raras as ocorrências de intervenção judicial em casos de recusa familiar de vacinas. Recentemente, em cidade do interior do Estado de São Paulo, uma escola constatou que uma criança não tinha carteira de vacinação e comunicou o Conselho Tutelar. A partir daí, o Ministério Público conseguiu liminar que obrigava os pais a vacinarem a criança e um irmão também não vacinado (as crianças tinham 5 e 9 anos de idade).

Como vimos neste capítulo, vacinação compulsória é assunto controvertido, com posições pessoais ou institucionais que podem mudar de acordo com as circunstâncias, a exemplo do aparecimento de surtos ou epidemias.

Referências

- Cole JP, Swendiman KS. Mandatory vaccinations: precedent and current laws. Washington: Congressional Research Service; 2011.
- Costa SIF, Garrafa V, Gabriel WO (orgs.). Iniciação à bioética. Brasília: Conselho Federal de Medicina; 1998.
- Dawson A. The determination of “best interest” in relation to childhood vaccinations. *Bioethics*; 2005;19(2):188-205.
- Diekema DS. Committee on Bioethics. Responding to parental refusal of immunization of children. *Pediatrics*. 2005;115(5):1428-31.
- Evans GE, et al. “Legal issues”. In: Plotkin SA, Orenstein, WA, Offit PA. (orgs.). *Vaccines*. Filadélfia: Saunders; 2012.

- Fryhofer SA. Immunization 2011: expanding coverage, enhancing protection. *Annals of Internal Medicine*; 2011;154(3):204-6.
- Hak E, Schönbeck Y, De Melker H, et al. Negative attitude of highly educated parents and health care workers towards future vaccinations in the Dutch childhood vaccination program. *Vaccine*. 2005;23(24):3103-7.
- Hviid A, Hansen JV, Frisch M, Melbye M. Measles, Mumps, Rubella Vaccination and Autism – A Nationwide Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2019;170(8):513-20.
- Isaacs D, Kilham H, Leask J, Tobin B. Ethical issues in immunization. *Vaccine*. 2009;27(5):615-8.
- Levi GC, Levi M, Oselka G. *Vacinar, Sim ou Não – Um Guia Fundamental*. São Paulo: Summus; 2018.
- Mello MM, Studdert DM, Parmet WE. Shifting vaccination politics – The end of personal belief exemptions in California. *N Engl J Med*. 2015;373(9):785-7.
- Opel DJ, Diekema DS, Marcuse EK. A critique of criteria for evaluating vaccines for inclusion in mandatory school immunization programs. *Pediatrics*. 2008;122(2):e504-10.
- Oselka, G. Ética em imunizações. In: Amato Neto, V (org.). *Imunizações*. São Paulo: Segmento Farma; 2011. p. 139-42.
- Salmon DA, Teret SP, MacIntyre CR, et al. Compulsory vaccination and philosophical exemptions: past, present, and future. *Lancet*. 2006;367(9508):436-42.
- Thomas EG. The old poor law and medicine. *Medical History*. 1980;24(1):1-19.
- Verveij M, Dawson A. Ethical principles for collective immunization programs. *Vaccine*. 2004;22(23-24):3122-26.

10

A vacina febre amarela está contraindicada para pessoas com 60 anos ou mais de idade?*

Lily Yin Weckx
Gabriel Oselka

Em janeiro de 2017, o Ministério da Saúde passou a recomendar que pessoas com 60 anos e mais fossem vacinadas contra febre amarela (FA) com precaução, devendo ser avaliadas antes pelo serviço de saúde quanto a comorbidades e ao uso de medicamentos que contraindicassem a vacinação. Em Nota Informativa de abril do mesmo ano, o órgão foi ainda mais enfático, estabelecendo que a população-alvo a ser vacinada contra febre amarela fosse constituída de crianças de 9 meses de idade até pessoas com 59 anos de idade. No caso de pessoas com mais de 60 anos, somente as que residissem ou se deslocariam para áreas de risco deveriam ser vacinadas com precaução, sendo fundamental a avaliação prévia pelo serviço de saúde.

* Parte deste capítulo foi publicada em: Weckx LY. Uso da vacina febre amarela em idosos: qual é risco?. In: Kfourri RA, Levi GC. Controvérsias em Imunizações 2017. São Paulo; Segmento Farma; 2017. pp. 9-15.

