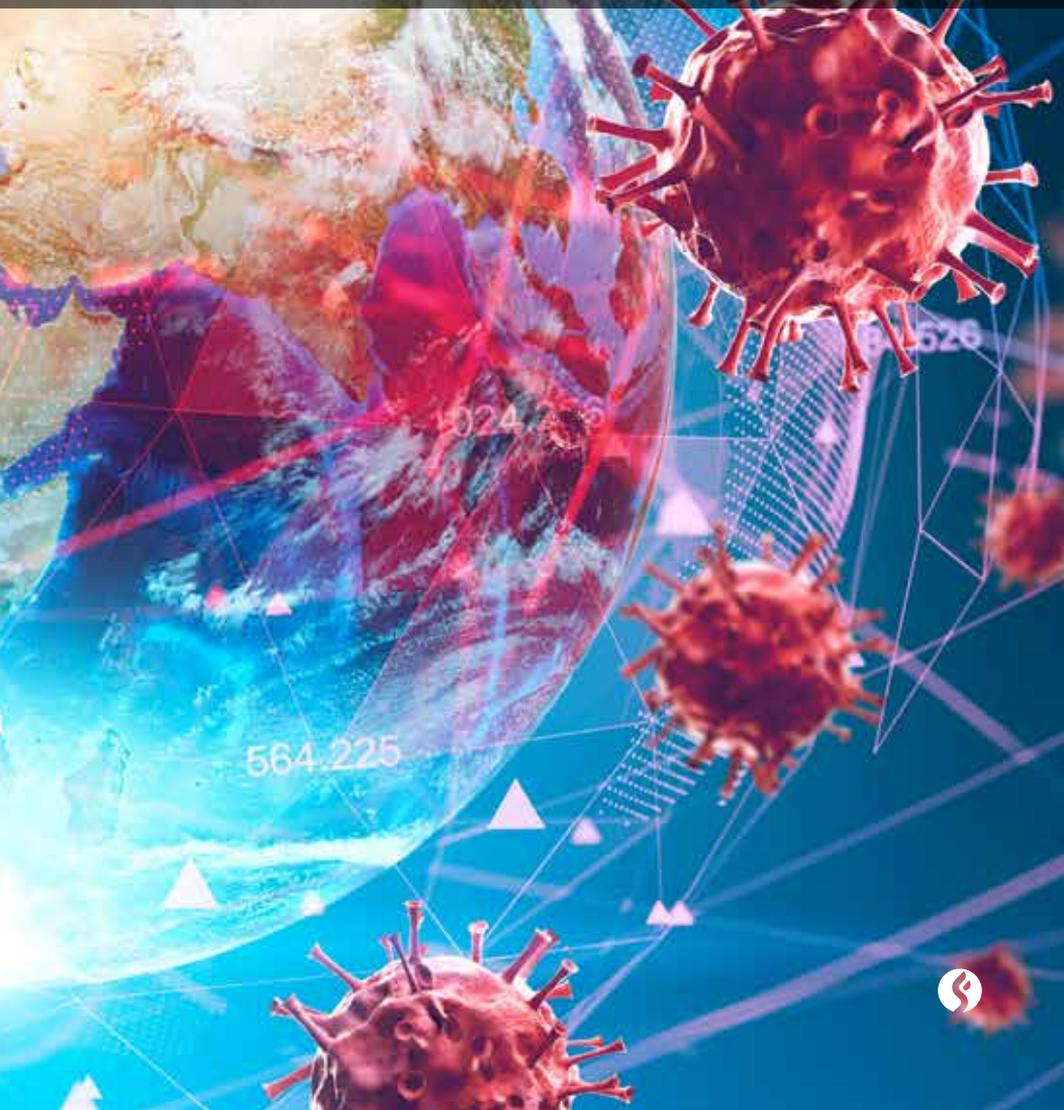


Editores
Renato de Ávila Kfoury e Guido Carlos Levi

CONTROVÉRSIAS em Imunizações 2020



The background of the cover is a light gray color with a pattern of microscopic images. It features several large, detailed, spherical viruses with prominent surface spikes, resembling coronaviruses. Interspersed among these are smaller, more delicate, star-shaped or snowflake-like particles, and various smooth, oval-shaped structures that could represent cells or other biological components. The overall effect is a scientific and medical theme.

Editores

Renato de Ávila Kfourri e Guido Carlos Levi

CONTROVÉRSIAS em Imunizações 2020

Controvérsias em Imunizações – 2020

Copyright© 2021 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 2020 / organização Renato de Ávila Kfourri , Guido Carlos Levi. – 1. ed. -- São Paulo : Segmento Farma Editores, 2021.

136 p., il.

Inclui bibliografia.

ISBN 978-65-992059-2-7

1. Imunização 2. Saúde pública - Aspectos sociais
I. Kfourri, Renato de Ávila. II. Levi, Guido Carlos.

21-62144

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
2021

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

Editores

Renato de Ávila Kfourri e Guido Carlos Levi

CONTROVÉRSIAS em Imunizações 2020





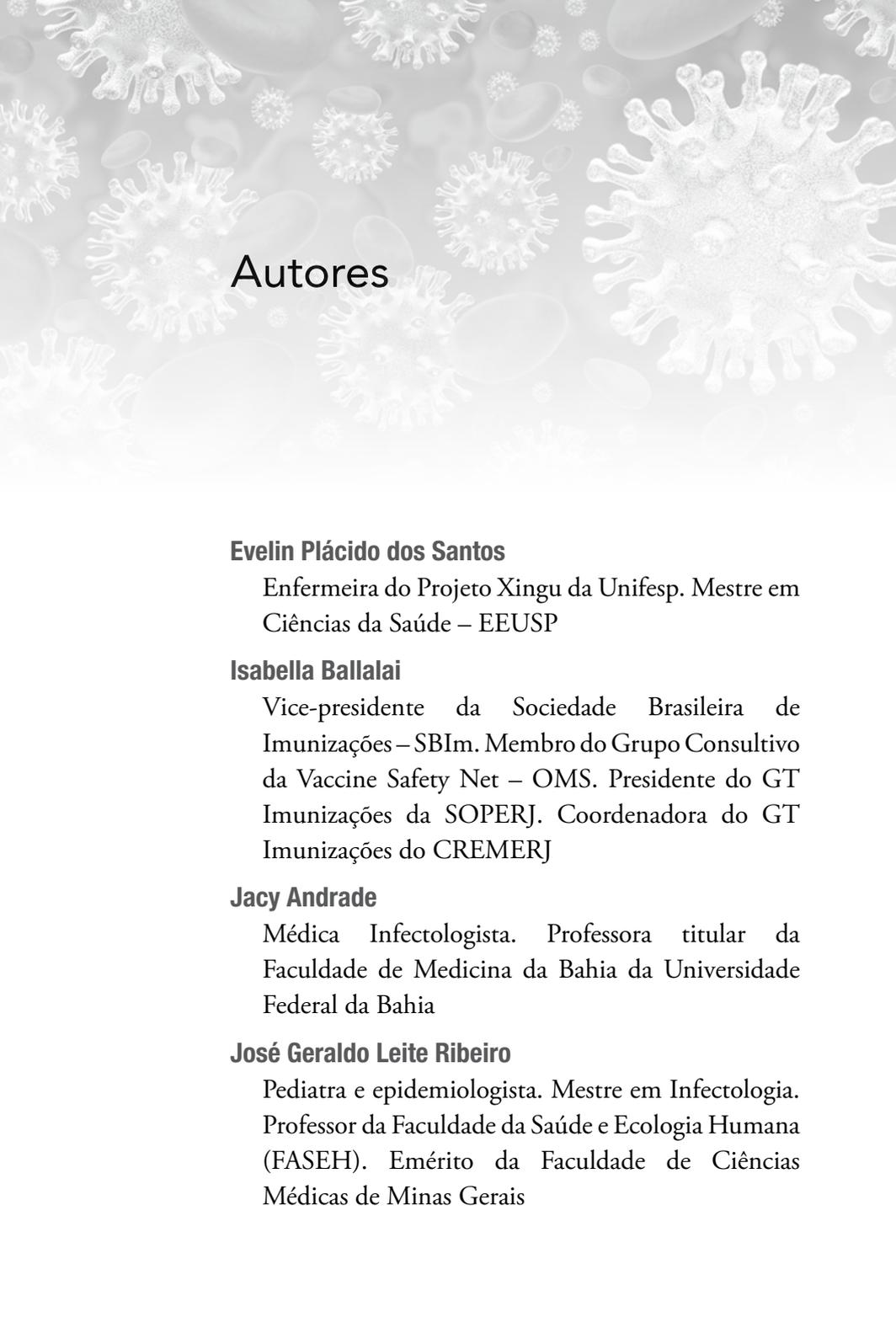
Editores

Renato Kfoury

Pediatra infectologista. Diretor da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm) e Presidente do Departamento de Imunizações da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP)

Guido Carlos Levi

Infectologista. Membro da Comissão Permanente de Assessoramento em Imunizações da Secretaria de Estado da Saúde do Estado de São Paulo (CPAI)



Autores

Evelin Plácido dos Santos

Enfermeira do Projeto Xingu da Unifesp. Mestre em Ciências da Saúde – EEUSP

Isabella Ballalai

Vice-presidente da Sociedade Brasileira de Imunizações – SBIm. Membro do Grupo Consultivo da Vaccine Safety Net – OMS. Presidente do GT Imunizações da SOPERJ. Coordenadora do GT Imunizações do CREMERJ

Jacy Andrade

Médica Infectologista. Professora titular da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia

José Geraldo Leite Ribeiro

Pediatra e epidemiologista. Mestre em Infectologia. Professor da Faculdade da Saúde e Ecologia Humana (FASEH). Emérito da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais

Juarez Cunha

Pediatra. Intensivista pediátrico. Presidente da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm) gestão 2019/2020. Médico da Vigilância em Saúde da Secretaria Municipal de Saúde de Porto Alegre

Marcela Aparecida Basílio

Enfermeira Obstetra. Especializada em imunização.

Maria Isabel de Moraes-Pinto

Professora Livre-Docente da Disciplina de Infectologia Pediátrica do Departamento de Pediatria da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo

Marta Heloisa Lopes

Professora-associada do Departamento de Moléstias Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da USP, Médica responsável pelo Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE) do Hospital das Clínicas da FMUSP

Mayra Martho Moura de Oliveira

Enfermeira. Mestre em Tecnologia de Imunobiológicos – Bio-Manguinhos/Fiocruz. Doutoranda em Enfermagem – Unifesp. Coordenadora de Farmacovigilância do Instituto Butantan

Mônica Levi

Médica pediatra. Diretora da SBIIm. Presidente da Comissão de Revisão de Calendários da SBIIm

Renato de Ávila Kfour

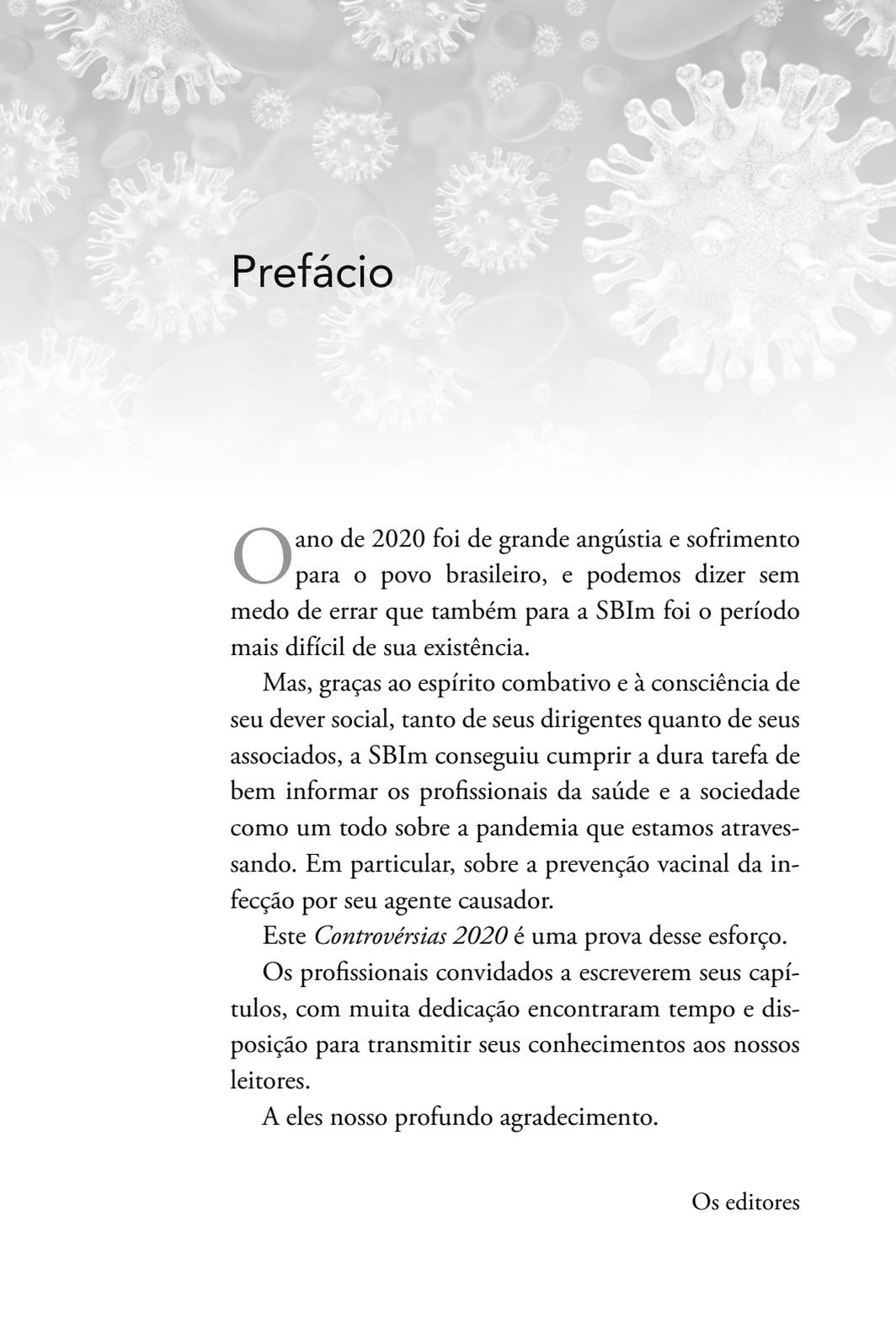
Pediatra infectologista. Diretor da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm) e Presidente do Departamento de Imunizações da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP)

Robério Dias Leite

Professor Adjunto de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará. Pediatra do Hospital São José de Doenças Infecciosas da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará. Coordenador do Departamento Científico de Infectologia da Sociedade Cearense de Pediatria

Rosana Richtmann

Médica Infectologista do Instituto de Infectologia Emilio Ribas (SP). Comitê de Imunização da Sociedade Brasileira de Infectologia. Coordenado da Infectologia do Grupo Santa Joana (SP). Doutora em Medicina pela Universidade de Freiburg (Alemanha)



Prefácio

O ano de 2020 foi de grande angústia e sofrimento para o povo brasileiro, e podemos dizer sem medo de errar que também para a SBIIm foi o período mais difícil de sua existência.

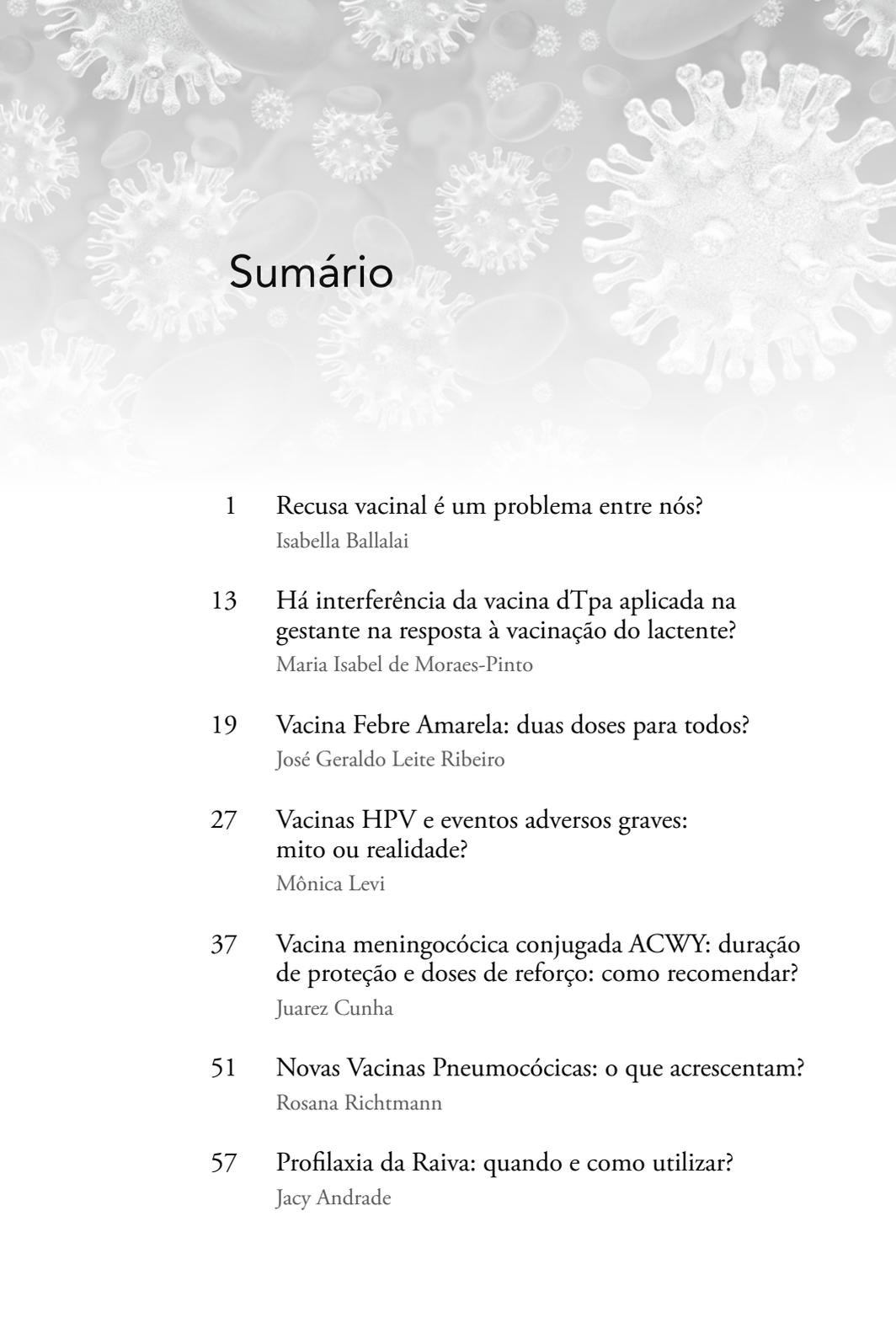
Mas, graças ao espírito combativo e à consciência de seu dever social, tanto de seus dirigentes quanto de seus associados, a SBIIm conseguiu cumprir a dura tarefa de bem informar os profissionais da saúde e a sociedade como um todo sobre a pandemia que estamos atravessando. Em particular, sobre a prevenção vacinal da infecção por seu agente causador.

Este *Controvérsias 2020* é uma prova desse esforço.

Os profissionais convidados a escreverem seus capítulos, com muita dedicação encontraram tempo e disposição para transmitir seus conhecimentos aos nossos leitores.

A eles nosso profundo agradecimento.

Os editores



Sumário

- 1 Recusa vacinal é um problema entre nós?
Isabella Ballalai
- 13 Há interferência da vacina dTpa aplicada na gestante na resposta à vacinação do lactente?
Maria Isabel de Moraes-Pinto
- 19 Vacina Febre Amarela: duas doses para todos?
José Geraldo Leite Ribeiro
- 27 Vacinas HPV e eventos adversos graves: mito ou realidade?
Mônica Levi
- 37 Vacina meningocócica conjugada ACWY: duração de proteção e doses de reforço: como recomendar?
Juarez Cunha
- 51 Novas Vacinas Pneumocócicas: o que acrescentam?
Rosana Richtmann
- 57 Profilaxia da Raiva: quando e como utilizar?
Jacy Andrade

- 73 Uso de vacina Rotavírus na unidade neonatal: é possível?
Renato de Ávila Kfourri
- 81 Reflexões sobre a vacina do Sarampo: duas doses para todos? Necessitamos de uma terceira dose? Antecipar a primeira dose?
Robério Dias Leite
- 103 Vacinação do paciente oncológico: intervalos ideais e necessidade de revacinação?
Marta Heloisa Lopes
- 113 EPIs devem ser utilizados na administração de vacinas?
Mayra Martho Moura de Oliveira
Marcela Aparecida Basílio
Evelin Plácido dos Santos

1

Recusa vacinal é um problema entre nós?

Isabella Ballalai

Introdução

Oposição às vacinas não é evento novo e surgiu logo após a introdução da vacina contra Variola, no fim do século XVII, quando, em 1796, Edward Jenner desenvolveu o primeiro método seguro de vacinação.

No final do século XX, o CDC (Centers for Disease Control and Prevention) publicou uma lista das 10 maiores conquistas do país no campo da saúde pública entre 1900 e 1999 e, em primeiro lugar, estavam as imunizações. Mesmo assim, ainda surgem polêmicas que muitas vezes causam prejuízos consideráveis aos programas de vacinação em várias partes do mundo. Quem são os antivacinationistas? Quais são seus argumentos? Em que fontes se baseiam? Quais são as respostas da ciência a seus argumentos? Quais são os aspectos legais e éticos, em outros países e entre nós, envolvendo a recusa à vacinação?

Guido Levi, em seu livro *Recusa de vacinas: causas e consequências*, faz uma importante colocação: “*A utilidade das vacinas na proteção da saúde da população deve ser enfatizada, pois esse é um campo que não permite acomodação, sob pena de retrocessos inaceitáveis nessa área que seguramente representa o maior presente que a medicina já ofereceu à humanidade.*”

Nesse primeiro capítulo, antes de responder à pergunta colocada pelos organizadores do *Controvérsias em Imunizações 2020*, buscarei contextualizar o leitor sobre o fenômeno da hesitação vacinal nos dias de hoje e sensibilizá-lo quanto à importância desse tema nos tempos atuais, assim como buscar gerar ação de cada um dos profissionais e gestores de saúde no sentido do enfrentamento adequado.

O fenômeno atual

A recusa vacinal não é um comportamento dicotômico de aceitação versus recusa, mas devemos encará-la como um *continuum* entre as duas situações com:

- indivíduos que recusam todas as vacinas numa extremidade;
- os que aceitam todas as vacinas na outra; e
- os que aceitam algumas, mas recusam outras entre os dois grupos.

“Hesitação” é a palavra mais apropriada para descrever o problema hoje, um processo de tomada de decisão influenciado por vários fatores que inclui três pilares (3Cs) determinantes desse comportamento:

- **Confiança** (credibilidade nos profissionais de saúde, nas vacinas e sua eficácia).

- Complacência (baixa percepção dos riscos das doenças preveníveis por vacinas e da importância das vacinas).
- Conveniência (disponibilidade e acessibilidade das vacinas e dos serviços de saúde).

