



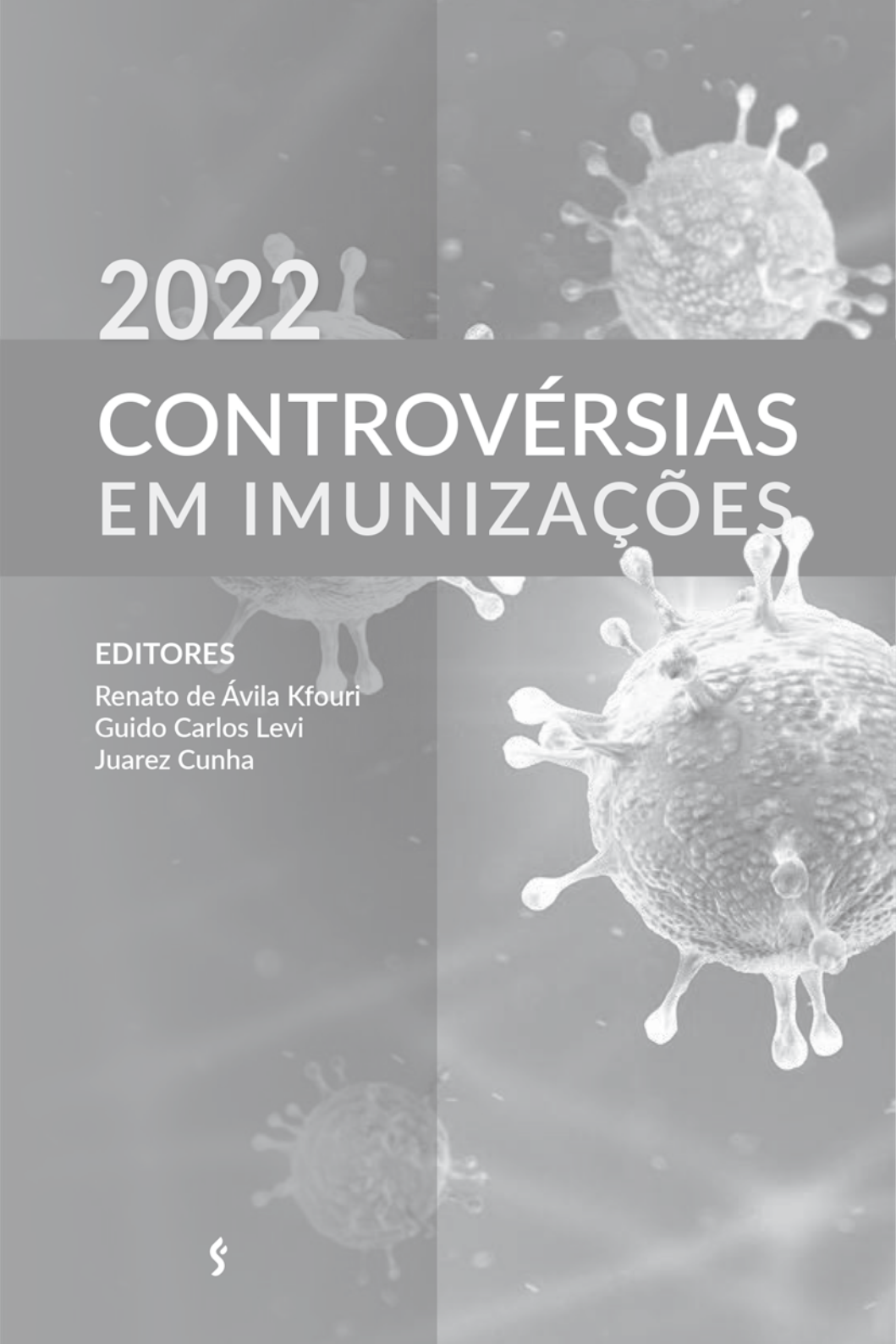
2022

# CONTROVÉRSIAS EM IMUNIZAÇÕES

## EDITORES

Renato de Ávila Kfourir  
Guido Carlos Levi  
Juarez Cunha





2022

# CONTROVÉRSIAS EM IMUNIZAÇÕES

## EDITORES

Renato de Ávila Kfourir  
Guido Carlos Levi  
Juarez Cunha



## Controvérsias em imunizações 2022

Copyright® 2023 Renato de Ávila Kfourir, Guido Carlos Levi e Juarez Cunha (Editores)

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra, por qualquer meio ou sistema, sem prévio consentimento dos editores. Todos os direitos desta edição estão reservados a Segmento Farma Editores Ltda.

Esta edição foi revisada e atualizada conforme Novo Acordo Ortográfico de 2009

**Coordenação editorial, preparação e finalização:** Lia Buratto

**Capa, design e diagramação:** Andrea T. H. Furushima

**Revisão:** Lilian Garrafa

**Imagens:** iStock, Wikimedia Commons e Freepik

### Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Controvérsias em imunizações 2023 / editores Renato de Ávila Kfourir, Guido Carlos Levi, Juarez Cunha. -- 1. ed. -- São Paulo : Segmento Farma Editores, 2023.

Vários autores.

Bibliografia.

ISBN 978-85-7900-119-2

1. COVID-19 - Pandemia 2. Imunização - Brasil 3. Saúde pública 4. Vacinação  
5. Vacinação - Leis e legislação - Brasil I. Kfourir, Renato de Ávila. II. Levi, Guido Carlos. III. Cunha, Juarez.

23-142433

CDD-614.47

### Índice para catálogo sistemático

1. Imunizações : Saúde pública : Ciências médicas

614.47

Aline Grazielle Benitez - Bibliotecária - CRB-1/3129



Impresso no Brasil  
2023

O conteúdo desta obra é de inteira responsabilidade de seu(s) autor(es).  
Produzido por Segmento Farma Editores Ltda., em janeiro de 2023.

**MATERIAL DE DISTRIBUIÇÃO EXCLUSIVA A PROFISSIONAIS DE SAÚDE  
HABILITADOS A PRESCREVER E/OU DISPENSAR MEDICAMENTOS.**

# 2022

# CONTROVÉRSIAS EM IMUNIZAÇÕES

## EDITORES

Renato de Ávila Kfourir  
Guido Carlos Levi  
Juarez Cunha











# Editores

## **Renato Kfour**

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

## **Guido Carlos Levi**

Médico infectologista. Membro do Comitê Permanente Assessor em Imunizações (CPAI) da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo

## **Juarez Cunha**

Pediatra e Intensivista Pediátrico. Presidente da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm) 2019-2022. Diretor da SBIIm 2023-2024. Membro do Departamento Científico de Imunizações da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP)







# Autores

## **Antonio Condino Neto**

Professor Titular aposentado do Departamento de Imunologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (USP). Presidente do Departamento de Imunologia da Sociedade Brasileira de Imunologia. Diretor do Centro Jeffrey Modell de Imunodeficiências de São Paulo.

## **Carla Magda Allan Santos Domingues**

Epidemiologista. Doutora em Medicina Tropical. Consultora temporária da Organização Pan-Americana da Saúde.

## **Eduardo Jorge da Fonseca Lima**

Doutor em Saúde Materno-Infantil pelo Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP). Professor da Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS). Coordenador da Pós-graduação *lato sensu* do IMIP. Secretário do Departamento Científico de Imunizações da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Coordenador da Regional Pernambuco da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm).

### **Eitan N Berezin**

Professor titular de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Presidente do Departamento de Infectologia da Sociedade Paulista de Pediatria de São Paulo.

### **Flávia Bravo**

Pediatra. Diretora da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm). Membro do Departamento Científico de Imunizações da Sociedade de Pediatria do Estado do Rio de Janeiro (SOPERJ). Membro do Grupo de Trabalho em Imunizações do Conselho Regional de Medicina do Estado do Rio de Janeiro (CREMERJ).

### **Heloisa Helena de Sousa Marques**

Chefe da Unidade de Infectologia do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Doutora em Pediatria pela FMUSP.

### **Isabella Ballalai**

Pediatra. Presidente do Departamento Científico de Imunizações da Sociedade de Pediatria do Estado do Rio de Janeiro (SOPERJ). Membro do Departamento Científico de Imunizações da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), Vice-presidente da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm). Membro do Grupo Consultivo da Vaccine Safety Net (OMS). Membro coordenador do Grupo Confianza en Las Vacunas Latinoamérica (ConfíaLA). Membro do Comitê Técnico Assessor em Imunizações do Programa Nacional de Imunizações (PNI), Brasil.

**José Cássio de Moraes**

Médico epidemiologista. Professor Titular Departamento de Saúde Coletiva da Faculdade de Ciências Médicas Santa Casa de São Paulo.

**José Geraldo Leite Ribeiro**

Pediatra. Epidemiologista. Mestre em Medicina Tropical. Professor Emérito da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais.

**Lauro Ferreira Pinto**

Infectologista. Doutor em Doenças Infecciosas pela Universidade Federal do Espírito Santo (UFES). Professor Adjunto de Saúde do Adulto da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória.

**Luiza Helena Falleiros Arlant**

Coordenadora do Departamento de Saúde da Criança da Faculdade de Medicina da Universidade Metropolitana de Santos, São Paulo. Presidente da Câmara Técnica Assessora de Imunizações (Poliomielite) do Ministério da Saúde – Brasil/OPS/OMS. Membro do Comitê de Vacinas e Biológicos da Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE). Ex-Presidente (2013-2015) e Membro do Núcleo Assessor Permanente da SLIPE.

**Marco Aurélio P. Sáfydi**

Professor Adjunto e Diretor do Departamento de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Presidente do Departamento de Infectologia da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

Membro do SAGE Working Group on Meningococcal Vaccines and Vaccination da Organização Mundial da Saúde (OMS). Membro da Câmara Técnica Assessora em Imunizações do Ministério da Saúde do Brasil.

### **Melissa Palmieri**

Médica da Vigilância Epidemiológica da Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo. Diretora Regional da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm), São Paulo. Membro do Comitê Científico de Imunizações da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Membro da Câmara Temática de Imunizações do Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo (CREMESP). Especialista em Vigilância em Saúde pelo Instituto de Pesquisa do Sírio-libanês e Ministério da Saúde. Especialista em Administração Hospitalar e Serviços de Saúde pela Fundação Getúlio Vargas, São Paulo.

### **Mônica Levi**

Médica Pediatra. Diretora da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm). Presidente da Comissão de Revisão de Calendários da SBIIm.

### **Rosana Richtmann**

Infectologista do Instituto de Infectologia Emílio Ribas, São Paulo. Diretora do Comitê de Imunização da Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI). Coordenadora da Infectologia do Grupo Santa Joana, São Paulo.



## Prefácio

A ciência sempre evolui, e a construção do conhecimento é algo constante na prática da assistência à saúde.

Com as imunizações não é diferente. As tomadas de decisão na área, as definições de melhores estratégias de vacinação, seu alcance e sua segurança, além da avaliação do impacto dessas medidas, são sempre desafiadores.

As melhores evidências disponíveis são a base para as recomendações, porém controvérsias a respeito de diversos temas sempre existirão.

Os capítulos desenvolvidos por grandes especialistas, baseados em suas apresentações realizadas durante a **19ª edição do tradicional encontro *Controvérsias em Imunizações***, ajudam-nos a compreender o real estado da arte em assuntos tão relevantes para as imunizações do país.

A SBIIm contribui, dessa forma, com a atualização e a capacitação do profissional da saúde que atua na área.

Boa leitura!

Os editores



# Sumário



- 1 Vacinação e cirurgias: há necessidade de intervalos?  
Heloisa Helena de Sousa Marques
- 9 Novas vacinas pneumocócicas conjugadas,  
15 e 20 valente: benefícios para o PNI  
Eitan N. Berezin
- 21 Há valor do uso da vacina HPV pós-tratamento  
de lesões pré-neoplásicas ou câncer?  
Rosana Richtmann
- 27 Duas vacinas na prevenção do  
herpes-zóster: como recomendar?  
Lauro Ferreira Pinto
- 35 Vacinas acelulares na rotina da  
vacinação infantil: é necessário?  
José Cássio de Moraes
- 45 Vacina influenza: dois calendários para o Brasil?  
Melissa Palmieri
- 51 Vacinação em campanhas e na rotina:  
sucessos e desafios dessas estratégias  
Carla Magda Allan Santos Domingues



- 77      Miocardites e pericardites pós-vacina  
COVID-19: qual o real risco?  
Flávia Bravo
- 91      Vacinas COVID-19 em Pediatria: há controvérsias?  
Eduardo Jorge da Fonseca Lima
- 101     Está na hora de abandonarmos o uso da vacina  
pólio oral no país? Seria o “adeus” ao Zé Gotinha?  
Luiza Helena Falleiros Arlant
- 115     Vacina dengue: qual o melhor intervalo  
para vacinar após a doença?  
José Geraldo Leite Ribeiro
- 119     Vacina BCG neonatal e triagem para  
imunodeficiências: como conciliar?  
Antônio Condino Neto
- 123     Doses de reforço para vacinas  
COVID-19: até quando?  
Mônica Levi
- 133     Vacinação do adolescente em base  
escolar: por que não avançamos?  
Isabella Ballalai
- 141     Uso de vacina meningocócica B para  
controle de surtos: é possível?  
Marco Aurélio Sáfiadi

## Vacinação e cirurgias: há necessidade de intervalos?

Heloisa Helena de Sousa Marques

Os efeitos da anestesia e cirurgia na resposta imune e possíveis complicações associadas com a vacinação durante o período perioperatório são pouco conhecidos. As opiniões e as condutas são muito heterogêneas e há escassez de publicações sobre o tema. No Brasil o debate foi retomado pela Sociedade Brasileira de Anestesia quando, em 2017, houve extensiva campanha de vacinação contra a febre amarela.

Mais recentemente, com a enorme mudança do cenário epidemiológico mundial causado pela pandemia de COVID-19, observou-se redução das taxas globais de imunização, especialmente em crianças, o que originou o debate sobre alguns aspectos: a) a necessidade (ou não) de postergar a imunização frente à indicação tanto de cirurgias eletivas como de urgência, o que acarretaria mais atraso nos calendários vacinais; b) a preocupação

de que uma pessoa afetada pelo SARS-CoV-2 poderia ter um período de convalescença mais prolongado e inflamação sistêmica persistente, como os afetados por COVID-19 longa, e os possíveis riscos relacionados à vacinação *per se*, se poderiam alterar a resposta imune ou ser a vacinação um possível desencadeador de piora clínica; c) neste cenário também as incertezas quanto aos potenciais impactos da cirurgia e anestesia e na resposta imune vacinal; e d) a expectativa de superar as baixas taxas de cobertura vacinal utilizando a internação e até mesmo a anestesia como momento para ajustar os calendários – denominado “vacinação oportuna”, dentre outros.

Neste texto, tais questões serão discutidas segundo quatro cenários ou situações.

### **Situação 1** Quando um procedimento cirúrgico poderia ser postergado frente à necessidade de aplicação de vacinas

É importante ter a definição de urgência e riscos que a pessoa sofreria pelo eventual atraso na realização do procedimento cirúrgico. O Colégio Americano de Cirurgiões reviu estas indicações durante a pandemia de COVID, as quais estão descritas no **Quadro 1**.

Portanto, se alguma consideração pode ser feita quanto ao retardo de um procedimento, deve-se apenas considerar aqueles para os quais a indicação seja eletiva.

**Quadro 1.** Procedimentos cirúrgicos pediátricos estratificados segundo urgência

Indicação	Urgência	Exemplos
Emergência	Atraso se relaciona com risco de morte	Obstrução intestinal, hérnia encarcerada, oxigenação por membrana extracorpórea, perfuração intestinal, cirurgia de trauma, torção de testículo/ovário, apendicite aguda, pancreatite aguda e retirada de corpos estranhos
Urgência	Atraso de dias a semanas pode ser deletério	Cirurgia de câncer, anomalias congênitas gastrointestinais, atresia de vias biliares, doença inflamatória intestinal, colecistectomia, drenagem de abscessos
Eletiva	Atraso pode resultar em risco mínimo ao paciente	Remoção de acesso venoso (não infectado), hérnia inguinal assintomática, reconstrução eletiva de intestino, cisto de colédoco, excisão de seios, arco branquial, cisto tireoglossal, orquidopexia, esplenectomia eletiva

## Situação 2 Conhecimento atual sobre os efeitos dos anestésicos e cirurgia na resposta imune

Há evidência de que anestesia e cirurgia podem suprimir o sistema imune no período perioperatório. Considera-se que a ansiedade pré-operatória, o dano tecidual causado durante o procedimento cirúrgico, a hipoperfusão, a hiperglicemia, a hipotermia e a dor têm efeitos imunossupressores, mais observados em recém-nascidos e lactentes do que em crianças maiores. Há descrição de que a secreção de catecolaminas e cortisol durante os procedimentos pode reduzir a atividade de macrófagos e de células T e a produção de anticorpos por 4 a 12 dias.

Os anestésicos podem também alterar tanto a resposta adaptativa como a inata. Estudos sugerem, até o momento, que estas alterações são transitórias e parecem retornar aos níveis pré-operatórios dentro de aproximadamente 2 dias. Os anestésicos voláteis são os que alteram de maneira mais global a resposta imune, inclusive a capacidade linfoproliferativa; estudos em

células esplênicas derivadas de ratos e também de células humanas expostas ao halotano demonstraram dano na resposta tanto proliferativa como na produção de imunoglobulinas e de interferon, mas o fenômeno foi reversível depois de 24 horas. O **Quadro 2** apresenta uma síntese destes potenciais efeitos obtidos por meio de vários estudos. Analisando-se as alterações causadas tanto pela cirurgia como pela anestesia, pode-se considerar que a recuperação plena da capacidade de resposta imune estará totalmente restabelecida até duas semanas após o procedimento.

**Quadro 2.** Efeitos dos anestésicos na resposta imune

Droga	Proliferação de células T	Atividade de T helper	Atividade de neutrófilos <sup>#</sup>	Atividade de células NK	Atividade de macrófagos/monócitos	Produção de citocinas
Anestésicos voláteis*	X		X	X		X
Propofol			X	X	X	
Óxido nitroso			X	X	X	
Cetamina			X	X	X	
Fentanila			X	X	X	
Morfina		X	X	X	X	
Midazolam					X	

Notas: \*Também diminuição de número, sevoflurano e isoflurano induzem apoptose.

<sup>#</sup>Também células dendríticas.

Por outro lado não há evidência de que a anestesia e a cirurgia diminuam a eficácia de recente vacinação. Em adultos não se observou interferência na resposta à vacinação contra pneumococo quando administrada imediatamente após esplenectomia, mas não há estudos com crianças.

### Situação 3 Os eventos adversos das vacinas podem prejudicar a avaliação de possíveis complicações cirúrgicas?

Certamente os eventos adversos das vacinas podem ser superponíveis aos causados pela intensa resposta inflamatória desencadeada após cirurgias de médio e grande portes (**Quadro 3**). Então é necessário que seja perguntado e anotado, antes de qualquer anestesia ou cirurgia, se a criança recebeu alguma vacina recentemente. É bem estabelecido que, para as vacinas inativadas, estes eventos (na maioria das vezes leves ou moderados) ocorrem até 48 horas após sua aplicação; entretanto, para as vacinas atenuadas, este período pode ser mais tardio, entre 7 e 21 dias. Ter esta informação será muito importante quando da análise de possíveis complicações pós-cirúrgicas.

Quadro 3. Comparação entre os efeitos colaterais após cirurgia e imunização

CIRURGIA	IMUNIZAÇÃO
Choro, agitação, irritabilidade	Choro, agitação, irritabilidade
Febre	Febre
Dor	Dor
Exantema	Exantema
Inflamação	Inflamação
Petéquias	Púrpura trombocitopênica
Sepse, choque	Anafilaxia, choque

## Situação 4 Qual seria o melhor período para vacinar frente à necessidade de ulterior cirurgia eletiva?

Na ausência de recomendações concordantes na literatura, há a tendência a se considerar o intervalo para **cirurgias eletivas** de 3 a 7 dias para vacinas de vírus inativo e de 14 a 21 dias para vacinas de vírus vivo atenuado. Quanto às vacinas contra o SARS-CoV-2 (algumas com plataformas com novas tecnologias), não há dados consistentes para orientar o tempo necessário dispendido entre a vacinação e o procedimento. No **Quadro 4** estão destacadas as diferentes recomendações sob a visão de algumas sociedades em relação ao tema.