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

Embora a vacina tenha sido desenvolvida em 1938, foi em 2001, após a utilização de centenas de milhões de doses, que o evento adverso que hoje é a causa de maior preocupação para os vacinados, especialmente os idosos, foi reconhecido. Nesse ano, simultaneamente, pesquisadores dos Estados Unidos da América (EUA) e do Brasil publicaram a descrição do que agora é conhecido como doença viscerotrópica (DV): infecção fulminante do fígado e vísceras pelo vírus vacinal, semelhante clínica e patofisiologicamente à febre amarela natural. A doença manifesta-se poucos dias após a vacinação, com febre alta, mal-estar, icterícia, mialgia, oligúria, falência cardiovascular e hemorragia. Grande quantidade do vírus vacinal pode ser isolada nos diferentes órgãos. A letalidade pode chegar a 70%.

Nessa descrição da doença viscerotrópica, Staples e cols. referem que nos EUA já foram relatados 24 casos, com mediana de idade de 66 anos (21-79 anos). Naquele país, a incidência de DV em pessoas com 60-69 anos e em maiores de 70 anos é 4,4 e 13,4 vezes respectivamente maior que em adultos jovens. Também no Reino Unido e na Austrália as avaliações mostraram risco relativo (RR) maior de doença viscerotrópica com o aumentar da idade (Austrália RR = 8,95 e 5,30, respectivamente, nos maiores de 65 anos e nos maiores de 45 anos quando comparados com os vacinados mais jovens; no Reino Unido, com RR = 2 vezes maior e 3 vezes maior, respectivamente, nos vacinados entre 45-65 anos e 65-74 anos, em comparação com os mais jovens).

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

No Brasil, o RR para maiores de 60 anos não mostrou diferença estatística em relação aos mais jovens. Um dos estudos, por exemplo, mostra incidência de doença viscerotrópica de 0,9/1.000.000 doses em > 60 anos e de 0,6/1.000.000 doses em pessoas com 15-19 anos; a diferença não é estatisticamente significativa (outro estudo indica incidências de 0,1/1.000.000 em < 60 anos e 0,4/1.000.000 nos > 60 anos).

Embora os dados disponíveis sugiram risco maior de doença viscerotrópica em idosos, a análise é complicada, porque os dados de incidência são muito variáveis em diferentes países e de difícil avaliação. Isso ocorre porque esses dados envolvem populações de composição muito diversa (e de difícil caracterização) quanto à idade, vacinação prévia e prévia exposição à doença, por exemplo.

Alguns exemplos de incidência de doença viscerotrópica citados na literatura: 0,013/100.000 doses em países da África; 7,9/100.000 doses no Peru (fato até hoje não adequadamente compreendido), EUA: 0,3-0,4/100.000; Reino Unido: 0,13/100.000; Argentina: 0,6/100.000; e Brasil: 0,02/100.000. Uma ilação geral de alguns autores, analisando esses dados, é que em populações *naïves* de febre amarela a incidência seja da ordem de 0,2-0,4/100.000 doses.

Recente revisão indica que, utilizando-se critérios rigorosos de diagnóstico (os chamados critérios de Brighton), até 2016, havia em todo o mundo 62 casos confirmados de doença viscerotrópica e outros 70 sugeridos, mas sem informação suficiente para preencher os critérios citados. No Brasil, até 2014, havia 28 casos descritos como doença viscerotrópica, com 24 óbitos (vários desses casos em jovens).

É muito importante salientar que *todos* os casos confirmados são em primovacinados.

A conclusão geral que podemos tirar é de que pode haver risco aumentado de doença viscerotrópica em idosos, mas esse risco é baixo. A precaução quanto ao uso da vacina em idosos envolve avaliações da presença de comorbidades que possam contraindicar a vacinação, como neoplasias, imunodepressão, doenças autoimunes e doenças do timo, por exemplo, que são comuns nessa faixa etária.

Não se identificando uma contraindicação formal à vacinação, cabe salientar que a idade, por si, não constitui contraindicação. Nesses casos, o receio do pequeno aumento de risco, pela idade (imunossenescência), deve ser contrabalançado com a limitação que a eventual não vacinação pode significar na vida da pessoa (viagem, lazer).

Referências

- Ammana IJ, Slifka MK. Questions regarding the safety and duration of immunity following live yellow fever vaccination. *Expert Rev Vaccines*. 2016;15(12):1519-33.
- Brasil. Ministério da Saúde. Nota informativa n. 02/2017 – DEVIT/SVS/MS. Brasília; 2017.