O SAGE Working Group on Vaccine Hesitancy (OMS) classifica os diferentes fatores que influenciam na decisão comportamental de aceitar, atrasar ou recusar algumas ou todas as vacinas em três categorias:

Contextual

- Crenças religiosas/fatores culturais
- Nível socioeconômico/gênero e idade
- Líderes influenciadores
- Barreiras geográficas
- Comunicação e ambiente de mídia

Individual e de grupo

- Percepção de risco (quanto à segurança vacinal, à falta de benefícios percebidos e à falta de compreensão da carga das doenças preveníveis pela vacina)
- Nível de confiança no sistema de saúde e nos prestadores de cuidados de saúde
- Falta de conhecimento (ou desinformação) da população

Vacinas e questões específicas relacionadas à vacinação

- Risco de eventos adversos após a vacinação
- O modelo do programa de vacinação (rotina ou campanhas)
- Falta de conhecimento sobre vacinação entre profissionais de saúde
- Confiança no fornecimento de vacinas

As causas da hesitação vacinal variam nas diferentes regiões e nos diferentes países e são específicas ao contexto local, o que reforça a necessidade de fortalecer a capacidade de os programas nacionais identificarem os fatores de causalidade pertinentes localmente e assim desenvolverem estratégias adaptadas para uma abordagem eficiente.

Confiança em vacina: cenário latino-americano

Em recente revisão sistemática de literatura sobre as barreiras à cobertura de vacinação na América Latina, observou-se o seguinte resultado em relação à classificação do SAGE:

Influências individuais/de grupo foram a categoria de barreira mais frequentemente relatada

- Crenças e atitudes em relação à vacinação;
- A confiança no sistema de saúde foi relatada como fator determinante na aceitação das vacinas;
- A falta de recomendação médica foi documentada como fator de risco para hesitação vacinal;
- Outra importante razão pela qual crianças e adultos não são vacinados é a falta de conscientização ou informações inadequadas dadas pelas autoridades de saúde e trabalhadores da saúde, levando à criação de falsas crenças sobre os benefícios da vacinação e seus efeitos adversos; e
- Os movimentos antivacinação também têm disseminado conhecimentos imprecisos sobre a segurança e os benefícios da vacinação na região.

Entre as influências contextuais aparecem como principais fatores

- Determinantes da hesitação em vacinar:
 - Fatores socioeconômicos desfavoráveis;
 - Nível de educação baixo;
 - Falta de conscientização sobre doenças e suas vacinas;
 - Crenças religiosas e culturais; e
 - Níveis mais elevados de escolaridade e confiança no sistema de saúde promovem maior aceitação da vacina.

Em relação às questões específicas sobre as vacinas e a vacinação

- As razões mais comumente citadas para o atraso ou recusa em vacinar, ou ainda, a escolha seletiva de algumas vacinas foram: a suspensão de doses subsequentes após evento adverso e a descontinuação do programa de imunização após uma experiência negativa;
- O papel dos profissionais de saúde foi outro fator comumente citado; e
- Questões de acessibilidade são incorporadas às barreiras que podem levar à hesitação vacinal, incluindo questões programáticas (fornecimento de cadeia fria) e fatores relacionados ao acesso aos serviços de saúde.

O fenômeno da hesitação em vacinar na América Latina é multifatorial e os fatores influenciadores variam de um país para outro; no entanto, mostra-se principalmente relacionado com a falta de consciência sobre as doenças e suas vacinas, com o nível de confiança no sistema e nos profissionais da saúde e com o contexto dos meios de comunicação.

Confiança em vacina no Brasil

Apesar das quedas nas coberturas vacinais, 97% dos brasileiros concordam fortemente ou concordam que é importante vacinar as crianças, aponta o estudo *Wellcome Global Monitor 2018*, realizado em 140 países com o objetivo de avaliar a percepção sobre questões relacionadas à ciência em geral e à saúde pública. O índice é superior à média global (92%) e é o mesmo da América do Sul (97%), mas inferior ao dos vizinhos Equador, Colômbia, Venezuela (99%) e Argentina (98%).

No entanto, apenas 80% dos brasileiros manifestaram-se de forma positiva (concorda fortemente ou concorda) quando perguntados se as vacinas eram seguras e quando perguntados se eram eficazes. Se considerados somente os que afirmaram concordar fortemente, os índices caem para 61% e 57%, respectivamente.

Ainda de acordo com esse estudo, brasileiros que indicam médicos e enfermeiros como a principal fonte de informação em saúde acreditam mais na segurança das vacinas (81%) do que aqueles que priorizam outras fontes (72%). Dos entrevistados que declararam “confiar muito” nos profissionais, 87% concordam fortemente ou concordam que as vacinas não são danosas à saúde. Entre os que disseram “não confiar muito” ou “não completamente”, o índice de confiança nas vacinas foi de 67%.

O resultado vai de encontro a outras pesquisas e enquetes internacionais de menor porte, inclusive a realizada pela Avaaz em parceria com a Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm), na qual ficou claro que os motivos para a baixa das coberturas vacinais são multifatoriais, mas que a falta de informação (ou desinformação) tem papel fundamental para a não adesão de nossa população à vacinação.

O estudo feito conjuntamente pela Avaaz e pela SBIm em 2019 teve o objetivo de examinar o papel que informações incorretas, difundidas por redes sociais e aplicativos de mensagens, podem ter na redução das taxas de cobertura vacinal no país. A pesquisa nacional pessoal e domiciliar foi realizada pelo Ibope com uma amostra de 2.002 pessoas, representativa da população brasileira com 16 anos ou mais, com controle de cota por sexo, idade, escolaridade e ramo de atividade.

Dos 2.002 entrevistados, 13% afirmaram ter deixado de se vacinar ou de vacinar uma criança sob seus cuidados, o que representa, de acordo com dados do IBGE, 21.249.073 de brasileiros. Os principais motivos citados para não vacinar foram: 1) falta de planejamento ou esquecimento; 2) “não achei que a vacina fosse necessária” (o que foi considerado desinformação); 3) falta de informação; e 4) medo de efeitos colaterais graves (o que também foi considerado desinformação).

Definição de desinformação, segundo o *Dicionário Michaelis*, é “conteúdo caracterizado como ação de desinformar; dados falsos que induzem ao erro; privação de conhecimento sobre determinado assunto; ignorância.” Nem todo conteúdo antivacinação (conteúdo que coloca as vacinas sob uma luz negativa) é considerado desinformação. Existe uma variedade de conteúdos, desde aqueles antivacinação opinativos até os que possam ter sido criados intencionalmente para enganar o público.

Questionados sobre a segurança das vacinas, 54% responderam considerá-las totalmente seguras, 45% demonstraram alguma insegurança (soma das respostas parcialmente seguras + parcialmente inseguras + totalmente inseguras) e 39% se mostraram hesitantes em relação às vacinas (soma das respostas parcialmente seguras + parcialmente inseguras) (**Gráfico 1**).

Pensando nas vacinas de uma forma geral, o(a) Sr(a). diria que as vacinas são totalmente seguras, parcialmente seguras, parcialmente inseguras ou totalmente inseguras?

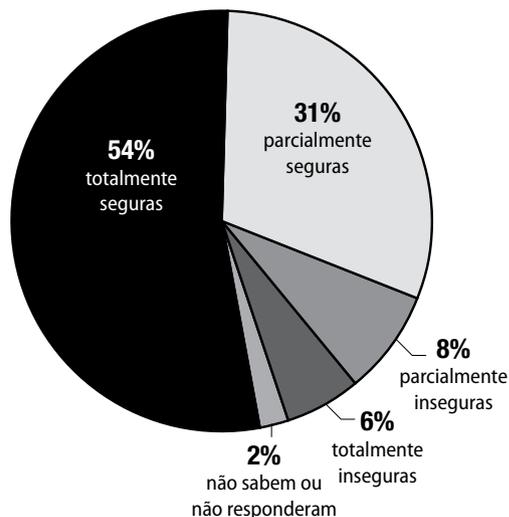


Gráfico 1. Enquete sobre segurança da vacinação.

Fonte: Avaaz, SBIIm. As Fake News estão nos deixando doentes?

Apresentados a dez mitos selecionados pela SBIIm, concluiu-se que sete em cada dez brasileiros acreditavam em pelo menos uma informação falsa sobre vacinas. A pouca circulação de informação confiável sobre vacinas está sendo parcialmente preenchida por conteúdo antivacinação e desinformação postados e compartilhados nas redes sociais e nos aplicativos de mensagens, o que resulta em dúvidas sobre a segurança das vacinas e consequente hesitação da população em vacinar.

Depois que a pesquisa mostrou evidências claras de que notícias falsas sobre vacinas estavam influenciando os brasileiros, a Avaaz conduziu uma investigação para descobrir quais eram essas notícias falsas e de onde elas vinham. Foram selecionados 30 artigos ou vídeos (após a SBIIm verificar que se tratavam

de conteúdo falso) compartilhados em múltiplas plataformas: YouTube, Facebook, WhatsApp e na própria web. O alcance total dessa amostra nas redes sociais (que foi possível medir) foi de 2,4 milhões de visualizações no YouTube, 23,5 milhões de visualizações no Facebook (somente vídeos) e 578 mil compartilhamentos no Facebook (considerando apenas o link principal, não suas várias repetições). Verificou-se também que quase metade dessa amostra foi traduzida literalmente ou com base em informações originalmente publicadas em inglês, nos Estados Unidos. Além disso, o site Natural News foi a fonte original de 32% dos conteúdos avaliados e representa 69% do conteúdo não brasileiro da amostra.

Recente estudo publicado no periódico *Lancet* foi conduzido com o objetivo de mapear as tendências globais da confiança em vacinas e de investigar barreiras de adesão à vacinação em diferentes regiões e países. Segundo o estudo, no Brasil, em 2015, 76% dos entrevistados concordavam plenamente que as vacinas eram eficazes; contudo, em 2019, eles passaram a ser 56%. Ainda assim, os pesquisadores não detectaram queda tão acentuada nos números quanto à percepção da importância (de 93% para 88%) e da segurança (73% para 63%) das vacinas.

Parceria Vaccine Safety Net (OMS)

Os dois sites da SBIm fazem parte da rede global de sites avaliada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) por meio do Vaccine Safety Net (VSN). Estabelecido em 2003, o VSN tem como protagonista o GACVS (Global Advisory Committee on Vaccine Safety), que definiu os critérios para a boa prática de informações pelas quais cada site é avaliado de forma a criar uma rede que

possa fazer um contrapeso para grupos que usam a Internet como questionamento da confiança nas vacinas e na vacinação, bem como para sites que fornecem informações não regulamentadas, enganosas e alarmantes sobre a segurança das vacinas.

Dentre os objetivos do VSN, estão o de facilitar o acesso a informações confiáveis, compreensíveis e baseadas em evidências sobre a segurança das vacinas para os usuários da internet, independentemente da localização geográfica e da linguagem, e o de trabalhar internacionalmente para conscientizar sobre a vacinação, reduzir a hesitação vacinal e fortalecer a confiança nas vacinas.

No site do VSN, além de acesso aos mais de 90 sites de confiança oriundos de mais de 40 países, a biblioteca digital Vaccine Safety Communications é uma fonte aberta de ferramentas e recursos para a comunicação de segurança de vacinas com o objetivo de facilitar a coleta e troca de instrumentos e recursos para a comunicação sobre a segurança das vacinas.

Confiança em vacina e o cenário da pandemia da COVID-19

Com a pandemia da COVID-19, veio a infodemia, definida como uma epidemia de informações precisas ou imprecisas que se disseminam de forma rápida e abrangente como uma doença. À medida que fatos, rumores e medos se misturam e se dispersam, torna-se difícil para as pessoas encontrarem fontes e orientações confiáveis quando precisam.

Em 2020, com o cenário da pandemia da COVID-19, a cobertura vacinal atingiu níveis muito baixos. Questões estruturais e o medo de sair de casa são identificados como as principais

causas disso. Soma-se a este contexto o fato de que a desinformação sobre a vacinação nunca se espalhou tanto quanto nos dias de hoje; a divulgação de conteúdos de oposição à vacinação aumentou 60% durante a pandemia.

Conclusões

Sim, a recusa vacinal é um problema entre nós. Nossa população ainda é pró-vacinas, em sua grande maioria. No entanto a hesitação em vacinar cresce no país. Precisamos entender esse processo multifatorial e intensificar nossas estratégias, considerando estrutura, registro, abastecimento, capacitação e comunicação.

A comunicação é uma ferramenta, mas não um determinante, da hesitação em vacinar. No entanto, quando deficiente ou inadequada influencia negativamente a adesão em vacinar.

Medir a hesitação em vacinar é crucial para o planejamento adequado das estratégias para aumentar a cobertura vacinal. Também é importante monitorar o grau e os fatores locais, pois eles podem mudar temporalmente. Além disso, a hesitação em se vacinar pode ser específica para uma ou outra, mas não para todas as vacinas.

A comunicação em massa a respeito da importância das vacinas e da vacinação se faz cada vez mais importante. Deve buscar ser simples e clara e incluir os resultados benéficos da vacinação, a segurança de cada vacina, os possíveis eventos adversos, as informações sobre disponibilidade e acesso e os cuidados adotados na fabricação, no transporte, na conservação e no momento da aplicação.

Referências

- Avaaz, SBIm. As Fake News estão nos deixando doentes? Como a desinformação antivacinas pode estar reduzindo as taxas de cobertura vacinal no Brasil. Novembro 2019. Disponível em <https://sbim.org.br/images/files/po-avaaz-relatorio-antivacina.pdf>. Acesso em 05 jan. 2021.
- Figueiredo A de, Simas C, Karafillakis E, et al. Mapping global trends in vaccine confidence and investigating barriers to vaccine uptake: a large-scale retrospective temporal modelling study. *Lancet*. 2020;396(10255):898-908.
- Guzman A, Antonio R de, Prado-Cohrs D, Julião P. Barriers to vaccination in Latin America: A systematic literature review. *Vaccine*. 2020;38:470-81.
- Levi GC. Recusa de vacinas: causas e consequências. São Paulo: Segmento Farma; 2013.
- MacDonald N.E. Vaccine hesitancy: definition, scope and determinants. *Vaccine*. 2015;33:4161-4.
- Michaellis. Moderno dicionário da língua portuguesa. São Paulo: Melhoramentos; 1998.
- Pan American Health Organization – PAHO. Department of evidence and intelligence for action in health. Understanding the infodemic and misinformation in the fight against covid-19. Disponível em: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52052/Factsheet-infodemic_eng.pdf?sequence=14&isAllowed=y. Acesso em: 05 jan. 2021.
- Succi RCM. Recusa vacinal – que é preciso saber. *J. Pediatr*. 2018;94(6):574-81
- Vaccine safety net. Disponível em: <https://www.vaccinesafetynet.org>. Acesso em: 05 jan. 2021.
- Wellcome Global Monitor 2018. How does the world feel about science and health? Disponível em: <https://wellcome.org/reports/wellcome-global-monitor/2018>. Acesso em: 05 jan. 2021.
- World Health Organization – WHO; SAGE working group dealing with vaccine hesitancy. Strategies for addressing vaccine hesitancy – a Systematic review. *Vaccine*. 2015;33(34): 4180-90.

2

Há interferência da vacina dTpa aplicada na gestante na resposta à vacinação do lactente?

Maria Isabel de Moraes-Pinto

A Coqueluche é sabidamente uma doença grave, especialmente quando acomete recém-nascidos e lactentes jovens. A imunidade contra a doença por meio da vacinação só se estabelece após o término do esquema primário com três doses da vacina, mas continua a ser dependente de reforços periódicos.

Em vista disso, a maneira encontrada para reduzir os casos de infecção no lactente jovem, especialmente nos primeiros meses de vida da criança, é imunizar a gestante com a vacina tríplice acelular do adulto (dTpa). Essa estratégia confere imunização passiva ao feto por transferência de anticorpos maternos que persistirão durante os primeiros meses de vida.

Compreender a melhor época para vacinar a gestante para Coqueluche e como ocorre a passagem de anticorpos pela placenta é fundamental para que níveis adequados de anticorpos estejam presentes

ao nascimento e se mantenham nos primeiros meses de vida da criança.

Estudos realizados nos últimos anos mostram que a mulher deve receber uma dose de dTpa a cada gestação, que deve ser administrada a partir da 20.^a semana e desencadeará a elevação de anticorpos para Coqueluche.

Da circulação materna rumo ao sangue fetal, a molécula de IgG precisa transpor ao menos duas barreiras celulares: o sinciotrofoblasto e o endotélio capilar fetal. O receptor responsável pelo transporte de IgG pelo sinciotrofoblasto é o FcRn. Embora haja evidências de transporte de IgG pela placenta em fases precoces da gestação, sabe-se que ele ocorre eficientemente no terceiro trimestre da gestação.

Alguns fatores estão associados à redução do transporte transplacentário de anticorpos; dentre eles, merecem menção especial as concentrações maternas de IgG total, especialmente acima de 15 g/L; a prematuridade, o baixo peso ao nascimento, a infecção placentária por Malária e a infecção materna pelo HIV.

Após o nascimento, observa-se o declínio dos anticorpos maternos. Os estudos variam no que diz respeito à meia-vida da IgG total sérica mas, em média, ela é de 24 a 30 dias. Por volta do 4.^o mês, as concentrações de IgG total começam a se elevar: é este o momento em que a produção de IgG pela criança supera o consumo da IgG materna.

O conhecimento da imunização passiva adquirida por via transplacentária e o catabolismo da IgG materna nos primeiros meses de vida da criança são fundamentais para que se estreite a janela de suscetibilidade a patógenos específicos nessa fase da vida tanto para crianças sem comorbidades quanto para aquelas cujas mães apresentam condições que predispõem a um transporte transplacentário

reduzido ou quando elas próprias apresentam uma resposta imunológica prejudicada nos primeiros meses de vida.

Ao mesmo tempo que se deve tentar reduzir ao máximo essa janela de suscetibilidade, uma outra preocupação é a possibilidade da interferência de anticorpos maternos sobre a resposta imunológica do lactente à imunização ativa nos primeiros meses de vida, fenômeno denominado *blunting*, em inglês.

Na Inglaterra, onde a imunização de gestantes com dTpa associada à poliomielite inativada (dTpa-IPV) começou em 2012, os casos de Coqueluche em lactentes nos primeiros 3 meses de vida diminuíram, mostrando efetividade do programa de 91% (IC 95%: 84%-95%). Na Califórnia (EUA), a vacinação de gestantes mostrou-se 85% mais efetiva para a redução de Coqueluche em crianças quando comparada à vacinação materna no puerpério.

Introduzida no Programa Nacional de Imunizações em 2014 pelo Ministério da Saúde, a vacina dTpa em gestantes no Brasil foi seguida de uma queda no coeficiente de incidência de Coqueluche. Estudo realizado em nosso país mostrou que a vacinação entre 26 e 31 semanas é a que confere melhor taxa de transporte transplacentário de anticorpos.

Na Holanda, observou-se interferência imunológica na resposta vacinal de lactentes de gestantes vacinadas entre 30 e 32 semanas de gestação, quando comparadas a crianças de mulheres vacinadas 48 horas pós-parto. Isto aconteceu mesmo com esquema de vacina para Coqueluche iniciado aos 3 meses de idade, seguido por dose aos 5 meses e reforço aos 11 meses, tanto no esquema primário (3 e 5 meses) quanto após o primeiro reforço (11 meses). Entretanto, apesar da interferência dos anticorpos maternos nos níveis de anticorpos dos lactentes, não havia

diferença entre os grupos na proporção de crianças com anticorpos acima do limite de detecção.

Numa revisão de 13 estudos, Kandeil et al. mostraram que a interferência imunológica não parece ser um fenômeno típico de uma vacina específica. Além disso, eles deixam claro que não se observou aumento de casos de Coqueluche após a vacinação primária nos Estados Unidos ou no Reino Unido que indicasse um efeito do *blunting* com repercussão clínica. Os autores discutem que ainda não havia dados referentes à função de anticorpos, capacidade de neutralização, efeito sobre células B de memória ou resposta de células T à Coqueluche.

Estudo clínico prospectivo randomizado recentemente publicado mostrou que as respostas da vacina Coqueluche de células inteiras de lactentes são atenuadas após a vacinação materna com dTpa. Os títulos de anticorpos contra Coqueluche são maiores em lactentes vacinados com a vacina Coqueluche acelular do que com a vacina de células inteiras de mães imunizadas durante a gestação, mas a qualidade dos anticorpos, medida como inibição do crescimento bacteriano mediada por soro, é melhor após a vacinação com vacina de células inteiras do que com a vacina acelular.

Em resumo, embora haja evidência de *interferência imunológica* da vacinação materna para Coqueluche na resposta imunológica à imunização ativa de seus lactentes, não há evidências de aumento de casos de Coqueluche nessa população. Nesse sentido, até que se determine a *repercussão clínica* da interferência imunológica da vacinação com dTpa na gestação sobre a vacinação do lactente, a proteção imunológica induzida por vacina deve ser monitorada de perto e a vigilância da Coqueluche deve ser reforçada.

Referências

- Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, et al. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. *Lancet*. 2014;384(9953):1521-8.
- Barug D, Pronk I, van Houten MA, et al. Maternal pertussis vaccination and its effects on the immune response of infants aged up to 12 months in the Netherlands: an open-label, parallel, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(4):392-401.
- Brair ME, Brabin BJ, Milligan P, et al. Reduced transfer of tetanus antibodies with placental malaria. *Lancet*. 1994;343(5):208-9.
- Brambell FWR. Transmission of immunity in man and in the monkey. In: *The transmission of passive immunity from mother to young*. Amsterdam: North-Holland; 1970. pp.234-76.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. CGPNI/GT-INTEC/FCP, SFP e RCM. Nota informativa sobre mudanças no calendário nacional de vacinação para o ano de 2017 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2016 [citado 2018 abr 16]. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/dezembro/28/Nota-Informativa-384-Calendario-Nacional-de-Vacinacao-2017.pdf>. Acesso em: fev. 2021.
- _____. Informe técnico para implantação da vacina adsorvida difteria, tétano e coqueluche (Pertussis Acelular) tipo adulto – dTpa [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2014 [citado 2018 dez 06]. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2015/junho/26/Informe-T--cnicodTpa-2014.pdf>. Acesso em: fev. 2021.
- Gattás VL, Luna EJA, Sato APS, et al. Adverse event occurrence following use of tetanus, diphtheria and acellular pertussis adsorbed vaccine - Tdap -, São Paulo, SP, Brazil, 2015-2016. *Epidemiol Serv Saude*. 2020;29:e2019280.
- Guimarães LM, Carneiro EL, Carvalho-Costa FA. Increasing incidence of pertussis in Brazil: a retrospective study using surveillance data. *BMC Infect Dis*. 2015;15:442.