**Quadro 4.** Recomendações de diferentes sociedades sobre vacinação e anestesia

Sociedade	Resumo
Academia Americana de Pediatria (AAP)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Não há contraindicação para vacinar próximo à cirurgia e anestesia</li> <li>• Deve-se encorajar a vacinação durante a internação ou na alta</li> <li>• Em caso de pacientes com doença moderada ou grave, pode-se vacinar assim que os sintomas melhorarem</li> </ul>
Austrália – orientação das autoridades de saúde de governo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Postergar cirurgia eletiva por <b>1 semana após o uso de vacinas inativadas e por 3 semanas se vírus vivos atenuados</b></li> <li>• A vacinação de rotina deve ser postergada por 1 semana após cirurgia</li> <li>• Lembram que se deve rever e adequar o calendário caso a criança tenha recebido quaisquer produtos sanguíneos</li> </ul>
Associação dos anestesistas pediátricos da Grã-Bretanha e Irlanda	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Postergar cirurgia por <b>48 horas após a vacinação</b></li> <li>• Não há contraindicação de vacinar imediatamente após a cirurgia</li> <li>• Documentar a vacinação e se lembrar de considerar os efeitos adversos às vacinas após cirurgia de grande porte com prolongado período de recuperação</li> </ul>
Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• As vacinas devem ser administradas antes da cirurgia ou logo após a condição do paciente se estabilizar</li> <li>• Sempre que possível, administrar as vacinas de <i>Haemophilus</i> e pneumocócica pelo menos 2 semanas antes de esplenectomia eletiva</li> </ul>

Sociedade	Resumo
Sociedade Brasileira de Anestesia	<p>Estas recomendações foram publicadas em janeiro de 2018 no contexto da vacinação contra febre amarela. Para as crianças, as regras são as seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspensão das cirurgias eletivas por <b>3 semanas</b>, a contar da data da vacinação para vacinas com vírus vivos atenuados e por <b>1 semana</b> no caso de vírus inativado</li> <li>• As cirurgias de urgência/emergência não devem ser adiadas por motivo de vacinação recente</li> </ul>

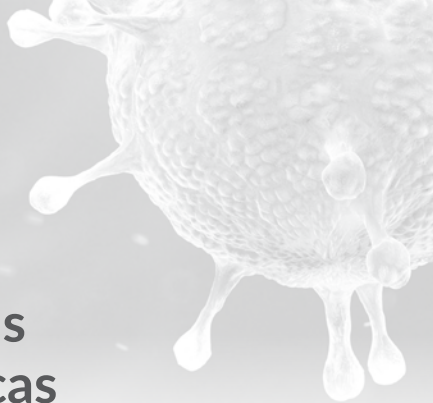
Esta revisão não extingue a discussão acerca de qual seria o melhor momento. Há a premência de ajustarmos os calendários atrasados das crianças, e, portanto, toda postergação da vacinação pode ser muito deletéria tanto para a própria criança como para o controle da doença na comunidade. Frente à indicação de uma cirurgia eletiva, deve ser altamente recomendado que esta seja realizada em crianças com imunização completa e, se estiver incompleta, solicitar, sempre que possível, sua atualização previamente à realização da cirurgia. Os períodos de 48 horas a 7 dias de intervalo entre a vacinação com produtos inativados e de até 21 dias com vacinas de patógenos atenuados são orientadores para, se for possível cumpri-los, proporcionar tanto a vacinação como o procedimento eletivo em condições mais satisfatórias para o benefício e a recuperação das crianças.

## Bibliografia

- Apagbi. Best practice guidance on immunisation and surgery, 2021. Disponível em: <https://www.apagbi.org.uk/sites/default/files/inline-files/APAGBI%20Best%20practice%20guidance%20on%20immunisation%20and%20surgery%202021.pdf>. Acesso em: 10 jun. 2022.
- Bertolizio G, Astuto M, Ingelmo P. The implications of immunization in the daily practice of pediatric anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2017;30:368-75.



- COVID-19 Update: guidance for triage of non-emergent Surgical procedures. American College of Surgeons; 2020. Disponível em: [https://www.facs.org/media/wfjhq0jw/guidance\\_for\\_triage\\_of\\_nonemergent\\_surgical\\_procedures.pdf](https://www.facs.org/media/wfjhq0jw/guidance_for_triage_of_nonemergent_surgical_procedures.pdf). Acesso em: 10 jun. 2022.
- Kurosawa S, Kato M. Anesthetics, immune cells, and immune responses. *J Anesth.* 2008;22:263-77.
- Merritt-Genore HM, Moosdorf R, Gillaspie E, et al. Perioperative Coronavirus Vaccination-Timing and Implications: A Guidance Document. *Ann Thorac Surg.* 2021;112(5):1707-15.
- Ni Choileain N, Redmond HP. Cell response to surgery, *Arch Surg.* 2006;141:1132-40.
- Short JA, van der Walt JH, Zoanetti DC. Immunization and anesthesia – an international survey. *Paediatr Anaesth.* 2006;16:514-22.
- Siebert JN, Posfay-Barbe KM, Habre W, et al. Influence of anesthesia on immune responses and its effects on vaccination in children: review of evidence. *Ped Anaesth.* 2007;17:410-20.
- Sociedade Brasileira de Anestesia. Conduta relativa à febre amarela e anestesia. Disponível em: <http://sbahq.org/conduta-relativa-a-febre-amarela-e-anestesia/>. Acesso em: 7 jun. 2022.



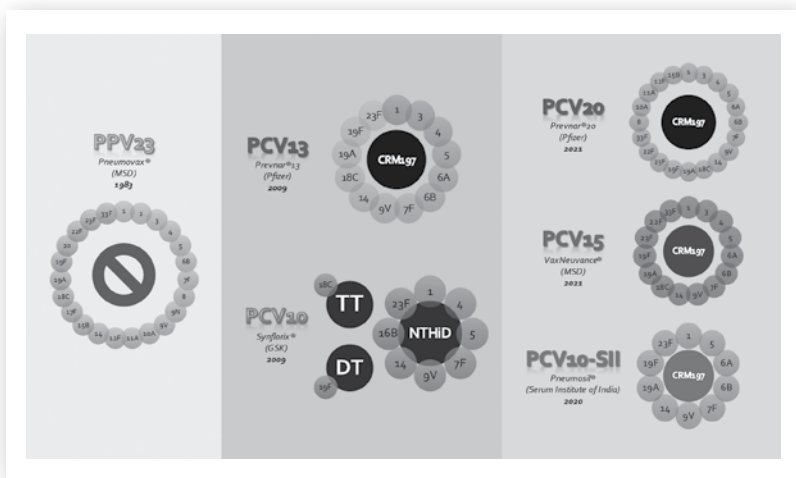
## Novas vacinas pneumocócicas conjugadas, 15 e 20-valente: benefícios para o PNI?

Eitan N. Berezin

*Streptococcus pneumoniae* (pneumococo) é o principal agente etiológico de pneumonias, otite média, meningite e bacteremia em populações pediátricas, idosas e em imunocomprometidos. Em relação ao pneumococo, dois fatos são importantes:

1. A infecção pneumocócica é a principal causa de pneumonia em crianças em todo o mundo.
2. A infecção pneumocócica também ocorre frequentemente em populações de risco, incluindo indivíduos que vivem com diabetes, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença cardiovascular, vírus da imunodeficiência humana (HIV) e doença falciforme.

Devido ao importante impacto desse microrganismo na morbidade e mortalidade em adultos e crianças, os esforços de saúde têm se apoiado em vacinas para reduzir a taxa de doença pneumocócica nos últimos 30 anos. A **Figura 1** apresenta a composição das diferentes vacinas pneumocócicas em uso e em diferentes estágios de avaliação.



**Figura 1.** Composição das diferentes vacinas pneumocócicas com aprovação em algum local do mundo.

Para obter resposta imune protetora em crianças menores de 2 anos, foram desenvolvidas vacinas com polissacarídeo capsular conjugado a uma proteína carreadora. Esses antígenos conjugados geram uma resposta de anticorpos dependentes de células T eficazes para proteção em crianças menores de 2 anos de idade. Eles também se mostraram eficazes na geração de maiores títulos de anticorpos em indivíduos de alto risco imunizados com a vacina conjugada.

A primeira vacina conjugada pneumocócica (VPC7), desenvolvida em 2002, reduziu consideravelmente a taxa de infecções em crianças menores de 2 anos e em indivíduos não imunizados na mesma comunidade por meio do efeito indireto.

Na década seguinte à introdução da VPC7, as internações por pneumonia diminuíram significativamente tanto em crianças imunizadas quanto na população mais idosa. A vacinação também reduziu as taxas de colonização assintomática pelos sorotipos de pneumococo cobertos pela vacina, tanto para crianças vacinadas quanto para membros domiciliares não vacinados.

Após a introdução da VPC7 houve a substituição do sorotipo de infecções pneumocócicas por sorotipos não contidos na VPC7, efeito esse notado apenas 5 anos após a implementação da vacina. Além disso, as taxas de infecção pneumocócica voltaram aos níveis pré-vacinais em grupos de alto risco para a doença pneumocócica.

De particular preocupação é a observação de que os níveis de resistência a antibióticos aumentaram em isolados não vacinais responsáveis por infecções após a introdução da vacina. Este fato foi observado principalmente relacionado ao sorotipo 19A. A VPC13 foi introduzida para cobrir seis dos sorotipos mais prevalentes não incluídos no VPC7: 1, 3, 5, 6A, 7F e 19A.

Em março de 2010, o Brasil se tornou o primeiro país a introduzir a VPC10, produzida pelo laboratório GSK, composta dos sete sorotipos da VPC7 acrescidos dos sorotipos 1, 5 e 7F, em seu programa de rotina de imunização infantil, gratuitamente, para todas as crianças menores de 2 anos. O cronograma recomendado incluía um esquema de doses 3+1 (aos 2, 4 e 6 meses de idade mais um reforço aos 12-18 meses), que passou para um esquema

2+1 (aos 2 e 4 meses mais um reforço aos 12-18 meses) em 2016. Após a vacinação de rotina pela VPC10, para aqueles com maior risco de doença pneumocócica invasiva foi oferecida adicionalmente a vacina PPV23 após o seu segundo aniversário (esquema VPC – primário e PPV – reforço); desde setembro de 2019, a VPC13 também foi fornecida para populações selecionadas de alto risco que não haviam recebido VPC10: pacientes vivendo com HIV/Aids, receptores de transplante de células-tronco hematopoiéticas, receptores de transplante de órgãos sólidos e pacientes com câncer).

## Impacto sobre doenças pediátricas

As vacinas conjugadas atuais, tanto a VPC13 como a VPC10 (utilizada no calendário de imunização no Brasil), têm proporcionado benefícios substanciais desde sua introdução. Até o momento esses benefícios têm sido principalmente na redução da incidência de doença pneumocócica invasiva. Análises de vigilância de base populacional revelaram redução global de 64% da doença pneumocócica invasiva nos países em que as vacinas pneumocócicas foram introduzidas. Os efeitos em longo prazo da VPC13 na substituição de sorotipos de isolados causadores de doença pneumocócica permanecem possíveis levando em conta a necessidade de uma vacina que também servisse para proteção da população adulta e idosa. Dado o aumento das infecções por sorotipos não incluídos na vacina pneumocócica 13-valente e vacina 10-valente, pode-se supor, no entanto, que as infecções por novos sorotipos continuarão a ocorrer, como observado anteriormente após a introdução do VPC7.

## Vacina VPC15

A vacina 15-valente (VPC15; VaxNeuvance™, Merck Sharp & Dohme Corp.) adiciona os sorotipos 22F e 33F à vacina 13V e foi aprovada para crianças e adultos nos Estados Unidos; em 2021, a VPC15 foi licenciada para uso em adultos com  $\geq 18$  anos e, em junho de 2022, a U.S. Food and Drug Administration (U.S. FDA) aprovou o uso expandido para indivíduos de 6 semanas a 17 anos, com base em estudos que compararam respostas de anticorpos da VPC15 com as de VPC13. A VPC15 contém 15 sorotipos de pneumococos conjugados ao CRM197 (toxina de difteria geneticamente desintoxicada).

O Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), para a aprovação da vacina, avaliou a qualidade das evidências de imunogenicidade e segurança da VPC15 para uso entre crianças que já tinham a recomendação para receber a VPC13.

Os ensaios controlados randomizados de fases II e III (RCTs) avaliaram a imunogenicidade da VPC15 em comparação com a VPC13 em bebês e crianças saudáveis (16 a 19 anos), pessoas de 5 a 17 anos com doença falciforme e pessoas de 6 a 17 anos vivendo com infecção pelo HIV. Os seguintes desfechos foram medidos 30 dias após a administração de  $\geq 1$  doses de PCV, conforme especificado nos respectivos protocolos de estudo: concentração média geométrica de imunoglobulina G (IgG) específica do sorotipo. Nos estudos foram avaliadas a proporção de participantes que atendiam ao valor de IgG específico de cada sorotipo de  $\geq 0,35$   $\mu\text{g}/\text{mL}$  (taxa de resposta) e a atividade de opsonofagocitose na população do estudo para os sorotipos incluídos na VPC13 além dos sorotipos 22F e 33F.

Um dos estudos de fase III incluiu crianças saudáveis de 42 a 90 dias que haviam recebido VPC13 ou VPC15 aos 2, 4, 6 e 12 a 15 meses. A VPC15 atendeu aos critérios de não inferioridade para VPC13 para os 13 sorotipos compartilhados. A VPC15 induziu resposta imune estatística significativamente maior para sorotipo 3 quando comparada à VPC13. A VPC15 atendeu aos critérios de imunogenicidade para os dois sorotipos únicos 22F e 33F.

Além disso, em um estudo adicional, foram incluídas crianças saudáveis de 42 a 90 dias randomizadas para cinco braços diferentes, que receberam de zero a quatro doses de VPC15 em combinação com VPC13 para completar sua série de quatro doses, com o intuito de avaliar o uso intercambiável de VPC13 e VPC15. Os títulos médios geométricos (TMG) de IgG para os 13 sorotipos compartilhados medidos após a dose 4 em crianças que receberam  $\geq 1$  dose de VPC15 foram geralmente comparáveis aos de crianças que completaram sua série apenas com VPC13.

Entre as pessoas parcialmente vacinadas com idade entre 7 meses e 17 anos que haviam recebido doses de VPC13 anteriormente, a VPC15 provocou TMG de IgG comparáveis à VPC13 para os 13 sorotipos compartilhados. Entre as crianças com doença falciforme, uma dose de VPC15 provocou maior TMG de IgG para seis dos 13 sorotipos compartilhados e para os dois sorotipos únicos. Entre as crianças que viviam com infecção pelo HIV, uma dose de VPC15 provocou maiores TMG de IgG para oito dos 13 sorotipos compartilhados e para os dois sorotipos únicos em comparação com uma dose de VPC13; uma dose de VPC15 seguida por dose de PPV23 oito semanas depois induziu maiores taxas de TMG de IgG para três dos 13 sorotipos

compartilhados em comparação com uma dose de VPC13 seguida por PPSV23, embora os títulos de IgG para os sorotipos 22F e 33F tenham sido menores entre aqueles que receberam VPC15 seguidos pela PPV23 do que naqueles que receberam PCV13 seguidos pela PPV23.

## Vacina VPC20

A vacina conjugada 20-valente (VPC20; Prevnar 20™, Wyeth Pharmaceuticals LLC, uma subsidiária da Pfizer Inc.) adiciona cinco sorotipos à formulação de VPC15 conjugados ao CRM197: 8, 10A, 11A, 12F e 15B, e está licenciada no momento apenas para adultos, com aprovação para lactentes esperada para breve. Um estudo fase II entre adultos de 60 a 64 anos e um de fase III entre adultos com  $\geq 18$  anos avaliou a imunogenicidade e a segurança da VPC20 em comparação com a VPC13 e com PPV23 para os sete sorotipos adicionais incluídos na VPC20, e estes estudos incluíram adultos com condições médicas estáveis. Em comparação com a VPC13, aqueles que receberam a VPC20 demonstraram respostas que atenderam aos critérios de não inferioridade para todos os 13 sorotipos em comum num ensaio de fase III entre adultos com  $\geq 60$  anos; no entanto, os beneficiários da VPC20 pareciam ter níveis de anticorpos quantitativamente mais baixos e incluíam menor porcentagem de resposta sorológica para 12 dos 13 sorotipos compartilhados por VPC13. Em comparação com os que receberam PPV23, os beneficiários da VPC20 apresentaram níveis de anticorpos quantitativamente maiores; os critérios de não inferência foram atendidos para os sorotipos adicionais. A segurança da VPC20 foi avaliada em seis ensaios entre adultos



imunocompetentes com idade  $\geq 18$  anos, o que incluiu um total de 4.552 participantes que receberam a VPC20. Foram incluídos participantes que nunca haviam recebido vacinação pneumocócica e aqueles que já haviam recebido vacinação pneumocócica anteriormente. Os eventos adversos mais frequentes foram dor no local da injeção, dor muscular, fadiga, dor de cabeça e dor nas articulações.

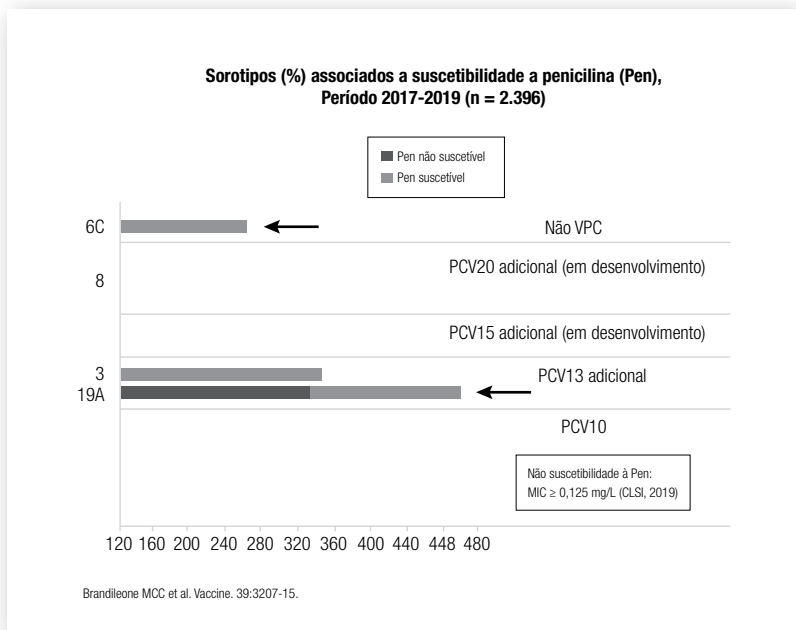
## Outras vacinas pneumocócicas conjugadas

A constante mudança na distribuição dos sorotipos e na doença pneumocócica levou ao desenvolvimento de novas plataformas e produtos de vacinas para resolver necessidades não atendidas em ambientes variados. Temos uma nova VPC10 (PCV10-SII; PNEUMOSIL®, Serum Institute of India, Pvt. Ltd), que inclui os sorotipos 6A e 19A, substituindo os sorotipos 4 e 18C conjugados ao CRM197. Os sorotipos 19A e 6A (com proteção cruzada para o 6C) são causadores frequentes de doenças pneumocócicas invasivas na América Latina. A imunogenicidade comparável desta vacina à VPC13, e o baixo custo, levaram à sua pré-qualificação pela Organização Mundial da Saúde (OMS).

Outra possibilidade seria o acréscimo dos sorotipos 19A e 6A à vacina 10-valente GSK em uso no Brasil. Um estudo fase II com esta composição da vacina já foi realizado.

## Benefícios potenciais no Brasil da maior cobertura de sorotipos

Os benefícios amplos associados às novas composições de vacinas podem ser extrapolados pela distribuição desses sorotipos durante os anos pós-VPC10 (**Figura 2**).



**Figura 2.** Sorotipos mais frequentes no Brasil segundo Projeto SIREVA e as respectivas composições das vacinas.

Os sorotipos incluídos na VPC15 e não incluídos na VPC13 representaram 0,5% nos anos de 2011 a 2012, aumentando para 2,5% em média (intervalo: 0,3-3,8%) de 2013 a 2021. Os sorotipos adicionais da VPC20 foram responsáveis por 7,5% das doenças invasivas no período inicial da vacina, aumentando para 11,9% em média (intervalo: 8,4-15,3%) no final do período pós-vacina. Enquanto a VPC20 visa à cobertura mais ampla, a nova técnica de conjugação da VPC15 resultou em melhores respostas imunológicas contra o sorotipo 3 em comparação com a VPC13. Dados do mundo real são necessários para abordar o impacto dessa vantagem laboratorial sobre a doença.

## Bibliografia

- Andrade AL, Afonso ET, Minamisava R, et al. Direct and indirect impact of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine introduction on pneumonia hospitalizations and economic burden in all age-groups in Brazil: A time-series analysis. *PloS One*. 2017;12(9):e0184204.
- Berezin EN, Jarovsky D, Cardoso MRA, et al. Invasive pneumococcal disease among hospitalized children in Brazil before and after the introduction of a pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine*. 2020;38(7):1740-5.
- Black S, Shinefield H, Fireman B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19(3):187-95.
- Brandileone MCC, Almeida SCG, Bokermann S, et al. Dynamics of antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* following PCV10 introduction in Brazil: Nationwide surveillance from 2007 to 2019. *Vaccine*. 2021;39(23):3207-15.
- Feikin DR, Klugman KP. Historical changes in pneumococcal serogroup distribution: implications for the era of pneumococcal conjugate vaccines. *Clin Infect Dis*. 2002;35(5):547-5.
- Greenberg D, Hoover PA, Vesikari T, et al. Safety and immunogenicity of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV15) in healthy infants. *Vaccine*. 2018;36(45):6883-91.
- Kobayashi M, Farrar JL, Gierke R, et al. Use of 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Among U.S. Children: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2022. *MMWR*. 2022;71(37).
- Leidner A; Advisory Committee on Immunization Practices. Economic analysis and public health impact of PCV15 use among children in the US. Advisory Committee on Immunization Practices meeting presentation; June 22, 2022.
- McLaughlin JM, Khan FL, Thoburn EA, et al. Rates of hospitalization for community-acquired pneumonia among US adults: a systematic review. *Vaccine*. 2020;38:741-51.