- Khromava AY, Eidex RB, Wels LH, et al. Yellow Fever Vaccine Safety Working Group. Yellow fever vaccine: an updated assessment of advanced age as a risk factor for serious adverse events. *Vaccine*. 2005;23(25):3256-63.
- Lawrence GL, Burgess MA, Kass RB. Age-related risk of adverse events following yellow fever vaccination in Australia. *Commun Dis Intell*. 2004;28(2):244-8.
- Lindsey NP, Schroeder BA, Miller ER, et al. Adverse event reports following yellow fever vaccination. *Vaccine*. 2008;26(48):6077-82.
- Martin M, Weld LH, Tsai TF, et al. Advanced age: a risk factor for illness temporally associated with yellow fever vaccination. *Emerg Infect Dis*. 2001;7(6):945-51.
- Martins RM, Sousa Maia ML, Santos EM et al. Yellow fever vaccine postmarketing surveillance in Brasil. *Proc Vaccinol*. 2010;2:178-83.
- Menezes Martins R de, Fernandes Leal Mda L, Homma A. Serious adverse events associated with yellow fever vaccine. *Hum Vac Immunoth*. 2015;11(9):2183-7.
- Miyaji KT, Luiz AM, Lara AN, et al. Active assessment of adverse events following yellow fever vaccination in persons aged 60 years and more. *Hum Vac Immunith*. 2013(2);9:277-82.
- Monath TP, Centron MS, McCarthy K, et al. Yellow fever 17D vaccine safety and immunogenicity in the elderly. *Hum Vaccin*. 2005;1(5):207-14.
- Monath TP. Review of the risks and benefits of yellow fever vaccination including some analyses. *Expert Rev Vaccines* 2012;11(4):427-48.
- Raffery E, Duclos P, Yactayo S, Schuster M. Risk of yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease among the elderly: systematic review. *Vaccine* 2013;31(49):5798-805.
- Roukens AH, Soonawala D, Joosten SA, et al. Elderly subjects have a delayed antibody response and prolonged viraemia following yellow fever vaccination: a prospective controlled cohort study. *PloS One*. 2011;6(12):e27753.
- Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm). Nota Informativa n. 94, de 2017/ CGPNI/DEVIT/SVS/MS. Brasília; 2017.

Staples EI, Monath TP, Gershman MD, Barrett ADT. Yellow fever vaccines. In Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM (eds.) 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018, p. 1181-266.

Thomas RE. Yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease: current perspectives. *Drug Design Develop Therap.* 2016;10:3345-53.

11

Erradicação Global da poliomielite: a estratégia de mudança de tOPV para bOPV está adequada?

Lily Yin Weckx

Desde a instituição do Plano Estratégico de Erradicação Global da poliomielite, em 1988, com 350.000 casos anuais, já se conseguiu redução de 99,99% dos casos de poliomielite: o vírus P2 foi detectado pela última vez em 1999 e considerado erradicado em 2015, e desde 2012 não se detecta mais o P3. Em 2019, foram registrados apenas algumas dezenas de casos causados pelo poliovírus selvagem do tipo 1.

Mesmo assim, não se pode afirmar que a erradicação global da poliomielite está assegurada e que finalmente estamos na reta final.

Nestes 30 anos do programa, várias dificuldades surgiram e vários obstáculos foram superados. Um dos grandes problemas evidenciados foi em

relação à segurança da vacina pólio oral: paralisia associada à vacina no vacinado ou em seus contatos próximos (VAAP) e paralisia por vírus derivado da vacina (VDPV). Estes riscos levaram a Organização Mundial da Saúde (OMS) a recomendar, já em seu *position paper* de 2004, que, após a erradicação, a imunização com OPV deveria ser interrompida, pois “o uso continuado da vacina pólio oral (OPV) irá comprometer o objetivo de um mundo livre de poliomielite”.

Os VDPVs foram reconhecidos pela primeira vez em 2000, durante um surto de pólio paralítica em Hispaniola (República Dominicana e Haiti). Constatou-se que o vírus vacinal (Sabin) pode, depois de prolongada replicação no meio ambiente, recombinar com outros enterovírus e readquirir a neurovirulência e a transmissibilidade, levando à paralisia ou surtos de poliomielite paralítica. O risco destes surtos por VDPV aumenta em locais com baixa cobertura vacinal para pólio.