- Kandeil W, van den Ende C, Bunge EM, et al. A systematic review of the burden of pertussis disease in infants and the effectiveness of maternal immunization against pertussis. *Expert Rev Vaccines*. 2020;19(7):621-38.
- Kollmann TR, Marchant A, Way SS. Vaccination strategies to enhance immunity in neonates. *Science*. 2020;368:612-5.
- Lima L, Molina MDGF, Pereira BS, et al. Acquisition of specific antibodies and their influence on cell-mediated immune response in neonatal cord blood after maternal pertussis vaccination during pregnancy. *Vaccine*. 2019; 37:2569-79.
- Michaux JL, Heremans JF, Hitzig WH. Immunoglobulin levels in cord-blood serum of negroes and Caucasians. *Trop Geogr Med*. 1966;18(1):10-4.
- Moraes-Pinto MI de, Almeida AC, Kenj G, et al. Placental transfer and maternally acquired neonatal IgG immunity in human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis*. 1996; 173(5):1077-84.
- Moraes-Pinto MI de, Farhat CK, Carbonare SB, et al. Maternally acquired immunity in newborns from women infected by the human immunodeficiency virus. *Acta Paediatr*. 1993; 82(12):1034-8.
- Moraes-Pinto MI de, Verhoeff F, Chimsuku L, et al. Placental antibody transfer: influence of maternal HIV infection and placental malaria. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1998;79(3):F202-5.
- Palmeira P, Quinello C, Silveira-Lessa AL, et al. IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:985646.
- Pyzik M, Rath T, Lencer WI, Baker K, Blumberg RS. FcRn: The architect behind the immune and nonimmune functions of IgG and albumin. *J Immunol*. 2015;194:4595-603.
- Wanlapakorn N, Maertens K, Vongpunsawad S, et al. Quantity and quality of antibodies after acellular versus whole-cell pertussis vaccines in infants born to mothers who received tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccine during pregnancy: a randomized trial. *Clin Infect Dis*. 2020;71(1):72-80.
- Winter K, Nickell S, Powell M, Harriman K. Effectiveness of prenatal versus postpartum tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccination in preventing infant pertussis. *Clin Infect Dis*. 2017;64(1):3-8.

3

Vacina Febre Amarela: duas doses para todos?

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. Mais recentemente várias publicações avançaram na questão de 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 3 a 6 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 da febre, diarreia e reaparecimento de vômitos com aspecto de borra de café, 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 de comprometimento do sensorio, que se expressa mediante obnubilação mental e torpor com evolução para coma. O óbito costuma ocorrer após o 6.º ou 7.º dia do início dos sintomas (raramente após o 10.º 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

circulação 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 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 10 dias da aplicação. No entanto, abaixo de um ano de idade a sorroconversão é menor, sendo cerca de 85% aos 9 meses de idade.

A vacinação é indicada pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI) para todas as pessoas (a partir dos 9 meses de idade) que vivem no Brasil. É aplicada 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 ocorrência entre 250 mil a 500 mil doses aplicadas). Esses eventos ocorrem quando da aplicação da primeira dose.

É 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, portadores de doença do timo e, para pacientes com alergia grave ao ovo de galinha e seus derivados, a vacina deve ser aplicada em locais especiais. Os pacientes vivendo com HIV/Aids, 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 portadores de doenças autoimunes devem ser vacinados apenas quando houver indicação epidemiológica, devendo ser avaliado o risco-benefício, com participação de seu médico na decisão.

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 dos postos em portos, aeroportos e fronteiras e 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 de 10 em 10 anos nos residentes em áreas endêmicas e em 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 reforçou a mudança do regulamento sanitário, anunciando a 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 PNI (CTAI-PNI) rediscutiu as normas brasileiras de vacinação Febre Amarela. A soroconversão inferior a 100% com dose única já seria uma indicação de benefício de uma 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 haver 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 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, buscando dispor de evidências científicas mais consistentes para a tomada

de decisão sobre a necessidade de se 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 de longo prazo. Diante desse fato, o PNI voltou a recomendar uma segunda dose para todos os que haviam recebido a primeira abaixo de 5 anos de idade; mantém-se a recomendação de dose única quando feita a partir dos 5 anos de idade.

Persiste a dúvida se essa conduta de dose única seria a mais adequada. O Comitê Consultivo em Práticas de Imunização dos Estados Unidos (ACIP) recomenda que uma segunda dose seja considerada para viajantes americanos vacinados com uma dose se forem se dirigir para regiões endêmicas e se já tenha se passado mais de 10 anos da dose anterior. As publicações medindo proteção de longo prazo são raras e com problemas evidentes de metodologia. Já as que se baseiam em manutenção de níveis protetores de anticorpos neutralizantes têm interpretações controversas, alguns acreditando que a manutenção dos níveis é expressiva, enquanto outros interpretam que a queda no percentual de portadores de níveis protetores aos 10 anos pós-vacinação seja prenúncio de uma queda de proteção de longo prazo.

Após 10 anos há queda também na imunidade celular, com boa resposta à revacinação. Os relatos de doença em vacinados não esclarecem bem se tratarem de casos de falhas primárias ou secundárias.

Considerações finais

Embora o autor deste artigo, após leitura minuciosa da literatura, seja da opinião que a recomendação de pelo menos uma segunda dose de vacina após 10 anos pareça mais segura, reconhece que a literatura ainda é falha em evidências adequadas dessa necessidade.

A doença é de notificação compulsória internacional; portanto, todo caso suspeito deve ser prontamente comunicado às autoridades pelo canal de comunicação vigente à época, assim como deve ser notificada toda e qualquer mortandade de primatas não humanos referida pela comunidade e/ou profissionais da área de saúde (epizootias).

Referências

- Brasil. Ministério da Saúde. Manual dos centros de referência para imunobiológicos especiais. 5 ed. Brasília; 2019.
- Campi-Azevedo AC, Peruhype-Magalhães V, Coelho-dos-Reis JG, et al. 17DD Yellow Fever Revaccination and Heightened Long-Term Immunity in Populations of Disease-Endemic Areas, Brazil. *Emerging Infectious Diseases*. 2019; 10:2192.
- Campi-Azevedo AC, Reis LR, Peruhype-Magalhães V, et al. Short-Lived Immunity After 17DD Yellow Fever Single Dose Indicates That Booster Vaccination May Be Required to Guarantee Protective Immunity in Children. *Front Immunol*. 2019;10(2192).
- Center for Diseases Control And Prevencion – CDC. Yellow book 2020. Disponível em: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/page/yellowbook-home>. Acesso em: 11 nov. 2020.
- Diniz LMO, Castro RM de, Bentesa RAA, et al. Yellow fever in children and adolescents previously immunized in Minas Gerais State, Brazil. *Vaccine*. 2020;38(44).

- Kallas EG, Zanella LGFAE, Moreira CHV, et al. Predictors of mortality in patients with yellow fever: an observational cohort study. *Lancet Infectious Diseases*. 2019;19(7):750-8.
- Martins RM, Maia MLS, Lima SMB de, et al. Duration of post-vaccination immunity to yellow fever in volunteers eight years after a dose-response study. *Vaccines*. 2018;36(28):4112-7.
- Ribeiro JGL. Febre amarela. In: Ballalai I. Manual prático de imunizações. 2.ed. Rio de Janeiro: Gen; 2013; pp. 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.

4

Vacinas HPV e eventos adversos graves: mito ou realidade?

Mônica Levi

Apesar de existirem mitos em relação às vacinas em geral, as vacinas HPV estão entre as que lideram o *ranking* de vacinas que mais despertam controvérsias, tabus, mitos e *fake news*.

Desde quando foram licenciadas as vacinas HPV bivalente (HPV2) e quadrivalente (HPV4), houve barreiras de aceitação por grupos que questionaram e argumentaram contra o uso pela faixa etária recomendada pelos órgãos regulatórios de diversos países que incorporaram as vacinas HPV em seus programas de imunização.

Argumentavam que vacinar adolescentes jovens poderia induzir a uma falsa sensação de proteção, gerando comportamentos de risco, como desleixo com o uso de preservativos, falta de cuidados com a saúde e promiscuidade — o que poderia resultar em risco para outras infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) e/ou gravidez indesejada. Muitos

estudos científicos foram realizados nesse sentido, comparando o comportamento de jovens vacinados com o de não vacinados da mesma faixa etária e características sociais, e os resultados mostraram o contrário: a vacinação foi uma oportunidade de se orientar os jovens com os cuidados com seu corpo e sua saúde, não sendo evidenciado comportamento de risco maior em vacinados. Inclusive, as jovens acompanhadas nesses estudos, quando chegaram à idade de fazer *screening* e acompanhamento ginecológico, foram mais assíduas na prevenção do que as não vacinadas.

Superadas essas dúvidas iniciais sobre a vacinação contra o HPV, sendo progressivamente incorporada aos programas de imunização de diversos países, foram levantadas dúvidas sobre a segurança das vacinas, com inúmeras hipóteses que as associavam com fenômenos tromboembólicos, acidente vascular cerebral (AVC), doenças autoimunes (DAI) e doenças neurológicas — questionamentos esses inclusive vindos de profissionais da saúde e não somente de grupos contrários à vacinação de um modo geral.

O Comitê Consultivo Mundial de Segurança em Vacinas (GAVCS) é o órgão da Organização Mundial da Saúde (OMS) que avalia a eficácia e segurança das vacinas, com base nos dados provenientes dos sistemas de vigilância globais. Como acontece com todas as novas vacinas, o GAVCS tem revisado constantemente todos os eventos adversos pós-vacinação (EAPV) reportados com as vacinas HPV, desde sua aprovação, em 2006 (HPV4) e em 2007 (HPV2), além de monitorado constantemente a vigilância pós-comercialização. Em 2014 publicou seu posicionamento em que foi descartada a associação dessas vacinas com DAI, tromboembolia ou desordens neurológicas, com base nos registros de eventos adversos em mais de 270 milhões de doses

aplicadas globalmente, quando não se verificou eventos adversos graves associados às vacinas HPV, reiterando sua segurança.

Citando um dos estudos avaliados, Dinamarca e Suécia (dois países cujos sistemas de vigilância são considerados os melhores do mundo) acompanharam 997.585 adolescentes entre 10 e 17 anos, entre 2006 a 2010, sendo os quatro primeiros anos pós-licenciamento da vacina HPV4 nesses países. A conclusão foi de que não houve associação com doenças autoimunes, neurológicas ou fenômenos tromboembólicos.

No encontro do GACVS em 2017, foi incluída na pauta atualização da segurança das vacinas HPV, com ênfase nas disautonomias. Baseado na revisão dos dados apresentados, descartou-se a associação de vacinas HPV com a síndrome taquicárdica postural ortostática (POTS), síndrome dolorosa regional complexa (CPRS) ou qualquer outra forma de disautonomia, sendo reiterada a segurança dessas vacinas.

O VAERS, sistema de vigilância de eventos adversos dos Estados Unidos da América (EUA), com base em mais de 60 milhões de doses de vacina HPV aplicadas no país até 2017, não encontrou evento adverso grave que pudesse estar relacionado com alguma das três vacinas avaliadas: HPV2, HPV4 e HPV9 (vacina nonavalente). Especificamente com a última, a única em uso naquele país atualmente, em análise dos três primeiros anos pós-licenciamento (2014 a 2017), quando mais de 28 milhões de doses haviam sido distribuídas nesse período, não foi encontrado evento adverso não esperado. Os EAPV mais comuns foram locais, um pouco mais frequentes com HPV9 do que com HPV4, consistente com o que já tinha sido observado na fase pré-licenciamento dessa vacina.

Gestantes

Como a vacinação contra o HPV está recomendada para meninas e mulheres em idade fértil, foi rigorosa a vigilância global de gestantes indevidamente vacinadas. Tanto nos estudos pré-licenciamento quanto na vigilância pós-comercialização, não foram observados danos ao feto nem à gestação. Em 2014, foi publicado seguimento de 6 anos (de 2006 a 2012) de 2.802 gestantes inadvertidamente vacinadas. A incidência de abortos, parto prematuro ou malformações fetais foi de acordo com a prevalência global. Estudos posteriores feitos na Dinamarca e nos EUA com milhares de gestantes confirmaram esses mesmos achados, comprovando ausência de danos à gestação ou ao feto. No entanto, é importante salientar que, pela ausência de estudos controlados em gestantes, a vacinação contra o HPV permanece contraindicada durante a gravidez.

Mulheres com doenças reumáticas em uso de imunossupressores

Sabemos que mulheres portadoras de DAI têm risco aumentado de infecção persistente pelo HPV e também apresentam maior risco de evolução da infecção para lesões neoplásicas em colo uterino. Isso se deve à combinação de fatores: imunossupressão causada pelas drogas usadas no tratamento e desordens imunológicas da própria doença de base.

Em uma metanálise de estudos de qualidade em mulheres portadoras de DAI (lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumática e doença inflamatória intestinal) que foram vacinadas com as vacinas HPV2 e HPV4, Pellegrino e cols. verificaram altas taxas de soroconversão, porém com títulos de anticorpos menores

comparativamente aos verificados em mulheres imunocompetentes. Em relação à segurança, os EAPV mais comuns foram reações locais, com frequência semelhante à população geral. A vacinação não influenciou a atividade das doenças nem os exames laboratoriais, concluindo-se que as vacinas são seguras para portadores de DAI.

Em anos recentes, surgiram algumas publicações associando a vacina HPV com insuficiência ovariana, menopausa precoce e esterilidade. A revisão rigorosa desses estudos afastou qualquer relação causal com a vacinação; o único dos estudos que sugeriu essa associação entre vacina e redução de fertilidade foi uma avaliação ecológica entre 2007 e 2017, em que mulheres vacinadas teriam menor chance de engravidar. Após sua publicação, foram identificados graves erros metodológicos e, principalmente, erros estatísticos e de análise. Os editores da revista se retrataram e notificaram ao autor.

Quais são os possíveis eventos adversos realmente associados com as vacinas HPV?

Geralmente os EAPV são considerados leves ou moderados e consistem, na maioria das vezes, em reações locais como dor, edema e hiperemia no local da aplicação. Sintomas sistêmicos como febre, cefaleia e fadiga são raramente reportados.

Síncope, ou desmaio, pode acontecer, porém esse é um fenômeno desencadeado por medo, ansiedade e estresse associados à injeção e não se relaciona com o conteúdo vacinal. É evento descrito há décadas, e a faixa etária mais comum em que acontece é justamente a considerada prioritária para vacinação: adolescentes

e adultos jovens, período da vida de maior vulnerabilidade emocional.

Em 2014, a ocorrência de 11 meninas queixando-se de dores de cabeça e dificuldade para deambular após a segunda dose da campanha de vacinação contra o HPV em uma escola de Bertioga (SP) foi um exemplo típico de crise psicogênica em massa, cujos sintomas são deflagrados por medo, estresse e ansiedade. Essas crises são “contagiosas”, sendo comum que membros de um grupo que partilhem uma identidade forte apresentem os mesmos sintomas. Essa ocorrência foi imediatamente divulgada pela mídia e pelas redes sociais, antes mesmo que a vigilância pudesse avaliar essas meninas — e, por fim, esclarecer o ocorrido —, concluindo-se tratar de reação de ansiedade à vacinação. Entretanto, a crise de confiança foi instalada e a adesão para a vacinação foi muito prejudicada, com queda drástica das coberturas vacinais para segunda dose após o sucesso inicial conseguido com a primeira dose da vacina, tão logo a vacina HPV4 foi incorporada a nosso PNI.

No Acre, aconteceu fenômeno semelhante: a saúde pública local não deu atenção adequada para dezenas de jovens vacinadas que apresentavam múltiplas queixas que iam desde dor de cabeça, dor nas pernas e desmaios até quadros neurológicos mais graves, como convulsão. O Ministério da Saúde (MS) encarregou o Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas de São Paulo (Ipq-HCFMUSP) de avaliar 16 dessas jovens que foram triadas em função de apresentarem os sintomas mais graves, as quais foram trazidas à São Paulo acompanhadas de seus responsáveis. Foram hospitalizadas e avaliadas por equipe multidisciplinar, submetidas à extensa bateria de exames, incluindo a videoeletroencefalografia. A conclusão foi de que, com exceção de dois irmãos que realmente apresentavam convulsões do tipo epilético

(sendo portadores de uma forma genética da doença que costuma se manifestar na adolescência), as demais apresentaram **convulsões atípicas** não associadas à epilepsia ou outra doença fisiológica, e sim uma doença disfuncional do sistema nervoso autônomo, associada ao estresse emocional, característico de doença psicogênica.

Conclusão

A vigilância global das vacinas HPV é uma das melhores do mundo, servindo de exemplo para o monitoramento de novas vacinas a serem licenciadas.

Inúmeras teorias infundadas foram levantadas envolvendo as vacinas HPV, assim como mitos e *fake news* têm sido constantemente disseminados na mídia e principalmente em redes sociais. A Sociedade Internacional de Papilomavírus (IPVSoc) é uma associação multidisciplinar que se dedica exclusivamente ao estudo do vírus HPV e das suas doenças associadas. Ela declara que a segurança das vacinas tem sido continuamente revisada por autoridades e agências regulatórias globais, tais como OMS (GAVCS), U.S. Food and Drug Administration (U.S. FDA), European Medicines Agency (EMA), International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), Centers for Disease Control and Prevention (CDC) dentre outras, e que a vigilância pós-comercialização não verificou novos eventos adversos.

Reiteram que não existe motivo de preocupação quanto à segurança das vacinas HPV, baseados em estudos de qualidade em milhares de participantes em vários países do mundo. Endossam a segurança e a efetividade das vacinas HPV e concluem ser a única real preocupação, de que relatos anedóticos e sem fundamentos

biológicos ou epidemiológicos possam levar a um prejuízo real quando vacinas seguras e eficazes deixam de ser utilizadas.

Referências

- Arnheim-Dahlstrom L, Pasternack B, Svanstrom H, et al. Autoimmune, neurologic, and venous thromboembolic adverse events after immunization of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. *BMJ*. 2013;347:f5906.
- Barboi A, Gibbons CH, Axerold F, et al. Human papillomavirus vaccine and autonomic disorders: a position statement from the American Autonomic Society. *Auton Neurosci*. 2020;223:102550.
- Centers for Disease Control and Prevention – CDC. Vaccines and Preventable diseases. Human Papillomavirus (HPV) Vaccination & Cancer Prevention. Disponível em: <https://www.cdc.gov/hpv/parents/vaccinesafety.htm>. Acesso em: 28 fev. 2021.
- DeLong G. A lowered probability of pregnancy in females in the USA aged 25-29 who received a human papillomavirus vaccine injection. *J Toxicol Environ Health A*. 2018;81(14):661-74. Retraction in: *J Toxicol Environ Health A*. 2019;1.
- IPVS Policy statement on safety of HPV vaccines. *Papillomavirus Res*. 2016;2:9-10.
- Salles S. Acre vive surto da doença causada pelo medo de vacinação. *Jornal da Universidade de São Paulo (USP)*, 22 nov. 2019. Disponível em: <https://jornal.usp.br/ciencias/ciencias-da-saude/acre-vive-surto-de-doenca-causada-por-medo-de-vacinacao/>. Acesso em: 28 fev. 2021.
- Shimabukur TT, Su JR, Marquez PL, et al. Safety of the Quadrivalent Human Papillomavirus. *Clin Infect Dis*. 2014;59(1):127-35.
- Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). Disponível em: www.vaers.hhs.gov. Acesso em: 28 fev. 2021.
- World Health Organization - WHO. Weekly epidemiological record. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper. 2017;19(92):241-68.

World Health Organization – WHO. GACVS - Statement on Safety of HPV vaccines, 17 December 2015. Disponível em: https://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/statement_Dec_2015/en/ Acesso em 28 fev. 2021.

5

Vacina meningocócica conjugada ACWY, duração de proteção e doses de reforço: como recomendar?

Juarez Cunha

Doença meningocócica

Nesse capítulo abordaremos aspectos importantes para melhor definir estratégias de imunização contra essa doença tão importante e que pode ser evitada. Quanto à doença meningocócica invasiva (DMI):

- Pode afetar qualquer pessoa em qualquer tempo.
- As crianças são o grupo com maior vulnerabilidade.
- Os adolescentes fazem parte de um grupo muito especial, tanto pela vulnerabilidade como pelo carreamento dessa bactéria.
- Manejo e diagnóstico se mantêm os mesmos, assim como morbimortalidade.
- Há imprevisibilidade dos sorogrupos.
- O foco é a prevenção primária com vacinas.

- No Brasil temos vacinas que ampliam o espectro de proteção para os meningococos A, B, C, W e Y.
- As vacinas MenACWY conjugadas são imunogênicas, seguras e podem ser administradas com as outras recomendadas nos calendários.
- Pelas características da DMI, anticorpos elevados são fundamentais para uma rápida proteção.

O agente

Neisseria meningitidis é um diplococo Gram-negativo encapsulado, classificado em 13 sorogrupos de acordo com as estruturas de superfície da cápsula polissacarídica. As proteínas da membrana externa definem sorotipo e sorosubtipo. Já o lipooligossacarídeo define o imunotipo. A bactéria tem a capacidade de permutar o material genético que é responsável pela produção da cápsula e, com isso, alterar o sorogrupo. A maioria das doenças ocorre pelos sorogrupos A, B, C, W, X e Y.

O ser humano é o único reservatório do meningococo, e a transmissão ocorre por contato direto (de pessoa para pessoa) ou pelo contato com as secreções nasofaríngeas (gotículas) da pessoa infectada.

Quadro clínico

O meningococo causa condições extremamente graves em humanos. A DMI se caracteriza por uma ou mais síndromes clínicas, sendo a meningite meningocócica a mais frequente delas e a meningococemia a forma mais grave.

Pode ocorrer uma progressão rápida, em até 24 horas, dos sintomas não específicos iniciais até quadros muito graves e morte.

Os sintomas mais comuns são: cefaleia, odinofagia, polidipsia, dores em geral, febre, perda de apetite, náuseas, vômitos, irritabilidade, tontura, dispneia, diarreia, petéquias, sufusões, musculatura rígida do pescoço, pés e mãos frias, coloração anormal na pele, confusão/delírio.

São relatadas taxas elevadas de letalidade, de 10% a 20%, sendo maiores pelo sorogrupo W (> 30%). Sequelas relatadas em 10% a 20% dos sobreviventes: amputação de membros, surdez, perda de visão, dificuldade de memória e aprendizado, entre outras.

A DMI, assim como as outras meningites, é de notificação compulsória imediata (até 24h), devendo ser informado o órgão competente da vigilância em saúde local.

Fatores de risco

A suscetibilidade é geral, entretanto, o grupo etário de maior risco são as crianças menores de cinco anos, principalmente as menores de um ano. Revisão sistemática dos fatores de risco para DMI em crianças e adolescentes (idade média de 72,2 meses) em publicações dos últimos 20 anos evidenciou risco duas vezes maior de DMI em indivíduos expostos às seguintes situações quando em comparação aos controles:

- Aglomeração doméstica.
- Exposição ao tabagismo.
- Relacionamentos próximos.
- Infecções recentes do trato respiratório.

Outros fatores de risco: residir em quartéis, dormir em acampamento militar ou em alojamentos de estudantes, condições

socioeconômicas menos privilegiadas, contato íntimo com portadores e pessoas com asplenia (anatômica ou funcional), deficiência de properdina, de C3 e de componentes terminais do complemento (C5 a C9).

Portador/carreador

Entre 5% e 15% dos adolescentes e adultos jovens podem ser portadores de meningococo na nasofaringe. O estado de portador de meningococo é pouco frequente em crianças pequenas e é raro em adultos (1%).