- Wahl B, O'Brien KL, Greenbaum A, et al. Burden of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional, and national estimates for 2000-15. *Lancet Glob Health*. 2018;6(7):e744-57.
- Weinberger DM, Malley R, Lipsitch M. Serotype replacement in disease after pneumococcal vaccination. *Lancet*. 2011;378(9807):1962-73.
- Weiser JN, Ferreira DM, Paton JC. *Streptococcus pneumoniae*: transmission, colonization and invasion. *Nat Rev Microbiol*. 2018;16(6):355-67.
- World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccines: WHO position paper [Internet]. *Weekly epidemiological record*; 2019 [cited 2021 Nov 15]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1209121/retrieve>. Acesso em: nov. 2022.



## Há valor no uso da vacina HPV pós-tratamento de lesões pré-neoplásicas ou câncer?

Rosana Richtmann

Existem alguns fatos indiscutíveis, especialmente quando se trata da vacina HPV. As vacinas mostraram-se muito efetivas na redução de doença e câncer relacionado ao vírus, além de reduzirem mortalidade de mulheres de 15 a 24 anos de idade. A seguir, há dados sobre o impacto da vacinação na incidência de doença relacionada ao HPV:

2001-05 (pré-vacinação) comparada com 2010-17 (pós-vacinação)

% de REDUÇÃO,  $P < ,001$ :

- 15-24 anos = -37,70%
- 25-29 anos = -16,16%
- 30-39 anos = -8,03%

Vemos que a vacinação, em termos de **profilaxia**, mostra-se bastante eficaz. Porém, há que se discutir a controvérsia da vacinação em pessoas já infectadas e se há algum benefício na vacinação para aquelas que já apresentam lesões pré-neoplásicas ou câncer, ou seja, o uso de uma vacina profilática do HPV de forma “terapêutica”.

## Racional desta indicação

- 1) Lesões precursoras (neoplasia intraepitelial cervical – NIC2,3) tratadas por LEEP (*loop electrosurgical excision procedure*) ou conização podem **FALHAR** e haver recorrência da lesão.
- 2) Os títulos de anticorpos induzidos pela vacinação são muito superiores aos produzidos pela infecção natural e podem variar de acordo com o sexo.
- 3) Há maior risco de novas lesões e novas neoplasias (cervical, vulvar, vaginal) com tratamento **PRÉVIO** de NIC3 em comparação com população feminina geral, sendo que este **RISCO** persiste por 20 a 25 anos.
- 4) Mulheres com passado de NIC3 têm maior risco de desenvolver outras neoplasias relacionadas ao HPV (orofaríngea, anal etc.).
- 5) Existem vacinas **TERAPÊUTICAS** em desenvolvimento, porém nenhuma em uso atualmente.

Ou seja, é desejável dispor de vacinas que protejam pacientes já infectados, porém a pergunta é: de fato, temos estudos que mostrem que esta estratégia funciona?

A seguir, apresentamos os dados disponíveis sobre o uso “terapêutico” da vacina em pessoas já infectadas.

## Efetividade

Em relação à efetividade da vacina na prevenção de recorrência ou reinfecção em pacientes pós-tratamento de NIC2 e NIC 3, há estudos com amostras limitadas, porém com interessantes resultados.

- Homens que fazem sexo com homens (HSH/MSM): risco de 50% de recorrência em 1 ano para neoplasia intraepitelial anal de alto grau (*high-grade anal intraepithelial neoplasia* – HGAIN).
- 2011 – HPV4 para MSM (HIV-).
- Recorrência: 30,7% x 13,6% (não vacinado comparado com vacinado), com *follow-up* até 2 anos.

Outro estudo, da Itália, chamado SPERANZA: HPV4 – recorrência clínica NIC2 (estudo prospectivo), teve a participação de 344 mulheres, resultando em 6,4% *vs.* 1,2% (não vacinado comparado com vacinado), com 81,2% de redução de risco após cirurgia e vacina, e 40% das mulheres > 36 anos.

O estudo de Karimi-Zarchi e colaboradores, randomizado e prospectivo, analisou 312 mulheres, com média de idade de 32 anos, e *follow-up* de 24 meses, com diagnóstico de NIC1, 2 ou 3 residual ou recorrente, e teve 58,7% como resultado de eficácia vacinal na prevenção de recorrências.

Jentschke e colaboradores realizaram metanálise sobre a eficácia da vacinação pós-conização, sendo que o desfecho primário foi evolução para NIC2. Foram incluídas 21.059 mulheres: 3.939 vacinadas *vs.* 17.150 controles não vacinadas. Houve REDUÇÃO de risco de desenvolver lesão intraepitelial escamosa de alto grau (*high-grade squamous intraepithelial lesion* –



HSIL) após vacinação com RR 0,41; IC 95%: 0,27; 0,64]), **independentemente** do tipo do HPV, sem diferença se mulheres menores ou maiores de 25 anos.

Para o HPV16 e 18, a redução de chance demonstrou um RR de 0,37 (IC 95%: 0,17; 0,80).

O número de vacinados necessário (*number need to vaccinate* [NNV]) para prevenir um caso de NIC 2 recorrente foi de 45,5 (vacinação antes ou após a conização).

Assim, com base nos dados ainda limitados, porém apontando para o benefício real da vacinação pós-diagnóstico de lesão pré-cancerosa, o Ministério da Saúde da Espanha, desde 2018, recomenda vacinação contra o HPV em situações especiais, incluindo pessoas vivendo com HIV/Aids e mulheres de qualquer idade que tenham se submetido a tratamento excisional cervical decorrente de lesão pré-maligna.

Será uma questão de tempo para que o Brasil adote a mesma posição.

## Bibliografia

- Garbuglia AR, Lapa D, Sias C, et al. The Use of Both Therapeutic and Prophylactic Vaccines in the Therapy of Papillomavirus Disease. *Front Immunol.* 2020;11:188.
- Ghelardi A, Parazzini F, Martella F, et al. SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2. *Gynecol Oncol.* 2018;151(2):229-34.
- Jentschke M, Kampers J, Becker J, et al. Prophylactic HPV vaccination after conization: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 2020;38(41):6402-9.
- Kang WD, Choi HS, Kim SM. Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3)? *Gynecol Oncol.* 2013;130(2):264-8.

Há valor no uso da vacina HPV pós-tratamento de lesões pré-neoplásicas ou câncer?

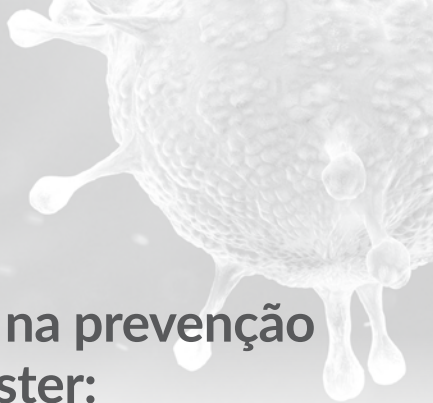
Karimi-Zarchi M, Allahqoli L, Nehmati A, et al. Can the prophylactic quadrivalent HPV vaccine be used as a therapeutic agent in women with CIN? A randomized trial. *BMC Public Health*. 2020;20(1):274.

Ministerio de Sanidad – Gobierno de Espana. Disponível em: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/enfermedades/ciudadanos/vph.htm>. Acesso em: nov. 2022.

Swedish KA, Factor SH, Goldstone SE. Prevention of recurrent high-grade anal neoplasia with quadrivalent human papillomavirus vaccination of men who have sex with men: a nonconcurrent cohort study. *Clin Infect Dis*. 2012;54(7):891-8.

Tabibi T, Barnes JM, Shah A, et al. Human Papillomavirus Vaccination and Trends in Cervical Cancer Incidence and Mortality in the US. *JAMA Pediatr*. 2022;176(3):313-6.





## Duas vacinas na prevenção do herpes-zóster: como recomendar?

Lauro Ferreira Pinto

O herpes-zóster resulta da reativação do vírus da varicela, que permanece latente nos gânglios nervosos das raízes dorsais após a infecção primária. Consiste em erupções vesiculares dolorosas, que em geral aparecem em um ou dois dermatômos contíguos. O zóster pode se desenvolver em pessoas sem história prévia de varicela, pois esta infecção pode ter sido inaparente ou subclínica.

A incidência de herpes-zóster tem aumentado nas últimas décadas em todo o mundo. O Centers for Disease Control and Prevention (CDC), dos Estados Unidos, estima que um em cada três adultos apresentarão zóster durante seu período de vida. O zóster ocorre em todas as idades. No entanto, a gravidade da doença e suas complicações aumentam com a idade. O risco de neuropatia pós-herpética (NPH) aumenta quase 30 vezes em

peças com mais de 50 anos comparadas com peças mais jovens. Os pacientes imunocomprometidos de todas as idades também têm maior risco de zóster, em razão de menor imunidade celular mediada pelos linfócitos T. Existem diversos relatos de aumento de zóster neste período da pandemia de COVID-19. Mesmo pessoas que já tiveram zóster não têm imunidade contra a doença, porque a recorrência não é incomum.

Há mais de uma década existe uma vacina de vírus vivo atenuado para zóster, a ZOSTAVAX® da Merck. Equivalente, em unidades formadoras de placa, a mais de uma dezena de vacinas de varicela, ela se mostrou eficaz em estudos pivotais com proteção de cerca de 51% em adultos acima de 60 anos. É aplicada em dose única por via subcutânea. Esta proteção cai para cerca de 37% em idosos com mais de 70 anos, mas a proteção para NPH permanece elevada (acima de 60%) mesmo nesta faixa etária mais avançada. Uma extensa avaliação do uso desta vacina em larga escala em idosos acima de 70 anos, no Reino Unido, publicada na revista *Lancet*, mostrou efetividade em vida real de cerca de 62% na prevenção do zóster e maior que 70% na prevenção da NPH.

Estudos publicados em 2016 mostraram, no entanto, que a eficácia da vacina não se sustentava após 8 anos. Não existe previsão de reforço pelo laboratório fabricante. Como ZOSTAVAX® é uma vacina de vírus vivo atenuado, não há segurança para seu uso por indivíduos imunocomprometidos com risco de zóster complicado desencadeado pela própria vacina.

Em junho de 2022 chegou ao Brasil uma nova vacina de zóster, a Shingrix®, do laboratório GSK. É uma vacina inativada, recombinante, constituída da glicoproteína E, antígeno significativo do vírus varicela-zóster com um composto adjuvante baseado em AS01. O sistema adjuvante permite resposta imune muito mais

ampliada e sustentada ao longo dos anos, com um novo patamar de eficácia de vacinas em adultos idosos. Deve ser aplicada por via intramuscular (diferente da via subcutânea da ZOSTAVAX<sup>®</sup>, o que motivou frequentes erros vacinais nos EUA), em duas doses, com 2 meses de intervalo. Este intervalo pode ser estendido para 6 meses. Caso este prazo seja estendido, não há necessidade de reiniciar a série.

Nos estudos de registro, a Shingrix<sup>®</sup> demonstrou eficácia extraordinária: 97% em adultos acima de 50 anos e superior a 90% em adultos acima de 70 anos. Desde 2019 o Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) do CDC, comitê consultor em imunizações dos EUA, recomenda Shingrix<sup>®</sup> como vacina preferencial para todos os adultos com mais de 50 anos de idade, com ou sem história prévia de varicela.

A vacina recombinante inativada é extremamente segura, com efeitos colaterais locais de dor e vermelhidão, e sistêmicos pouco duradouros, caracterizados por febre, mialgia e cefaleia.

Os pacientes imunocomprometidos, como aqueles com câncer, transplantados de medula óssea, receptores de transplantes de órgãos sólidos, pacientes vivendo com HIV/Aids e pacientes em uso de drogas imunossupressoras, têm maior risco de desenvolver herpes-zóster, e muitos desses grupos em proporção até maior que em indivíduos idosos. O CDC passou a recomendar a vacina Shingrix<sup>®</sup> então para pacientes imunocomprometidos a partir de 18 anos de idade. Aliás, é importante ressaltar que nesta população o intervalo entre as duas doses pode ser encurtado para 28 dias e não menos que este período. Caso seja aplicada em intervalo inferior a 28 dias, esta dose deve ser desconsiderada.

Em pacientes com transplante de medula óssea, a vacina deve ser administrada 6-12 meses após o transplante, antes da

descontinuação de antivirais profiláticos como o aciclovir. Aliás, por ser uma vacina inativada, pode ser usada concomitantemente com antivirais como aciclovir ou valaciclovir. Em pacientes transplantados de órgãos sólidos, o ideal é administrar a vacina antes do transplante, mas, quando isto não for possível, deve ser administrada 6-12 meses após, quando o risco de rejeição é menor.

Em pacientes que vivem com HIV/Aids, níveis mais elevados de linfócitos CD4 e carga viral do HIV sob controle ensejarão resposta imune mais vigorosa; por outro lado, há risco menor de carga da doença nestas condições, cabendo ao médico ponderar o melhor momento da vacinação.

Em pacientes com câncer, a vacina recombinante deve ser aplicada de preferência antes de quimioterapia, radioterapia, tratamento imunossupressor ou esplenectomia. No entanto, na vida real, isto com frequência não é possível. Assim o CDC sugere administrar quando o sistema imune não está tão intensamente suprimido, não havendo contraindicação explícita de momento ou condição quando a mesma venha a ser proibida. Trabalhos publicados mostram imunogenicidade e segurança desta vacina nesta população com resposta mais robusta quando aplicada antes da imunossupressão. Um ensaio clínico randomizado, com análise de eficácia *post-hoc* com mais de 560 adultos com tumores malignos hematológicos e que receberam a vacina inativada durante ou após a terapia imunossupressora, mostrou sólida resposta humoral em 80% dos participantes, resposta celular e eficácia na prevenção do zóster.

Em pacientes com doenças autoimunes ou em uso de drogas imunossupressoras, a vacina inativada Shingrix® pode ser utilizada e é bastante segura. A escolha do momento mais adequado para vacinar é em pacientes estáveis, que não estejam em surtos

de reativação da doença ou em momentos estáveis de tratamento. Em pacientes recebendo terapia anticélulas B, como rituximabe, a vacina deve ser administrada aproximadamente quatro semanas antes da próxima dose. Um estudo randomizado multicêntrico envolvendo mais de 1.800 pacientes pós-transplante de medula óssea, vacinados 50-70 dias após o transplante e uma segunda dose 1-2 meses depois, mostrou eficácia da vacina recombinante de 68% na prevenção do zóster e 89% na prevenção da NPH. Em caso de transplantes de medula óssea alogênicos, a vacina deve ser administrada 6-12 meses após transplante, quando risco de rejeição é menor, também antes da descontinuação da medicação antiviral profilática.

Esta vacina pode ser aplicada após um episódio de herpes-zóster. Segundo o ACIP/CDC, não existe intervalo mínimo recomendado para aplicação. A agência canadense (NACI) continua recomendando um intervalo de 1 ano – mesma recomendação que tinha para a vacina viva atenuada. A única racionalidade para o intervalo é a conhecida raridade de recorrência de zóster em um prazo tão curto. Por outro lado, não se deve perder a oportunidade de indicação da vacina para paciente que teve zóster recente. A Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm) optou por registrar, em sua nota técnica, que alguns especialistas sugerem aguardar seis meses. A Shingrix® pode ser usada após uso prévio da outra vacina de vírus vivo atenuado com intervalo mínimo de 2 meses.

Não há experiência de uso da vacina inativada para zóster em gestantes até o momento, e seu uso não é recomendado. As vacinas inativadas, recombinantes e de subunidade não representam quaisquer riscos para nutrizes ou seus bebês, de modo que, quando indicadas, podem ser usadas nessas situações.



O uso concomitante com outras vacinas, em especial as vacinas inativadas de gripe, pneumocócicas 13 e 23-valente, difteria, tétano e *pertussis* acelular e vacinas de COVID-19, se mostrou seguro e sem interferência na resposta imune.

## Bibliografia

- 2018 NACI Update on Herpes-zóster Vaccines. Disponível em <https://www.canada.ca/en/public-health/services/reports-publications/canada-communicable-disease-report-ccdr/monthly-issue/2018-44/issue-9-september-6-2018/article-6-2018-naci-update-herpes-zoster-vaccines.html>. Acesso em: nov. 2022.
- Amirthalingam G, Andrews N, Keel P, et al. Evaluation of the effect of the herpes-zoster vaccination programme 3 years after its introduction in England: a population based study. *Lancet Public Health*. 2018;3:e82-90.
- Bastidas A, de la Sierna J, El Idrissi M, et al. Effect of recombinant zoster vaccine on incidence of herpes-zoster after autologous stem cell transplantation: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322(2):123.
- Center for Disease Control and Prevention – CDC. Considerations for use of recombinant zoster vaccine (RZV, Shingrix) in immunocompromised adults aged >19 years. Disponível em: <https://www.cdc.gov/shingles/vaccination/immunocompromised-adults.html>. Acesso em: 18 abr. 2022.
- Choo P, Galil K, Donahue JG, et al. Risk Factors for postherpetic neuralgia. *Arch Intern Med*. 1997;157(11):1217.
- Dagnew AF, Ilhan O, Lee W-S, et al. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults with haematological malignancies: a phase 3, randomized, clinical trial and post-hoc analysis. *Lancet Infect Dis*. 2019;19:988-1000.
- Dooling KL, Guo A, Patel M, et al. Recommendations of the Advisory Committee on Immunizations Practices for use of zoster vaccines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67:103-8.
- Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF, et al. Prevention of herpes-zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR RR*. 2008;57(RR-5):1.

- Kawai K, Grebemeskel BJ, Acosta CJ. Systematic review of incidence and complications of herpes-zoster: toward a global perspective. *BMJ Open*. 2014;4(6):e004833.
- Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes-zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2015;372(22):2087-96.
- Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al. A vaccine to prevent herpes-zoster and posherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med*. 2005;352(22):2271.
- Tseng HF, Harpaz R, Luo Y, et al. Declining effectiveness of herpes-zóster vaccine in adults aged > 60 years. *J Infec Dis*. 2016;213(12):1872-5.
- Vink P, Delgado Mingorance I, Maximiano Alonso C, et al. 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.





## Vacinas acelulares na rotina da vacinação infantil: é necessário?

José Cássio de Moraes

Dois tipos de vacinas contra *Bordetella pertussis* estão disponíveis atualmente para a população menor de 7 anos: as vacinas de células inteiras (wP) e as acelulares (aP).

As vacinas wP são produzidas a partir da inativação do agente etiológico e podem chegar a ter na formulação mais de 3.000 antígenos. Sendo assim, as vacinas wP possuem vários componentes diferentes da bactéria, acarretando baixas especificidade e sensibilidade, incapazes de diferenciar e quantificar a resposta para antígenos P (anti-PT, FHA, PRN).

Os testes laboratoriais utilizados para avaliar a imunogenicidade das vacinas wP apresentam limitações por não serem padronizados e podem ser questionáveis. A qualidade dos reagentes frequentemente é desconhecida, e no desenho dos estudos

é usualmente utilizada uma medida semiquantitativa da concentração de anticorpos que pode gerar imprecisões.

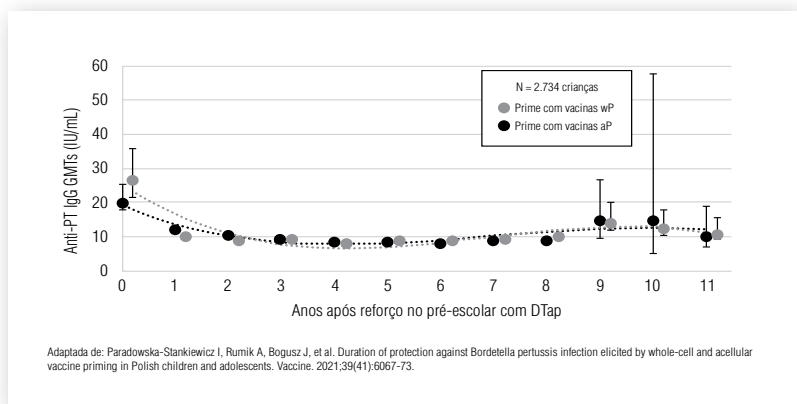
Por outro lado, as vacinas acelulares podem ser compostas por um a cinco antígenos purificados e são formuladas a partir de componentes isolados do agente etiológico e obtidos por meio de um extenso e controlado processo de extração e purificação. Elas possuem altas sensibilidade e especificidade e as respostas para estas vacinas são bem definidas, tendo resultados expressos em unidades internacionais (UI).