Os VDPVs são geneticamente divergentes da cepa Sabin vacinal original em > 1% para P1, > 0,6% para P2 e > 1% para P3. São classificados como iVDPV quando isolados de imunodeficientes que excretam o vírus por tempo prolongado; cVDPV, quando circulam no meio ambiente e readquirem capacidade de transmissão de pessoa a pessoa; e aVDPV, ambíguo, isolado de pessoa sem sintomatologia ou de esgotos.

Desde seu reconhecimento, os surtos de paralisia por cVDPV vêm sendo registrados em vários países com aumento progressivo, sendo a maioria associada ao componente P2 da vacina tOPV. Em 2014, 56 casos de pólio paralítica causados por cVDPVs foram notificados em cinco países. Destes, 55 foram por P2 e um por P1. Vale lembrar que o poliovírus P2 selvagem foi erradicado, sendo detectado pela última vez em 1999.

Portanto, a vacina OPV utilizada com sucesso para prevenir poliomielite pode, paradoxalmente, causar paralisia por VAAP ou por VDPV.

A estratégia inicial seria aguardar a erradicação de todos os três tipos de poliovírus selvagens para então cessar o uso da tOPV. No entanto, em 2016, os seguintes argumentos justificaram a retirada antecipada do componente P2 da vacina tOPV, e a mudança global da vacina trivalente tOPV (P1, P2, P3) para bivalente bOPV (P1, P3):

- O poliovírus selvagem tipo 2 já foi erradicado.
- O poliovírus vacinal tipo 2 é responsável no momento por aproximadamente 40% dos casos de paralisia associada à vacina (VAAP).
- O poliovírus vacinal tipo 2 é responsável no momento por aproximadamente 98% das paralisias por vírus derivados da vacina (VDPV).
- A imunogenicidade da bOPV para sorotipos 1 e 3 é maior que a da tOPV.

Os pilares da estratégia de substituição (*switch*) de tOPV por bOPV incluem:

1. Interrupção da produção e recolhimento de toda tOPV.
2. Inventário e contenção de poliovírus de laboratórios.
3. Manutenção de um estoque estratégico de vacina OPV2 monovalente, para ser utilizado, se necessário, para controle de surtos de VDPV2.
4. Como parte fundamental da estratégia de mudança, a OMS recomenda que todos os países que utilizam a OPV somente tenham introduzido pelo menos uma dose de IPV na rotina. O objetivo desta dose é garantir imunidade para

P2 durante e após a retirada do componente OPV2 e mudança de tOPV para bOPV.

Em abril de 2016, foi realizada a transição, com a cessação global e sincronizada do uso de tOPV (P1, P2, P3) trivalente e substituição pela vacina bOPV (P1,P3) bivalente, coordenada pela OMS.

Infelizmente, a cessação global do uso de OPV2 não ocorreu como se esperava em todos os lugares. Foi constatado que 49 países introduziram a IPV com atraso ou tiveram falta de suprimento após a transição para bOPV, o que pode comprometer a imunidade para P2. A produção de IPV é limitada e nem sempre está disponível para atender o aumento da demanda. Também, em alguns países a cobertura vacinal não foi satisfatória.

Assim, o que se observou foi o aumento assustador dos casos de paralisia por poliovírus derivado de vacina do tipo 2, muito acima do esperado. No ano da transição (2016) foram registrados dois casos de cVDPV2; em 2017, ocorreram 94 casos de cVDPV2; e, em 2018, outros 104 casos de cVDPV2, excedendo os 33 casos de paralisia por poliovírus selvagem do tipo 1.

A resposta a estes surtos de cVDPV2 é realizada com campanhas de vacinação utilizando a vacina monovalente OPV2. A introdução do componente P2 pode representar um risco para surgimento de novos casos de paralisia por VDPV.

A Global Polio Eradication Initiative (GPEI), em documento de março de 2018, conclui que:

- Nos dois primeiros anos após a mudança de tOPV para bOPV, o programa detectou maior número de surtos por cVDPV2 e eventos de VDPV2 quando comparado com as expectativas.

- As evidências sugerem que as campanhas com OPV2 monovalente levem à emergência de novos VDPV2 e que a evolução de VDPV2 esteja sendo mais rápida que o esperado.