Dados epidemiológicos

Os sorogrupos A, B, C, W, Y e X causam quase todos as DMI. No entanto, a qualidade e a confiabilidade das informações sobre DMI não são uniformes em todo o mundo, em parte devido às diferenças nas práticas de vigilância, uso de diferentes métodos e protocolos de diagnóstico e aplicação de diferentes definições de caso meningocócico. Os sorogrupos B e C causam a maioria dos casos na Europa e no continente americano, enquanto os sorogrupos A e C são a causa mais frequente de DMI na Ásia e na África.

Desde meados da década de 1990, foram observados aumentos nos casos de DMI causada pelo sorogrupo Y nos Estados Unidos e em Israel, sendo que o sorogrupo X causou epidemias locais na África subsaariana. Da mesma forma, desde 2007, foi identificada uma proporção crescente de casos de infecção pelo sorogrupo W em países da região das Américas.

No Brasil, a doença meningocócica é endêmica, com ocorrência de surtos esporádicos, sendo o meningococo a principal causa

de meningite bacteriana no país. Os coeficientes de incidência têm se reduzido nos últimos anos, com registro de menos de um caso para cada 100 mil habitantes, entre os anos de 2014 e 2016. Acomete indivíduos de todas as faixas etárias, porém aproximadamente 30% dos casos notificados ocorrem em crianças menores de 5 anos de idade e os maiores coeficientes de incidência são observados em lactentes no primeiro ano de vida.

Nos surtos e epidemias, observam-se mudanças nas faixas etárias afetadas, com aumento de casos entre adolescentes e adultos jovens. A letalidade da doença no Brasil situa-se em torno de 20% nos últimos anos. Na forma mais grave, a meningococemia, a letalidade chega a quase 50%.

Desde a década de 1990, os sorogrupos circulantes mais frequentes no Brasil foram o C e o B. Após um período de predomínio do sorogrupo B, vem se observando, a partir de 2005, aumento do número e da proporção de casos atribuídos ao sorogrupo C em diferentes regiões do país. Em meados de 2010, devido ao aumento de circulação do sorogrupo C e à alta incidência da doença observada em crianças, a vacina meningocócica C (conjugada) foi introduzida no calendário de vacinação da criança.

Tratamento

A antibioticoterapia deve ser instituída o mais precocemente possível, de preferência logo após a punção lombar e a coleta de sangue para hemocultura. O uso de antibiótico deve ser associado a outros tipos de tratamento de suporte, como reposição de líquidos e cuidadosa assistência. A melhoria de recursos de tratamento não tem modificado significativamente a morbimortalidade da DMI.

Controle e prevenção

A quimioprofilaxia, embora não assegure efeito protetor absoluto e prolongado, tem sido adotada como uma medida eficaz para prevenção de casos secundários. Está indicada para os contatos próximos de casos suspeitos de DMI. A vacinação é considerada a forma mais eficaz para a prevenção da doença, e as vacinas contra o meningococo são sorogrupo ou sorosubtipos específicas. São utilizadas na rotina para imunização e também para controle de surtos.

Vacinas meningocócicas conjugadas ACWY (MenACWY) disponíveis no Brasil:

MenACWY-CRM197, Menveo® - GSK

MenACWY-D, Menactra® - Sanofi Pasteur

MenACWY-TT, Nimenrix® - Pfizer

As vacinas conjugadas proporcionam resposta imune T-dependente:

- Imunogênicas em lactentes.
- Formação de memória imunológica.
- Maior produção de anticorpos.
- Proteção em longo prazo.
- Reduzem estado de portador, possibilitando proteção coletiva.

Características comuns a todas elas:

- Eficazes, com respostas imunes robustas observadas para todos os sorogrupos, em diferentes situações e idades utilizadas.
- Seguras. Os eventos adversos mais comuns são locais, como dor, hiperemia e edema. Febre, irritabilidade, inapetência podem ocorrer.

- Podem ser usadas concomitantemente com outras vacinas recomendadas para diferentes idades.

Correlato de proteção

- O padrão-ouro para prever a eficácia das vacinas meningocócicas é o título de anticorpo bactericida sérico (SBA).
- Título de hSBA (humano) de 1:4 e de rSBA (coelho) de 1:8, ou superiores, são considerados protetores, tanto atuais como também para avaliação de proteção em longo prazo. Essas estimativas são conservadoras.

Experiências na vida real

Com o objetivo de ampliar a proteção tanto individual como coletiva e obter um maior impacto em saúde pública, muitos países como Estados Unidos, Reino Unido e Austrália incluíram as vacinas MenACWY para os adolescentes. Em todos eles, essa prática se mostrou bastante efetiva em reduzir a DMI.

Duração de proteção

Vários estudos demonstram o rápido declínio, em 1 a 5 anos, dos títulos de anticorpos em crianças vacinadas, em especial naqueles vacinados nos primeiros anos de vida, sugerindo a necessidade de doses de reforço após 5 anos do esquema primário realizado na infância e também na adolescência.

Reforços

Revacinação em dose única, com qualquer das vacinas MenACWY administradas após 3 a 5 anos da vacinação primária, é segura e bem tolerada, induzindo resposta imune robusta, com títulos de

hSBA e rSBA mais altos do que após a vacinação inicial, em todas as faixas etárias e para todos os sorogrupos. Além de respostas de anticorpos em > 99% dos indivíduos para todos os sorogrupos, foram observadas diminuições mínimas na persistência de anticorpos de 2 a 6 anos após essa vacinação de reforço, sugerindo que esse cronograma possa fornecer proteção em longo prazo contra a DMI.

Recomendações

Segundo as recomendações americanas do Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)/Centers for Disease Control and Prevention (CDC), onde a vacina somente é utilizada em situações de risco e entre adolescentes, é improvável que uma dose da vacina MenACWY conjugada aos 11-12 anos proteja a maioria dos adolescentes no período de risco aumentado entre 16-21 anos, sendo recomendada desde 2010 uma dose de reforço aos 16 anos de idade. Também recomendam doses de reforço, a cada 5 anos, para pessoas com risco aumentado (ex.: asplenia, deficiências do complemento e microbiologistas que manipulam a bactéria), para garantir altos níveis de SBA ao longo do tempo.

Recomendações do Programa Nacional de Imunizações (PNI) e Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE)

No Brasil, em 2010 foi introduzida a vacina MenC para lactentes no PNI e inicialmente o Programa não incorporou campanhas de *catch up* incluindo adolescentes; com isso, não foi observado o efeito de imunidade de rebanho. Em 2017 o PNI passou a recomendar uma dose da vacina MenC entre adolescentes (11 e 14

anos) e, em 2020, passou a disponibilizar a vacina MenACWY aos adolescentes de 11-12 anos.

Atualmente na rotina do PNI a vacina MenC é aplicada aos 3 e 5 meses, um reforço com um 1 ano de idade; e a vacina MenACWY aos 11-12 anos. Em 2019, a cobertura da vacina MenC na série básica e reforço foi de 85%.

As vacinas também estão disponibilizadas em situações especiais nos CRIEs: MenC de 5/5 anos para várias situações de risco (consultar o Manual do CRIE) e MenACWY especificamente para pessoas em uso de eculizumabe para hemoglobinúria paroxística noturna.

Recomendações da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm) e Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP)

Sempre que possível, deve-se preferir as vacinas MenACWY no primeiro ano de vida e reforços, possibilitando a ampliação da proteção. Esquema: aplicadas aos 3 e 5 meses e um reforço a partir de um ano de idade. As vacinas MenACWY-CRM e MenACWY-TT são licenciadas a partir de dois meses de idade e a MenACWY-D a partir dos 9 meses de idade. O esquema da série básica dependerá da idade de vacinação e do produto utilizado. Para todas elas são recomendadas doses de reforços entre 5 e 6 e aos 11 anos de idade (ou 5 anos após a última dose), tendo em vista a queda dos títulos de anticorpos protetores. Não existem dados de estudos de intercambialidade entre as vacinas meningocócicas conjugadas.

Além dessas recomendações de rotina, a SBIIm também indica as vacinas meningocócicas em várias situações consideradas

especiais de saúde (ver <https://sbim.org.br/images/calendarios/calend-sbim-pacientes-especiais.pdf>).

Conclusões

- Ao recomendar vacinas para proteção das DMI é importante conhecer diferentes aspectos da doença como características da bactéria, quadro clínico, fatores de risco, carreamento, epidemiologia (vigilância é fundamental), diversidade e imprevisibilidade dos sorogrupos, entre outros.
- As vacinas MenACWY conjugadas são eficazes e diminuíram de forma significativa os casos da DMI em todos os cenários e locais onde foram introduzidas. Apresentam um perfil de segurança aceitável, sem relato de eventos adversos graves. Pela maior valência, conseqüentemente, oferecem maior proteção.
- A eficácia protetora das vacinas MenACWY diminui com o tempo, em especial quando administradas em crianças pequenas. Como títulos de anticorpos elevados são fundamentais para uma rápida proteção, fica evidenciada a necessidade de reforços para manter esses altos níveis, recomendações essas contempladas pelas sociedades científicas.
- Estudos demonstram que indivíduos que receberam o esquema básico e reforços na infância podem ter níveis de anticorpos mais persistentes, e isso pode alterar os esquemas vacinais no futuro. Nos reforços, mesmo se usado um produto diferente do utilizado na série básica, a resposta anamnésica observada é adequada.
- Adequadas coberturas vacinais são fundamentais tanto para a proteção individual como para a proteção coletiva.

Referências

- Baxter R, Keshavan P, Welsch JA, et al. Persistence of the immune response after MenACWY-CRM vaccination and response to a booster dose, in adolescents, children and infants. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12(5):1300-10.
- Booy R, Gentile A, Nissen M, et al. Recent changes in the epidemiology of *Neisseria meningitidis* serogroup W across the world, current vaccination policy choices and possible future strategies. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15(2):470-80.
- Brasil. Ministério da Saúde. Calendário Nacional de Vacinação do PNI/MS. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z-1/c/calendario-de-vacinacao>. Acesso em: fev. 2021.
- _____. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde: volume único [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. 4.ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2019.
- _____. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis, Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. 5.ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2019.
- Dretler AW, Roupael NG, Stephens DS. Progress toward the global control of *Neisseria meningitidis*: 21st century vaccines, current guidelines, and challenges for future vaccine development. *Hum Vaccin Immunother.* 2018;14(5):1146-60.
- Feijo RB, Cunha J. Trajectory of serogroups causing Invasive Meningococcal Disease in Santa Catarina state, Brazil (2007-2019). *Braz J Infect Dis.* 2020;24(4):349-51.
- Gill CJ, Baxter R, Anemona A, et al. Persistence of immune responses after a single dose of Novartis meningococcal serogroup A, C, W-135 and Y

- CRM-197 conjugate vaccine (Menveo®) or Menactra® among healthy adolescents. *Hum Vaccin*. 2010;6(11):881-7.
- Keshavan P, Pellegrini M, Vadivelu-Pechai K, Nissen M. An update of clinical experience with the quadrivalent meningococcal ACWY-CRM conjugate vaccine. *Expert Rev Vaccines*. 2018;17(10):865-80.
- Organização Pan-Americana da Saúde. Vigilância das pneumonias e meningites bacterianas em crianças menores de 5 anos. Guia prático. 2.ed. Brasília, D.F.: Organização Pan-Americana da Saúde; 2020.
- Quiambao B, Peyrani P, Li P, et al. Efficacy and safety of a booster dose of the meningococcal A, C, W, Y-tetanus toxoid conjugate vaccine administered 10 years after primary vaccination and long-term persistence of tetanus toxoid conjugate or polysaccharide vaccine. *Hum Vaccin Immunother*. 2020;16(6):1272-9.
- Sáfadi MA, Berezin EN, Oselka GW. A critical appraisal of the recommendations for the use of meningococcal conjugate vaccines. *J Pediatr (Rio J)*. 2012;88(3).
- Santos-Neto JF, Ferreira VM, Feitosa CA, et al. Carriage prevalence of *Neisseria meningitidis* in the Americas in the 21st century: a systematic review. *Braz J Infect Dis*. 2019;23(4):254-67.
- Sociedade Brasileira de Imunologia – SBIm. Calendários de vacinação da SBIm. <https://sbim.org.br/calendarios-de-vacinacao>. Disponível em: fev. 2021.
- Sociedade Brasileira de Pediatria. Calendário de vacinação da SBP. https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22268g-DocCient-Calendario_Vacinacao_2020.pdf. Acesso em: fev. 2021.
- Spyromitrou-Xioufi P, Tsirigotaki M, Ladomenou F. Risk factors for meningococcal disease in children and adolescents: a systematic review and META-analysis. *Eur J Pediatr*. 2020;179(7):1017-27.
- Vesikari T, Forsten A, Laudat F, et al. Long-term antibody persistence after a booster dose of quadrivalent meningococcal ACWY-tetanus toxoid conjugate vaccine in healthy 5-year-old children. *Vaccine*. 2020;38(22):3902-3908.

Vacina meningocócica conjugada ACWY, duração de proteção e doses de reforço: como recomendar?

Vigilancia de Enfermedad Meningocócica en Las Américas 2010-2018.

Disponível em: http://ais.paho.org/hip/viz/ed_meningo_esp.asp. Acesso em: fev. 2021.

Webber C, Peyrani P, Balmer P, Serra L. Persistence of bactericidal antibodies following primary and booster MenACWY-TT vaccination of toddlers: A review of clinical studies. *Vaccine*. 2020;38(27):4236-45.

World Health Organization - WHO. WHO Invasive Meningococcal Disease – Serogroup distribution, 2018. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/meningitis/serogroup-distribution-2018.pdf>. Acesso em: fev. 2021

6

Novas Vacinas Pneumocócicas: o que acrescentam?

Rosana Richtmann

Antes de discutirmos este tema, temos que refletir sobre alguns questionamentos:

- Precisamos de novas vacinas pneumocócicas conjugadas?
- Acrescentam alguma coisa (além de mais sorotipos)?
- Para qual população seriam utilizadas?
- O que podemos prever?

No Brasil hoje temos três vacinas pneumocócicas disponíveis:

- 1. Vacina pneumocócica conjugada 10V:** só para a população pediátrica, disponível na rede pública.
- 2. Vacina pneumocócica conjugada 13V:** para pediatria e qualquer idade, somente disponível na rede privada, e para quatro situações especiais nos Centros de Referência para

Imunobiológicos Especiais (CRIEs) — paciente vivendo com HIV/Aids, pacientes transplantados de órgão sólido e transplantados de medula óssea, além dos pacientes oncológicos.

3. Vacina pneumocócica polissacarídea 23V: a partir de 2 anos de idade, disponível nos CRIEs, para situações especiais de elevado risco para doença invasiva pneumocócica.

Nos últimos anos, têm-se observado em todo o mundo o fenômeno de *replacement*, ou seja, uma mudança na epidemiologia dos sorotipos circulantes do pneumococo, sendo menos frequente a circulação dos sorotipos contidos nas vacinas pertencentes ao Programa Nacional de Imunizações (PNI) — no nosso caso, a vacina conjugada 10V —, predominando sorotipos não contidos na VPC10, como 19A, 3 e 6A — estes presentes nas vacinas conjugadas de mais novas gerações.

Diante deste cenário epidemiológico, vem o questionamento sobre a necessidade de vacinas pneumocócicas de maior valência.

Fato indiscutível é que, após a introdução de qualquer vacina pneumocócica conjugada nos programas nacionais de vacinação, o impacto na redução de doenças relacionadas ao pneumococo como sepsis, meningite, otite média aguda, além de internações hospitalares, visita ao pediatra e conseqüentemente diminuição do consumo de antibióticos e de resistência antimicrobiana, foi demonstrado por inúmeros estudos pelo mundo. Este fato tem relação direta com a imunização das crianças, como também com a ação indireta de proteção da população não vacinada, mas comunicante das crianças, que, mesmo não sendo vacinadas, se beneficiam da redução do estado de portador da bactéria em nasofaringe na população pediátrica, característico desta faixa etária.

Se analisarmos os dados brasileiros dos estudos de Brandileone et al., observamos que, independentemente do esquema vacinal

infantil, 3+1 ou 2+1, houve significativa redução do número de casos de doença pneumocócica invasiva (DPI) no Brasil quando comparamos com o período pré e pós-vacinação — lembrando que a introdução da VPC10 no PNI ocorreu em 2010.

Ainda nos dados publicados por Brandileone et al., observamos o fenômeno de *replacement* no Brasil tanto nas crianças quanto nos adultos e idosos, com a elevação e predominância dos sorotipos 19A, 3 e 6A após a introdução da VPC10.

Assim, o questionamento sobre a necessidade de novas vacinas pneumocócicas é absolutamente pertinente. Mas, qual seria o impacto e para que população deveríamos investir em uma vacina de maior valência?

Independentemente da resposta, um aspecto é fundamental: teremos que ter elevadas coberturas vacinais, para que de fato tenhamos impacto na incidência de DPI. Lamentavelmente temos assistido nos últimos anos um declínio nas taxas de coberturas vacinais em todo o país para as vacinas contidas no PNI. Em 2020, ano muito prejudicado pela pandemia do novo coronavírus, as coberturas vacinais da população infantil atingiram o menor índice registrado nos últimos anos e, desta forma, independentemente da valência das vacinas, não obtivemos o maior benefício da proteção indireta, característica das vacinas conjugadas pneumocócicas.

Novas vacinas pneumocócicas:*

Vacina pneumocócica conjugada 10V do Serum Institute of India – vacina interessante para o Brasil, visto que, apesar de manter a valência de 10 sorotipos, há a substituição de alguns sorotipos atualmente menos prevalentes pelo 19A e 6A, ambos relevantes na epidemiologia brasileira.

Vacina pneumocócica conjugada 12V – esta seria a vacina da GSK, já em uso no PNI, com os mesmos dez sorotipos, acrescidos de dois novos: o 19A e 6A. Esta versão seria praticamente uma “customização” para o mercado brasileiro, visto que temos contrato de transferência de tecnologia com a VPC10.

Vacina pneumocócica conjugada 15V – vacina produzida pelo laboratório MSD com os mesmos 13 sorotipos da VPC13, acrescidos dos sorotipos 22F e 33F. Esta vacina, para a epidemiologia brasileira, teria praticamente o mesmo impacto da vacina VPC13, visto que os novos sorotipos incluídos na vacina 15V não são prevalentes entre nós nas DPI, tanto na pediatria quanto na população adulta. Uma vantagem teórica desta vacina seria melhor resposta imunogênica para o problemático sorotipo 3, que, de forma geral, não apresenta boa resposta imune para nenhuma das vacinas já produzidas. Em estudos de imunogenicidade comparando a VPC13 com VPC15, a VPC15 mostrou-se segura, com GMCs não inferiores aos sorotipos comuns entre as vacinas e resposta por opsonofagocitose (OPA) equivalente.

Vacina pneumocócica 20V – vacina produzida pela Pfizer, com os mesmos 13 sorotipos da VPC13, acrescidos dos sorotipos: 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F e 33F. Esta vacina está sendo testada e desenvolvida para a população adulta (> 18 anos) e idosos. Estudos que compararam a VPC13 com VPC20 mostraram não inferioridade nos 13 sorotipos comuns e na comparação com a VPP23, não inferioridade nos 6/7 sorotipos comuns. Em relação ao perfil de segurança, os resultados foram bons.

* Não foi citada a VPC13V, por ser uma vacina já bastante conhecida e licenciada no nosso país há vários anos.

Concluindo, em relação às vantagens e desvantagens das novas vacinas pneumocócicas:

Vantagens:

- Quanto mais sorotipos (ex.: VPC20), não há necessidade de esquema sequencial com vacinas polissacarídeas, permitindo um esquema com dose única.
- Baseado na epidemiologia local, grande potencial de melhor proteção do adulto e do idoso.

Desvantagens:

- Quanto mais sorotipos incluídos em uma mesma vacina, em teoria, menor será a resposta imune a cada um deles (possibilidade de interferência na resposta imune).

Assim, fica o questionamento sobre: tempo de proteção? Custo?

E, para utilizarmos estas novas vacinas em adultos e idosos, é “OBRIGATÓRIO” alcançarmos ELEVADAS COBERTURAS vacinais na Pediatria.

Referências

- Arguedas A, Trzciński K, O’Brien KL, et al. Gessner BD. Upper respiratory tract colonization with *Streptococcus pneumoniae* in adults. *Expert Rev Vaccines*. 2020;19(4):353-66.
- 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):2559-66.

- Brandileone MC, Zanella RC, Almeida SCG, et al. Long-term effect of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in children in Brazil. *Vaccine*. 2019;37(36):5357-63.
- Carmona Martinez A, Prymula R, Miranda Valdivieso M, et al. Immunogenicity and safety of 11- and 12-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D-conjugate vaccines (11vPHiD-CV, 12vPHiD-CV) in infants: results from a phase II, randomised, multicentre study. *Vaccine*. 2019;37(1):176-86.
- Clarke E, Bashorun AO, Okoye M, et al. Immunogenicity and safety of a novel ten-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants in The Gambia: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Vaccine*. 2020;38(2):399-410.
- Stacey HL, Rosen J, Peterson JT, et al. Safety and immunogenicity of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV-15) compared to PCV-13 in healthy older adults. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(3):530-9.
- Thompson A, Lamberth E, Severs J, et al. Phase 1 trial of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy adults. *Vaccine*. 2019;37(42):6201-7.

7

Profilaxia da Raiva: quando e como utilizar?

Jacy Andrade

Introdução

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

Esta zoonose faz parte do grupo das doenças denominadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) “doenças tropicais negligenciadas”, a qual se refere a doenças que afetam principalmente

populações pobres e marginalizadas e em ambiente de baixa renda. Raiva é um problema relevante de saúde pública, não só pelo número de casos notificados, mas por sua alta letalidade — ainda considerada em 100% dos doentes. Contudo, é uma doença que pode ser 100% prevenida se a profilaxia, pré ou pós-exposição, for realizada de forma adequada.

A OMS estima que cerca de 70 milhões de doses de vacina antirrábica sejam aplicadas em aproximadamente 20 milhões de pessoas no mundo anualmente. A carga de doença é estimada em 60 mil mortes por ano ainda segundo a Organização, ocorrendo a maioria dos casos na Ásia e África com crianças abaixo de 15 anos, onde a maior parte das pessoas de risco vive em áreas rurais e vacinas e imunoglobulina nem sempre são disponíveis.

Segundo ainda a OMS, mais de 99% dos casos de raiva humana no mundo ainda são transmitidos por cão infectado. Contudo, América Latina e Caribe têm registrado diminuição significativa do número de casos de raiva humana e animal na última década. No Brasil, nos últimos 15 anos tem havido a diminuição progressiva do número de agressões causadas pelo cão, com aumento crescente do número de agressões por morcegos, com epidemias bem documentadas. Em relação à raiva no gado bovino, equino e caprino em nosso país, a doença ainda acarreta prejuízos importantes para o produtor.