Na região da América Latina, são utilizados diferentes tipos de vacinas contra *Bordetella pertussis*. A maioria dos países utiliza vacinas wP, embora países como Costa Rica, México, Panamá e Chile já tenham incorporado a vacina acelular por meio de vacinas combinadas. A Costa Rica utiliza hoje a vacina pentavalente acelular e os demais utilizam a vacina hexavalente acelular. Alguns países como Argentina, Brasil e Colômbia também recomendam nos seus calendários as vacinas aP, mas somente para alguns grupos de alto risco.

## Eficácia, efetividade e duração da proteção de vacinas aP e wP

Estudos clínicos realizados com os dois tipos de vacina têm demonstrado que ambos os tipos de vacinas são eficazes. Dados clínicos em estudos controlados demonstram que para vacinas wP existe uma variação de eficácia de 36% até 96%, dependendo da vacina analisada. Já em relação às vacinas acelulares, estudos controlados demonstram eficácia de 84% a 85%. Da mesma forma, tem-se encontrado que nas vacinas acelulares a eficácia é confirmada independentemente do número de componentes.

A duração da proteção pelos dois tipos de vacinas foi analisada em um inquérito sorológico (2017-2019) na Polônia incluindo 2.734 crianças e mostrou que os anticorpos anti-PT apresentam redução similar após cinco doses de vacinas wP ou aP (**Figura 1**). Dessa forma, os resultados sugerem que a duração da proteção conferida pelas vacinas wP e aP é similar.



**Figura 1.** IgG GMTs em função de anos pós-reforço na pré-escola em crianças imunizadas com vacinas aP ou wP. Esquema 3 + 1 e reforço entre 5 e 6 anos de idade.

## Incidência de eventos adversos

O principal motivo para adoção de vacinas aP foi a reatogenicidade das vacinas wP, que pode resultar em baixa aceitação e consequentemente queda nas coberturas vacinais. A ocorrência de eventos adversos com a utilização das vacinas wP coincide com o surgimento de movimentos antivacinação em várias regiões do mundo.

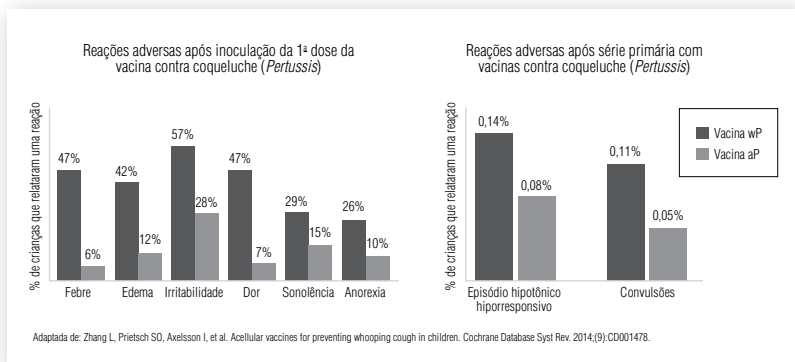
Historicamente, os estudos demonstram que as vacinas acelulares são mais seguras quando comparadas às de células inteiras.

Uma análise de dados do *Vaccine Adverse Event Reporting System* (VAERS), um sistema passivo de vigilância nacional nos Estados Unidos, nos dois primeiros anos após a introdução de vacinas acelulares, mostrou que o número de eventos adversos não fatais graves (hospitalização, maior duração de hospitalização, doença com risco de vida ou seqüela permanente) associados a qualquer vacina coqueluche tiveram redução de 3,6 vezes com vacinas aP. Da mesma forma, esse mesmo estudo mostrou que o número anual de eventos de menor gravidade diminuiu 4,6 vezes após a incorporação das vacinas aP.

Outro estudo internacional investigou os eventos adversos comparando os dois tipos de vacinas. Foi encontrado que, nos eventos adversos estudados (febre, dor, confusão, vermelhidão e inchaço), as vacinas acelulares apresentaram menor número de eventos adversos quando comparadas às vacinas wP.

Em uma revisão sistemática de estudos clínicos, foi possível observar que as vacinas acelulares demonstram menor número de eventos adversos graves quando comparadas às vacinas de células inteiras, sendo que houve redução de 44% de episódios hipotônicos hiporresponsivos (HHE) e 57% de redução em convulsões quando utilizada a vacina acelular, confirmando seu perfil de segurança favorável e melhor aceitação na vacinação (**Figura 2**).

Do mesmo modo, vem sendo observada diferença na frequência e na gravidade dos eventos adversos associados à vacina pentavalente wP em comparação com a vacina hexavalente acelular. Em 2018, o Chile substituiu a vacina pentavalente wP pela vacina hexavalente acelular devido ao relato de maior número de eventos adversos graves com a vacina pentavalente wP, com valores especialmente relevantes em bebês prematuros (aumento de 400%



**Figura 2.** Reações adversas segundo o tipo de vacina.

com a vacina de células inteiras). Numa publicação recente, após essa mudança a diminuição dos eventos adversos foi demonstrada em 23% e 36%, nos anos de 2019 e 2020, respectivamente, após incorporação completa no calendário de vacinação (2, 4, 6 e 18 meses). No total, entre 2016 e 2020 a redução de evento supostamente atribuível à vacinação ou imunização (ESAVI) foi de 78%.

No mesmo estudo foi observado que, especificamente nos bebês prematuros, houve um total de 16,3% dos relatos de ESAVI graves. Das notificações, 75% foram consideradas graves com a vacina wP *vs.* 25% com a vacina acelular.

No Vietnã, em 2018 foi demonstrado também que o uso da vacina de células inteiras apresentou maior número de eventos adversos e episódios de hospitalização.

Outra experiência exitosa em relação à imunização para coqueluche foi a troca de vacinas wP para vacinas acelulares que ocorreu no México. Neste país, houve redução de 33% da morbidade e 78% na mortalidade por coqueluche logo após a troca para vacina acelular.



## Benefícios em relação à cobertura vacinal

Os benefícios da introdução de vacinas combinadas acelulares em programas de vacinação são evidentes, especialmente com relação ao aumento da cobertura vacinal. A hesitação vacinal entre as classes socioeconômicas está aumentando e é uma das possíveis causas do declínio da cobertura vacinal.

Na Alemanha observou-se um atraso considerável na administração de todas as vacinas recomendadas a crianças, e uma possível explicação para este atraso pode ser a necessidade de várias visitas se os pais ou pediatras estiverem relutantes em aceitar mais de uma injeção por visita.

A satisfação dos pais é um fator importante para garantir a adesão aos esquemas vacinais. No estudo *PRO – Parent-Reported Outcomes* sobre a percepção dos pais quanto à mudança de vacina no esquema vacinal, houve maior satisfação e desejo de continuar com as próximas doses da vacina após a primeira dose da vacina hexavalente aP em relação a mudanças no sono, apetite, humor, atividades sociais, rotina diária e presenteísmo ao trabalho ( $p = 0,001$ ).

Em relação a distribuição, armazenamento e manuseio da vacina, concluiu-se que são estes fatores-chave que podem impactar na cobertura vacinal. No Chile, mesmo que a mudança no calendário de vacinação para uma vacina hexavalente inclua custos adicionais de aquisição, esses valores seriam parcialmente compensados por uma melhor logística e redução de eventos adversos associados à vacina wP. Além disso, sabe-se que a vacina hexavalente acelular economiza espaço e tem potencial para reduzir o risco de saturação da cadeia fria e erros de administração e permitir a imunização eficiente do paciente.

Uma análise semelhante de minimização de custos foi realizada para a introdução da vacina hexavalente na África do Sul, que analisou a substituição da vacina pentavalente aP e Hep B pela combinação hexavalente. Os autores concluíram que a implementação de uma vacina hexavalente na África do Sul foi altamente recomendada, pois reduz os custos dos prestadores de serviços de saúde simplificando a logística e a infraestrutura de entrega: visitas clínicas reduzidas, erros de vacinação, número de injeções e efeitos colaterais, o que pode se traduzir em melhor aceitabilidade, conveniência e maior conformidade.

Finalmente pode-se dizer que as vacinas acelulares mostram-se um avanço na tecnologia de vacinação para a população. Este tipo de vacina é comprovadamente eficaz, como as vacinas wP, mas a grande diferença é que as vacinas aP possuem um perfil de segurança mais tolerável. Esta segurança leva confiança no momento da vacinação, pois indica que as pessoas vacinadas terão menos eventos adversos após esta importante etapa. Além do aumento da confiança no momento da vacinação, a redução dos eventos adversos também é importante quando se levam em consideração as questões financeiras relacionadas à vacinação, pois é possível observar redução do custo total para o tratamento de eventos adversos, como observado em estudos realizados em alguns países da América Latina.

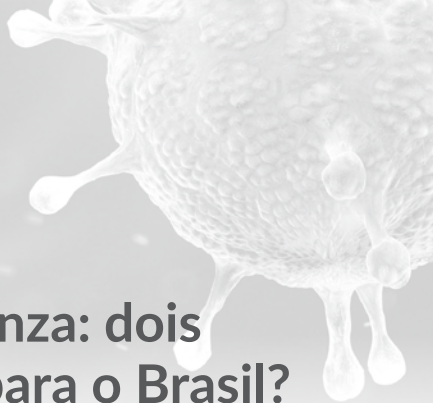
O custo de uma dose da vacina celular no Fundo Rotatório da Organização Pan-Americana de Saúde é um pouco mais de 1 dólar e o da vacina acelular, 21 dólares. Esse aumento do custo na compra de vacinas deve ser relativizado considerando-se vários aspectos, como redução significativa de eventos adversos, redução do número de visitas para o cumprimento do calendário de vacinação e questões logísticas.

## Bibliografia

- Aguirre-Boza F, San Martín P, Valenzuela M. How were DTP-related adverse events reduced after the introduction of an acellular pertussis vaccine in Chile? *Hum Vaccin Immunother.* 2021;17(11):4225-34.
- Asociación Colombiana de Neonatología – ASCON. Consenso de expertos – vacunación en el recién nacido prematuro: Justificación de vacuna Hexavalente. Disponível em: <https://ascon.org.co/wp-content/uploads/2021/02/Consenso-vacunacion-RN-prematuro.pdf>. Acesso em: nov. 2022.
- Brasil. Ministério da Saúde do Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações. Informe Técnico. Vacina Penta Acelular (Adsorvida Difteria, Tétano, Pertussis (acelular), Poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) e Haemophilus influenzae b (conjugada) – DTPa/VIP/Hib e Vacina Hexa Acelular (Adsorvida Difteria, Tétano, Pertussis (acelular), Poliomielite 1, 2 e 3 (inativada), Haemophilus influenzae tipo B (conjugada) e Hepatite B (recombinante) – DTPa/VIP/Hib/HB. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/files/notas-tecnicas/informe-incorporacao-penta-hexa-acelulares-210104.pdf>. Acesso em: 21 fev. 2021.
- Braun M, Mootrey GT, Salive ME, et al. Infant immunization with acellular pertussis vaccines in the United States: assessment of the first two years' data from the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Pediatrics.* 2000;106(4):E51.
- Cherry JD. The 112-Year Odyssey of Pertussis and Pertussis Vaccines—Mistakes Made and Implications for the Future. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society.* 2019;8(4):334-41.
- Consejo Asesor de Vacunas e Inmunizaciones – CAVEI. Postura del cavei ante la incorporación de la vacuna inactivada contra poliomielitis en el marco de la suspensión del uso de opv y evaluación de la inmunización del lactante con vacuna hexavalente. Disponível em: [https://www.nitag-resource.org/sites/default/files/d2b253a534bf7cd9882e97214f3b928a0d6dbe80\\_1.pdf](https://www.nitag-resource.org/sites/default/files/d2b253a534bf7cd9882e97214f3b928a0d6dbe80_1.pdf). Acesso em: 21 fev. 2021.
- Decker MD, Edwards KM, Steinhoff MC, et al. Comparison of 13 acellular pertussis vaccines: adverse reactions. *Pediatrics* [Internet]. 1995; 96(3 Pt 2):557-66.

- Edwards K, Decker M. Pertussis Vaccines. In: Plotkin S, et al. Plotkin's Vaccines (Seventh Edition). Amsterdã: Elsevier; 2017. p. 711-61.
- Esposito S, Stefanelli P, Fry NK, et al. Pertussis Prevention: Reasons for Resurgence, and Differences in the Current Acellular Pertussis Vaccines. *Front Immunol.* 2019;10.
- Gangarosa EJ, Galazka AM, Wolfe CR, et al. Impact of anti-vaccine movements on pertussis control: the untold story. *Lancet (London, England).* 1998;351(9099):356-61.
- Gentile A, Bricks L, Ávila-Agüero ML, et al. Pertussis in Latin America and the Hispanic Caribbean: a systematic review. *Expert Rev Vaccines.* 2019;18(8):829-45.
- Gentile A, Torres-Torreti JP, Lopez-Lopez P, et al. Epidemiologic changes and novelties on vaccination against *Bordetella pertussis* in Latin America. *Rev Chilena Infectol.* 2021;38(2):243-53.
- Greco D, Salmaso S, Mastrantonio P, et al. A controlled trial of two acellular vaccines and one whole-cell vaccine against pertussis. Progetto Pertosse Working Group. *N Engl J Med.* 1996;334(6):341-8.
- Gustafsson L, Hallander HO, Olin P, et al. A controlled trial of a two-component acellular, a five-component acellular, and a whole-cell pertussis vaccine. *N Engl J Med.* 1996;334(6):349-55.
- Laubereau B, Hermann M, Schmitt HJ, et al. Detection of delayed vaccinations: a new approach to visualize vaccine uptake. *Epidemiol Infect.* 2002;128:185-92.
- Maman K, Zöllner Y, Greco D, et al. The value of childhood combination vaccines: From beliefs to evidence. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(9):2132-41.
- Mogale M, Burnett RJ, Mphahlele J. Economic assessment of implementing Hexaxim® vaccine within the South African Expanded Programme on Immunisation (EPI-SA). *International Journal of Infectious Diseases.* 2019;21(suppl 1):430.
- O'Ryan M, Calvo AE, Espinoza M, et al. Parent reported outcomes to measure satisfaction, acceptability, and daily life impact after vaccination with whole-cell and acellular pertussis vaccine in Chile. *Vaccine.* 2020;38(43):6704-13.
- Olivera I, Grau C, Dibarboure H, et al. Valuing the cost of improving Chilean primary vaccination: a cost minimization analysis of a hexavalent vaccine. *BMC Health Serv Res.* 2020;20(1):295.

- Paradowska-Stankiewicz I, Rumik A, Bogusz J, et al. Duration of protection against *Bordetella pertussis* infection elicited by whole-cell and acellular vaccine priming in Polish children and adolescents. *Vaccine*. 2021;39(41):6067-73.
- Reyna Figueroa J, Vidal Vázquez P, López-Collada VR. Epidemiología de las enfermedades prevenibles con la vacuna pentavalente acelular en México. *Vacunas [Internet]*. 2013;14(2):62-8.
- Riffelmann M, Thiel K, Schmetz J, et al. Performance of Commercial Enzyme-Linked Immunosorbent Assays for Detection of Antibodies to *Bordetella Pertussis*. *J Clin Microbiol*. 2010;48(12):4459-63.
- Silveira MF, Buffarini R, Bertoldi A, et al. The emergence of vaccine hesitancy among upper-class Brazilians: Results from four birth cohorts, 1982-2015. *Vaccine*. 2020;38(3):482-8.
- Simondon F, Preziosi MP, Yam A, et al. A randomized double-blind trial comparing a two-component acellular to a whole-cell pertussis vaccine in Senegal. *Vaccine*. 1997;15(15):1606-12.
- Storsaeter J, Wolter J, Locht C. Pertussis vaccines. In: Locht C, editor. *Bordetella Molecular Microbiology*. Norfolk: Horizon Press; 2007. p. 245-88.
- Varghese K, Bartlett W, Zheng L, et al. A New Electrochemiluminescence-Based Multiplex Assay for the Assessment of Human Antibody Responses to *Bordetella pertussis* Vaccine. *Infect Dis Ther*. 2021;10(4):2539-61.
- World Health Organization (WHO). *Weekly Epidemiological Record (WER)*. 2015;90(35):433-60.
- Zhang L, Prietsch SO, Axelsson I, et al. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(9):CD001478.



## Vacina influenza: dois calendários para o Brasil?

Melissa Palmieri

A influenza é causa de surtos e pandemias desde os primórdios da humanidade. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que, todos os anos, de 5% a 10% da população mundial seja infectada pelos vírus. Também anualmente, de acordo com a entidade, são notificados cerca de um bilhão de casos da doença, dos quais 3 a 5 milhões são graves e entre 290.000 e 650.000 evoluem para o óbito.

Para compreender os desafios da imunização para influenza, em especial no Brasil, é necessário analisar pontos relevantes para que se promovam melhores estratégias que visem à prevenção da doença e seus conhecidos desfechos clínicos.

### Sazonalidade

A importância da influenza como questão de saúde pública cresceu após o ano de 2009, quando se

registrou a primeira pandemia do século XXI, devido ao vírus influenza A (H1N1) pdm09, com mais de 190 países notificando milhares de casos e óbitos pela doença.

Na América Latina, após serem excluídos os anos dessa pandemia (2009-10) e os anos com menos de 25 espécimes, a análise preliminar de um total de 95 anos de dados de vigilância indicou que a atividade da gripe nos países tropicais da América Latina e Caribe – com exceção da Guatemala e México, que seguiram um padrão de sazonalidade do hemisfério norte, e da Jamaica, que teve epidemias já em fevereiro – tipicamente começou em maio ( $\pm$  dois meses) e durou cerca de quatro meses.

Em 56% dos anos de estudo na maioria dos países da América Latina e do Caribe (com exceção da República Dominicana e do México tropical, que seguiram um padrão de sazonalidade dos hemisférios sul e norte, respectivamente), uma segunda epidemia menor de influenza começou tipicamente em novembro ( $\pm$  dois meses) e durou cerca de quatro meses.

A vigilância do vírus influenza de síndrome gripal (SG) no Brasil é feita por meio das Unidades Sentinela, distribuídas em todas as regiões geográficas do país. Cada unidade coleta pelo menos cinco amostras semanais de quadros de SG e encaminha para os laboratórios de referência em pesquisa de vírus respiratórios. A vigilância de síndrome respiratória aguda grave (SRAG) é de base hospitalar. Entretanto o momento da vacinação contra a gripe representa um paradoxo para o Brasil. A atividade da gripe atinge o pico na região norte do Brasil (próximo ao equador) em março e abril e outro pico mais tarde (de maio a junho) no sul do Brasil (perto do trópico de Capricórnio).

A maioria das campanhas nacionais de vacinação começa em abril e, quando a vacina é lançada, é tarde demais para a vacina

ter um efeito protetor ideal, pois a atividade da gripe no norte do Brasil está quase no fim, enquanto no sul a atividade da gripe já começou.

Historicamente, a taxa de sucesso das campanhas de vacinação em ambas as regiões, norte e sul do Brasil (a julgar pela proporção de temporadas de gripe de 1999 a 2007, quando as cepas foram corretamente pareadas em termos de composição e tempo de entrega da vacina) é de efetividade em 30%.

## Cobertura vacinal

Desde 2016 as coberturas vacinais estão muito abaixo das metas preconizadas, e com a vacinação anual para a influenza a realidade não vem sendo diferente na maioria dos últimos anos. O objetivo das campanhas anuais é atingir cobertura acima de 90% da população estimada para os grupos de risco. Entretanto, na maioria dos grupos prioritários esta não tem chegado a 80% da população-alvo.

Recentemente, em novembro de 2021, o surgimento de uma nova cepa H3N2 Darwin, em meio à pandemia de COVID-19, ocasionou um surto de influenza com início na cidade do Rio de Janeiro, alastrando-se para outras capitais e causando um enorme impacto em saúde pública e individual em uma população que se encontrava com baixa cobertura vacinal.

## Grupos de risco

O conhecimento dos grupos de maior risco para desfechos clínicos desfavoráveis (hospitalizações e óbitos) após a infecção por vírus influenza e/ou indivíduos com maior exposição ou transmissão do vírus está baseada em vasta literatura internacional e nacional.



A OMS recomenda a imunização para: profissionais de saúde, idosos, gestantes e mulheres até duas semanas pós-parto, crianças menores de 59 meses, indivíduos menores de 19 anos de idade em uso prolongado de medicamentos contendo aspirina ou salicilato, pessoas com índice de massa corporal igual ou superior a 40, indivíduos com condições clínicas crônicas subjacentes como cardiopatia, pneumopatia, nefropatia, hepatopatia, distúrbios metabólicos, distúrbios endócrinos (por exemplo, diabetes), distúrbios neurológicos, doenças hematológicas e condições imunossupressoras (por exemplo, HIV/AIDS).