A situação é preocupante. O componente P2 da vacina oral foi retirado por ocasionar surtos de pólio parálitica por vírus derivado da vacina P2. Após sua retirada (mudança da vacina trivalente P1, P2, P3 para vacina bivalente P1, P2), os surtos de VDPV2 aumentaram e a única arma para combatê-los é a vacina OPV2 monovalente, que pode levar à emergência de novos surtos de VDPV.

Alternativas estão sendo implementadas

Uma é a utilização da IPV fracionada, por via intradérmica, com um quinto da dose-padrão em esquema de duas doses. Este esquema demonstrou alta imunogenicidade e está sendo utilizado em vários países. Com a escassez de IPV, o uso da vacina fracionada poderá propiciar razoável economia.

Outra ação seria o desenvolvimento de vacinas atenuadas com maior estabilidade e menor neurovirulência, para utilização em resposta a surtos de cVDPV2. Duas vacinas novas, OPV2 geneticamente modificadas, mostraram este perfil de segurança, e os resultados finais dos estudos são aguardados com muita expectativa.

A erradicação da poliomielite, apesar da redução de 99,99% dos casos, continua desafiadora.

Bibliografia Recomendada

American Academy of Pediatrics. Orenstein WA, The Committee on Infectious Diseases. Eradicating Polio: How the World's Pediatricians Can Help Stop This Crippling Illness Forever. *Pediatrics*. 2015;135(1).

- Global Polio Eradication Initiative. Polio Eradication & Endgame Strategic Plan 2013-2018. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2013. Disponível em: www.polioeradication.org/Portals/0/Document/Resources/StrategyWork/PEESP_EN_US.pdf. Acesso em 7 abr. 2014.
- Nathanson N, Kew OM. From emergence to eradication: the epidemiology of poliomyelitis deconstructed. *Am J Epidemiol*. 2010;172(11):1213-29.
- Snider CJ, Zaman K, Estivariz CF, et al. Immunogenicity of full and fractional dose of inactivated poliovirus vaccine for use in routine immunisation and outbreak response: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2019 Jun 29;393(10191):2624-34.
- Sutter RW, John TJ, Jain H, et al. Immunogenicity of bivalent types 1 and 3 oral poliovirus vaccine: a randomized, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9753):1682-1688.
- World Health Organization – WHO. IPV recommended for countries to mitigate risks and consequences associated with OPV2 withdrawal. SAGE November 2012 meeting documentation. Geneva, Switzerland: World Health Organization; November 2012. Disponível em: www.who.int/immunization/sage/meetings/2012/november/news_sage_ipv_opv_nov2012/en/. Acesso em: 7 abr. 2014.
- World Health Organization – WHO. Polio vaccines: WHO position paper – March, 2016. *Weekly epidemiological record*. 2016;12(91):145-168.
- Van Damme P, Coster I, Bandyopadhyay AS, et al. The safety and immunogenicity of two novel live attenuated monovalent (serotype 2) oral poliovirus vaccines in healthy adults: a double-blind, single-centre phase 1 study. *Lancet*. 2019;10193(19):148-58.

12

Podemos utilizar o critério de soroprevalência para indicar a vacina dengue para uma população?

José Geraldo Leite Ribeiro

Introdução

Em 2019, dengue continua como um dos maiores problemas de saúde coletiva no Brasil. Até a semana epidemiológica 34, foram registrados 1.439.471 casos prováveis de dengue no país, resultando em uma incidência de 98,7 casos por 100.000 habitantes. Até aquele momento haviam sido confirmados 1.111 casos de dengue grave (DG) e 15.179 casos de dengue com sinais de alarme (DSA). Ressalta-se que 2.486 casos de DG e DSA permaneciam em investigação. Havia sido confirmados 591 óbitos e 486 estavam em investigação.

A situação em 2019 confirma a impressão de que as medidas clássicas de prevenção da doença não são

capazes de controlá-la no Brasil, embora sejam importantes na tentativa de minorar o problema. Esse fato tem levado à pesquisa de vacinas que poderiam contribuir para o controle da doença, reduzindo a morbidade e a mortalidade a ela relacionadas.