Com o maior controle da raiva canina, o morcego vem assumindo papel importante na epidemiologia da raiva humana no Brasil. Variantes do vírus da raiva que circulam nos morcegos, hematófagos ou não, têm sido documentadas com frequência crescente nos casos de raiva humana. Este fato mostra a importância que o morcego tem no ciclo aéreo da raiva, sobretudo nos casos de raiva associados a animais herbívoros. O morcego, que pode

albergar o vírus por período prolongado, pode agredir o cão ou outros animais, transmitindo a raiva e expondo o homem quando em atividades de lazer ou laborais com esses animais. Além disso as agressões por morcego podem ser discretas e até mesmo imperceptíveis. Neuroinfecções atípicas têm sido associadas a variantes do vírus da raiva transmitido por morcegos.

A transmissão da raiva ocorre em geral por mordedura, arranhadura ou lambadura de animais infectados, com inoculação de saliva em mucosa ou pele lesada, mas também pode ocorrer por via respiratória, através da inalação de aerossóis; zoofilia; e de transplante de órgãos como córnea, rim e fígado. A literatura ainda documenta transmissão via transplacentária, ingestão de carne e/ou manipulação de carcaça de animais infectados.

No Brasil os registros de raiva humana evidenciaram 11 casos em 2018, dez deles associados a um surto no Pará, onde o morcego teve papel fundamental; em 2019, houve um caso no Estado de Santa Catarina, transmitido por felino; e, em junho de 2020, a Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro divulgou pelo Ofício Circular SES/SVS SEI n.º 77, de 15 de junho, um caso de raiva humana transmitida por morcego.

A exposição ao vírus da raiva em viajantes internacionais tem sido documentada na literatura com certa frequência, sendo a taxa de exposição estimada em 16-200 exposições por 100 mil viajantes.

A literatura registra a ocorrência rara de sobrevida em casos sintomáticos de raiva, associados a sequelas neurológicas, não havendo tratamento eficaz para a doença. Em geral essa situação é associada ao uso inadequado de esquemas antirrábicos pós-exposição. Desde 2011, o Brasil padronizou, por meio do Ministério da Saúde (MS), o Protocolo de Tratamento da Raiva Humana.

Profilaxia

A prevenção da raiva humana pode ser feita **pré ou pós-exposição** ao vírus rábico. Nestas situações utiliza-se imunobiológicos, que, de forma **ativa e/ou passiva**, induzirão proteção para o indivíduo. Tanto as vacinas como as imunoglobulinas, homóloga e heteróloga, são disponibilizadas pelo SUS (Serviço Único de Saúde). Há poucos produtores de vacina e imunoglobulina para raiva, o que tem acarretado muitas vezes dificuldade de suprimento desses imunobiológicos em diferentes regiões do mundo.

Desde 2017, o MS atualizou o esquema de vacinação pós-exposição oficializando o uso de apenas quatro em vez de cinco doses para indivíduos hígidos. Também introduziu a possibilidade de se utilizar doses múltiplas via intradérmica na situação de pós-exposição. Os esquemas de pré-exposição foram mantidos e já contemplavam tanto a via intradérmica como a intramuscular para utilização da vacina. Detalhes dos referidos esquemas podem ser consultados na Nota Informativa n.º 26-SEI/2017-CGPNI/DEVIT/SVS/MS, de 17 de julho de 2017, a mais atualizada (NI n.º 26/2017, MS), e nas Normas Técnicas de Profilaxia da Raiva Humana, 2011. A redução do número de doses de cinco para quatro no esquema de pós-exposição já vinha sendo recomendada desde 2010 pelo Centers for Disease Control and Prevention (CDC), dos EUA, e indicada pela OMS desde 2013.

Profilaxia pré-exposição

Situação quando, pelo desenvolvimento da atividade laboral, o indivíduo está mais exposto a acidentes de risco para raiva. O esquema de profilaxia pré-exposição deve ser incentivado para todas as pessoas com risco de exposição ao vírus rábico. Nesta situação, como acontece em outros países, o MS brasileiro tem

incentivado a utilização de esquemas vacinais por via intradérmica, priorizando o atendimento em grupos, tendo em vista que essa situação é sempre eletiva, com o objetivo de otimizar os custos dos imunobiológicos. Contudo, se não houver pessoal técnico adequadamente treinado para aplicação via intradérmica, além do número mínimo de pessoas expostas (pelo menos duas), a via intramuscular pode ser utilizada também na pré-exposição. A profilaxia pré-exposição não elimina a necessidade de avaliação adequada após exposição de risco.

Os esquemas vacinais de pré-exposição recomendados pelo MS estão padronizados nas Normas Técnicas de profilaxia da raiva Humana, 2011.

Constituem-se grupos de risco para exposição à raiva e devem receber esquema pré-exposição:

- Médicos veterinários.
- Estudantes de Veterinária, Zootécnica, Biologia, Agronomia, Agrotécnica e áreas afins.
- Biólogos.
- Profissionais de laboratório de virologia e anatomia patológica para raiva.
- Pessoas que atuam em captura, contenção, manejo, coleta de amostras, vacinação, pesquisas, investigações ecoepidemiológicas, identificação e classificação de mamíferos: domésticos (cão e gato) e/ou de produção (bovídeos, equídeos, caprinos, ovinos e suínos); animais silvestres de vida livre ou de cativeiro, incluindo funcionário de zoológicos, espeleólogos, guias de ecoturismo, pescadores e outros profissionais que trabalham em áreas de risco.
- Viajantes para áreas de risco e/ou remotas.

Vantagens do esquema pré-exposição

- Protege contra exposição inaparente.
- Protege quando a pós-exposição é retardada.
- Simplifica a terapia pós-exposição.
- Elimina necessidade de imunização passiva nos indivíduos hígidos.
- O número de doses na pós-exposição pode ser menor, na dependência do intervalo de tempo em que foi realizada a pré-exposição.
- Desencadeia resposta imune secundária mais rápida (*booster*).

Quadro 1. Esquema de vacinação pré-exposição com vacina de cultivo celular

Número doses	Via aplicação	Local anatômico aplicação	Dias
Total – 3 doses frasco inteiro	IM	Deltoide ou vasto lateral da coxa	0, 7 e 28
Total – 3 doses Dose – 0,1 mL	ID	Inserção músculo deltoide	0, 7 e 28
Controle sorológico após 14 dias da última dose			

IM: intramuscular; ID: intradérmica

Fonte: Adaptado das Normas Técnicas de profilaxia da raiva humana/MS, 2011.

Profilaxia pós-exposição

A conduta inicial é lavar bem o ferimento com água e sabão, pois o vírus da raiva é sensível a detergentes iônicos como o sabão.

Em seguida, na avaliação da indicação de esquemas de profilaxia pós-exposição, o profissional de saúde deve levar em consideração a situação epidemiológica do local geográfico onde o acidente ocorreu; avaliar e caracterizar cuidadosamente, por meio da história clínica, o tipo de exposição (superficial ou profunda), local anatômico, situação vacinal prévia do indivíduo para raiva, condição de saúde de base (sobretudo investigando se há alguma

situação de imunossupressão); condição clínica do animal, se domiciliado ou não, se o tipo do animal permite ser observado etc. Estes e outros parâmetros devem ser consultados nas Normas Técnicas de Profilaxia da Raiva Humana (MS) e no quadro que resume os “Esquemas para profilaxia da raiva humana com vacina de cultivo celular” do MS, disponível em: https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/folder/esquema_profilaxia_raiva_humana.pdf. A OMS categoriza as exposições de risco em I, II e III, sendo muito próximas à classificação do MS.

Em caso de dúvida, o profissional de saúde deve consultar não só a bibliografia, mas uma instituição de referência, e discutir com o colega — lembrando que o trabalho multidisciplinar sempre agrega valor para o paciente e melhora a qualidade do atendimento. É importante ter clareza da situação para decidir qual a indicação adequada, vacina e/ou imunoglobulina.

Na situação de pós-exposição, apenas cão e gato são candidatos à observação durante o período de transmissibilidade, padronizado em 10 dias pela OMS e OPAS. Em muito poucos outros animais esse período é definido. Entre os animais silvestres e outros, o período de incubação não é bem estabelecido e por essa razão não é conduta adequada observar.

Em geral, na situação de pós-exposição, a via utilizada é a intramuscular, pois na maior parte dos casos a exposição não ocorre de maneira simultânea, com várias pessoas sendo envolvidas, exceto nas agressões por morcego. Por esta razão a via intradérmica, em geral, não é utilizada na pós-exposição, pois, se assim acontecesse, haveria desperdício de vacina — tendo em vista que a dose individual da via intradérmica é 0,1 mL e na via intramuscular todo o conteúdo do frasco é utilizado.

Portanto, é preciso que o serviço de saúde tenha uma demanda de pelo menos dois indivíduos com agressão de risco para raiva por dia. Além disso, uma vez reconstituída a vacina, pois é liofilizada, ela deve ser utilizada nas 6-8 horas subsequentes, se conservada na temperatura entre 2-8°C. Além disso é muito importante que o profissional saiba aplicar a vacina corretamente por essa via.

Na situação de exposição em indivíduo com imunossupressão, o esquema vacinal sempre deve ser aplicado por via intramuscular e acompanhado pelo uso simultâneo da imunoglobulina, mesmo se houver história de vacinação antirrábica anterior.

Nas indicações de administração simultânea de vacina e imunoglobulina, esta última deve ser aplicada no local da agressão e na maior quantidade possível. O restante da imunoglobulina pode ser aplicado via intramuscular em outros locais anatômicos. Quando a agressão for em dedos, é importante ter cuidado na administração da imunoglobulina para não causar síndrome compartimental. As imunoglobulinas devem ser aplicadas nas doses:

- Imunoglobulina homóloga – 20 UI/kg.
- Imunoglobulina heteróloga – 40 UI/kg.

Quadro 2. Esquema de vacinação pós-exposição com vacina de cultivo celular

Número doses	Via aplicação	Local anatômico aplicação	Dias
Total – 4 doses Frasco inteiro	IM	Deltoide ou vasto lateral da coxa	0,3,7 e 14
2 doses cada vez Total – 8 doses Dose – 0,1 mL	ID	Músculo deltoide	D0 – 2 doses D3 – 2 doses D7 – 2 doses D28 – 2 doses
Se imunocomprometido ou em uso de cloroquina não usar via intradérmica. Se imunocomprometido o esquema deve contemplar 5 doses de vacina.			

IM: intramuscular; ID: intradérmica
Fonte: Adaptado de NI N26/MS, 2017

A profilaxia pós-exposição nas situações da categoria III da OMS e grave do MS, se indicada, sempre deve ser iniciada mesmo que tardiamente, pois o período de incubação do vírus da raiva é muito variável. O período de incubação da raiva é conhecido no cão, no gato e em outros poucos animais. Há relato bem documentado na literatura, com dados filogenéticos evidenciando variante canina do vírus da raiva em um paciente imigrante nos EUA exposto em Rondônia (norte do Brasil) 8 anos antes do quadro clínico da doença.

Nas situações de re-exposição (bem como em relação aos pacientes faltosos), deve-se seguir as recomendações do MS, as Normas Técnicas de profilaxia da Raiva humana. Para outras orientações de re-exposição, como número de doses e intervalos, deve-se consultar a NI n.º 26/2017, do MS.

Imunobiológicos utilizados na profilaxia da raiva

- **Vacinas** – o Brasil utiliza na rotina da rede pública e privada a vacina de cultivo celular (células Vero). Desde 2017, tanto a via intradérmica (ID) como a intramuscular (IM) foram autorizadas pelo MS para serem utilizadas na situação de pré e/ou pós-exposição. Aplicada pela via IM, cada dose corresponde a um frasco da vacina. A via ID tem se mostrado segura e imunogênica e vem sendo utilizada em muitos países. Além disso, como o custo da vacina é alto e na via ID se utiliza menor quantidade da vacina, esta via tem se mostrado, além de eficaz, bastante econômica, sobretudo onde a raiva é um grande problema de saúde, como Tailândia, Sri Lanka e Filipinas. Na situação

de pós-exposição, por exemplo, um esquema completo de vacinação utiliza dois frascos, reduzindo o volume e o custo da vacina em 60-80% comparado ao da dose-padrão por via IM. Por via IM, deve ser aplicada na região deltoide ou vastolateral da coxa e por via ID na região deltoide. Não se deve utilizar a região glútea em função da interferência do tecido gorduroso local na absorção da vacina. É uma vacina segura, podendo ser utilizada em grávidas, crianças menores de um ano e indivíduos imunocomprometidos. A capacidade de resposta anamnésica rápida após reforço é interpretada como imunidade duradoura contra raiva e depende da memória imunológica, que é observada mesmo 21 anos após vacinação. Deve ser conservada entre 2-8°C e, após sua reconstituição, deve ser utilizada imediatamente ou até em 8 horas após, se mantida nesta temperatura. Aplicada pela via IM, cada dose corresponde a um frasco da vacina. A via ID não está recomendada para pacientes imunocomprometidos ou que estejam utilizando o medicamento cloroquina, por não proporcionar resposta imune adequada. Eventos adversos locais são os mais comuns, ocorrendo em 35-45% dos indivíduos vacinados (eritema, dor, calor). Hipersensibilidade à vacina é rara. Reações sistêmicas acontecem em 5-15% (febre, cefaleia, tontura, sintomas gastrointestinais). Se o indivíduo for imunocomprometido e houver indicação de profilaxia pós-exposição, utilizar vacina e gamaglobulina, tendo o cuidado de dosar os títulos de anticorpos pós-vacinação.

- **Imunoglobulina** – pode ser homóloga ou heteróloga. No Brasil a imunoglobulina heteróloga está disponível nos locais de referência para atendimento antirrábico e a

homóloga é disponível apenas nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIEs) para indivíduos que apresentaram evento adverso à imunoglobulina heteróloga. Em 1992, a OMS padronizou que, quando indicada, a maior quantidade possível da imunoglobulina deve ser infiltrada no local da lesão. Quando a lesão se localizar nos dedos, a administração deve ser cautelosa, utilizando-se agulha menor, lentamente, para não induzir síndrome compartimental. O restante da dose pode ser aplicado via intramuscular, em local diferente da aplicação da vacina. Contudo, a OMS salienta que a infiltração local é o procedimento mais importante, havendo tendência atual na literatura de não se fazer a injeção fora do local da agressão. No Brasil a orientação é fazer a infiltração da imunoglobulina no local da agressão e o restante do imunobiológico em outros locais via IM. Em relação aos eventos adversos da imunoglobulina homóloga, dor no local da aplicação e febre são os mais comuns. A heteróloga além dos eventos anteriores, pode levar com mais frequência à hipersensibilidade ou mesmo anafilaxia; contudo, teste de sensibilidade antes da aplicação tem valor preditivo baixo e não é indicado. Quando indicadas, devem ser utilizadas nas doses referidas acima. A proteção oferecida pelas imunoglobulinas é sempre transitória. Anticorpos monoclonais têm sido utilizados em áreas de frequente exposição de risco como na Índia, mas não são disponíveis no Brasil.

Nas situações quando há indicação de se fazer vacina e imunoglobulina, esta última não deve ser aplicada após a terceira dose do esquema de pós-exposição. Há evidência científica de

que as três primeiras doses do esquema pós-exposição sejam essenciais para a proteção do indivíduo que sofreu agressão e, após esse período, com as três doses sendo realizadas nos dias que são recomendados (0, 3 e 7), o indivíduo já é capaz de produzir níveis elevados de anticorpos neutralizantes. Estes anticorpos são os responsáveis por neutralizar o vírus no local da aplicação. Por esta razão é que a imunoglobulina deve ser infiltrada antes da terceira dose, sétimo dia, do esquema vacinal — para neutralizar os vírus inoculados na região anatômica da agressão.

Quando houver indicação de profilaxia pós-exposição nas situações da categoria III da OMS e grave do MS, ela sempre deve ser iniciada, mesmo que tardiamente, pois o período de incubação do vírus da raiva é muito variável.

Controle sorológico

Apesar de não haver correlato de proteção para a raiva, o melhor indicador de sobrevivência pós-exposição é um título de anticorpos $> 0,5$ UI/mL, que reflete a resposta imune ao vírus da raiva, quer seja por exposição ou vacinação. A sorologia deve ser realizada em laboratório de referência, seguindo-se os requerimentos regulatórios para os testes específicos.

O controle sorológico deve ser realizado sempre que possível e prioritariamente nas seguintes situações:

- Anual nos indivíduos com exposição de risco, evitando-se doses de vacinas desnecessárias. Se sorologia $< 0,5$ UI/mL fazer uma dose de reforço e nova sorologia após 14 dias.
- A cada 6 meses em indivíduos de alto risco, como trabalhadores de laboratório de virologia e anatomia patológica para raiva, indivíduos que fazem captura de morcegos. Se titulação $< 0,5$ UI/mL, mesma conduta.

- Indivíduos imunocomprometidos para avaliar necessidade de doses extras e/ou imunoglobulina.
- Quando há desvio de esquema recomendado em situação de alto risco.

Referências

- Andrade J. Avaliação da Resposta imune Humoral a Quatro esquemas de Vacinação Anti-Rábica Pré-Exposição. 139f. Tese (Doutorado) – Pós-Graduação em Medicina da Universidade Federal da Bahia. Universidade da Bahia; 1997.
- Boland TA, McGuone D, Jindal J, et al. Phylogenetic and Epidemiologic Evidence of Multiyear Incubation in human Rabies. *Ann Neurol*. 2014;75(1):155-60.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Normas Técnicas de Profilaxia da Raiva Humana. MS/SVS/DVE – Brasília: MS, 2011/2014.
- _____. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Protocolo de tratamento da raiva humana no Brasil / MS/SVS/DVE – Brasília: MS, 2011.
- _____. MS/SVS - Esquemas para profilaxia da raiva humana com vacina de cultivo celular do Ministério da Saúde. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/folder/esquema_profilaxia_raiva_humana. pdf. Acesso em: 08 nov. 2020.
- _____. Nota Informativa n.o 26-SEI/MS - 0075874/2017-CGPNI/DEVIT/SVS/MS de 17 de julho de 2017. Brasília; 2017.
- _____. Secretaria de Vigilância em Saúde. Normas Técnicas de Profilaxia da Raiva Humana. Brasília; 2011.
- Centers for Disease Control – CDC. MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report. Human Rabies Prevention – United States, 2008. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. 2008;57(RR-3).

- _____. Morbidity and Mortality Weekly Report. Use of a reduced (4-Dose) Vaccine Schedule for Post exposure Prophylaxis to Prevent Human Rabies – Recommendations of ACIP. 2010;58(RR-2).
- De Maria A, Brown CM. Rabies immune globulin and vaccine. Disponível em: www.uptodate.com. Acesso em: 08 nov. 2020.
- _____. When to use rabies prophylaxis. Disponível em: www.uptodate.com. Acesso em: 07 nov. 2020.
- Gautret P, Parola P. Rabies pre travel vaccination. *Current Opinion Infectious Diseases*, 2012;25(5):500-6.
- Ives A, Dieuzy-Labauye I, Abela-Ridder B. Global characteristics of the rabies biologics Market in 2017. *Vaccine*. 2019;37:A73-A76.
- Jackson AC. Bat Rabies Virus Variants Causing Human Rabies. *Letters to the Editors. Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(6):570.
- Jerrard DA. The Use of Rabies Immune Globulin By Emergency Physicians. *J Emerg Med*. 2014; 27(1):15-9.
- Mattner F, Bitz F, Goedecke M et al. Adverse Effects of Rabies Pre- and Post exposure Prophylaxis in 290 Health-Care-Workers Exposed to a Rabies Infected Organ Donor or Transplant Recipients. *Infection*. 2007;35(4):219-24.
- O'Brien KL, Nolan T; on behalf of the SAGE WG on Rabies. The WHO position on rabies immunization – 2018 updates. *Commentary. Vaccine*. 2019;37:A85-A87.
- Reichman MLAB, Pinto HBF, Nunes VFP. Vacinação contra cães e gatos. São Paulo: Instituto Pasteur; 1999.
- Rio de Janeiro. SES/SVS SEI N 77/Governo do Estado do Rio de Janeiro, 15/06/2020. Alerta sobre medidas de prevenção da raiva humana dirigida à população do estado do Rio de Janeiro; 2020.
- Rodríguez-Romo R, Morales-Buenrostro LE, Lecuona L, et al. Immune response after rabies vaccine in a kidney transplant recipient. *Transpl Infect Dis*. 2011;13:492-495.

- Rosa EST da, Kotait I, Barbosa TFS, et al. Bat-transmitted Human Rabies Outbreaks, Brazilian Amazon. *Emerging Infectious Diseases*. 2006;12(8).
- Suwansrinon K, Jaijaroensup W. Short Report: Is Injecting a Finger With Rabies Immunoglobulin Dangerous? *Am J Trop Med Hyg*. 2006;75(2):363-364.
- Thiravat Hemachudha 1, Gabriella Ugolini, Supaporn Wacharapluesadee, et al. Human rabies: neuropathogenesis, diagnosis and management. *Lancet Neurol*. 2013;12(5):498-513.
- Uwanyiligira M, Landry P, Genton B, Valliere S. Rabies Pos exposure Prophylaxis in Routine Practice in View of the New Center for Disease Control and Prevention and World Health Organization Recommendations. *Clinical Infectious Disease*. 2012;55(2):201-5.
- Wada MY. Avaliação da Profilaxia Anti-Rábica Humana Pós-Exposição no Brasil, 2005. 29f. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva/Mestrado Profissional em Saúde Coletiva. Universidade Federal da Bahia; 2007.
- Wilde H. Failures of post-exposure rabies prophylaxis. *Vaccine*. 2007;25:7605-9.
- World Health Organization – WHO Immunological Basis for immunization Series. Modulo 17: Rabies. Up date 2017. Disponível em: www.who.org Acesso em 13/06/2019.
- _____. Rabies. Disponível em: www.who.org Acesso em 05/11/2020.
- _____. Department of Control of Neglected Tropical Diseases. Rabies Vaccine: WHO position paper. April 2018. *Weekly epidemiological record*. Disponível em: https://www.who.int/rabies/resources/who_wer9316/en/. Acesso em: nov. 2020.
- Wyatt J. Rabies. Update on a Global Disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(4):351-2.

8

Uso de vacina Rotavírus na unidade neonatal: é possível?

Renato de Ávila Kfourri

Introdução

Rotavírus (RV) é um vírus RNA, da família *Reoviridae*. É uma das principais causas de diarreia grave em lactentes e crianças jovens, sendo o principal causador de infecções comumente chamadas gastroenterites. Existem oito espécies deste tipo de vírus, conhecidas como A, B, C, D, E, F, G e H. O Rotavírus A, o mais comum, é responsável por mais de 90% das infecções em seres humanos.

Estima-se que aos 5 anos de idade quase todas as crianças já tenham sido infectadas por um tipo de rotavírus ao menos uma vez. No entanto, como em cada infecção algum grau de imunidade se desenvolve, as infecções subsequentes tendem a ser menos graves.

O vírus é transmitido pela via fecal-oral. Infecta e danifica as células que revestem o intestino delgado

(enterócitos), provocando a gastroenterite. Clinicamente, na maioria das vezes o quadro clínico se apresenta com diarreia, vômitos, náuseas e dor abdominal.