No Brasil o público-alvo das campanhas anuais inclui cerca de 80 milhões de pessoas e, além das recomendações anteriores, há expansão da recomendação para outros grupos relevantes como: povos indígenas, profissionais da educação, de forças de segurança e salvamento e das forças armadas, população privada de liberdade e outros.

Entretanto, o maior desafio na atualidade tem sido a conscientização e ação de busca de prevenção por essa população mais vulnerável.

## Proteção ao longo do tempo

Dependendo da estação vacinal, cepa de influenza, metodologia, população do estudo, definições de caso e vacinas utilizadas, o grau estimado de diminuição da efetividade vacinal pode variar substancialmente, mas pelo menos alguma diminuição desta foi observada em alguns estudos.

Em uma publicação de 2018, observou-se o declínio da efetividade vacinal mais pronunciado entre os idosos e contra a influenza A (H3N2). Nessa metanálise foi estimado que a efetividade vacinal diminuiu em até 33% (para cepas de H3N2)

na janela de 3 a 6 meses após a vacinação. Portanto, foi sugerido que aumentar a frequência de vacinação poderia melhorar a efetividade vacinal.

A repetição da administração da vacina após 1 a 3 meses em algumas populações, como adultos imunocomprometidos, tem benefício sorológico, embora o impacto clínico ainda seja desconhecido.

Da mesma forma, a vacinação a cada 6 meses nos países tropicais poderia ser uma ideia considerável contra a queda acentuada de efetividade vacinal.

## Conclusão

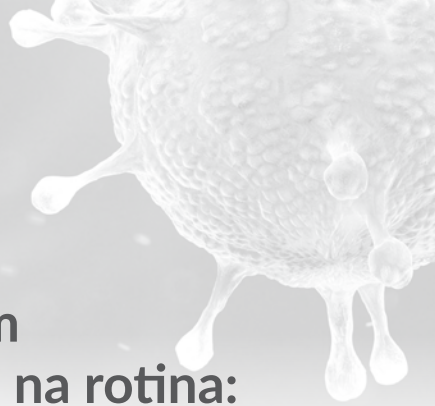
A Comissão Técnica para Revisão dos Calendários Vacinais da SBIIm 2022, após cuidadosa discussão, baseada no conhecimento de:

- Redução da proteção com o transcorrer do tempo após vacinação;
- Evidência de aumento dos anticorpos após a segunda dose (imunogenicidade);
- Risco aumentado de idosos e imunocomprometidos de desenvolverem formas graves da doença, sugere considerar uma segunda dose para idosos e imunocomprometidos somente em situação epidemiológica de risco e se a composição da vacina disponível for concordante com o vírus em circulação, a despeito de ainda não existirem dados sobre efetividade clínica da estratégia.

Reitera-se, por fim, que a recomendação **não é de rotina e não é válida** para qualquer indivíduo, exceto para menores de 9 anos na primovacinação.

## Bibliografia

- Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Oswaldo Cruz. Boletim do Infogripe. Disponível em <http://info.gripe.fiocruz.br/>. Acesso em: 13 out. 2022.
- CDC. Influenza (Flu). Disponível em: <http://www.cdc.gov/flu/index.htm>. Acesso em: 13 out. 2022.
- Conlon A, Ashur C, Washer L, et al. Impact of the Influenza vaccine on COVID-19 infection rates and severity. *Am J Infect Control*. 2021;49(6):694-700.
- DATASUS. Vacinômetro Influenza. Disponível em: <http://sipni-gestao.datasus.gov.br/si-pni-web/faces/relatorio/consolidado/vacinometroInfluenza.jsf>. Acesso em: 13 out. 2022.
- Ferdinands JM, Gaglani M, Martin ET, et al. Waning Vaccine Effectiveness Against Influenza-Associated Hospitalizations Among Adults, 2015-2016 to 2018-2019, United States Hospitalized Adult Influenza Vaccine Effectiveness Network. *Clin Infect Dis*. 2021;73(4):726-29.
- Mertz D, Kim TH, Johnstone, J et al. Populations at risk for severe or complicated influenza illness: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;347:f5061.
- MS/SVS. Informe Técnico 24ª Campanha Nacional de Vacinação Contra a Influenza. Março 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/calendario-nacional-de-vacinacao/arquivos/informe-da-24a-campanha-nacional-de-vacinacao-contr-a-influenza.pdf>. Acesso em: 13 out. 2022.
- SBIm. Calendários de vacinação 2022-2023. Disponível em: <https://sbim.org.br/calendarios-de-vacinacao>. Acesso em: 13 out. 2022.
- WHO. Global Influenza Programme. Disponível em: <https://www.who.int/teams/global-influenza-programme>. Acesso em 13/10/2022.
- Young B, Sadarangani S, Jiang L, et al. Duration of Influenza vaccine effectiveness: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of test-negative design case-control studies. *J Infect Dis*. 2018;217(5):731-41.



## Vacinação em campanhas e na rotina: sucessos e desafios dessas estratégias

Carla Magda Allan Santos Domingues

A Região das Américas foi a pioneira no desenvolvimento das ações para erradicar a varíola. No Brasil foi criada a Campanha de Erradicação da Varíola (CEV), realizando a fase de ataque entre 1967 e 1971, por meio da vacinação sistemática de toda a população. Em 1971, no Rio de Janeiro, diagnosticou-se o último caso da doença no Brasil e nas Américas e, já em 1973, o país recebeu o certificado internacional de erradicação da varíola.

A CEV deixou um importante legado ao país, a partir da notável experiência em imunização e em vigilância epidemiológica, além de uma estrutura técnica e operacional vinculada a órgãos federais e estaduais que passaram a ser largamente utilizadas

pelo Plano Nacional de Controle da Poliomielite (PNCP) e em ações locais de vacinação simultânea contra o sarampo.

A poliomielite era cogitada como o próximo alvo prioritário das ações de imunização, ideia que se fortaleceu com o aumento de casos em 1970, em vários estados, inclusive com uma epidemia em Brasília, a nova capital. Formulado ainda no primeiro semestre de 1971, o PNCP baseava-se na disseminação massiva de poliovírus atenuados no grupo etário mais suscetível à infecção, por meio de campanhas de vacinação realizadas em curto espaço de tempo. Além da imunização individual, as campanhas visavam a produzir uma barreira imunitária na coletividade, capaz de bloquear a infecção por poliovírus selvagens. Albert Sabin, idealizador do método, recomendava-a aos países em desenvolvimento, onde havia transmissão contínua de poliovírus e os sistemas de saúde não estavam estruturados para vacinar regularmente todas as crianças. A simplicidade do procedimento de aplicação da vacina possibilitava treinar rapidamente os profissionais de saúde. A principal dúvida era a viabilidade de manter a estratégia por anos a fio, garantindo elevadas coberturas.

O público-alvo da campanha foi estimado em 7,6 milhões de crianças, devendo-se vacinar ao menos 85% delas (6,5 milhões). Cada campanha estadual seria realizada em apenas um dia, inclusive para crianças anteriormente vacinadas, independentemente do número de doses recebidas.

O PNCP padronizou a vacina utilizada, a vacina oral poliomielite (VOP), que passou a ser suprida integralmente pelo Ministério da Saúde (MS), mediante aquisição em laboratórios internacionais aprovados pela Organização Mundial da Saúde (OMS).

Em outubro de 1972, a OPS/OMS realizou em Santiago do Chile a *III Reunião Especial de Ministros da Saúde das Américas*, que

resultou no Plano Decenal de Saúde para o período 1971-1980 (OPS/OMS, 1973). Nele constaram as seguintes recomendações relativas às doenças transmissíveis: *(i) estruturar sistemas eficientes de vigilância epidemiológica e de controle das doenças transmissíveis, mediante adequação da infraestrutura de serviços gerais de saúde; (ii) reduzir a morbidade e a mortalidade por doenças evitáveis por vacinação – sarampo, coqueluche, tétano, difteria e poliomielite – a níveis especificados, mediante programas sistemáticos e integrados; (iii) reduzir as taxas de mortalidade por sarampo, coqueluche e tétano a 1,0, 1,0 e 0,5 por 100 mil habitantes, respectivamente, e reduzir as taxas de morbidade por difteria e poliomielite a 1,0 e 0,1 por 100 mil habitantes, respectivamente; (iv) vacinar 80% dos menores de 5 anos com as vacinas DPT, antipoliomielítica, antivariólica e, onde se considere necessário, antissarampo, sem esquecer a vacinação de manutenção de 80% dos nascidos no ano.*

Com o objetivo de organizar a política nacional de vacinação do país, o MS instituiu o Programa Nacional de Imunizações (PNI), em 1973. O PNI incorporou o PNCP na expectativa de que, até o final de 1973, todos os estados concluíssem a fase de vacinação em massa. A partir de então, as coberturas seriam mantidas pela vacinação de rotina nas unidades de saúde, da mesma forma que os demais imunizantes.

Em 1974, a Assembleia Mundial da Saúde instou os países-membros a estabelecerem o Programa Ampliado de Imunização (PAI), destinado a promover o uso de imunobiológicos contra seis doenças prioritárias: poliomielite, difteria, coqueluche, tétano, sarampo e formas severas de tuberculose.

Em 1975, com a criação do Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica (SNVE) pela Lei n. 6.259, foram formalizadas as ações a serem desenvolvidas pelo PNI, contribuindo para a sua

estruturação e o fortalecimento das estratégias ao encargo dos três entes federativos (União, Estados e Municípios) visando, desta forma, a obter o controle, a eliminação e/ou a erradicação de doenças imunopreveníveis.

Em 1977, publicou-se o primeiro calendário nacional de vacinação, com quatro vacinas obrigatórias no primeiro ano de vida no primeiro ano de vida contra as seis doenças prioritárias (tuberculose, poliomielite, sarampo, difteria, tétano e coqueluche) e foi aprovado o modelo de Caderneta de Vacinação para todo o país. Esse ato consistiu em grande avanço, pois, dessa forma, iniciaram-se a sistematização e a universalização do processo de vacinação em todo o país, em um cenário epidemiológico no qual essas doenças eram endêmicas e ocasionavam milhares de casos e de óbitos.

## Ações de vacinação no país

A área de imunização teve grande impulso internacional com o advento das vacinas contra a poliomielite que, nos países industrializados, alavancou o desenvolvimento tecnológico de novos produtos. Esse movimento foi potencializado pela difusão do conceito e da prática de vigilância epidemiológica, que abriu novas perspectivas para controlar e erradicar doenças transmissíveis em escala mundial, tendo a varíola como marco referencial. Com isso, o controle de doenças evitáveis por imunização tornou-se um campo próprio de estudo e aplicação, integrando componentes técnicos, gerenciais e tecnológicos.

## Do plano de controle à erradicação da poliomielite

Nas décadas de 1970 a 1980, as coberturas vacinais médias para essas vacinas mantiveram-se abaixo de 70%, o que, apesar de

diminuir a incidência destas doenças, ainda provocava importantes surtos, com elevado número de casos e óbitos registrados em todo o país.

A experiência histórica brasileira no combate à poliomielite mostrava uma sucessão de iniciavas de caráter pontual e efêmero. Apenas no período de 1971 a 1973, o MS obtivera relativo sucesso com realização do PNCP, fundamentado no modelo de “dias estaduais de vacinação”. Cogitou-se, então, resgatar aquela experiência, considerando que as suas deficiências poderiam ser corrigidas em um novo contexto de formulação programática.

A primeira questão levantada foi a aparente contradição entre a estratégia de campanha e a pretendida integralidade da atenção, com fortalecimento da atenção primária, declarada publicamente como prioridade do governo naquele momento. No entanto, tal questão foi superada, avaliando-se que as duas abordagens confluíam para um objetivo comum e poderiam se fortalecer mutuamente com gerenciamento correto.

A realização de eventos desse porte pressupunha que a população brasileira estivesse ciente da necessidade de todas as crianças na faixa etária determinada comparecerem aos postos nas datas apazadas. Assim, a programação dos Dias Nacionais de Vacinação (DNV) foi conduzida para articular todos os setores de governo nas esferas federal, estadual e municipal, bem como organizações sociais potencialmente aptas e interessadas em contribuir, como o Rotary, o Lions e a Pastoral da Criança. O processo de coordenação institucional orientou-se por um esquema de planejamento que visava a assegurar unidade técnico-normativa das atividades em todo o país, como também autonomia no âmbito de cada UF, para organizar planos operativos segundo peculiaridades regionais e locais.



Entre 1980 e 1990, o PNI ganhou reconhecimento internacional, com destaque para a vacinação em massa contra a poliomielite, a qual permitiu que cerca de 18 milhões de crianças fossem vacinadas em um único dia, produzindo impacto positivo imediato: a drástica redução de casos da doença.

Além do esquema primário de vacinação, com três doses da VOP para crianças menores de um ano na rotina, estabeleceram-se duas campanhas anuais de vacinação, de forma indiscriminada para os menores de 5 anos de vida, realizadas anualmente nos meses de junho e agosto.

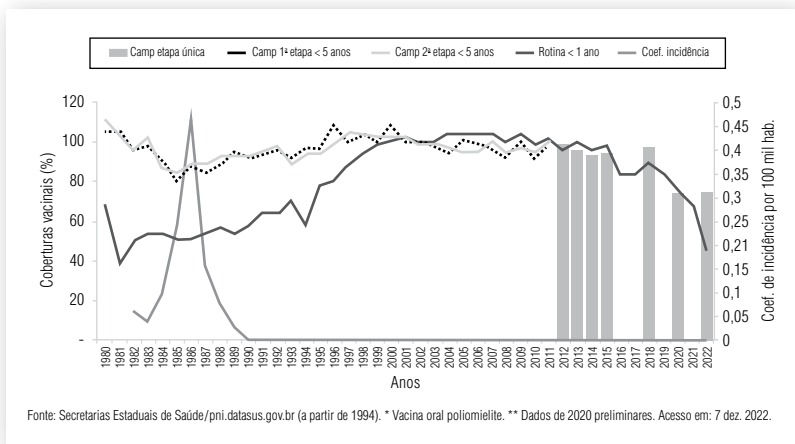
Essa organização apresentou resultados positivos, tanto que, já em 1989, se registrou o último caso de poliomielite no Brasil e, em 1994, o país recebeu o certificado da erradicação da transmissão autóctone da poliomielite no Brasil.

Com o lançamento da Iniciativa Global de Erradicação da Poliomielite (GPEI, sigla em inglês para *Global Polio Eradication Initiative*), tem sido feito um esforço mundial para erradicar a poliomielite. Apesar da inegável contribuição da VOP para a eliminação da poliomielite, a OMS recomendou que os países introduzissem pelo menos uma dose da vacina inativada poliomielite (VIP) na rotina de vacinação das crianças, como um passo importante para a descontinuidade progressiva da utilização da VOP, com o objetivo de evitar os casos de poliomielite derivados da vacina. Assim, em 2012, o Brasil passou a adotar o esquema sequencial com a primeira e a segunda doses feitas com a VIP (aos 2 e 4 meses) e a terceira dose e o reforço com a VOP (aos 6 meses e 15 meses e 4 anos, respectivamente). Ainda segundo a OMS, o uso da VOP deveria ser mantido para garantir a imunidade coletiva (de rebanho) até a erradicação da doença no mundo.

Em 2015, diante do cenário epidemiológico mundial para a poliomielite, quando havia cessado a circulação do poliovírus selvagem tipo 2, a OMS fez uma nova recomendação: substituir a utilização da VOP trivalente pela VOP bivalente (composta pelos sorotipos 1 e 3). A partir de abril de 2016, nenhum país deveria mais utilizar a VOP trivalente. O Brasil atendeu a essa recomendação ao mesmo tempo em que alterou o esquema básico de sequencial para o esquema de três doses de VIP (2, 4 e 6 meses), mantendo os reforços aos 15 meses e aos 4 anos com VOP bivalente.

Na **Figura 1**, pode-se observar a evolução da incidência da poliomielite e das coberturas vacinais, a partir da década de 1980. As campanhas de vacinação indiscriminada tiveram papel primordial para se atingir a erradicação da doença, uma vez que as coberturas vacinais na rotina ficaram abaixo da meta até a década de 1990. No período de 2000 a 2015, o país conseguiu atingir as metas acima de 95%, tanto na rotina como nas campanhas. No entanto, a partir de 2016, observa-se uma queda importante das coberturas vacinais, nas duas estratégias de vacinação.

Embora na maior parte do mundo o registro de casos de poliomielite esteja na memória distante, a doença mantém-se de forma endêmica no Paquistão e no Afeganistão e afeta, principalmente, as crianças menores de 5 anos. Porém, em 2022, foram diagnosticados casos de paralisia por pólio em Malawi e Moçambique (pelo vírus selvagem) e em Israel e nos EUA (pelo vírus derivado da vacina). Uma em cada 200 infecções causa a paralisia irreversível (geralmente dos membros inferiores); entre os que apresentam a forma paralítica, 5% a 10% evoluem para óbito.



**Figura 1.** Coberturas vacinais em campanhas de vacinação nacional com VOP\* em crianças < 5 anos por etapas e coeficientes de incidência da poliomielite (por 100.000 hab.), Brasil, 1980 a 2022.

É fundamental a manutenção de elevadas coberturas em todos os municípios, uma vez que a poliomielite ainda não está erradicada no mundo. Além disso, com o fluxo do turismo e do comércio entre os países, uma pessoa doente, ao entrar no país, poderá ser fonte de infecção e transmitir a doença para as crianças não vacinadas que estejam suscetíveis e possam ser contaminadas.

## Do controle ao plano de eliminação do sarampo

O sarampo é uma doença potencialmente grave, principalmente em crianças menores de 5 anos de idade, desnutridas e imunodeprimidas. A transmissão do vírus ocorre a partir de gotículas de pessoas doentes ao espirrar, tossir, falar ou respirar próximo de pessoas sem imunidade contra o vírus sarampo. Estima-se que uma pessoa infectada pode transmitir a doença para 18 pessoas, demonstrando seu alto grau de transmissibilidade.

Em todo o mundo, o sarampo continua sendo uma das principais causas de morte entre crianças pequenas, apesar de haver uma vacina segura e eficaz para prevenir a doença.

No Brasil, o sarampo foi uma das principais causas de morbimortalidade na infância, principalmente nos menores de 1 ano de idade. A doença se comportava de forma endêmica no país, ocorrendo epidemia a cada 2 ou 3 anos, apesar de a vacina ter sido introduzida na década de 1960. No entanto, sua utilização era resultante de iniciativas dos governos estaduais, não havendo continuidade da sua utilização em função da dificuldade da aquisição da vacina e da manutenção da sustentabilidade dos programas estaduais de vacinação.

A partir da criação do PNI, foram organizadas campanhas de vacinação em várias áreas urbanas dos estados com maior incidência da doença, mas essa estratégia logo foi substituída pela valorização dos serviços de rotina e expansão das unidades básicas de saúde, no início da década de 1980.

Em razão da dificuldade de se elevar as coberturas vacinais na rotina, voltaram a ser realizadas várias campanhas de vacinação nos locais onde havia baixa cobertura. Em 1986, houve uma grande epidemia em todo o país, com registro de mais de 100.000 casos da doença, apresentando uma incidência de 97,7 por 100.000 habitantes.

A partir da experiência adquirida com o Plano Nacional de Erradicação da Poliomielite e experiências bem-sucedidas no controle do sarampo em alguns países da América Central, o MS avaliou a exequibilidade do controle e eliminação do sarampo no país. Com o objetivo de atingir esta meta foi criado, em 1992, o Plano Nacional de Eliminação do Sarampo (PNES). Este plano tinha como meta na área da imunização:

- Vacinar as crianças entre 9 meses e 14 anos de idade, independentemente da situação vacinal ou história prévia da doença;
- A manutenção de no mínimo 95% de cobertura para as crianças menores de 1 ano de idade na rotina do PNI; e
- A realização a cada 3 a 5 anos de uma campanha de segmento, de forma indiscriminada, com o objetivo de eliminar o número acumulado de crianças suscetíveis, ou seja, que nunca tivessem sido vacinadas nessas cortes nascidas vivas.

Nesta campanha foram vacinados em torno de 48 milhões de crianças e adolescentes, atingindo cobertura de 96%. O impacto das ações do plano foi imediato, havendo redução de 85% dos casos notificados. Nos anos posteriores, houve importante diminuição do número de casos confirmados de sarampo em redução importante da mortalidade no país.

Em 1994, a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) definiu como meta a eliminação do sarampo no hemisfério ocidental até o ano 2000.

Pequenos surtos ocorreram no país, em especial no Paraná, Rio Grande do Sul e Ceará, e, em 1997, começou a se elevar em progressão geométrica o número de casos no estado de São Paulo, rapidamente se deslocando para outras regiões do país. Com o objetivo de controlar essa epidemia foi realizada uma campanha de segmento indiscriminada para os menores de 5 anos de idade e de forma seletiva para as crianças entre 5 e 14 anos, realizando-se ainda vacinação dos contatos de casos suspeitos ou confirmados (ação de bloqueio). Com a adoção dessas estratégias a epidemia foi interrompida.