A primeira vacina licenciada no Brasil, Dengvaxia®, é uma vacina viva, recombinante, quadrivalente, desenvolvida a partir do vírus vacinal da febre amarela (quimera). Foi licenciada no Brasil para indivíduos entre 9 e 45 anos. No entanto, estudo de acompanhamento dos vacinados mostrou sua inadequação para a população que não havia sido infectada por um vírus dengue anteriormente à vacinação, inclusive com risco aumentado de desenvolver forma grave da doença em uma eventual infecção pós-vacinação. A partir daí, a vacinação passou a ser recomendada apenas para aqueles que já foram infectados previamente. Neste cenário, surge então a dúvida de quando podemos afirmar que um indivíduo já foi infectado por um vírus dengue.

Avaliação da infecção por dengue

Exames laboratoriais na fase aguda de dengue	<p>A infecção aguda por dengue pode ser confirmada em um paciente com suspeita clínica nas seguintes situações:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Isolamento viral (cultura) • Reação da transcriptase reversa em tempo real (RT-PCR) • Detecção de antígeno NS1 (alta especificidade, sensibilidade até 63%) • IgM: quadro sugestivo de dengue com IgM positivo, antes de 2014, confirmava o diagnóstico. Após 2014, com a ampla circulação de zika vírus em nosso país, a sorologia perde seu valor, pois há resultados cruzados com zika vírus. Também nos 30 dias seguintes após a vacinação contra febre amarela pode haver cruzamento
Infecção passada	<p>Com a circulação do zika vírus no Brasil, após 2014, surgiu também dificuldade da constatação de infecção passada por dengue por meio de sorologia. Portanto, para caracterizar infecção prévia por dengue pela dosagem de IgG, deve-se valorizar somente essas dosagens realizadas antes de 2014</p>

Conclusão

O uso da vacina dengue Sanofi Pasteur, para pessoas entre 9 e 45 anos de idade, demonstrou alta eficácia em prevenir formas graves e hospitalização por dengue. No entanto, a vacina só deve ser aplicada quando da confirmação laboratorial de infecção prévia por dengue, o que traz enormes desafios, especialmente no desenvolvimento de testes de rápida execução e de alta sensibilidade e especificidade.

Referências

- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. MS. Brasília. 2019;50(22).
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância à Saúde. Guia de vigilância em saúde, volume único. 3.ed. Brasília, MS; 2019.
- Torres JR, Falleiros-Arlantb H, Gessneret BD, al. Updated recommendations of the International Dengue Initiative expert group for CYD-TDV vaccine implementation in Latin America. *Vaccine*. 2019;37(43):6291-6298.

13



Há necessidade do uso da vacina Pneumo 13 no Brasil? Para quem?

Maria Cristina de Cunto Brandileone
Samanta Cristine Grassi Almeida

Introdução

Streptococcus pneumoniae, ou pneumococo, é um patógeno humano de transmissão respiratória, colonizante da nasofaringe, sendo importante causa de doenças localizadas, como otites, sinusites, pneumonias adquiridas na comunidade e doenças invasivas, como a pneumonia bacterêmica, sepsis e meningite. As doenças associadas a esta bactéria ocorrem em todas as faixas etárias, sendo mais frequente nas crianças até 4 anos de idade e na população de adultos idosos, ocasionando um alto ônus econômico para a Saúde Pública.

O pneumococo é classificado em 98 diferentes sorotipos, baseado nas diferenças antigênicas de suas cápsulas polissacarídicas, sendo estas o principal fator de virulência deste microrganismo.

Anticorpos antipolissacarídeos capsular induzem proteção contra o sorotipo homólogo (imunidade

sorotipo específica); conseqüentemente, esses antígenos capsulares são os aplicados nas formulações das vacinas atualmente utilizadas contra o pneumococo. Os sorotipos podem variar de acordo com região geográfica, grupo de idade e tipo de infecção (sorotipos mais relacionados com colonização ou isolados de doença), o que torna fundamental o conhecimento da prevalência dos sorotipos de pneumococo em uma determinada região, no período antes e após a introdução de vacinas, para se avaliar o impacto da vacinação.

As vacinas pneumocócicas conjugadas (VPC) atualmente disponíveis são a 10-valente (VPC10), contendo os sorotipos 1, 4, 5, 6B, 9V, 7F, 14, 18C, 19F e 23F, e a vacina 13-valente (VCP13), contendo os 10 sorotipos presentes na VPC10 acrescidos dos sorotipos 3, 6A e 19A.

Em 2010, o Brasil introduziu a VPC10 no programa nacional de imunização infantil com esquema vacinal de três doses primárias (2, 4 e 6 meses de idade) e uma dose de reforço após um ano de idade. Em 2016, o esquema vacinal da VPC10 foi alterado para duas doses primárias (dois e quatro meses de idade) com uma dose de reforço após um ano.