Embora seja uma doença facilmente tratável, a cada ano, em todo o mundo, morrem cerca de 450 mil crianças com idade inferior a 5 anos e quase dois milhões ficam gravemente doentes, a maioria delas vivendo em países em desenvolvimento.

Vacinas Rotavírus

Duas vacinas atenuadas orais contra o RV são licenciadas no Brasil, que se mostraram seguras e eficazes contra a doença: a vacina pentavalente humano- bovina (RotaTeq[®], MSD) e a vacina humana monovalente atenuada (Rotarix[®], GlaxoSmithKline Biologicals).

O principal objetivo dessas vacinas tem sido reproduzir a história natural da infecção e proteger contra formas graves da doença nos primeiros meses de vida.

Ambas as vacinas são seguras, sendo os principais eventos adversos febre, irritabilidade e cólicas. Raramente diarreia e sangue nas fezes podem ocorrer. Em função de um risco aumentado de invaginação intestinal relacionada à primovacinação, a primeira dose das vacinas só pode ser aplicada até a idade limite de 14 semanas (3 meses e meio).

Rotavírus e prematuridade

Os prematuros (PT) são uma população particularmente vulnerável às infecções pelo Rotavírus, tanto em termos de risco de infecção quanto de evolução para formas graves.

As evidências existentes mostram que a vacinação de bebês prematuros contra o RV é segura e bem tolerada e é aproximadamente

tão eficaz quanto em bebês nascidos a termo, com risco marginal de transmissão horizontal e disseminação nosocomial do vírus quando a vacinação é realizada durante a internação na unidade neonatal.

É frequente o atraso vacinal em bebês prematuros, para todas as vacinas de uma forma geral, especialmente pela percepção equivocada de muitos profissionais da saúde que ainda orientam a vacinação segundo a idade gestacional corrigida da criança. Quanto mais prematuro e menor o peso ao nascer, maior tem sido o atraso vacinal reportado.

Bebês prematuros frequentemente necessitam de internação hospitalar prolongada, para além das 14 semanas de vida, o que traz a discussão sobre a necessidade de receberem as vacinas de RV durante a internação de acordo com o calendário oficial de imunização.

Transmissão nosocomial do vírus vacinal

A transmissão horizontal do vírus da vacina oral contra o Rotavírus, embora teoricamente possível, não foi documentada em ensaios clínicos, e as evidências disponíveis até o momento, embora tenham limitações, sugerem que o risco de ocorrer é baixo.

Vários estudos têm avaliado o risco de transmissão de RV por bebês prematuros vacinados para outros recém-nascidos hospitalizados. Thrall e cols., em estudo realizado em duas unidades de terapia intensiva neonatal no Canadá, que incluiu 102 bebês vacinados com a vacina RV pentavalente, analisaram a frequência de infecções nosocomial por RV comparando os períodos pré e pós-introdução da vacina RV. Em um dos hospitais, não houve infecções nosocomiais nos períodos pré ou pós-vacinação; no

outro, a frequência de infecção nosocomial por RV foi de 4,9 casos por 10 mil dias no período pré-vacinação (IC 95%: 2,0-10,1) e de 0,0 casos (IC 95%: 0,0-2,6) no período pós-vacinação.

No estudo com a maior amostra publicada até o momento, Monk et al. fizeram uma análise retrospectiva dos dados de 96 bebês prematuros vacinados com a vacina pentavalente e de 801 recém-nascidos vizinhos na unidade neonatal não vacinados, em um hospital nos Estados Unidos. Durante o período do estudo não houve caso confirmado de infecção por RV, selvagem ou vacinal, nosocomial na unidade.

Hiramatsu e cols. analisaram os resultados da vacinação com a vacina pentavalente e monovalente em um total de 19 bebês vacinados e 49 bebês hospitalizados cujos leitos estavam próximos aos dos pacientes vacinados. Testes realizados por reação em cadeia de polimerase em tempo real (RT-PCR) nas amostras de fezes dos 49 bebês não vacinados não detectaram material genético viral em nenhuma delas.

Outro estudo analisou a transmissão nosocomial de RV na ala pediátrica, unidade neonatal e outros departamentos de internação em um hospital que vacinou com pentavalente. Das quase 1.200 amostras de fezes coletadas durante o seguimento, apenas 13 (1,1%) foram positivas para RV: uma de uma criança não vacinada e 12 em bebês vacinados, sem casos de infecção por cepas do tipo vacinal entre as crianças não vacinadas.

A maioria dos estudos aponta que a transmissão horizontal, embora possível, não foi documentada em estudos clínicos, e os escassos dados sobre o assunto atualmente disponíveis sugerem um risco muito baixo. Além disso, alguns autores consideram que a excreção viral seria mais provável para induzir imunidade assintomática do que a própria doença.

Recomendações sobre vacinação RV em prematuros hospitalizados

As recomendações oficiais para a vacinação contra o RV no Reino Unido enfatizam o benefício da vacinação de bebês prematuros, observando que o risco de transmissão é baixo se as medidas usuais para o controle de infecções forem implementadas, e que a cepa vacinal é muito atenuada para causar infecção. Assim, as diretrizes do Reino Unido recomendam o não adiamento da vacinação em bebês hospitalizados, desde que estejam clinicamente estáveis.

A Sociedade Europeia de Doenças Infecciosas Pediátricas (ESPID) recomenda a vacinação de bebês PT de acordo com sua idade cronológica, incluindo bebês nascidos antes de 32 semanas de gestação e bebês hospitalizados, sempre tomando as precauções necessárias para prevenir a transmissão para contatos de alto risco.

O Comitê Consultivo de Práticas de Imunização (ACIP) dos Estados Unidos recomenda a vacinação contra RV de bebês PT, desde que sua idade cronológica esteja dentro da janela estabelecida, que eles estejam clinicamente estáveis e se administrada somente após a alta hospitalar.

O Comitê Consultivo Nacional de Imunização (NACI) do Canadá estipula que a vacina RV pode ser dada a bebês prematuros com idade cronológica que varia de 6 semanas a 8 meses, e que bebês hospitalizados podem ser vacinados após avaliação do serviço de controle de infecções e do Neonatologista.

Quando se trata de vacinação de bebês hospitalizados, o Grupo Consultivo Técnico Australiano sobre Imunização (ATAGI) destaca que o risco de transmissão viral é baixo e, portanto, a vacinação não deve ser adiada enquanto o bebê estiver clinicamente

estável, especialmente se houver o risco de perda da janela etária para vacinação.

O Comitê Consultivo de Vacinas da Associação Espanhola de Pediatria propôs uma série de recomendações gerais para a vacinação de bebês PT. Assim, eles devem ser vacinados com base em sua idade cronológica, independentemente da idade gestacional e peso ao nascer. É importante iniciar a vacinação em até 6 semanas após o parto e, exceto em situações muito raras, a vacinação não deve ser adiada após a idade recomendada, administrando-se todas as vacinas conforme previsto no hospital, incluindo a Rotavírus.

No Brasil, segundo o *Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais* (CRIEs), a vacina rotavírus está contraindicada para recém-nascidos dentro da unidade neonatal.

Riscos e benefícios da vacinação neonatal

Com base nas evidências atuais, considera-se que a vacinação contra o RV oferece uma relação custo-benefício adequada para seu uso em unidades neonatais e, portanto, a recomendação contrária à vacinação de bebês hospitalizados antes da alta da unidade neonatal, que está em vigor no Brasil e em alguns países, deve ser reavaliada. Se a vacinação for adiada para após a alta, alguns bebês podem perder a janela etária para vacinação, o que resulta em diminuição da cobertura vacinal nesta população de risco.

Conclusão

Os prematuros, especialmente os nascidos com peso inferior a 1.500g, ainda estão frequentemente hospitalizados no momento

quando a primeira dose da vacina RV é administrada rotineiramente; mas, independentemente da internação, se a condição clínica do bebê permitir, as evidências atuais sugerem que a vacinação não seja adiada, embora a maior parte dos dados disponíveis de segurança sobre essa estratégia sejam pelo uso da vacina Pentavalente, não utilizada na rede pública no Brasil.

Assim, há uma forte tendência de uso das vacinas RV dentro das unidades neonatais, e mais estudos são necessários para confirmar a segurança dessa recomendação.

Referências

- Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI). The Australian immunisation handbook (2017 update). 10a ed. Austrália: Australian Government Department of Health; 2017.
- Briggs-Steinberg C, Shah S. Rationale for in-neonatal intensive care unit administration of live, attenuated rotavirus vaccination. *Am J Perinatol*. 2018;35:1443-8.
- Civardi E, Tzialla C, Baldanti F, et al. Viral outbreaks in neonatal intensive care units: what we do not know. *Am J Infect Control*. 2013;41(10):854-6.
- Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Vacunación en niños prematuros. In: Manual de Vacunas en línea de la AEP [última actualización Jun 2018]. (2018). Disponível em: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-10> Acesso em: 20 mar. 2021.
- Dahl RM, Curns AT, Tate JE, et al. Effect of rotavirus vaccination on acute diarrheal hospitalizations among low and very low birth weight US infants, 2001–2015. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37(8):817-22.
- Dennehy PH, Cortese MM, Begue EE, et al. A case-control study to determine risk factors for hospitalization for rotavirus gastroenteritis in U.S. children. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(12):1123-31.
- Goveia MG, Rodriguez ZM, Dallas MJ, et al. Safety and efficacy of the pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine in healthy premature infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:1099-1104.

- Hiramatsu H, Suzuki R, Nagatani A, et al. Rotavirus vaccination can be performed without viral dissemination in the Neonatal Intensive Care Unit. *J Infect Dis*. 2018;217(4):589-96.
- Hofstetter AM, Lacombe K, Klein EJ et al. Risk of rotavirus nosocomial spread after inpatient pentavalent rotavirus vaccination. *Pediatrics*. 2018;141(1):1-10.
- Kilich E, Sadarangani M. Use of rotavirus vaccines in preterm babies on the neonatal unit. *Expert Rev Vaccines*. 2016;15(12):1463-5.
- Ministério da Saúde do Brasil. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais, 2019. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/dezembro/11/manual-centros-referencia-imunobiologicos-especiais-5ed.pdf>. Acesso em 20 mar. 2021.
- Monk HM, Motsney AJ, Wade KC. Safety of rotavirus vaccine in the NICU. *Pediatrics*. 2014;133(6):e1555-e1560.
- Moreno-Pérez D, Álvarez García FJ, Álvarez Aldeán J, et al. Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2019. *An Pediatr*. 2019;90:56.e1-56.e9
- Newman RD, Grupp-Phelan J, Shay DK, et al. Davis. Perinatal risk factors for infant hospitalization with viral gastroenteritis. *Pediatrics*. 1999;103:E3.
- Pahud B, Pallotto EK. Rotavirus immunization for hospitalized infants: are we there yet? *Pediatrics*. 2018;141(1):e20173499.
- Canadá. Public Health Agency of Canada. Canadian Immunization Guide; 2018.
- Roue JM, Nowak E, le Gal G, et al. Impact of rotavirus vaccine on premature infants. *Clin Vaccine Immunol*. 2014;21(10):1404-9.
- Stumpf KA, Thompson T, Sanchez PJ. Rotavirus vaccination of very low birth weight infants at discharge from the NICU. *Pediatrics*. 2013;132:e662-5.
- Thrall S, Doll MK, Nhan C, et al. Evaluation of pentavalent rotavirus vaccination in neonatal intensive care units. *Vaccine*. 2015;33(39):5095-5102.
- World Health Organization – WHO. Rotavirus vaccines WHO position paper — January 2013. *Weekly Epidemiol Rec*. 2013;88:49-64.

9

Reflexões sobre a vacina do Sarampo: duas doses para todos? Necessitamos de uma terceira dose? Antecipar a primeira dose?

Robério Dias Leite

O cenário epidemiológico atual do Sarampo

Antes da introdução da vacina Sarampo, em 1963, grandes epidemias ocorriam a cada dois ou três anos, com cerca de 30 milhões de casos e dois milhões de mortes anualmente; a estimativa era de que 95% dos indivíduos se infectavam antes de completar 15 anos, conforme dados da Organização Mundial da Saúde (OMS).

Entre os anos de 2000 e 2016, calcula-se que houve redução de 62% das mortes por Sarampo em todo o mundo, o que significa dizer que a vacinação evitou cerca de 25,5 milhões de mortes nesse período. No entanto, entre os anos de 2017 e 2019, a incidência do Sarampo voltou a aumentar em todas as regiões cobertas pela OMS, sendo que nenhuma delas alcançou ou manteve a eliminação do Sarampo.

Mais recentemente, até a 46.^a semana epidemiológica do ano de 2020, foram confirmados 8.619 casos de Sarampo nas Américas, distribuídos em oito dos 22 países, com destaque negativo para o Brasil, com o registro de 8.344 casos. No contexto da pandemia da COVID-19, houve dois períodos de silêncio epidemiológico na notificação de casos suspeitos de Sarampo na região, quando apenas seis países os notificaram. Além disso, esse silêncio epidemiológico persistiu em pelo menos cinco países durante os anos de 2018 e 2019, e, em nove países, a notificação tem sido abaixo do ideal nesse período.

Até a semana epidemiológica 43 do ano de 2020, o Brasil registrou casos de Sarampo em 21 unidades federadas, tendo ocorrido sete óbitos; 17 estados interromperam a cadeia de transmissão do vírus; e quatro mantêm o surto ativo: Pará, Rio de Janeiro, São Paulo e Amapá. Além da inclusão da chamada “dose zero” para crianças entre 6 e 12 meses de idade, o Programa Nacional de Imunizações (PNI) do Brasil adotou a vacinação indiscriminada para pessoas na faixa etária de 20 a 49 anos a partir de março de 2020, mas essa estratégia tem sido prorrogada em razão das baixas coberturas vacinais e do elevado quantitativo de pessoas suscetíveis ao adoecimento.

Características das vacinas contra o Sarampo

As vacinas contra o Sarampo foram licenciadas pela primeira vez em 1963. Atualmente, apenas produtos vivos atenuados estão disponíveis para os programas de imunização, e a larga utilização durante mais de meio século demonstrou que podem ser considerados seguros e efetivos. A vacina contra o Sarampo induz

respostas imunes humorais e celulares semelhantes às induzidas pela infecção pelo vírus selvagem, embora as concentrações de anticorpos sejam geralmente mais baixas. Após a vacinação, anticorpos IgM específicos do vírus do Sarampo transitórios aparecem no sangue e anticorpos IgA aparecem nas secreções da mucosa. Os anticorpos IgG são produzidos posteriormente e persistem no sangue por anos. A vacinação também induz linfócitos T CD4+ e CD8+ específicos para o vírus do Sarampo.

Os anticorpos para as proteínas H e F contribuem para a neutralização do vírus e são, até aqui, os melhores correlatos de proteção contra a infecção pelo vírus do Sarampo. A presença de anticorpos neutralizantes, comumente demonstrada pelo ensaio de neutralização por redução em placa, é considerada o correlato de proteção mais confiável (nível de proteção > 120 mIU/mL). Em muitos laboratórios, entretanto, a imunidade é avaliada com base nos resultados de ELISA, um método que é menos sensível em concentrações mais baixas de anticorpos.

A vacinação de bebês antes de 6 meses de idade frequentemente falha em induzir a soroconversão, devido à imaturidade de seu sistema imunológico, bem como à presença de anticorpos maternos neutralizantes. Falhas da vacinação primária ocorrem em até 10-15% dos bebês vacinados na idade de 9 meses. Em uma revisão de estudos de campo avaliando a eficácia da vacina Sarampo em uma dose única administrada aos 9-11 meses e em maiores que 12 meses de idade, a eficácia mediana da vacina foi de 84% e 92,5%, respectivamente.

O desenvolvimento de uma resposta de anticorpos de alta avidéz é crítico para se conferir imunidade protetora contra o vírus do Sarampo. A avidéz de anticorpos contra o vírus do Sarampo é geralmente menor em crianças vacinadas aos 6 ou 9 meses de

idade em comparação com aquela obtida em crianças vacinadas aos 12 meses; portanto, a idade recomendada de vacinação deve equilibrar o risco de falha primária da vacina (que diminui com o aumento da idade) com o risco de infecção pelo vírus do Sarampo antes da vacinação (que aumenta com a idade).

Estudos sobre revacinação de crianças que não responderam à primeira dose da vacina contra o Sarampo demonstram que aproximadamente 95% desenvolverão imunidade protetora após a segunda dose. Já em indivíduos com anticorpos pré-existentes, a revacinação pode não resultar na replicação do vírus da vacina capaz de aumentar as concentrações de anticorpos. No entanto, embora as concentrações de anticorpos induzidas pela vacina diminuam ao longo do tempo e possam se tornar indetectáveis, a memória imunológica persiste e, após a exposição ao vírus do Sarampo, a maioria das pessoas vacinadas produz uma resposta imune protetora.

Embora a duração da proteção após a vacinação contra o Sarampo seja mais variável do que após a infecção pelo vírus selvagem, as evidências indicam que uma única dose da vacina administrada corretamente e que resulte em soroconversão proporcionará proteção durante toda a vida para a maioria dos indivíduos saudáveis. Mesmo em países onde o Sarampo não é mais endêmico, os anticorpos contra o vírus persistem por décadas. Estudos usando avaliações de avidéz de IgG para separar as falhas da vacinação primária das falhas da vacinação secundária sugerem que as falhas secundárias podem ocorrer pelo menos ocasionalmente devido ao declínio da imunidade. No entanto, o declínio da imunidade não parece desempenhar um papel importante na transmissão do vírus do Sarampo e, portanto, sem repercussão epidemiológica para o controle da doença.

Vacinas do Sarampo: duas doses para todos?

O vírus do Sarampo é um dos patógenos de transmissão direta de mais alta contagiosidade conhecida entre humanos. Estima-se que, em uma população completamente suscetível, um único caso de Sarampo pode resultar em 12 a 18 casos secundários. Com base nessas estimativas do número reprodutivo desse vírus, as estratégias atuais para eliminação do Sarampo visam a atingir imunidade populacional de 92% a 94%. Este nível é o limite teórico necessário para prevenir a transmissão sustentada do vírus do Sarampo, isto é, um número reprodutivo menor que um. No entanto, casos isolados de Sarampo e pequenas cadeias de transmissão podem ocorrer em locais que alcançaram esse nível de imunidade populacional, particularmente se houver bolsões de pessoas suscetíveis.

Para este objetivo, busca-se alcançar pelo menos 95% de cobertura com duas doses da vacina contra o Sarampo: uma no primeiro ano de vida e a segunda dose, preferencialmente, no segundo ano de vida, em nível nacional e distrital. Essas altas coberturas devem ser alcançadas em cada coorte de nascimento, cada comunidade e cada distrito, para garantir imunidade populacional suficientemente alta e homogênea para interromper a transmissão do vírus. A alta cobertura com a primeira dose da vacina do Sarampo é crítica, com o objetivo de que uma segunda dose possa imunizar as crianças que não respondem à primeira (aproximadamente 15% vacinadas aos 9 meses de idade). A administração da vacina contra o Sarampo no segundo ano de vida também oferece uma oportunidade adicional para as crianças que não receberam uma dose no primeiro ano de vida.

Três critérios biológicos são considerados importantes para a erradicação de uma doença e todos esses são atingíveis no caso do Sarampo: (a) os humanos são o único reservatório do patógeno; (b) existem testes de diagnóstico precisos; e (c) uma intervenção eficaz e prática está disponível a um custo razoável.

Desde a introdução da vacina Sarampo no início da década de 1960, houve diversas avaliações da viabilidade da erradicação da doença. Mais recentemente, em maio de 2008, o Conselho Executivo da OMS determinou que um grupo *ad hoc* de especialistas (Global Technical Consultation to Assess the Feasibility of Measles Eradication) avaliasse a viabilidade da erradicação do Sarampo. Esse grupo concluiu em 2010 que “*o Sarampo pode e deve ser erradicado*” e recomendou que “*a Assembleia Mundial da Saúde considerasse estabelecer uma data-alvo para a erradicação do Sarampo*”.

Em seu posicionamento oficial no ano de 2017, a OMS recomendou imunizar todas as crianças com duas doses da vacina Sarampo, orientação que deve ser o padrão para todos os programas nacionais de imunização. Indica ainda o órgão que os países que buscam a eliminação do Sarampo deverão alcançar uma cobertura mínima de 95%, com ambas as doses equitativamente para todas as crianças em cada distrito. Além da primeira dose de rotina, todos os países devem incluir uma segunda dose em seus esquemas nacionais de vacinação, independentemente do nível de cobertura da primeira dose, pois essa adição reduz o acúmulo de crianças suscetíveis ao imunizar aquelas que não responderam ou que não receberam a primeira dose.

Essa medida tem ainda a vantagem de permitir prolongar intervalos entre campanhas de vacinação contra o Sarampo, além de ajudar a estabelecer uma consulta de puericultura de rotina

durante o segundo ano de vida e reduzir o risco de surtos. Como o acréscimo de uma segunda dose de rotina beneficia apenas uma única coorte de nascimentos e leva tempo para atingir altas taxas de cobertura populacional, os países que conduzem campanhas regulares para alcançar alta imunidade populacional devem considerar a interrupção dessas campanhas somente quando alcançarem mais de 90-95% da cobertura vacinal em nível nacional para a primeira e segunda doses, desde que esse índice seja determinado por dados de cobertura precisos e confiáveis por um período de pelo menos três anos consecutivos.

Sendo assim, esse posicionamento oficial da OMS torna mais clara a indicação da necessidade de duas doses da vacina de Sarampo na imunização de rotina, substituindo as orientações anteriores (2009), quando a segunda dose era facultada para ser realizada como rotina, em campanhas ou para populações-alvo, e deveria ser implementada apenas se houvesse uma cobertura vacinal superior a 80% na primeira dose.

Vacinas do Sarampo: necessitamos de uma terceira dose?

A persistência de anticorpos contra Sarampo, Caxumba e Rubéola induzidos pela vacina tríplice viral (SCR) e a cinética do declínio de anticorpos após a segunda dose dessa vacina foram estudados numa coorte finlandesa por 20 anos. No total, 95%, 74% e 100% de 183 vacinados ainda eram soropositivos para Sarampo, Caxumba e Rubéola, respectivamente, e 85% de 177 vacinados tinham anticorpos mensuráveis contra Sarampo em seus fluidos orais.

Os níveis de anticorpos diminuíram significativamente após a segunda dose, mas subsequentemente a taxa de declínio foi mais lenta. Portanto, passados 20 anos da primeira dose da vacina SCR, a taxa de soropositividade permaneceu elevada, principalmente contra Rubéola e Sarampo, ainda que tenha ocorrido a redução significativa dos anticorpos, mesmo após uma segunda dose. Ainda assim, de acordo com dados epidemiológicos, a proteção induzida pela vacinação SCR na Finlândia parece persistir pelo menos até o início da idade adulta.