Em 2008, o Brasil assumiu o compromisso da eliminação da rubéola e da síndrome da rubéola congênita, realizando uma campanha de vacinação com a vacina dupla viral (sarampo e rubéola) ou tríplice viral (sarampo, rubéola e caxumba), vacinando a população de 12 a 39 anos de idade. Foram vacinados 67,1 milhões de pessoas, atingindo a meta de 95,8%.

Em 2010, a Assembleia Mundial da Saúde estabeleceu três marcos para a futura erradicação do sarampo até 2015:

- Aumentar a cobertura de rotina com a primeira dose da vacina contendo o componente sarampo em mais de 90%, em nível nacional; e mais de 80% em nível de distrito;
- Reduzir e manter a incidência anual de sarampo para menos de cinco casos por milhão;
- Reduzir a mortalidade estimada do sarampo em mais de 95% em relação a 2000.

Em 2012, a Assembleia endossou o *Global Vaccine Action Plan* (Plano de Ação Global de Vacinação), com o objetivo de eliminar o sarampo em quatro regiões da OMS até 2015 e em cinco regiões até 2020. Com a adoção do Plano de Eliminação do Sarampo, as ações de vacinação reduziram drasticamente as mortes pela doença, apresentando, entre 2000 e 2018, uma queda global de 73%.

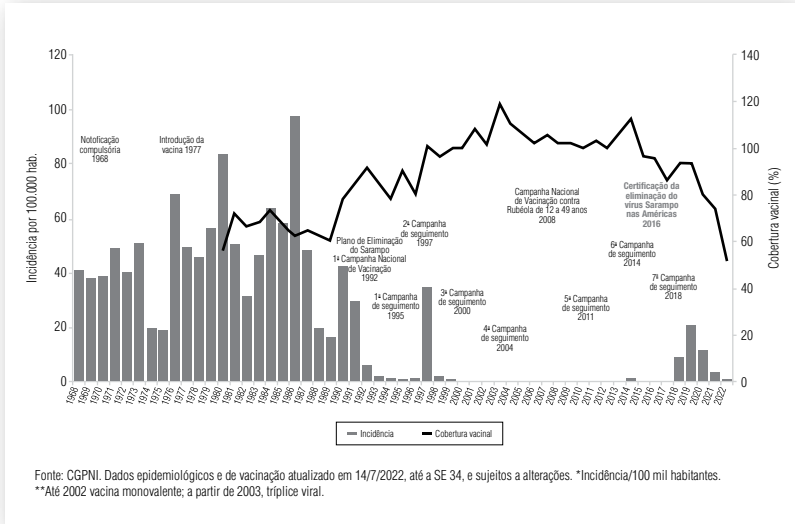
O Brasil recebeu a certificação da eliminação do sarampo, da rubéola e da síndrome da rubéola congênita pela OPAS, em 2016.

No entanto várias regiões têm sido atingidas por grandes surtos de sarampo desde 2017, o que causa muitas mortes. A cobertura vacinal para as duas doses da tríplice viral (sarampo, rubéola e caxumba), no primeiro ano de vida, é fundamental para atingir

a meta de eliminação. Nos últimos cinco anos, os ganhos duramente alcançados podem ser facilmente perdidos, em muitos países, devido à baixa adesão às metas estabelecidas para os Índices de Coberturas Vacinais (ICV).

No Brasil, a situação não é diferente. Em virtude dos baixos índices de vacinação infantil — com a vacina tríplice viral —, após a certificação, houve acúmulo de suscetíveis e o retorno da circulação da doença. Depois de mais de 2 anos de transmissão sustentada, o país perdeu o título de “área livre da circulação do vírus autóctone”.

Na **Figura 2**, pode-se observar a incidência do sarampo e a realização de 10 campanhas de vacinação no PNES. As coberturas vacinais de rotina têm sido heterogêneas ao longo dos anos,



**Figura 2.** Histórico, coeficiente de incidência\*, coberturas vacinais (%) das vacinas contra o sarampo em menores de 1 ano de idade\*\* e de 1 ano. Brasil, 1968 a 2022.

com queda importante a partir de 2016. Nas últimas campanhas de vacinação a meta de 95% não tem sido alcançada.

Apesar da diminuição da incidência e da mortalidade do sarampo, após a implementação do PNES, em função das baixas coberturas vacinais e do acúmulo de pessoas suscetíveis, a doença voltou a ser endêmica no país.

A combinação das estratégias de vacinação de rotina e as campanhas nacionais de seguimento precisam ser operacionalizadas com eficiência, visando a elevar as coberturas vacinais nas diferentes estratégias para eliminar a doença no país. Com o fluxo de turistas e o intenso movimento migratório no país, em especial com o acolhimento de refugiados, exige-se um esforço concentrado das três esferas de governo para identificação imediata de casos suspeitos para a adoção das medidas de controle, objetivando interromper as cadeias de transmissão do sarampo.

## Vacinação contra a influenza

A vacina contra influenza foi implantada no Brasil em 1999 para a população acima de 65 anos; no ano 2000 a idade foi reduzida para 60 anos.

Em 2009, surgiu a pandemia influenza H1N1, atingindo especialmente a população adulta e pessoas com comorbidade ou imunossuprimidas.

Em 2010, o MS realizou uma gigantesca campanha de vacinação, tendo como a população-alvo 104 milhões de brasileiros. Os grupos prioritários incluíam profissionais de saúde, indígenas, grávidas, puérperas, crianças de 6 meses a 4 anos de idade, pessoas com doenças crônicas e adultos saudáveis de 20 a 39 anos. Nesta campanha de vacinação, a cobertura vacinal foi de 83%.



A partir de 2011, a população-alvo da campanha nacional de vacinação contra a influenza foi sendo ampliada.

A meta estabelecida para as campanhas anuais foi de 70% até 2007. Em 2008, passou para 80% e, em 2016, foi ampliada para 90%.

Atualmente, a população-alvo da campanha nacional de vacinação é de 79,4 milhões de pessoas. A vacinação tem como objetivo reduzir as complicações, as internações e a mortalidade decorrentes das infecções pelo vírus da influenza na população-alvo para a vacinação.

Os grupos indicados são:

- Crianças de 6 meses a menores de 6 anos de idade (5 anos, 11 meses e 29 dias);
- Trabalhadores da saúde;
- Gestantes;
- Puérperas;
- Professores do ensino básico e superior;
- Povos indígenas;
- Idosos com 60 anos ou mais de idade;
- Forças de segurança e salvamento;
- Forças Armadas;
- Pessoas portadoras de doenças crônicas não transmissíveis e outras condições clínicas especiais.

Dos grupos definidos como prioritários para a vacinação, as gestantes não têm atingido a meta de 90% desde 2016 e as crianças desde 2017, dois grupos com elevado risco de adoecimento, complicações e óbito para influenza. Durante a pandemia de COVID-19, em 2021 e 2022, nenhum dos grupos atingiu a meta (**Tabela 1**).

**Tabela 1.** Cobertura vacinal da Campanha Nacional de Vacinação contra Influenza, segundo grupo prioritário. Brasil, 2015 a 2022

População	Cobertura vacinal (%)							
	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Crianças (6 meses a < 5 anos)	83,1	88,1	<b>77,5</b>	<b>77,8</b>	<b>84,7</b>	<b>73,6</b>	<b>76,6</b>	<b>55,0</b>
Trabalhadores de saúde	95,4	111,4	<b>88,0</b>	95,5	91,3	117,1	<b>68,4</b>	<b>67,4</b>
Gestantes	83,4	<b>79,7</b>	<b>79,3</b>	<b>80,8</b>	<b>84,6</b>	<b>76,9</b>	<b>78,0</b>	<b>48,3</b>
Puérperas	110,7	105,6	99,5	105,6	104,8	<b>83,3</b>	<b>85,1</b>	<b>46,9</b>
Indígenas	93,0	92,7	95,8	96,8	96,6	95,4	<b>78,2</b>	<b>65,5</b>
Idosos	89,1	97,1	94,6	97,2	99,4	120,7	<b>70,9</b>	<b>67,7</b>
Professores	N/A	N/A	92,8	108,9	105,7	75,0	64,7	56,6
Cobertura vacinal (grupos prioritários*)	87,3	94,4	<b>87,8</b>	90,9	91,6	95,7	<b>74,5</b>	<b>69,9</b>

Fonte: até 2020: sipni.datasus.gov.br. 2021 e 2022: [https://infoms.saude.gov.br/extensions/Influenza\\_2021/Influenza\\_2021.html](https://infoms.saude.gov.br/extensions/Influenza_2021/Influenza_2021.html). Acessos em: 3 jan. 2023.

\* Atualizado em 6 out. 2022

O Brasil é referência na organização de campanhas de vacinação, no entanto nos últimos anos não tem conseguido atingir as metas preconizadas. É necessário resgatar as estratégias de vacinação adotadas no país, para que as campanhas sejam exitosas, conseguindo-se vacinar a população-alvo definida e, desta forma, contribuindo para a diminuição da carga da doença, em especial nos grupos mais vulneráveis.

## Controle da febre amarela

A febre amarela é uma doença causada por um vírus transmitido por mosquitos silvestres (*Haemagogus* e *Sabethes*) e que acomete o homem e os primatas não humanos (macacos). No Brasil, não há registro da febre amarela urbana (transmitida por *Aedes*

*aegypti*) desde 1942. Entretanto há ocorrência esporádica de casos humanos por febre amarela silvestre, com casos isolados na área considerada endêmica (nas áreas de florestas tropicais da América do Sul e África) e na forma de surtos e epizootias de primatas não humanos, quando ocorre fora desta área.

Dados acumulados do MS, desde 1980, mostram que os casos humanos de febre amarela apresentam aspecto irregular, com períodos longos de relativa estabilidade com casos isolados, alternados com períodos epidêmicos ou epizooticos, quando o vírus afeta populações de áreas com baixas coberturas vacinais, geralmente nas regiões Centro-Oeste, Sudeste e Sul do Brasil.

A OMS, no *Position Paper* de junho de 2013 (*Weekly Epidemiological Record*, 5 de julho de 2013), recomendou que uma dose da vacina febre amarela fosse considerada suficiente para proteção por toda a vida. Assim, o Regulamento Sanitário Internacional foi alterado em maio de 2014, estendendo a validade do certificado internacional de vacinação contra febre amarela dos atuais 10 anos para toda a vida do vacinado.

No entanto, considerando a queda na imunidade com o tempo de vacinação, demonstrada em diversos estudos, a menor imunogenicidade da vacina aplicada em lactentes, e as possíveis falhas decorrentes de eventuais limitações operacionais, a proporção de indivíduos potencialmente desprotegidos antes mesmo de completarem 10 anos de vacinação pode ser substancial. Em virtude da expansão territorial com risco de transmissão da doença, o MS continuou recomendando a aplicação de um reforço da vacina, 10 anos após a administração da primeira dose.

Até 2017, as áreas de risco eram definidas pelos ambientes de mata, principalmente em regiões rurais e silvestres da Área com Recomendação de Vacinação (ACRV) – **Figura 3**. As atividades

com maior risco de exposição incluem ecoturismo, turismo rural, pescaria, visitação de reservas naturais, parques ecológicos, cachoeiras, rios, florestas, parques urbanos, além de atividades laborais relacionadas ao extrativismo, à fauna e à flora em ambientes rurais e silvestres.



**Figura 3.** Áreas com recomendação de vacinação contra febre amarela. Brasil, 2017.

Com a expansão da doença para todos os estados da região Sudeste, a partir de 2017 o país passou a recomendar a vacinação contra a febre amarela nesta região em caráter transitório.

Em 2018, devido à extensão territorial afetada pela transmissão da doença e pela densidade demográfica dessa localidade, o MS adotou a dose única da vacina febre amarela para todo o país.

Na perspectiva de evitar o risco de reurbanização da febre amarela e proteger em curto prazo de tempo a população sob risco de adoecimento, o MS ainda recomendou, num cenário de quantitativo de doses insuficiente, o uso da dose fracionada da vacina febre amarela (1/5 da dose padrão). Esta estratégia foi adotada nos estados de São Paulo, Rio de Janeiro e Bahia, nos municípios em que havia confirmação de casos e epizootias.

A decisão foi tomada a partir do estudo de dose-resposta, realizado por Bio-Manguinhos/Fiocruz, que mostrou evidência de manutenção da soropositividade em 85% dos vacinados com doses diluídas durante pelo menos 8 anos. A experiência do uso de dose fracionada foi utilizada no controle do surto de febre amarela observado, em 2016, na cidade de Kinshasa, na República Democrática do Congo (RDC), sendo capaz de interromper o surto naquele país.

Portanto, a opção pelo uso do fracionamento de doses tornou-se imperativa na possibilidade de expansão da febre amarela silvestre para áreas urbanas de cidades populosas que exigem um quantitativo elevado da vacina, acima da capacidade de disponibilização do produto em curto prazo.

No entanto, apesar de a campanha de vacinação ter interrompido a transmissão da doença, não se atingiram elevadas coberturas vacinais nas áreas afetadas, conforme pode ser visto na **Tabela 2**, uma vez que nesta campanha vacinou-se apenas 31% da população-alvo. A grande dificuldade da realização da campanha de vacinação com a dose fracionada foi em razão de a maioria dos municípios continuarem utilizando a dose padrão.

Tabela 2. Dados da dose acumulada da vacina contra a febre amarela, informados pelos estados de Bahia, São Paulo e Rio de Janeiro

Unidade federada	População-alvo	Doses acumuladas anteriores à campanha	Estimativa de não vacinados	Doses aplicadas			Total de doses aplicadas (acumulada + campanha)	Cobertura vacinal atualizada (%)
				Padrão (0,5 ml)	Fracionada (0,1 ml)	Total		
Bahia	3.362.802	1.800.000	1.553.996	4.370	46.023	50.393	1.850.393	55,03
*São Paulo (1ª Etapa)	6.538.901	732.062	5.806.839	171.207	2.914.668	3.085.875	3.817.937	58,39
*São Paulo (2ª Etapa)	6.753.499	2.871.639	3.881.860	372.550	825.169	1.197.719	4.069.358	60,28
**São Paulo (capital)	11.434.383	2.960.184	8.474.199	82.645	2.330.426	2.413.071	5.373.255	46,99
Rio de Janeiro	11.735.582	4.924.793	6.810.789	77.951	1.532.486	1.610.437	6.535.230	55,69
<b>TOTAL</b>	<b>39.825.167</b>	<b>13.288.678</b>	<b>26.527.683</b>	<b>708.723</b>	<b>7.648.772</b>	<b>8.357.495</b>	<b>21.646.173</b>	<b>54,35</b>

Fonte: Secretaria Estadual de Saúde BA, SP e RJ.

\*São Paulo recebeu 4.100.000 doses da vacina febre amarela anteriormente à campanha. Estas doses estão somadas ao total de doses distribuídas para a campanha.

\*\*São Paulo (capital) iniciou a vacinação em 25 de janeiro de 2018 e foi ampliada de forma gradual no município.

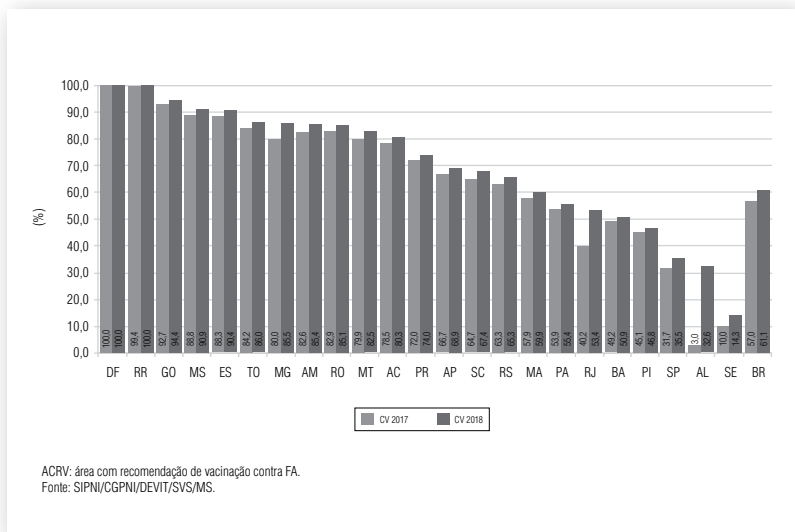
Neste sentido, a população residente nas localidades onde esta estratégia foi implementada não aderiu à vacinação.

Dois pontos podem ser levantados para esta recusa vacinal: o primeiro é que o Regulamento Sanitário Internacional não aceitou esta dose como válida para a emissão do Certificado Internacional de Vacinação contra a Febre Amarela; o segundo é que, mesmo apresentando os resultados da eficácia da vacina fracionada, por não haver resultados de longa duração, a população não se sentiu segura para receber esta dose, principalmente, porque já havia estudos anteriores que demonstravam a necessidade da revacinação após 10 anos com a dose padrão. Portanto, para a adoção desta estratégia em outras situações semelhantes, deverão ser levados em conta estes aspectos.

Apesar de todo o esforço envidado para aumentar a cobertura vacinal, com realização de campanhas de vacinação nos estados afetados com surto da doença, o aumento da cobertura vacinal foi irrisório em todos os estados que eram incluídos na ACRV, comparando os anos de 2017 e 2018 (**Figura 4**).

Em 2020, a vacinação passou a ser recomendada em todo o país, inclusive na região Nordeste, local sem registro de casos desde a erradicação do vírus em áreas urbanas no Brasil. No entanto, pelo avanço da transmissão da doença no país, há o risco de que os corredores ecológicos existentes entre as regiões endêmicas e a região Nordeste possam permitir a entrada da doença nesta região.

Também em 2020, para as crianças que receberem a primeira dose abaixo dos 2 anos de idade, passou a ser recomendada uma segunda dose aos 4 anos de idade. A dose única continua sendo mantida para as pessoas vacinadas a partir dos 5 anos de idade.



**Figura 4.** Cobertura vacinal, com doses acumuladas, para vacina febre amarela, na população geral, por UF. Brasil, ACRV, 2017 (2008-2017) e 2018 (2008-2018).

Há enorme contingente populacional que ainda necessita receber pelo menos uma dose da vacina febre amarela. A vacinação nas ações de rotina é fundamental para manter a população protegida, tendo em vista a imprevisibilidade de quando haverá aumento da sazonalidade da doença. Nestes momentos, há uma demanda excessiva pela vacina, o que pode acarretar falta de disponibilidade do imunobiológico. As campanhas de vacinação devem ser realizadas para controle dos surtos de forma oportuna.

## Considerações finais

Ao longo da sua trajetória, o PNI foi introduzindo novas vacinas no Calendário Nacional de Vacinação (CNV) e na década



de 1990 já havia vacinas disponíveis para todos os ciclos da vida (15 vacinas para as crianças, nove para os adolescentes e cinco para os adultos e idosos – **Quadro 1**).

**Quadro 1.** Calendário Nacional de Vacinação, 2022

Criança	Adolescente e adulto
1. BCG – ID	1. Hepatite B
2. Hepatite B (mantida dose ao nascer)	2. dT (Dupla tipo adulto)
3. Penta (DTP/Hib/Hep B)	3. Febre amarela
4. VIP (Vacina Inativada Poliomielite)	4. Tríplice viral
5. VOP (vacina oral contra pólio)	5. HPV
6. VORH (Vacina Oral de Rotavírus Humano)	6. Vacina meningocócica conjugada tipo C
7. Vacina Pneumocócica 10 valente	7. Vacina meningocócica conjugada tipo ACWC
8. Vacina febre amarela	8. dTpa
9. Tríplice viral (Sarampo, rubéola, caxumba)	9. Influenza (campanha anual, grupos prioritários)
10. DTP (tríplice bacteriana)	
11. Vacina meningocócica conjugada tipo C	<b>Idoso</b>
12. Influenza (campanha anual)	1. Influenza (1 dose anual)
13. Tetraviral (Sarampo, rubéola, caxumba, varicela)	2. Pneumococo 23 (acamados, asilados...)
14. Hepatite A	3. dT
15. Varicela	4. Febre amarela com precaução
	5. Hepatite B

Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/calendario-nacional-de-vacinacao>. Acesso em: 3 jan. 2023.

Atualmente, o Brasil disponibiliza gratuitamente 47 imunobiológicos, entre vacinas, soros e imunoglobulinas, ofertados em uma extensa rede de vacinação composta de cerca de 38 mil salas

de vacinas. Ainda foram criados os Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIEs), serviços com infraestrutura e logísticas específicas, destinados ao atendimento de indivíduos portadores de quadros clínicos especiais.

O alcance da população-alvo acontece a partir de distintas estratégias de vacinação, com ênfase nas ações de rotina e nas campanhas de vacinação em massa, de abrangência nacional. As ações são compartilhadas com os estados e municípios e desenvolvidas de forma hierarquizada e descentralizada, atendendo às diretrizes do Sistema Único de Saúde (SUS).

Diante da complexidade do atual CNV, em um momento com baixa circulação da maioria dos agentes patógenos responsáveis pelas doenças imunopreveníveis, exige-se que tanto as ações de rotina como as de campanhas sejam repensadas à luz deste cenário epidemiológico. Neste sentido, as atividades de comunicação devem ser amplamente utilizadas, visando demonstrar a importância da adesão da população às diversas estratégias definidas pelo PNI e fazer com que a população seja convencida da importância de comparecer maciçamente aos postos de vacinação.