Vigilância do *Streptococcus pneumoniae* no Brasil

No Brasil, desde 1995, são monitorados os sorotipos de pneumococo de cepas isoladas de casos de doença pneumocócica invasiva (DPI), que é definida pelo isolamento do pneumococo em líquidos corpóreos normalmente estéreis (sangue, liquor, líquido pleural, secreção de abscessos internos etc). Esse monitoramento ocorre por meio da vigilância nacional com base laboratorial coordenada pela Coordenação Geral de Laboratórios (CGLAB) do Ministério da Saúde. Cepas de pneumococo isoladas de DPI

em hospitais, laboratórios públicos ou privados são encaminhadas ao Instituto Adolfo Lutz (IAL), em São Paulo, pela rede de Laboratórios Centrais de Saúde Pública (LACENs) dos estados brasileiros ou de outras instituições de saúde. No IAL, os pneumococos são caracterizados e os resultados (sorotipos e perfil de resistência antimicrobiana) retornam às instituições de origem das cepas, como também são encaminhados à CGLAB.

No período de 2005 a 2018, foram avaliadas 12.269 cepas de pneumococo (uma cepa por caso de DPI) procedentes de 25 estados brasileiros e do Distrito Federal. Essas cepas foram isoladas de casos de meningites (50%) ou de outras DPI (50%).

A prevalência dos sorotipos das VPCs e dos sorotipos não incluídos nas VPCs por período vacinal, considerando todos os grupos de idade, pode ser visualizada na **Tabela 1**.

Comparando-se o período antes da introdução da VPC10 (2005-2009) com os anos mais recentes pós-vacinação (2016-2018), observamos uma redução de 78,9% e 38,5%, respectivamente, de DPI pelos sorotipos incluídos na VPC10 e na VPC13.

Tabela 1. Prevalência dos sorotipos vacinais nos períodos pré-VPC10 e pós-VPC10

Sorotipos [†]	Período vacinal		% relativa [‡]
	% Pré-VPC10 2005-2009	% Pós-VPC10 2016-2018	
VPC10	60,2	12,7	-78,9
VPC13	72,4	44,5	-38,5
Outros Não VPCs	27,5	55,5	+101,8
Adicionais VPC13 [‡]	12,2	31,8	+160,6
19A	2,9	17,8	+513,8
3	6,0	12,4	+106,7
6 A	3,3	1,6	-51,5

[†] 1 cepa por caso de DPI; ^{*} sorotipos 19A, 3 e 6A

[‡] % Pós-VPC10 - % Pré-VPC10 = negativo, redução; positivo, aumento % Pré-VPC10

Em contrapartida, DPIs pelos sorotipos não vacinais aumentaram em 101,8%. Ao observar os sorotipos adicionais da VPC13 verificou-se um aumento de 160%, principalmente associado ao aumento na prevalência da DPI pelo sorotipo 19A. Semelhantemente aos dados de outros países, observou-se a redução do sorotipo 6A em 51,5%, muito provavelmente devido à reatividade cruzada com o sorotipo vacinal 6B (**Tabela 1**).

Ao longo dos anos, foi observada redução da DPI pelos sorotipos da VPC10 em todos os grupos de idade, principalmente em crianças menores de cinco anos de idade, população-alvo da VCP10 (**Gráfico 1**).

Comparando-se o período pré-VPC10 (2005-2009) *versus* o período pós-VPC10 (2016-2018), observa-se redução de 94% dos sorotipos vacinais em crianças menores de 5 anos de idade. Um efeito vacinal indireto foi observado na população de adultos

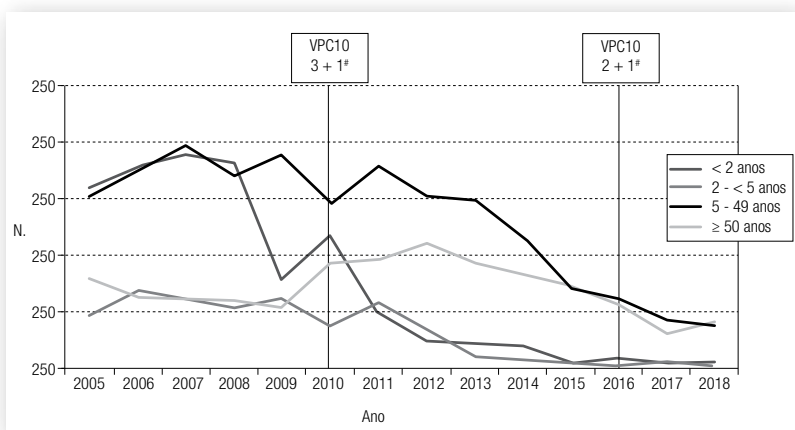


Gráfico 1. Distribuição de casos de DPI pelos sorotipos da VPC10 por ano e grupo de idade, período: 2005-2018.