Um estudo multicêntrico europeu analisou a persistência de anticorpos contra Sarampo, Caxumba e Rubéola ao longo de 10 anos, após a vacinação de 1.887 crianças saudáveis com idades entre 12-22 meses, randomizadas para receber uma ou duas doses de vacinas SCR ou tetraviral (Sarampo, Caxumba, Rubéola e Varicela). Os anticorpos foram medidos nos anos 1, 2, 4, 6, 8 e 10 pós-vacinação. Um subgrupo de 364 crianças, obedecendo o esquema de vacinação local, recebeu uma segunda dose de uma dessas vacinas entre o quarto e o décimo ano após a primeira dose. Um análise *post-hoc* separada desse grupo foi realizada para avaliar o efeito da segunda dose quando dada mais tarde. Os anticorpos contra Sarampo e Rubéola diminuíram moderadamente após a vacinação, mas permaneceram bem acima do limite de soropositividade após 10 anos. Uma segunda dose da vacina SCR dada mais tarde teve um efeito menor e transitório nos títulos decrescentes de anticorpos contra Sarampo e Rubéola. Em contraste, os níveis de anticorpos contra Caxumba permaneceram relativamente estáveis durante o acompanhamento de 10 anos e uma segunda dose da vacina SCR, administrada a qualquer momento durante o período de 10 anos, teve efeito de reforço nos títulos de anticorpos contra caxumba e nas taxas de soropositividade.

Embora possa parecer surpreendente, considerando que a vacina do Sarampo tem se demonstrado tão eficaz ao longo de várias décadas, casos da doença podem ocorrer mesmo em pessoas que receberam duas doses da vacina. Esses indivíduos, identificados laboratorialmente pela presença de anticorpos da classe IgG de alta avidéz (característicos de uma resposta imune secundária), em geral apresentam um quadro clínico leve de Sarampo, que, ainda assim, pode ser transmitido para suscetíveis. Uma explicação simples para esse fenômeno poderia ser a queda da imunidade com o tempo.

Cherry e Zahn revisaram 232 casos de Sarampo na Califórnia durante um período de 25 anos, 11% dos quais ocorreram em indivíduos previamente vacinados com duas doses da vacina, nos quais verificou-se que a doença tinha menor probabilidade de ser grave. Também na Espanha, entre os anos de 2003 a 2014, Risco-Risco et al. identificaram 138 casos de Sarampo em pacientes que tinham recebido duas doses da vacina. Na Holanda, Hahné et al. relataram um surto de Sarampo em profissionais de saúde. Houve seis casos de Sarampo entre os membros da equipe avaliada que tinham recebido duas doses da vacina. Embora todos tivessem um baixo nível de anticorpos neutralizantes antes da exposição, a eficácia geral estimada da vacina contra o Sarampo nos profissionais de saúde expostos foi de apenas 52%. Assim como observado no estudo da Califórnia, os casos ocorridos entre os que já haviam sido vacinados foram leves. Acredita-se que a ocorrência de um surto de Sarampo partindo de um paciente previamente vacinado, na verdade, represente uma série de eventos raros, de modo que não parece exercer um impacto significativo na cadeia de transmissão do Sarampo capaz de significar uma ameaça à eliminação do Sarampo.

Consideradas essas falhas em indivíduos previamente vacinados com duas doses da vacina do Sarampo, o questionamento imediato é se uma terceira dose não representaria uma solução. Fiebelkorn et al. administraram uma terceira dose de SCR a adultos jovens e avaliaram a imunogenicidade ao longo de um ano. Um aumento modesto, mas significativo, das concentrações médias geométricas de anticorpos neutralizantes ocorreu um mês e um ano após a terceira dose em comparação com os níveis basais. No entanto, quase todos os indivíduos eram soropositivos para o Sarampo antes de receberem a terceira dose e os seus níveis de anticorpos retornaram ao valor próximo à linha de base um ano após a vacinação. Dos 24 (3,6%) indivíduos com concentrações basais de anticorpos para o Sarampo baixas ou negativas, 18 (75%) mudaram para categorias de média ou alta concentração em um mês, dos quais 12 (67%) permaneceram em categorias consideradas médias ou altas após um ano.

Já os resultados da avaliação da imunidade celular e os testes de avidéz de anticorpos mostraram melhorias qualitativas mínimas na resposta imune após a terceira dose de SCR. Ter uma concentração basal de anticorpos baixa ou negativa foi o maior fator de risco para concentrações de anticorpos baixas ou negativas um mês e um ano após uma terceira dose de SCR, sugerindo que fatores biológicos inerentes ao indivíduo podem ser parcialmente responsáveis pelos níveis de anticorpos do Sarampo de uma pessoa.

Assim, não parecem existir, até aqui, dados convincentes para apoiar uma terceira dose de rotina da vacina SCR. Plotkin, em um comentário acerca das falhas secundárias da vacina do Sarampo no atual cenário de recrudescimento da doença em escala global, sugere que uma terceira dose poderia ser recomendada

para aqueles indivíduos que provavelmente serão expostos no contexto de um surto ou epidemia. Profissionais de saúde se enquadrariam prioritariamente nessa opção.

Entre outras possíveis razões para a suscetibilidade ao Sarampo após duas doses da vacina, diferenças no genótipo do vírus da vacina e nas cepas circulantes podem estar implicadas. No Irã, em surtos recentes, na avaliação dos títulos de anticorpos neutralizantes em indivíduos vacinados constatou-se que os títulos contra o genótipo B3 circulante eram muito mais baixos do que aqueles contra o genótipo A do vírus da vacina. Em uma recente revisão sobre o assunto, Melenotte et al. destacam a importância dos genótipos B3 e D8 na epidemiologia atual do Sarampo e na ocorrência de infecções inesperadas em vacinados.

Esses estudos, portanto, sugerem que uma outra dose da vacina do Sarampo não é capaz de promover elevação significativa de anticorpos em declínio após uma dose anterior, tampouco influenciar de modo significativo a imunidade celular. Desse modo, a indicação de doses subsequentes da vacina do Sarampo serviria mais para imunizar indivíduos que apresentaram falha primária da vacina ou que nunca foram vacinados anteriormente do que a tentativa de se obter um efeito de reforço na produção de anticorpos — os quais, ao contrário da primeira dose, diminuem rapidamente para níveis próximos aos anteriores a essa dose de “reforço”.

Os estudos atuais e futuros de Biologia de Sistemas, juntamente com novas tecnologias e abordagens analíticas, levarão a uma compreensão cada vez mais sofisticada da imunidade induzida pela vacina contra o Sarampo e identificarão “assinaturas” de respostas imunológicas protetoras e duráveis. Isso se traduzirá no desenvolvimento de ensaios altamente preditivos da eficácia e durabilidade da vacina contra o Sarampo para a identificação

prospectiva de indivíduos suscetíveis/não respondedores em potencial que requeiram doses adicionais de vacina. Esses novos avanços poderão conduzir ao desenvolvimento de novas e aprimoradas vacinas contra o Sarampo.

Vacinas do Sarampo: antecipar a primeira dose?

O momento da vacinação primária para uma determinada doença é complexo, devendo ser equilibrada a necessidade de se fornecer proteção antes do momento quando o bebê esteja provavelmente exposto à doença, a possibilidade de interferência de anticorpos maternos adquiridos passivamente na imunidade induzida pela vacina e, finalmente, o desenvolvimento do sistema imunológico infantil.

Historicamente, a proteção contra o Sarampo nas crianças menores de 12 meses de idade era resultante de uma combinação de anticorpos maternos adquiridos passivamente e da imunidade coletiva, decorrente de altas taxas de imunização da população. No entanto, isso tem mudado, seja pela maior facilidade de importação do Sarampo em escala global, seja paradoxalmente pelo sucesso dos programas de vacinação contra o Sarampo, já que anticorpos induzidos pela vacina adquiridos passivamente durante a gestação diminuem mais cedo em comparação com aqueles oriundos da infecção natural materna pelo vírus selvagem do Sarampo. Estima-se que 99% dos bebês nascidos de mães vacinadas encontrem-se sem anticorpos detectáveis contra o Sarampo por volta dos 6 meses de idade.

O Sarampo continua sendo a principal causa de mortalidade infantil evitável por vacina em todo o mundo, com 164 mil mortes anualmente, sendo as taxas de mortalidade mais altas durante

o primeiro ano de vida. Essa alta taxa de mortalidade e as epidemias recentes nos Estados Unidos, onde 21% dos casos relatados e 26% das hospitalizações por Sarampo ocorreram em crianças menores de 12 meses, criaram um interesse renovado sobre o momento ideal para a dose inicial da vacina contra o Sarampo.

Na presença dos anticorpos maternos adquiridos passivamente, a imunidade humoral determinada pela vacina do Sarampo é afetada negativamente, mas, ainda assim, as respostas das células T são induzidas e servem para aumentar as respostas humorais à reexposição do antígeno, como ocorre após a repetição da vacinação. Essas respostas de anticorpos potencializadas são de alta avidéz, sugerindo resposta anamnésica que provavelmente será rapidamente protetora. De todo modo, a interferência de anticorpos maternos constitui uma área de pesquisa em desenvolvimento, pois os mecanismos responsáveis pelos efeitos embotadores desses anticorpos em humanos não são completamente conhecidos e seria importante entender acerca da necessidade do desenvolvimento de vacinas que possam superar esse obstáculo. Métodos de pesquisa mais recentes permitiram determinações de células B de memória específicas, mostrando que os ensaios de anticorpos padrão podem não ser preditivos fidedignos de respostas de memória de células B. Essas novas ferramentas serão importantes para estudos com bebês, para se compreender a natureza da ontogenia e a função da imunidade das células B.

Um aspecto não menos relevante são os estudos em países em desenvolvimento indicando que a vacinação precoce do Sarampo apresenta efeitos indiretos, conferindo uma vantagem de sobrevivência não apenas contra o Sarampo, mas também contra toda a mortalidade atribuível a infecções, sugerindo uma espécie de treinamento (*priming*) inespecífico do sistema imunológico infantil.

Este fenômeno é apoiado por trabalhos usando a vacinação BCG para aumentar as respostas de outras vacinas administradas simultaneamente no momento do nascimento.

Em 2020, Carazo et al. revisaram o efeito da idade no momento da vacinação sobre a eficácia da vacina contra o Sarampo e a imunogenicidade e concluíram que receber a primeira dose da vacina do Sarampo em idade mais precoce diminui a proteção contra o Sarampo e a imunogenicidade após uma dose e ainda pode ter um impacto nas falhas da vacina após duas doses. Ainda segundo esses autores, embora a cobertura de vacinação de duas doses seja mais crítica para interromper a transmissão do Sarampo, uma idade mais avançada na primovacinação pode ser necessária para manter o alto nível de imunidade da população necessário.

Por sua vez, Hughes et al., em uma revisão sistemática de literatura, analisaram o efeito do tempo após a vacinação contra o Sarampo e a idade da primeira dose na eficácia da vacina e concluíram que, em ambientes de eliminação, a eficácia vacinal após duas doses é maior com o aumento da idade por ocasião da primeira dose e diminui com o passar do tempo, embora o pequeno número de estudos disponíveis tenha limitado o valor dessa interpretação. Em ambientes endêmicos de Sarampo, a eficácia vacinal de uma dose aumentou 1,5% para cada mês de aumento na idade por ocasião da primeira dose da vacina.

Em outra revisão sistemática, constatou-se que a primeira dose da vacina contra o Sarampo, quando administrada a bebês com menos de 9 meses, induz à boa resposta imunológica, sendo que a proporção de soroconversão aumenta com a idade por ocasião da vacinação. Uma grande proporção de bebês que recebem a primeira dose antes dos 9 meses de idade está protegida e a vacina é segura, embora títulos de anticorpos e eficácia da vacina mais

elevados sejam encontrados quando administrada em idades mais avançadas.

Conclui-se que a recomendação da administração da primeira dose da vacina para crianças menores de 9 meses em situações de alto risco de contrair a doença seja um passo importante para reduzir a mortalidade e morbidade relacionadas ao Sarampo.

Por outro lado, Guerra et al., em outra revisão de literatura, sugerem que a idade apropriada para a administração da primeira dose da vacina do Sarampo só pode ser determinada por estudos de soroprevalência específicos, e a idade “certa” dependerá de cada localidade, em cada momento específico, precisando ser continuamente reavaliada.

Em seu posicionamento oficial de 2017, a OMS recomendou que, em países com transmissão contínua, nos quais o risco de mortalidade por Sarampo entre crianças permaneça alto, a primeira dose da vacina do Sarampo seja administrada aos 9 meses de idade e a segunda dose de rotina deve ser indicada entre 15 a 18 meses de idade.

Em países com baixos níveis de transmissão do Sarampo (ou seja, aqueles próximos à eliminação do Sarampo ou verificados como tendo eliminado a transmissão endêmica do vírus) e, portanto, onde o risco de infecção entre crianças é baixo, a primeira dose da vacina pode ser administrada aos 12 meses de idade para tirar proveito das taxas de soroconversão mais altas alcançadas nessa idade.

Conclusões

Em conclusão, poderíamos resumir assim as respostas às perguntas propostas:

- *Duas doses para todos?*
 - Sim. Garantir duas doses da vacina do Sarampo para todos é essencial para a meta de eliminação e de erradicação. O intervalo entre as doses dependerá do contexto epidemiológico de cada local.
- *Necessitamos de uma terceira dose?*
 - Uma terceira dose pode ser recomendada para aqueles indivíduos que provavelmente serão expostos em um contexto de surto ou epidemia, sendo uma prioridade para os profissionais de saúde. Doses subsequentes à primeira aplicação da vacina Sarampo não têm como objetivo um efeito de “reforço”, mas, sobretudo, imunizar indivíduos que apresentaram falha primária da vacina ou que nunca foram vacinados anteriormente.
- *Antecipar a primeira dose?*
 - Dependendo do contexto epidemiológico, nos locais em que é elevado o risco de infecção pelo Sarampo e, conseqüentemente, de morte de crianças antes de completarem o primeiro ano de vida, a primeira dose deverá ser antecipada para os menores de 12 meses de idade.

Para além dessas importantes questões, o fator mais importante para a eliminação sustentada do Sarampo é a garantia de uma cobertura vacinal permanente e homogênea acima de 95%.

Referências

- Aaby P, Martins CL, Garly ML, et al. Nonspecific effects of standard measles vaccine at 4.5 and 9 months of age on childhood mortality: randomised controlled trial. *BMJ*. 2010;341:c6495.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Informe semanal Sarampo – Brasil, semanas epidemiológicas 1 a 43, 2020 Boletim Epidemiológico. 2020;51(45):13-7.
- Cáceres VM, Strebel PM, Sutter RW. Factors determining prevalence of maternal antibody to MV throughout infancy: a review. *Clin Infect Dis*. 2000;31(1):110-9.
- Carazo S, Billard M-N, Boutin A, De Serres G. Effect of age at vaccination on the measles vaccine effectiveness and immunogenicity: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2020;(1):251.
- Carson MM, Spady DW, Albrecht P, et al. Measles vaccination of infants in a well vaccinated population. *Pediatr Infect Dis J*. 1995;14(1):17-22.
- Carson MM, Spady DW, Beeler JA, et al. Follow-up of infants given measles vaccine at 6 months of age: antibody and CMI responses to MMR2 at 15 months of age and antibody levels at 27 months of age. *Vaccine*. 2005; 23(5):3247-55.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: Measles—United States, January–July 2008. *MMWR*. 2008; 57:893-6.
- Cherry JD, Zahn M. Clinical characteristics of measles in previously vaccinated and unvaccinated patients in California. *Clin Infect Dis*. 2018; 67:1315-9.
- Davidkin I, Jokinen S, Broman M, et al. Persistence of measles, mumps, and rubella antibodies in an MMR vaccinated cohort: a 20-year follow-up. *J Infect Dis*. 2008;197:950-6.
- Dine MS, Hutchins SS, Thomas A, et al. Persistence of vaccine-induced antibody to measles 26-33 years after vaccination. *J Infect Dis*. 2004;189(Suppl 1):S123-130.
- Fiebelkorn AP, Coleman LA, Belongia EA, et al. Measles virus neutralizing antibody response, cell-mediated immunity, and immunoglobulin G

- antibody avidity before and after receipt of a third dose of measles, mumps, and rubella vaccine in young adults. *J Infect Dis.* 2016;213:1115-23.
- Gans H, Yasukawa L, Rinki M, et al. Immune responses to measles and mumps vaccination of infants at 6, 9, and 12 months. *J Infect Dis.* 2001;184:817-26.
- Gans HA, Maldonado YA. Loss of passively acquired maternal antibodies in highly vaccinated populations: an emerging need to define the ontogeny of infant immune responses. *J Infect Dis.* 2013;208(1):1-3.
- Gay NJ. The theory of measles elimination: implications for the design of elimination strategies. *J Inf Dis.* 2004;189(Suppl 1):S27-S35.
- Gidding HF, Quinn HE, Hueston L, et al. Declining measles antibodies in the era of elimination: Australia's experience. *Vaccine.* 2018;36:507-13.
- Guerra FM, Bolotin S, Lim G, Heffernan J, Deeks SL, Li Y, Crowcroft NS. The basic reproduction number (R0) of measles: a systematic review. *Lancet Inf Dis.* 2017;17:e420-e428.
- Guerra FM, Crowcroft NS, Friedman L. Waning of measles maternal antibody in infants in measles elimination settings - A systematic literature review. *Vaccine.* 2018;36(10):1248-55.
- Hahné SJ, Nic Lochlainn LM, van Burgel ND, et al. Measles outbreak among previously immunized healthcare workers, the Netherlands, 2014. *J Infect Dis.* 2016;214:1980-6.
- Haralambieva IH, Kennedy RB, Ovsyannikova IG, et al. Current perspectives in assessing humoral immunity after measles vaccination. *Expert Rev Vaccines.* 2019;18 (1): 75-87.
- Hughes SL, Bolotin S, K Sumaiya et al. The effect of time since measles vaccination and age at first dose on measles vaccine effectiveness - A systematic review. *Vaccine.* 2020;38(3):460-9.
- Kakoulidou M, Ingelman-Sundberg H, Johansson E, et al. Kinetics of antibody and memory B cell responses after MMR immunization in children and young adults. *Vaccine.* 2013; 31: 711-7.
- Lennon JL, Black FL. Maternally derived measles immunity in era of vaccineprotected mothers. *J Pediatr.* 1986;108:671-6.

- Leuridan E, Hens N, Hutse V, et al. Early waning of maternal measles antibodies in era of measles elimination: longitudinal study. *BMJ*. 2010;340:c1626.
- Liu L, Johnson HL, Cousens S, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*. 2012;379:2151-61.
- Lochlainn LMN, Gier B, Maas N, et al. Immunogenicity, effectiveness, and safety of measles vaccination in infants younger than 9 months: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2019;(11):1235-45.
- Markowitz LE, Albrecht P, Rhodes P, et al. Changing levels of measles antibody titers in women and children in the United States: impact on response to vaccination. Kaiser Permanente Measles Vaccine Trial Team. *Pediatrics*. 1996;97:53-8.
- Melenotte C, Zandotti C, Gautret P, et al. Measles: is a new vaccine approach needed? *Lancet Infect Dis*. 2018;18:1060-1.
- Nasab GSF, Salimi V, Abbasi S, et al. Comparison of neutralizing antibody titers against outbreak-associated measles genotypes (D4, H1 and B3) in Iran. *Pathog Dis*. 2016;74:ftw089.
- Ota MO, Vekemans J, Schlegel-Haueter SE, et al. Influence of *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette-Guerin on antibody and cytokine responses to human neonatal vaccination. *J Immunol*. 2002;168:919-25.
- PAHO. Measles, Rubella, and Congenital Rubella Syndrome Surveillance in the Americas. *Measles Rubella Weekly Bulletin*. 2020;26(46):1-2.
- Pannuti CS, Morello RJ, Moraes JC. Identification of primary and secondary measles vaccine failures by measurement of immunoglobulin G avidity in measles cases during the 1997 São Paulo epidemic. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*. 2004;11:119-22.
- Patel MK, Goodson JL, Alexander JP Jr., et al. Progress Toward Regional Measles Elimination — Worldwide, 2000–2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:1700-05.
- Paunio M, Hedman K, Davidkin I, Peltola H. IgG avidity to distinguish secondary from primary measles vaccination failures: prospects for a more effective global measles elimination strategy. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2003;4:1215-25.

- Plotkin SA. Measles: Breakouts and Breakthroughs. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2019. 25;8(4):289-90.
- Risco-Risco C, Masa-Calles J, López-Perea N, et al. Epidemiology of measles in vaccinated people, Spain 2003–2014. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2017;35:569-73.
- Rosen JB, Rota JS, Hickman CJ, et al. Outbreak of measles among persons with prior evidence of immunity, New York City, 2011. *Clin Inf Dis.* 2014;58(9):1205-10.
- Roy P, Priyanka, Goel MK, Rasania SK. Measles Eradication: Issues, Strategies and Challenges. *J Commun Dis.* 2014;46(3):25-8.
- Siegrist C, Barrios C, Martinex X, et al. Influence of maternal antibodies on vaccine responses: inhibition of antibody but not T cell responses allows successful early primeboost strategies in mice. *Eur J Immunol.* 1998;28:4138-48.
- Strebel PM et al. Measles vaccine. In: Offit SA, Plotkin WA, Orenstein PA (eds.). *Vaccines 7.* ed. Philadelphia: Elsevier; 2017.
- Uzicanin A, Zimmerman L. Field effectiveness of live attenuated measles-containing vaccines: a review of published literature. *J Infect Dis.* 2011;204(Suppl 1):S133-148.
- World Health Organization – WHO. Measles vaccines: WHO position paper – April 2017. *Weekly Epidemiological Record.* 2017;92(17):205-27.
- _____. The immunological basis for immunization series: module 7: measles - Update 2009. (Immunological basis for immunization series; module 7). 52p. Disponível em https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44038/9789241597555_eng.pdf;jsessionid=1F4D17A569B7BE4273F1A8C664191AA9?sequence=1. Acesso em 26/01/2020.
- _____. Measles vaccines: WHO position paper –April 2017. *Weekly Epidemiological Record* 2017; 92: 205-28.
- _____. Measles vaccines: WHO position paper – August 2009. *Weekly Epidemiological Record* 2009; 35: 349-60.
- _____. Position paper on measles vaccines. Grading of scientific evidence: Effectiveness of measles vaccine in young children and adolescents.

Disponível em https://www.who.int/immunization/measles_grad_effectiveness_safety.pdf. Acesso em 26/11/2020,

_____. Proceedings of the Global Technical Consultation to assess the feasibility of measles eradication, 28-30 July 2010. J Infect Dis. 2011; 204 (Suppl 1): S4-S13.

Zhang Z, Chen M, Ma R, et al. Outbreak of measles among persons with secondary vaccine failure, China, 2018. Hum Vaccin Immunother. 2020;16(2):358-62.

10

Vacinação do paciente oncológico: intervalos ideais e necessidade de revacinação?

Marta Heloisa Lopes

As infecções continuam sendo uma das principais causas de morbimortalidade de pacientes imunocomprometidos. Entre as intervenções para prevenir infecções destaca-se a imunização ativa tanto dos pacientes quanto dos que convivem com eles.

Todos os pacientes oncológicos que serão submetidos à quimioterapia e/ou radioterapia devem estar em dia com as vacinas recomendadas de acordo com o calendário vacinal para sua faixa etária.

Na prática clínica, entretanto, nem sempre a atualização do esquema vacinal ocorre antes do início da terapia imunossupressora. Neste caso é preciso considerar a vacinação na vigência de quimioterapia e/ou radioterapia.