Esquema vacinal

Fonte: Instituto Adolfo Lutz, São Paulo.

com idade acima de 50 anos, com redução de 74% dos sorotipos vacinais.

No período de 2016-2018, entre os 466 pneumococos identificados em crianças menores de 5 anos de idade, 48 sorotipos foram identificados; os sorotipos prevalentes neste grupo de idade foram o 19A (34,4%), 3 (9,6%), 6C (8,6%), 24F (3,4%), 10A (3,0%), 23B (2,8%), 12F e 15A (2,6% cada), 16F e 23A (2,4% cada), 15B, 22F e 6A (2,1%).

Nesse período, entre os 959 pneumococos de adultos com idade acima de 50 anos, foram identificados 56 sorotipos, sendo os prevalentes os sorotipos 3 (14,9%), 19A (12,3%), 6C (7,0%), 8 (5,6%), 23A (5,0%), 4 (4,5%), 12F (3,6%), 11A e 22F (3,2% cada), 16F (3,1%), 15A(2,8%), 35B (2,7%) e 7F (2,6%) (<http://www.ial.sp.gov.br/ial/publicacoes/boletins>).

Entre as cepas do sorotipo 19A isoladas no período 2016-2018, 58% foram resistentes à penicilina e associadas à multirresistência aos antimicrobianos, apresentando resistência a pelo menos três diferentes classes de antimicrobianos. O estudo de caracterização molecular das cepas do sorotipo 19A isoladas de crianças menores de 5 anos e adultos com mais de 50 anos de idade, isoladas no período de 2005 a 2017, detectou a emergência de um complexo clonal (CC) internacional multirresistente no Brasil, o CC320. Cepas deste CC320 foram raramente identificadas nos anos anteriores à introdução da VPC10 (8,6%), tornando-se prevalente (66,4%) nos anos de 2016-2017.

Os dados apresentados têm limitações, pois se baseiam em uma vigilância nacional com base laboratorial. Entretanto, mostra-se fortalecido pelo fato de que desde o início do estudo são as mesmas instituições de saúde que colaboram com essa vigilância.

Em conclusão, após a introdução da VPC10 no Brasil, a vigilância de base laboratorial do pneumococo obteve:

- Redução da DPI pelos sorotipos vacinais na população de crianças-alvo da vacina (efeito direto) e em adultos (efeito indireto de rebanho).
- Grande diversidade de sorotipos no período pós-VPC10 (2016-2018) e aumento de DPI pelo sorotipo 19A.

O monitoramento dos sorotipos de pneumococo ao longo dos anos é fundamental para se observar a estabilidade do efeito direto e indireto da VPC10, assim como a sustentabilidade da alta prevalência de sorotipos não vacinais, principalmente do sorotipo 19A.

Referências

- Brandileone MC, Almeida SCG, Minamisava R, Andrade AL. Distribution of invasive *Streptococcus pneumoniae* serotypes before and 5 years after the introduction of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in Brazil. *Vaccine*. 2018; 36(19):2559-2566.
- Cassiolato AP, Almeida SCG, Andrade AL, Minamisava R, Brandileone MCC. Expansion of the multidrug-resistant clonal complex 320 among invasive *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A after the introduction of a ten-valent pneumococcal conjugate vaccine in Brazil. *PLoS One*. 2018;13(11):e0208211.
- GBD 2015 LRI Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory tract infections in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(11):1133-1161.
- Geno KA, Gilbert GL, Song JY, et al. Pneumococcal Capsules and Their Types: Past, Present, and Future. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28(3):871-899.
- van Tonder AJ, Bray JE, Roalfe L, et al. Putatively novel serotypes and the potential for reduced vaccine effectiveness: capsular locus diversity revealed among 5405 pneumococcal genomes. *Microbial Genomics*. 2016;2(10):1-17.