Como o grau de comprometimento imunológico depende, além do tipo de neoplasia, das drogas usadas, da dose e da duração da administração, serão considerados os intervalos ideais e

necessidade de revacinação no caso de tumores sólidos e neoplasias hematológicas.

Tumores sólidos

Intervalo ideal

Os pacientes que não estiverem com suas vacinas em dia devem ser vacinados sempre que possível 3 a 4 semanas (ou excepcionalmente em até 15 dias) antes do início da terapêutica. Isto porque, após o início da quimioterapia, há comprometimento rápido e significativo do sistema imune e, preferencialmente, a vacinação não deve ocorrer durante o período máximo de imunodepressão. Além disso, as vacinas de agentes vivos atenuados são contraindicadas durante o período de quimioterapia e/ou radioterapia.

Vacinas inativadas

No caso de os pacientes não estarem em dia com o esquema vacinal recomendado para sua faixa etária, as vacinas inativadas podem ser administradas com segurança durante quimioterapia e/ou radioterapia. A resposta imune específica depende do tipo do tumor e da imunossupressão causadas pela terapia, mas, na maioria das vezes, é menor que a observada em indivíduos imunocompetentes. Por este motivo, é recomendado que pacientes vacinados durante quimioterapia/radioterapia sejam revacinados ≥ 3 meses após cessada a terapia.

Pacientes adultos, com tumores sólidos, se não estiverem com sua vacinação em dia, devem receber, na vigência da quimioterapia, vacina **Pneumocócica conjugada 13 valente (VPC13)**, seguida após 2 meses de vacina **Pneumocócica polissacarídica 23 Valente (VPP23)**. Os pacientes vacinados têm melhor sobrevida e são menos frequentemente hospitalizados.

Pacientes com tumores sólidos devem ser vacinados para influenza anualmente, independentemente da idade. Revisão de 20 estudos sorológicos, não randomizados, de **vacina Influenza** em pacientes adultos, com diferentes tipos de câncer, mostrou que, embora a vacinação antes do início da quimioterapia (QT) seja preferível por proporcionar proteção ótima, a vacinação durante QT pode reduzir complicações relacionadas à Influenza. Waqar e cols. demonstraram que o momento da vacinação em relação ao período da quimioterapia não influenciou na soroproteção e soroconversão.

Revisão Cochrane, publicada em 2018, de seis estudos envolvendo 2.275 participantes, demonstrou que pacientes com câncer têm risco aumentado de complicações graves relacionadas à Influenza. As evidências, embora fracas, sugerem benefício da **vacina Influenza** para adultos com câncer. Nesta revisão, as evidências não foram conclusivas sobre o uso de vacinas Influenza adjuvantadas em relação às não adjuvantadas para pacientes oncológicos.

Vacinas Vivas

Embora as vacinas vivas sejam contraindicadas durante quimioterapia e/ou radioterapia, já há estudos publicados sobre vacinação com agentes vivos neste período. Wetering e cols., na Holanda, vacinaram 31 pacientes para Varicela durante quimioterapia. Destes, 24 tinham neoplasias hematológicas e sete, tumores sólidos. Após uma dose de vacina de vírus vivos atenuados de Varicela, 45% soroconverteram e, após duas doses, 70%. Ocorreu resposta imune celular em todos os 11 pacientes nos quais foi investigada.

Em um estudo de fase II/III, uma vacina Zóster Recombinante Adjuvantada (VZR), constituída pela glicoproteína E (gE) do

vírus Varicela Zóster e o sistema adjuvante AS01B, foi aplicada em duas doses para adultos ≥ 50 anos de idade, com tumores sólidos, recebendo quimioterapia. Os resultados obtidos mostraram que duas doses da VZR foram imunogênicas e que a imunogenicidade persistiu por 12 meses, independentemente do tempo em que a vacina foi administrada em relação ao início da quimioterapia. Não foram observados eventos adversos durante o estudo.

A vacinação com agentes vivos durante quimioterapia ainda não é uma conduta a ser adotada na prática clínica, mas uma perspectiva futura que deve ser melhor investigada. Além da contraindicação na vigência de quimioterapia e/ou radioterapia vacinas com agentes etiológicos vivos, tais como Varicela, Zóster, Sarampo, Caxumba, Rubéola, Febre Amarela, Dengue, Rotavírus, Pólio oral e BCG, também são contraindicadas para pacientes com tumores sólidos nas seguintes condições:

- Em uso de imunobiológicos (incluindo os anticorpos monoclonais).
- Idosos (> 60 anos) com doença oncológica em progressão e comorbidades descompensadas, tais como insuficiência renal dialítica, hepatopatia Child B ou C, diabetes e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).

Pacientes com tumores sólidos podem ser vacinados com vacinas vivas atenuadas, dependendo da situação epidemiológica, nas seguintes situações:

- Após 3 meses do final da quimioterapia e até 30 dias do início da quimioterapia.
- Após 3 meses do final da radioterapia ou radioioterapia.
- Após 6 meses da suspensão de imunobiológicos.
- Pacientes com doença oncológica em remissão e/ou sem evidência de doença, com comorbidades compensadas, independentemente da idade.

- Pacientes com câncer de mama em uso de trastuzumabe (anticorpo monoclonal, humanizado).
- Pacientes com câncer de mama em uso de tamoxifeno. O tamoxifeno age primariamente como um antiestrogênio, em nível tumoral, prevenindo a ligação do estrógeno ao seu receptor.

Neoplasias hematológicas

A imunossupressão nas neoplasias hematológicas é mais relevante durante a terapia de indução e consolidação. A resposta à imunização primária é mais afetada que a resposta a doses de reforços. As vacinas vivas são contraindicadas e as vacinas inativadas podem não induzir suficiente resposta de anticorpos.

Intervalo ideal

- **Neoplasias Hematológicas Agudas:** leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfóide aguda (LLA) e bifenotípicas; linfomas Hodgkin e não-Hodgkin. As vacinas com agentes etiológicos vivos, tais como Varicela, Zóster, Sarampo, Caxumba, Rubéola, Febre Amarela, Dengue, Rotavírus, Pólio Oral e BCG, são contraindicadas durante o tratamento e até 6 meses após a última administração do quimioterápico ou da última sessão de radioterapia, segundo conduta elaborada pela equipe dos CRIEs (Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HCFMUSP) em conjunto com a equipe do Instituto de Câncer do Estado de São Paulo (ICESP). Vacina Varicela, segundo a Sociedade Alemã de Hematologia e Oncologia

Médica, pode ser considerada 24 meses após o término da terapia para pacientes com leucemias agudas, tanto crianças quanto adultos que não tiveram a doença.

- **Neoplasias Hematológicas Crônicas:** leucemia mieloide crônica (LMC). As vacinas com agentes etiológicos vivos estão contraindicadas para pacientes > 70 anos de idade e para pacientes em crise blástica ou com doença em fase acelerada e pacientes em uso de hidroxiureia, interferon-alfa com ou sem citarabina ou bussulfano.
- **Leucemia Linfóide Crônica (LLC):** as vacinas com agentes etiológicos vivos estão contraindicadas para pacientes > 70 anos de idade e, segundo conduta adotada pela equipe dos CRIEs do HCFMUSP, em conjunto com a equipe do ICESP, para paciente de qualquer idade tratado com alemtuzumabe (anti-CD52), mesmo após suspensão da medicação, em decorrência do intenso imunocomprometimento desencadeado por esta droga.
- Pacientes com neoplasias hematológicas tratados com **Anticorpos Monoclonais contra CD20** (rituximabe), que leva à depleção quase completa de células B, só devem ser vacinados 6 meses após o término da terapia. Intervalo de pelo menos 6 meses é recomendado entre a última dose de rituximabe e a vacinação.
- **Imunoglobulina intravenosa** não interfere na resposta de anticorpos a vacinas inativadas. Pacientes com neoplasias hematológicas que estejam recebendo imunoglobulina intravenosa podem ser vacinados com vacinas inativadas, desde que em locais anatômicos diferentes.
- No caso de vacinas com agentes etiológicos vivos, a imunoglobulina intravenosa **não deve ter sido administrada nos**

8 a 11 meses antes da vacinação com Sarampo, Caxumba, Rubéola, Varicela (SCRV) e **por pelo menos até 2 semanas após vacinação com SCRV.**

Necessidade de revacinação

Vacinas inativadas podem não induzir suficiente produção de anticorpos quando aplicadas durante quimioterapia/radioterapia. Nessa situação os pacientes devem ser revacinados ≥ 3 meses após cessada a terapia.

Revacinação de criança sobrevivente de câncer

Vários trabalhos na literatura têm demonstrado a perda de anticorpos protetores para doenças imunopreveníveis após a quimioterapia, apontando para necessidade de implementação sistemática de esquema vacinal de reforço. Por isso, esses autores sugerem revacinação universal para crianças sobreviventes de câncer, quer sejam tumores sólidos, quer sejam neoplasias hematológicas.

Centros de oncologia pediátrica do Canadá, Austrália e Reino Unido recomendam que sejam dadas doses de reforços das vacinas administradas antes do diagnóstico para crianças com neoplasias hematológicas.

Segundo Han e cols., a maioria das vacinas proporciona níveis protetores de anticorpos quando realizadas 3 meses após o fim do tratamento. A revacinação de sobreviventes de câncer pediátrico pode ser implementada dinamicamente em crianças com função imunológica em recuperação.

Em relação aos pacientes adultos, pouco é conhecido sobre persistência ou não de imunidade após neoplasias hematológicas. Trabalho realizado na Suécia comparando títulos de anticorpos

para Tétano, Difteria e Pólio antes e após quimioterapia encontrou títulos significativamente mais baixos, após quimioterapia, para Tétano e Difteria. A imunidade para os poliovírus 1 e 3 estava preservada.

A Sociedade Alemã de Hematologia e Oncologia Médica recomenda reforço de vacina Sarampo, Caxumba e Rubéola 24 meses após se completar o tratamento no caso de pacientes com leucemias agudas.

As recomendações atuais, disponíveis na literatura, de revacinação do paciente oncológico, contemplam as seguintes situações:

1. Revacinação de pacientes vacinados com vacinas inativadas durante quimioterapia/radioterapia.
2. Revacinação universal para crianças sobreviventes de câncer.
3. Revacinação com vacinas de vírus vivos, após neoplasias hematológicas, em pacientes de qualquer idade.

Referências

- Bochennek K, Allwinn R, Langer R, et al. Differential loss of humoral immunity against measles, mumps, rubella and varicella-zoster virus in children treated for cancer. *Vaccine*. 2014;32(27):3357-61.
- Einarsdottir S, Ljungman P, Kaijser B, et al. Humoral immunity to tetanus, diphtheria and polio in adults after treatment for hematological malignancies. *Vaccine*. 2020;38(5):1084-88.
- Esposito S, Cecinati V, Brescia L, Principi N. Vaccinations in children with cancer. *Vaccine*. 2010;28(19):3278-84.

- Fayea NY, Fouda AE, Kandil SM. Immunization status in childhood cancer survivors: A hidden risk which could be prevented. *Pediatr Neonatol.* 2017;58(6):541-5.
- Fuente Garcia I, Coïc L, Leclerc JM, et al. Protection against vaccine preventable diseases in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2017;64(2):315-20.
- Han JH, Harmony KM, Dokmeci E, et al. Dynamic re-immunization of off-treatment childhood cancer survivors: An implementation feasibility study. *PLoS One.* 2018;13(2):e0191804.
- Influenza vaccines in immunosuppressed adults with cancer (Review)
Copyright © 2018 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008983.pub3/full>. Acesso em: fev. 2021.
- Kamboj M, Shah MK. Vaccination of the Stem Cell Transplant (SCT) recipient and the Hematologic Malignancy patient. *Infect Dis Clin North Am.* 2019;33(2):593-609.
- 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.
- Rieger CT, Liss B, Mellinshoff S, et al. Anti-infective vaccination strategies in patients with hematologic malignancies or solid tumors—Guideline of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Oncol.* 2018;29(6):1354-65.
- Top KA, Pham-Huy A, Price V, et al. Immunization practices in acute lymphocytic leukemia and post-hematopoietic stem cell transplant in Canadian Pediatric Hematology/Oncology centers. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12(4):931-6.
- van de Wetering MD, Vossen MTM, Jansen MH, et al. Varicella vaccination in pediatric oncology patients without interruption of chemotherapy. *J Clin Virol.* 2016;75:47-52.

- Vink P, Mingorance ID, Alonso CM. Immunogenicity and Safety of the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine in Patients With Solid Tumors, Vaccinated Before or During Chemotherapy: A Randomized Trial. *Cancer*. 2019;125(8):1301-12.
- Vollaard A, Schreuder I, Slok-Raijmakers L, et al. Influenza vaccination in adult patients with solid tumours treated with chemotherapy. *Eur J Cancer*. 2017;76:134-143
- Waqar SN, et al. Immunogenicity of influenza vaccination in patients with cancer. *Am J Clin Oncol*. 2018;41(3):248-53.

11

EPIs devem ser utilizados na administração de vacinas?

Mayra Martho Moura de Oliveira
Marcela Aparecida Basílio
Evelin Plácido dos Santos

Ações para prevenção e controle devem ser praticadas pelos profissionais que atuam nos serviços de saúde visando a conter ou reduzir ao máximo a transmissão de microrganismos durante qualquer assistência à saúde realizada.

Equipamento de Proteção Individual (EPI) – tipos

Equipamento de proteção individual (EPI) é todo produto ou dispositivo destinado para uso individual com o propósito de proteger o trabalhador dos riscos e promover segurança no desenvolvimento de suas atividades laborais.

Existem EPIs para proteção e segurança de diferentes partes do corpo e para diferentes atividades e/ou procedimentos executados:

- EPI para proteção da cabeça.

- EPI para proteção de olhos e face.
- EPI para proteção auditiva.
- EPI para proteção respiratória.
- EPI para proteção do tronco.
- EPI para proteção dos membros superiores.
- EPI para proteção dos membros inferiores.
- EPI para proteção do corpo inteiro.
- EPI para proteção contra quedas.

Riscos da sala de vacinação e os cuidados de biossegurança

O Programa Nacional de Imunizações (PNI) é uma referência mundial por seus avanços e excelência na condução de campanhas de imunização e na vacinação de rotina. A vacinação consiste em uma prática eficaz no que diz respeito à saúde coletiva, considerando custo-efetividade na saúde devido à redução de morbimortalidade por doenças imunopreveníveis.

A Sala de Vacinação (SV) é entendida como área semicrítica designada exclusivamente à administração de imunobiológicos e este trabalho, em sua grande maioria, é realizado pela equipe de Enfermagem, formada por Enfermeiro, Técnico de Enfermagem e Auxiliar de Enfermagem.

Esses mesmos profissionais estão expostos a riscos ocupacionais nas atividades que desempenham nas salas e na vacinação extramuros, como nas campanhas de vacinação.

As doenças ocupacionais podem acometer os trabalhadores que atuam de forma direta ou indireta na assistência à saúde. A exposição aos agentes biológicos é o risco ocupacional mais comum vivenciado pela equipe de Enfermagem. Por essa razão,

devem ter conhecimento, hábito e cuidados para não contraírem doenças ocupacionais, sofrerem acidentes ou contaminarem colegas de trabalho e pacientes.

A exposição aos riscos também tem relação com as condições de trabalho que podem levar inclusive ao adoecimento mental, resultando no comprometimento da qualidade da prestação da assistência. Para prevenir esses resultados, é importante realizar treinamento com objetivo de sensibilizar, educar e informar a equipe sobre as medidas de prevenção e proteção à saúde relacionadas aos riscos ocupacionais. É fundamental implantar procedimentos que garantam e promovam a máxima segurança à equipe e aos pacientes.

A biossegurança é um conjunto de medidas para prevenção, minimização e eliminação dos riscos que podem comprometer a saúde em atividades que envolvam risco de adquirir doenças. Estas medidas são classificadas em administrativas, técnicas, educacionais e de saúde.

Entre as ações de medida de biossegurança é imprescindível a higienização frequente das mãos, a limpeza e desinfecção frequente do ambiente e o descarte adequado de resíduos para reduzir o risco ocupacional na sala de vacinas.

É importante que o serviço de saúde tenha um programa de educação permanente sobre as medidas de educação e controle dos riscos no ambiente de trabalho, bem como a vacinação ocupacional, que tem como função, além da proteção individual, promover proteção coletiva, controle ou erradicação de doenças. As vacinas de proteção a riscos ocupacionais são, obrigatoriamente, dT (dupla adulto), tríplice viral (Sarampo, Caxumba e Rubéola), Hepatite B e Influenza.

Na SV, o profissional de saúde também está exposto a riscos biológicos e químicos relacionados às vacinas atenuadas e inativadas; por isso, as seringas e agulhas devem ser descartadas imediatamente após o uso e devem ser utilizadas individualmente para cada aplicação. Deve-se preferir o uso de agulhas com dispositivo de segurança, sendo importante lembrar que não é permitido reencapar ou entortar a agulha. Sendo assim, é uma estratégia adequada posicionar o coletor de material perfuro cortante próximo ao local de administração.

A controvérsia na sala de vacinação

A controvérsia na sala de vacinação mais recorrente é sobre o tema de usar ou não luvas na administração das vacinas.

Órgãos como Organização Mundial da Saúde (OMS), Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos (CDC), Ministério da Saúde do Brasil (MS) e Conselho Regional de Enfermagem do Estado de São Paulo (Coren-SP) já publicaram documentos orientando sobre a não necessidade de se usar as luvas na administração de vacinas.

O uso de luvas apenas se justifica quando o procedimento envolve a exposição do profissional de saúde a sangue ou a fluidos corporais, o que na rotina tradicional da SV, durante as injeções de vacinas que são administradas por vias intramusculares e subcutâneas, não ocorre.

Além disso, as luvas podem não oferecer a proteção completa, por haver risco de contaminação no momento da remoção, e o uso prolongado sem a preocupação com a higiene das mãos também pode resultar em contaminação.

Quando indicado o uso de luvas, a higiene das mãos deve ser realizada sempre antes de calçar e após a remoção das mesmas, e

deve ser trocada a cada paciente ou até mais de uma vez com o mesmo paciente, a depender do procedimento, para evitar contaminação cruzada.

O uso desnecessário resulta em desperdício de recursos que poderiam ser melhor empregados em outros procedimentos, resultando em risco de falta deste EPI, além de reduzir a frequência de higienização das mãos.

Apesar de as luvas não serem indicadas para administração de vacinas, devemos nos certificar de que a equipe está treinada quanto à colocação e retirada correta das luvas, evitando a contaminação. Quando necessário o uso de outros EPIs, também é importante revisar a técnica de colocação e retirada deste.

O Coren-SP, órgão de classe da Enfermagem, se posiciona de acordo com a orientação do CDC e da OMS, sendo desfavorável ao uso de luvas para aplicação de vacinas, alertando ainda para que sejam usadas apenas se houver contato com fluidos corporais e deixando claro que as luvas de procedimento não protegem contra acidente com perfurocortante.

E com a COVID-19?

O SARS-CoV-2 é o vírus responsável por causar uma doença respiratória, a covid-19, detectada pela primeira vez em Wuhan, China, em dezembro de 2019.

A transmissão é de pessoa para pessoa por meio de gotículas respiratórias (eliminadas durante fala, tosse ou espirro) e também pelo contato direto ou indireto com pessoas infectadas por meio das mãos, objetos ou superfícies contaminadas.

O vírus possui alta transmissibilidade entre as pessoas, e seu período de incubação é, em média, de 5 a 6 dias; no entanto, pode ser de 1 até 14 dias.

A transmissão pode ocorrer de variadas formas:

Transmissão pré-sintomática	Em geral 48 horas antes do aparecimento dos sintomas
Transmissão sintomática	Transmissão de uma pessoa enquanto ela está apresentando sintomas, principalmente a partir do terceiro dia após o início dos sintomas
Transmissão assintomática	Refere-se à transmissão do vírus de uma pessoa infectada, mas sem manifestação clínica da COVID-19

Fonte: Anvisa, 2020.

Reconhecimento e diagnóstico precoce são imprescindíveis para impedir a transmissão e oferecem cuidados em tempo oportuno. O quadro clínico inicial mais comum é a síndrome gripal, que pode se apresentar com febre ou sintomas respiratórios.

No contexto da COVID-19, as medidas de prevenção e os EPIs usados de forma isolada ou inadequada não serão tão eficazes quanto se usados de forma conjunta.

Devido ao mecanismo de transmissão do SARS-CoV-2, a máscara foi instituída como uso obrigatório, inclusive na sala de vacinação, uma vez que as gotículas também podem permanecer por um período em superfícies, colocando o ambiente como uma fonte de transmissão de contato.

Para garantir o máximo possível de proteção, o profissional deve usar a máscara de forma correta, cobrindo o nariz e a boca, além de evitar tocá-la durante o uso. A máscara deve ser descartável e deve ser trocada quando estiver úmida ou a cada duas horas. Importante lembrar que, após a retirada da máscara, as mãos devem ser higienizadas para evitar contaminação.

Não se deve reutilizar as máscaras descartáveis, e seu descarte deve ser correto e seguro, como resíduo infectante. As máscaras tipo N95 ou equivalente devem ser utilizadas somente em

procedimentos geradores de aerossóis; portanto, não são recomendadas para profissionais de saúde que atuam em salas de vacinação.

No contexto da COVID-19, é imprescindível a higienização frequente das mãos e o uso de máscaras.

Conclusões

Em linhas gerais, não há necessidade de utilização de EPIs por profissionais da sala de vacina em situação normal; entretanto com a chegada do novo coronavírus e o advento da pandemia, atualmente se faz necessária a utilização de máscaras descartáveis dentro da sala de vacinação.

Referências

- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Orientações para serviços de saúde: medidas de prevenção e controle que devem ser adotadas durante a assistência aos casos suspeitos ou confirmados de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2). Brasília; 2020.
- Brasil. Ministério da Saúde. Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação [Internet]. Brasília (DF) Ministério da Saúde; 2014 [citado 2020 Dez]. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_procedimentos_vacinacao.pdf Acesso em 14 fev. 2021.
- Brasil. Ministério do Trabalho e Emprego. Normativa Regulamentadora NR 6 - Equipamento de Proteção Individual - EPI. Brasília; 2001.
- Cavalcante C, Alves A. Vacinação e biossegurança: o olhar dos profissionais de enfermagem. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Natal (RN); 2007.
- Centers for Disease Control and Prevention - CDC. General Best Practice Guidelines for Immunization: Vaccine Administration. Acesso em: 14 dez. 2020.

Conselho Regional de Enfermagem do Estado de São Paulo. Parecer Coren-SP 042/2014 – CT. Utilização de luvas de procedimento para aplicação de vacina. São Paulo; 2014.

World Health Organization – WHO. Rational use of personal protective equipment for coronavirus disease (COVID-19) and considerations during severe shortages Interim guidance. Geneva; 2020.

_____. Advice on the use of masks in the context of COVID-19 Interim guidance. Geneva; 2020.

_____. Glove Use Information Leaflet. Geneva; 2009.



20 junho 2020
Evento online

CONTROVÉRSIAS em Imunizações



Segmento Farma
editores