Da mesma forma, os profissionais de saúde precisam estar devidamente capacitados para estimular a população a ser vacinada, dentro dos prazos estabelecidos para cada estratégia e apoiando-se no esclarecimento da importância da vacinação, em um momento em que há grande hesitação a ela.

Portanto, buscar estratégias para garantir elevadas coberturas vacinas, seja nas ações de rotina ou de campanhas, é fundamental para que as conquistas do passado não sejam perdidas, transformando-se em um retrocesso inadmissível na saúde pública do Brasil se doenças já controladas ou eliminadas voltarem a circular no país.

## Bibliografia

- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Imunizações 30 anos/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde – Brasília: Ministério da Saúde, 2003.
- \_\_\_\_\_. Brasil Livre da Rubéola: Campanha Nacional de Vacinação para eliminação da Rubéola, 2008 (Série B: Textos Básicos de Saúde) Brasília; 2008.
- \_\_\_\_\_. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Informe Técnico da Introdução da Vacina Inativada Poliomielite (VIP). Brasília, 2012.
- \_\_\_\_\_. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Programa Nacional de Imunizações (PNI): 40 anos. Brasília; 2013.
- \_\_\_\_\_. Nota informativa nº 102/2014-CGPNI/DEVIT/SVS/MS. Brasília; 2014.
- \_\_\_\_\_. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Plano de Erradicação da Poliomielite: Estratégia no Brasil. Brasília; 2016.
- \_\_\_\_\_. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Nota informativa nº 5-/2018-CGPNI/DEVIT/SVS/MS. Campanha de Vacinação Contra Febre Amarela. Brasília; 2018.
- \_\_\_\_\_. Plano Estratégico de Vacinação contra Febre Amarela, 2018. Brasília; 2018.
- Brasil. Ministério da Saúde. Informe Técnico 24ª Campanha Nacional de Vacinação Contra a Influenza – 2022. Brasília; 2022.
- Domingues CMAS, Pereira MCCQ, Santos ED, et al. A evolução do sarampo no Brasil e a situação atual. IESUS. 1997;6(1).
- Domingues CMAS, de Oliveira WK; Brazilian Pandemic Influenza Vaccination Evaluation Team. Uptake of pandemic influenza (H1N1)-2009 vaccines in Brazil, 2010. *Vaccine*. 2012;30(32):4744-51.
- Domingues, CMAS, Maranhão AGK, Teixeira AM, et al. 46 anos do Programa Nacional de Imunizações: uma história repleta de conquistas e desafios a serem superados *Cad. Saúde Pública*. 2020;36 Sup 2:e00222919.
- Fagundes AGB, Risi Junior, JB. Controle da Poliomielite no Brasil.1980-1985. In: Risi Junior JB, organizador. Poliomielite no Brasil: do reconhecimento ao fim da transmissão. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2019.

- Organização Mundial da Saúde (OMS). Polio Eradication Strategy 2022–2026: Delivering on a promise [Internet]. Geneva: WHO; 2021. Disponível em: <https://polioeradication.org/gpei-strategy-2022-2026/>. Acesso em: 2 nov. 2022.
- \_\_\_\_\_. Immunization Internet. Disponível em: <https://www.who.int/topics/immunization/en/>. Acesso em: 30 out. 2022.
- Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). Sarampo. Disponível em <https://www.paho.org/pt/topicos/sarampo>. Acesso em: 30 out. 2022.
- Santos ED. Eliminação do sarampo no Brasil. In: Veras RP, Barreto ML, Almeida Filho N, et al., organizadores. Epidemiologia: contextos e pluralidade [online]. Rio de Janeiro: Fiocruz; 1998.
- Waldman EA. Poliomielite e seu controle pela Imunização. In: Risi Junior JB, organizador. Poliomielite no Brasil: do reconhecimento Rio de Janeiro: Fiocruz; 2019.



# Miocardites e pericardites pós-vacina COVID-19: qual o real risco?

Flávia Bravo

## Como surgiu a preocupação – um breve histórico

- **14 dez. 2020:** início da vacinação COVID-19 nos Estados Unidos – até abril de 2021, cerca de 130 milhões de doses de vacinas mRNA (Pfizer e Moderna) haviam sido aplicadas e 50,4% dos americanos a partir de 18 anos haviam recebido pelo menos uma dose.
- **20 dez. 2020:** início da vacinação em Israel – até início de maio de 2021, 58,2% da população israelense (mais de 5 milhões) haviam recebido pelo menos uma dose e 54,6% as duas doses do esquema da vacina mRNA da Pfizer.

- **27 mai. 2021:** CDC (Centers for Disease Control and Prevention) dos Estados Unidos emite declaração sobre um aumento no número de casos de miocardite/pericardite e “possível associação” com as vacinas COVID-19 de mRNA da Pfizer-BioNTech e da Moderna. A maioria dos casos suspeitos ocorreu após a segunda dose de vacina e entre adolescentes e homens mais jovens (entre 12 e 39 anos).
- **2 jun. 2021:** o Ministério da Saúde de Israel informa que, entre dezembro de 2020 e maio de 2021, foram identificados 148 casos de miocardite com possível associação à segunda dose da vacina mRNA, em pacientes do sexo masculino com idade entre 16 e 30 anos.

Outros estudos e relatórios de agências de saúde em todo o mundo também destacaram uma possível conexão e um risco potencialmente aumentado de miocardite após vacina COVID-19 da plataforma de mRNA, gerando considerável interesse científico, político e público.

A partir de então, os serviços de vigilância de eventos adversos pós-vacinação e instituições científicas diversas passaram a dedicar especial atenção à possível associação, a fim de conhecer o risco real de miocardite/pericardite relacionado às vacinas COVID, compará-lo com o risco associado à infecção por SARS-CoV2 e estabelecer a relação de risco-benefício da vacinação. Em consequência, muitos ensaios de investigação vêm sendo publicados desde então.

## Estados Unidos: uma resposta imediata

Em 7 de julho de 2021, a American Heart Association publicou documento científico estimando que, na população em geral e fora de uma pandemia global, aproximadamente 10 a 20 pessoas por 100.000 são diagnosticadas com miocardite a cada ano. No mesmo mês, o principal jornal da mesma associação (*Circulation*) publicou estudo que tinha como objetivo estabelecer se os benefícios da vacina COVID-19 superavam o risco de miocardite após vacinação. Foi conduzida uma análise dos dados do Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) do CDC e de vários artigos científicos revisados por pares, comparando as taxas de vacinação com relatos de miocardite entre pessoas que receberam vacina COVID-19. De acordo com dados do *Vaccine Safety Dataline* do CDC, em 5 de junho de 2021, com mais de 177 milhões de vacinados nos EUA (com pelo menos uma dose), as taxas de suspeita de miocardite/pericardite foram de aproximadamente 12,6 casos por milhão de doses após a segunda dose de uma vacina de mRNA entre pessoas de 12 a 39 anos. Também foi avaliado o risco-benefício a partir da análise comparativa entre a taxa de suspeita de miocardite e a expectativa de prevenção de COVID-19, hospitalização associada à COVID-19, internação em UTI por COVID-19 e mortes relacionadas à COVID-19. Seguem os achados mais importantes:

- A maioria dos suspeitos de miocardite apresentou precordialgia, geralmente 2 a 3 dias após a segunda dose de uma vacina de mRNA de COVID-19. Alguns apresentaram febre e dores musculares no dia seguinte à vacinação.



- Aqueles que necessitaram de hospitalização por suspeita de miocardite eram em sua maioria jovens do sexo masculino (de 12 a 19 anos) sem histórico anterior de COVID-19 ou outras condições de saúde, e todos testaram negativo para COVID-19.
- A maioria dos pacientes recebeu alta hospitalar em poucos dias, quando seus sintomas, sinais diagnósticos e de imagem voltaram ao normal, com ou sem tratamento.

Os pesquisadores concluíram:

- Existe um risco potencial conhecido de complicações pela infecção por SARS-CoV-2, incluindo hospitalizações e morte, mesmo em adultos mais jovens (mortalidade de 0,1-1 por 100.000 para pessoas de 12 a 29 anos), que supera o risco de miocardite/pericardite após vacinação;
- A relação risco-benefício permanece esmagadoramente favorável à vacinação e, portanto, a vacinação contra a COVID-19 continua recomendada para todos a partir de 12 anos de idade.
- A vacinação não apenas previne hospitalizações e mortes associadas à COVID-19, mas também complicações relacionadas, como miocardite, síndrome inflamatória multisistêmica pediátrica (SIM-P), sequelas pós-agudas da infecção por SARS-CoV-2 e COVID longa.

## Israel – risco após dose de reforço

Corroborando os dados americanos, pesquisas detalhando a miocardite pós-vacinação em Israel após a primeira e a segunda doses da vacina COVID-19 Pfizer-BioNTech foram

publicadas pelo Ministério da Saúde do país, concluindo que houve um excesso de risco para miocardite após vacinação contra COVID-19, ocorrendo principalmente em jovens do sexo masculino após segunda dose, e que esse risco foi menor que aquele associado à própria doença, com uma análise de risco-benefício definitivamente favorável à recomendação de vacinação.

Evidentemente que, com a evolução da pandemia levando à necessidade de doses de reforço, nasceu a preocupação sobre o potencial de aumento do risco de miocardite após uma dose de reforço e nova análise foi publicada, focada no risco de miocardite após essa dose adicional.

Entre 31 de julho de 2021 e 5 de novembro de 2021, quase 4 milhões (3,94 milhões) de adultos em Israel receberam uma dose de reforço da vacina Pfizer-BioNTech, e cerca de metade (48,7%) eram homens. Os dados de saúde de todos os casos relatados de miocardite após aplicação da vacina Pfizer-BioNTech COVID-19 foram avaliados, revisados e classificados com base na Brighton Collaboration Myocarditis Case Definition. Acha-dos após acompanhamento de 30 dias:

- 91 casos de miocardite relatados, 35 dos quais ocorreram nos primeiros 30 dias após uma dose de reforço da vacina Pfizer-BioNTech;
- 28 casos classificados como prováveis ou confirmados, dos quais 18 ocorreram nos primeiros 7 dias após a dose de reforço. Todos foram definidos como leves e os indivíduos se recuperaram em média após 3,5 dias de hospitalização;
- As taxas de risco de miocardite foram quase nove vezes maiores nos homens do que nas mulheres, em todas as faixas etárias (1,42 vs. 0,16);

- Homens de 16 a 19 anos apresentaram maior risco, com 6 casos por 100.000 indivíduos desenvolvendo miocardite, seguidos por homens de 20 a 24 anos (5,21 casos por 100.000), 30 a 39 (1,81 casos por 100.000) e 25 a 29 (0,79 casos por 100.000);
- O risco diminuiu significativamente comparando-se a segunda dose com a dose de reforço em ambos os sexos e em todas as faixas etárias. Há duas hipóteses para esse achado: a primeira é que os indivíduos que desenvolveram miocardite após a segunda dose da vacina COVID-19 não receberam outra dose, conforme recomendação em Israel; a segunda possibilidade é o maior intervalo de tempo entre a segunda dose e a de reforço (de 20 a 24 semanas).

## Inglaterra – grande estudo populacional após um ano de vacinação

Em agosto de 2022, foi publicado um grande estudo a partir do banco de dados nacional de imunizações da Inglaterra, envolvendo quase 43 milhões de pessoas com 13 anos ou mais de idade que receberam pelo menos uma dose de vacina COVID-19 entre 1º de dezembro de 2020 e 15 de dezembro de 2021, sendo que mais de 21 milhões receberam uma dose de reforço de qualquer uma das vacinas disponíveis (de mRNA e de vetor viral). O objetivo foi avaliar a associação entre miocardite após qualquer uma das vacinas utilizadas no Reino Unido e após COVID-19, estratificada por idade e sexo.

A razão da taxa de incidência e o número excessivo de internações hospitalares ou mortes por miocardite por milhão de pessoas foram estimados entre 1 e 28 dias após doses sequenciais

de vacinas ou após um teste laboratorial comprovando a infecção por SARS-CoV-2. Durante esse período de 12 meses, quase 6 milhões de pessoas testaram positivo para infecção antes ou depois da vacinação contra COVID-19.

Achados:

- Menos de 3.000 pessoas (0,007%) foram hospitalizadas ou morreram com miocardite durante o período de estudo;
- Apenas 617 (0,001%) dos quase 3.000 casos de miocardite ocorreram durante os dias 1 a 28 após vacinação contra COVID-19, dos quais 514 foram hospitalizados;
- Indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2 antes de serem vacinados tiveram pelo menos 11 vezes maior risco de desenvolver miocardite nos dias 1-28 após o teste positivo do que após vacinação;
- O risco de miocardite relacionada à COVID-19 foi reduzido pela metade entre os infectados após a vacinação (com pelo menos uma dose da vacina COVID-19);
- O risco de miocardite associada à vacina foi maior em homens com menos de 40 anos após primeira dose de uma vacina de mRNA ou após uma segunda dose de qualquer uma das três vacinas;
- Embora tenha sido observado risco de miocardite maior após primeira dose da vacina ChAdOx1 (de vetor de adenovírus) e após qualquer dose de qualquer das vacinas de mRNA COVID-19, esse risco foi menor do que o risco de miocardite associada à COVID-19, exceto após uma segunda dose da vacina da Moderna. No entanto é preciso ressaltar aqui um viés de interpretação: os indivíduos que receberam a vacina da Moderna eram, em média, mais jovens em comparação àqueles que

havam recebido as vacinas ChAdOx1 ou Pfizer-BioNTech, de modo que os resultados podem não ser generalizáveis para todos os adultos.

## Miopericardite após vacinas COVID-19 e outras vacinas

Diante do número crescente de relatos de miopericardite após as vacinas COVID-19, especialmente entre adolescentes e adultos jovens, tornou-se pertinente comparar o risco após outras vacinas “não COVID-19”.

Em julho de 2022 foi publicada uma revisão sistemática e meta-análise que incluiu dados de janeiro de 1947 a dezembro de 2021 sobre miopericardite como desfecho primário após vacinação. Achados:

- A incidência geral de miopericardite, em universo de bilhões de doses de vacinas aplicadas, não diferiu significativamente entre pessoas que receberam vacinas contra COVID-19 e aquelas que receberam vacinas não COVID-19;
- Em comparação com as vacinas COVID-19, a incidência de miopericardite foi significativamente maior após a vacinação contra a varíola e semelhante após a vacinação contra influenza e outras vacinas;
- O risco geral de miopericardite após uma das vacinas COVID-19 é baixo;
- Entre os vacinados com as vacinas COVID-19, o risco relativo de miopericardite é maior nas pessoas com menos de 30 anos, do sexo masculino, após uma vacina de mRNA (*versus* vacinas de outras tecnologias) e principalmente após a segunda dose de vacina (*versus* a primeira ou terceira doses).

## Um desafio e o que a realidade demonstrou

Até o final de 2021 uma dúvida permanecia sem resposta: o risco de miocardite após vacinação de crianças e adolescentes menores de 12 anos, considerando também as dificuldades para quantificar o risco específico para essa faixa etária.

Entretanto, em novembro de 2021, os Estados Unidos iniciaram a vacinação de crianças e adolescentes entre 5 e 11 anos de idade. Em junho de 2022, o CDC divulgou atualização dos dados de vigilância sobre a miocardite após vacinas COVID-19 com foco em crianças e adolescentes de 5 a 17 anos. As evidências atualizadas demonstraram que miocardite/pericardite são eventos raros, sendo confirmada uma associação causal com as vacinas de mRNA, sobretudo na primeira semana após vacinação. Até maio de 2022, após cerca de 55 milhões de doses da vacina Pfizer/BioNTech administradas em indivíduos entre 5 e 17 anos, foram relatados 635 casos de miocardite: destes, 70 precisaram de atendimento médico-hospitalar, com resolução de sintomatologia e alta em horas até poucos dias (7, no máximo) e nenhum óbito foi verificado. O risco mostrou-se maior nas faixas etárias de 16 a 17 e de 12 a 15 anos, geralmente após a segunda dose e mais no sexo masculino.

Após a administração de mais de 8 milhões de doses da vacina Pfizer-BionTech em indivíduos entre 5 e 11 anos de idade, o relatório do CDC apontou apenas 11 casos de miocardite, todos com boa recuperação, e concluiu que miocardite é um evento raro e mais frequente em crianças e adolescentes que contraíram a COVID-19 do que como reação adversa da vacina.

## Miocardite após vacinação contra COVID-19 no Brasil

A vacinação contra a COVID-19 no Brasil passou a ser ofertada pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI) na segunda quinzena de janeiro de 2021, com as vacinas AstraZeneca/Fiocruz e Sinovac/Butantan; em maio houve a inclusão da vacina Pfizer/BioNTech e, em junho, a vacina da Janssen.

De acordo com os dados do sistema de informação e-SUS Notifica – módulo EAPV, além de dados de vacinação da Rede Nacional de Dados em Saúde (RNDS) e Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações (SIPNI), no período de 18 de janeiro de 2021 a 12 de março de 2022, foram identificados 222 eventos registrados com os termos “miocardite”; “pericardite”; “perimiocardite” ou “ressonância cardíaca”. Após investigação, apenas 87 tiveram diagnóstico sindrômico de miocardite/pericardite com nível de certeza 1, 2 ou 3 de Brighton atualizados (66 após a vacina Pfizer/BioNTech, 19 após AstraZeneca/Fiocruz, 2 após Sinovac/Butantan e 2 após Janssen). Em 44 notificações os dados foram insuficientes para o diagnóstico sindrômico, em outras 62 a conclusão foi pela ausência de diagnóstico de miocardite/pericardite e 50 permaneciam em investigação.

No Brasil, no período de 18 de janeiro de 2021 a 12 de março de 2022, a incidência total encontrada foi de 0,02 eventos para cada 100.000 doses aplicadas e de 0,05 a cada 100.000 doses após a vacina Pfizer/BioNTech. Aqui também foi verificada maior frequência no sexo masculino, com idade média de 34,9 anos, a maioria ocorrendo após média de 14,4 dias da vacinação. Apenas dois óbitos foram registrados, sendo um após a vacina

Pfizer/BioNTech (com nível de certeza baixo para a relação de causalidade) e um após a vacina AstraZeneca/Fiocruz, cuja relação de causalidade não pode ser classificada.

A incidência descrita no Brasil é menor quando comparada com outros estudos publicados em outros países, cujas taxas variaram de 0,59 a 2,41 a cada 100.000 doses de vacinas de mRNA. Uma das possibilidades aventadas que justificam os achados do Brasil serem bem inferiores aos encontrados em outros países é que, diferente deles, o intervalo entre as duas primeiras doses da vacina de mRNA foi maior, no mínimo 8 semanas.

## Conclusão

Os dados de baixa incidência de miocardite/pericardite como evento adverso após vacinação contra COVID-19 descritos ao redor do mundo reforçam o benefício da vacina em comparação com o risco da doença COVID-19 e de suas formas graves, incluindo a miocardite/pericardite pela infecção pelo SARS-CoV-2. Deste modo, mantém-se a recomendação de vacinação para toda a população-alvo, incluindo crianças e adolescentes.

## Bibliografia

Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y, et al. Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting *N Engl J Med.* 2021;385(12):1078-90.

Boletim epidemiológico especial/monitoramento dos eventos adversos pós-vacinação contra a covid-19. Brasil, semanas epidemiológicas 3/2021 a 24/2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/covid-19/2022/boletim-epidemiologico-no-122-boletim-coe-coronavirus/>. Acesso em: 4 jan. 2023.

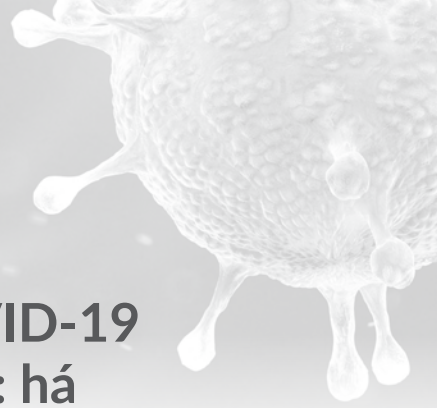
Bozkurt B, Kamat I, Hotez PJ. Myocarditis With COVID-19 mRNA Vaccines. *Circulation.* 2021;144(6):471-84.



- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Nota técnica nº 139/2022-CGPNI/DEIDT/SVS/MS. Disponível em: [https://sbim.org.br/images/files/notas-tecnicas/sei\\_ms---0026849092---nota-tecnica---atualizacao-miocardite.pdf](https://sbim.org.br/images/files/notas-tecnicas/sei_ms---0026849092---nota-tecnica---atualizacao-miocardite.pdf). Acesso em: 4 jan. 2023.
- Dagan N, Barda N, Balicer RD. Adverse Effects after BNT162b2 Vaccine and SARS-CoV-2 Infection, According to Age and Sex. *N Engl J Med*. 2021;385(24):2299.
- Friedensohn L, Levin D, Fadlon-Derai M, et al. Myocarditis Following a Third BNT162b2 Vaccination Dose in Military Recruits in Israel. *JAMA*. 2022;327(16):1611-2.
- Hause AM, Baggs J, Marquez P, et al. Safety Monitoring of COVID-19 Vaccine Booster Doses Among Adults - United States, September 22, 2021-February 6, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71(7):249-54.
- Law YM, Lal AK, Chen S, et al.; American Heart Association Pediatric Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Lifelong Congenital Heart Disease and Heart Health in the Young and Stroke Council. Diagnosis and Management of Myocarditis in Children: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;144(6):e123-35.
- Ling RR, Ramanathan K, Tan FL, et al. Myopericarditis following COVID-19 vaccination and non-COVID-19 vaccination: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2022;10(7):679-88.
- Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 3-6 May 2021. European Medicines Agency. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-3-6-may-2021>. Acesso em: 4 jan. 2023.
- Mevorach D, Anis E, Cedar N, et al. Myocarditis After BNT162b2 COVID-19 Third Booster Vaccine in Israel. *Circulation*. 2022;146(10):802-4.
- Mevorach D, Anis E, Cedar N, et al. Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccine against Covid-19 in Israel. *N Engl J Med* 2021;385:2140-9.
- Mevorach D, Anis E, Cedar N, et al. Myocarditis after BNT162b2 Vaccination in Israeli Adolescents. *N Engl J Med*. 2022;386(10):998-99.
- Oster ME, Shay DK, Su JR, et al. Myocarditis Cases Reported After mRNA-Based COVID-19 Vaccination in the US From December 2020 to August 2021. *JAMA*. 2022;327(4):331-40.

- Shimabukuro T. Update on myocarditis following mRNA COVID-19 vaccination Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). CDC. Jun. 2022. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2022-06-22-23/03-COVID-Shimabukuro-508.pdf>. Acesso em: 4 jan. 2023.
- Vasudeva R, Bhatt P, Lilje C, et al. Trends in Acute Myocarditis Related Pediatric Hospitalizations in the United States, 2007-2016. *Am J Cardiol.* 2021;149:95-102.
- Witberg G, Barda N, Hoss S, et al. Myocarditis after Covid-19 Vaccination in a Large Health Care Organization. *N Engl J Med.* 2021;385(23):2132-9.





## Vacinas COVID-19 em Pediatria: há controvérsias?

Eduardo Jorge da Fonseca Lima

As vacinas são o principal fator para o controle da pandemia de COVID-19, aprovadas em um esforço conjunto da comunidade científica, empresas farmacêuticas, autoridades governamentais e população.

Crianças e adolescentes, como população especial, inicialmente foram excluídos dos ensaios clínicos, por isso neste grupo a vacinação foi introduzida tardiamente. No início da pandemia as crianças foram mais resguardadas em casa e, dessa forma, menos infectadas. Por outro lado, houve prejuízos emocionais significantes agravados pelo afastamento das atividades escolares e sociais.

Várias controvérsias e dúvidas relacionadas ao uso das vacinas COVID-19 em crianças e adolescentes foram colocadas em discussão:

- As crianças são realmente menos propensas a serem infectadas após uma exposição ao SARS-CoV-2?
- A maioria das crianças tem quadros assintomáticos ou leves e por isso a vacinação não apresenta boa relação custo *vs.* efetividade?
- Um grande percentual de crianças já está imune ao SARS-CoV-2 em várias regiões do mundo?
- Com a ampliação da vacinação para as crianças menores de três anos, apenas aquelas com morbidades devem ser vacinadas?
- O risco de síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIM-P) é baixo, e mesmo as crianças acometidas do quadro se recuperam sem sequelas. Há evidências se a vacinação previne a SIM-P?
- A incidência de COVID-19 longa em pediatria ainda precisa ser determinada com melhor precisão. A vacinação em crianças reduziria este risco?
- A transmissão comunitária diminuirá se apenas os adultos forem suficientemente vacinados?

Em comparação com os adultos, as crianças infectadas com o SARS-CoV-2 mais frequentemente se apresentam com sintomas leves ou até mesmo assintomáticas. Portanto os benefícios das vacinas COVID-19 podem ser, em uma visão simplista, menos evidentes nesse grupo do que os observados nos adultos, para os quais as vacinas foram fundamentais na redução dos casos graves.

A COVID-19, no entanto, foi a doença infecciosa prevenível por vacina que mais matou crianças nestes 3 anos de pandemia. Entre as 4,1 milhões de mortes por COVID-19 relatadas no banco de dados MPIDR COVERAGE, mais de 16.100

(0,4%) ocorreram em crianças e adolescentes com menos de 20 anos de idade, sendo que 47% destas foram em crianças de 0 a 9 anos. Os lactentes jovens são uma das populações pediátricas mais frequentemente hospitalizadas por infecção pelo SARS-CoV-2, e a maioria destas crianças não apresenta morbidades ou fatores de risco.

Existem evidências de que a vacinação também pode reduzir o risco de SIM-P. Em adolescentes vacinados, com idades entre 12 e 17 anos, foi relatado que a SIM-P ocorreu em 1,5 por um milhão de receptores totais de vacina (IC 95% 0,8-2,6). Em contraste, 113 casos de SIM-P foram observados entre um milhão de infecções por SARS-CoV-2 na mesma faixa etária.

A implementação eficiente da vacina foi prejudicada por desinformação, desigualdades sociais e complexidades políticas. Além disso, com o surgimento de novas variantes mais transmissíveis e o relaxamento das medidas não farmacológicas de prevenção da doença, houve aumento proporcional de infecções em crianças pequenas, até então não elegíveis para a vacinação. Infelizmente, desigualdades na distribuição dos imunizantes, desinformações, *fake news* e a hesitação generalizada em relação à vacina contribuem para a cobertura vacinal não ideal e incapaz de controle total da pandemia na atualidade.

No Brasil temos disponíveis para uso na pediatria as vacinas CoronaVac, de vírus inativados, que recebeu a aprovação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para a imunização das crianças com idade acima de 3 anos, e a vacina de RNA mensageiro (mRNA) BNT162b2, desenvolvida em colaboração da Pfizer/BioNTech e que foi autorizada sucessivamente para adolescentes de 12 a 18 anos (dose padrão) e, a seguir, aprovada em uma apresentação especial, contendo um terço da dose padrão, para crianças

de 5 a 11 anos. Posteriormente, houve autorização de uma nova apresentação, desta vez com 1/10 da dose de adulto, sendo indicada para o uso em crianças de 6 meses a 4 anos.

Na Nota Técnica nº 114/2022-DEIDT/SVS/MS, publicada em 31 de dezembro de 2022, o Ministério da Saúde recomenda a vacinação com esta apresentação para crianças de 6 meses a 2 anos, 11 meses e 29 dias, com comorbidades, em esquema de três doses, devendo haver um intervalo de quatro semanas entre as duas doses iniciais e de pelo menos oito semanas entre a segunda e a terceira doses.

A boa imunogenicidade foi observada em todas as apresentações indicadas na infância e adolescência, embora ainda tenhamos dados limitados sobre a resposta imune celular. Após a circulação da variante Ômicron e suas subvariantes, foi observada redução da proteção para as infecções assintomáticas/leves, e a necessidade de reforços tornou-se mais evidente.

Os métodos de prevenção contra a infecção pelo SARS-CoV-2 em bebês incluem também a proteção induzida pela vacinação materna. Apesar de as gestantes terem sido excluídas dos ensaios clínicos, os estudos de efetividade demonstraram que mulheres grávidas se beneficiaram significativamente da vacinação. Além disso, as mães vacinadas antes ou durante a gravidez transferem anticorpos específicos para SARS-CoV-2 a seus bebês por via transplacentária e por meio do leite materno, havendo possibilidade de proteção adicional aos lactentes jovens. No entanto, essa proteção passiva protegerá o bebê apenas nos primeiros 6 a 12 meses de vida, antes do declínio dos anticorpos maternos, mesmo que a amamentação seja continuada até o segundo ano de vida. O declínio dos anticorpos induzidos pela vacina e a captação limitada de anticorpos do leite materno para a circulação

provavelmente resultariam em títulos muito baixos para proteger o bebê contra a infecção.

A preocupação com a segurança e o surgimento de eventos adversos é sempre presente em relação a qualquer nova vacina. Os raros casos de miocardite e pericardite que foram observados em adolescentes e adultos jovens vacinados, especialmente com os imunizantes da plataforma mRNA, parecem ser dose- e intervalo-dependentes e ainda não foram relatados com as vacinas pediátricas, cujas doses são mais baixas. Os dados de seguimento deste evento adverso demonstraram que todos os indivíduos acometidos haviam se recuperado bem e, embora alguns pacientes ainda apresentassem pequenas anormalidades cardíacas, elas ocorreram em uma taxa significativamente menor do que as manifestadas após a infecção pelo SARS-CoV-2.

Especificamente para a apresentação da vacina Pfizer indicada às crianças de 6 meses a 4 anos de idade, foi demonstrada nos ensaios clínicos uma boa segurança no seu uso. Dor, edema e calor no local da aplicação, além de quadros sistêmicos leves, como irritabilidade, tontura, perda de apetite e febre, foram os eventos mais frequentemente relatados, geralmente nos dois primeiros dias após a vacinação e com rápida resolução. Os eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização (ESAVI) graves apresentaram taxas de ocorrência similares entre o grupo de indivíduos vacinados e aqueles do grupo placebo (1,4% e 2,3% respectivamente para crianças de 6 meses a 1 ano e 0,7% e 0,9% respectivamente para crianças de 2 a 4 anos), sendo a maioria infecções respiratórias ou gastrointestinais comuns da infância. Houve apenas dois ESAVI graves considerados como possivelmente relacionados à vacinação, ocorridos em única criança (febre e dor nas extremidades) que necessitou de internação. Até o



presente momento não foram observados casos de miocardite em 7.804 crianças de 6 meses a 5 anos de idade vacinadas com vacinas de mRNA (Moderna e Pfizer) em ensaios clínicos.

Em relação aos outros eventos adversos em diferentes grupos etários, é importante destacar que, no geral, foram mais frequentes em crianças de 12 a 17 anos do que nos menores de 11 anos para a vacina do laboratório Pfizer, sendo as reações locais e sistêmicas leves a grande maioria.

Para a vacina inativada (CoronaVac), em geral, as reações adversas também foram mais importantes em crianças mais velhas, semelhantes aos resultados de comparações de vacinas RNA.

As vacinas COVID-19 continuam sendo motivo de controvérsias e discussões. Uma das questões mais frequentes é se crianças ou adultos que já apresentaram a doença necessitam fazer uso da vacina, pois, teoricamente, possuem anticorpos naturais após a infecção. Foi demonstrado que pessoas com histórico de COVID-19 prévia apresentaram respostas imunes potencializadas ao serem vacinadas, concluindo-se que a situação em que há a infecção pelo vírus e vacinação é a combinação que resultaria em uma resposta imune mais robusta.

Considerando os benefícios gerais para a sociedade e para as próprias crianças, é urgente fortalecer medidas de apoio à vacinação contra COVID-19 em pediatria e ampliar os grupos protegidos. São necessárias mais informações em relação à vacinação contra COVID-19 em crianças e adolescentes imunocomprometidos. Os benefícios da imunização infantil com as vacinas SARS-CoV-2 superam em muito os riscos de se adquirir a infecção quando não se vacina, colocando a imunização entre as mais importantes medidas para a saúde infantil como outras vacinas da rotina.

As vantagens da imunização contra o SARS-CoV-2 na faixa etária pediátrica incluem a proteção contra infecção e doença COVID-19 aguda grave, SIM-P, proteção dos quadros de COVID-19 longa e redução da transmissão familiar. Além disso foram observadas respostas de anticorpos adequadas nas apresentações pediátricas e com redução dos eventos adversos. Devemos aproveitar as experiências exitosas dos esquemas consagrados das vacinas pediátricas utilizadas nos calendários vacinais de rotina e incluir as vacinas para COVID-19, proporcionando maior chance de sucesso em superar os efeitos globais sem precedentes desta pandemia.

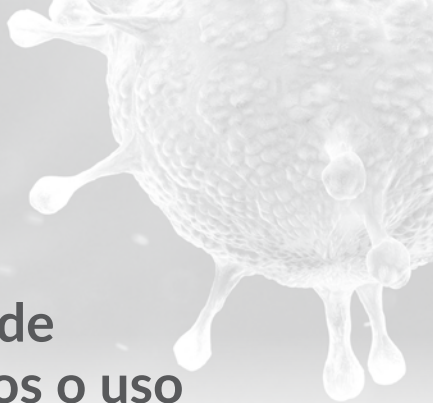
## Bibliografia

- Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE): PfizerBioNTech COVID-19 Vaccine for Children Aged 6 Months–4 Years. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/grade/covid-19-pfizer-biontech-vaccine-6-months-4-years.html>. Acesso em: 5 jan. 2023.
- Ahmed SK. Myocarditis after BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccination: A report of 7 cases. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022;77:103657.
- Asaduzzaman M, Purkayastha B, Alam MMJ, et al. COVID-19 mRNA vaccine-associated encephalopathy, myocarditis, and thrombocytopenia with excellent response to methylprednisolone: a case report. *J Neuroimmunol*. 2022;368:577883.
- Beharier O, Plitman Mayo R, Raz T, et al. Efficient maternal to neonatal transfer of antibodies against SARS-CoV-2 and BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *J Clin Invest*. 2021;131:e150319.
- Blanchard-Rohner G, Didierlaurent A, Tilmanne A, et al. Pediatric COVID-19: immunopathogenesis, transmission and prevention. *Vaccines*. 2021;9:1002.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Nota Técnica nº 114/2022-DEIDT/SVS/MS. Brasília, 2022.

- \_\_\_\_\_. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. Nota Técnica nº 213/2022-CGPNI/DEIDT/SVS/MS. Brasília, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/vacinas/plano-nacional-de-operacionalizacao-da-vacina-contr-a-covid-19/notas-tecnicas/2022/nota-tecnica-213-2022-cgpni-deidt-svs-ms>. Acesso em: 5 jan. 2023.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine Reactions & Adverse Events [Internet]. Vol. 1, Vaccines & Immunizations. 2022. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/pfizer/reactogenicity.html>Fleming-dutra. Acesso em: 5 jan. 2023.
- \_\_\_\_\_. People with Certain Medical Conditions. (2021). Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>. Acesso em: 5 jan. 2023.
- Cerda AA, García LY. Hesitation and refusal factors in individuals' decision-making processes regarding a coronavirus disease 2019 vaccination. *Front Public Health*. 2021;9:626852.
- Chile. Ministerio de Salud. ESAVI asociados a vacunación SARS-CoV-2 en Chile. En población pediátrica y adolescents. Período 01 de mazo 2021 al 20 de noviembre de 2021. Santiago, Chile, 2022.
- De Paris K, Permar SR. Routine SARS-CoV-2 vaccination for all children. *Immunol Rev*. 2022;309(1):90-6.
- Du Y, Chen L, Shi Y. Safety, Immunogenicity, and Efficacy of COVID-19 Vaccines in Adolescents, Children, and Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Public Health*. 2022;10:829176.
- Fleming-Dutra KE, Wallace M, Moulia DL, et al. Interim Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of Moderna and Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccines in Children Aged 6 Months-5 Years – United States, June 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71(26):859-68.
- Galmiche S, Charmet T, Schaeffer L, et al. Exposures associated with SARS-CoV-2 infection in France: a nationwide online case-control study. *Lancet Reg Health Eur*. 2021;7:100148.
- Gray KJ, Bordt EA, Atyeo C, et al. Coronavirus disease 2019 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;225:303.

- Hadley SM, Prakash A, Baker AL, et al. Follow-up cardiac magnetic resonance in children with vaccine-associated myocarditis. *Eur J Pediatr.* 2022;1-5.
- Han B, Song Y, Li C, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy children and adolescents: a double-blind, randomised, controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis.* 2021;21:1645-53.
- Lau EHY, Tsang OTY, Hui DSC, et al. Neutralizing antibody titres in SARS-CoV-2 infections. *Nat Commun.* 2021;12:63.
- Lima EJE, Faria SM, Kfoury RA. Reflections on the use of COVID-19 vaccines in children and adolescents. *Epidemiol Serv Saude.* 2021;30(4):e2021957.
- Nygaard U, Holm M, Hartling UB, et al. Incidence and clinical phenotype of multisystem inflammatory syndrome in children after infection with the SARS-CoV-2 delta variant by vaccination status: a Danish nationwide prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2022;6(7):459-65.
- Ouldali N, Bagheri H, Salvo F, et al. Hyper inflammatory syndrome following COVID-19 mRNA vaccine in children: a national post-authorization pharmacovigilance study. *Lancet Reg Health Eur.* 2022;17:100393.
- Patel T, Kelleman M, West Z, et al. Comparison of multisystem inflammatory syndrome in children-related myocarditis, classic viral myocarditis, and COVID-19 vaccine-related myocarditis in children. *J Am Heart Assoc.* 2022;11:e024393.
- Pierce CA, Preston-Hurlburt P, Dai Y, et al. Immune responses to SARS-CoV-2 infection in hospitalized pediatric and adult patients. *Sci Transl Med.* 2020;12:eabd5487.
- Prabhu M, Murphy EA, Sukhu AC, et al. Antibody response to coronavirus disease 2019 (COVID-19) messenger RNA vaccination in pregnant women and transplacental passage into cord blood. *Obstet Gynecol.* 2021;138:278-80.
- Russell FM, Greenwood B. Who should be prioritised for COVID-19 vaccination? *Hum Vaccin Immunother.* 2021;17:1317-21.
- Singh V, Obregon-Perko V, Lapp SA, et al. Limited induction of SARS-CoV-2-specific T cell responses in children with multisystem inflammatory syndrome compared with COVID-19. *JCI Insight.* 2022;7:e155145.

- Tian F, Yang R, Chen Z. Safety and efficacy of COVID-19 vaccines in children and adolescents: A systematic review of randomized controlled trials. *J Med Virol.* 2022;94(10):4644-53.
- Tran Kiem C, Massonnaud CR, Levy-Bruhl D, et al. A modelling study investigating short and medium-term challenges for COVID-19 vaccination: From prioritisation to the relaxation of measures. *EClinicalMedicine.* 2021;38:101001.
- U.S. FDA. Food and Drug Administration. Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine Emergency Use Authorization. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/150386/download>. Acesso em: 29 out. 2022
- Wu CT, Chin SC, Chu PH. Acute fulminant myocarditis after ChAdOx1 nCoV-19 vaccine: a case report and literature review. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:856991.
- Zhang P, Wei M, Jing P, et al. COVID-19 in children: epidemic issues and candidate vaccines. *Chin Med J (Engl).* 2022;135(11):1314-24.
- Zhu F, Jin P, Zhu T, et al. Safety and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine with a homologous prime-boost regimen in healthy participants aged 6 years and above: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Clin Infect Dis.* 2021;75(1):e783-91.
- Zimmermann P, Pittet LF, Finn A, et al. Should children be vaccinated against COVID-19? *Arch Dis Child.* 2021;107:e1.



## Está na hora de abandonarmos o uso da vacina pólio oral no país? Seria o “adeus” ao Zé Gotinha?

Luiza Helena Falleiros Arlant

### O que é a doença poliomielite (pólio)? O que causa?

A pólio é uma doença muito grave que pode matar, também conhecida como “paralisia infantil”.

A cada 200 indivíduos infectados um ficará paralisado e, destes, 5% terão paralisia dos músculos respiratórios, comprometendo a respiração e levando à morte. Destes 200 infectados, geralmente crianças com menos de 5 anos, 191 podem não ter sintomas. Entre os sintomáticos, cerca de um em cada quatro tem sintomas leves, com um quadro catarral, dor de garganta, febre, mal-estar e náuseas.

Mesmo assim, assintomáticos ou com sintomas leves, são potenciais transmissores.

Existem três tipos de poliovírus (PV), sorotipo 1, sorotipo 2 e sorotipo 3. Não suscitam imunidade cruzada e todos podem causar a doença.

Não há cura para a pólio. Indivíduos com sintomas leves podem receber o que chamamos de tratamento sintomático. Mas qualquer paralisia causada pela pólio é permanente.

## Como prevenir a pólio?

A pólio é causada por um enterovírus chamado **poliovírus**. Foi uma das doenças mais temidas, por ser considerada um flagelo da humanidade, até a síntese da primeira vacina contra pólio, inativada (IPV), feita por Jonas Salk nos Estados Unidos e usada com segurança desde 1954 por via intramuscular (IM). Essa mesma vacina, em 1987, foi acrescida de quantidades maiores de antígenos, sendo na ocasião chamada de eIPV (*enhanced inactivated polio vaccine*). No Brasil a IPV é referida como VIP (vacina inativada da pólio).

No início da década de 1960, o pesquisador Albert Sabin sintetizou uma vacina para uso oral, de vírus atenuado, conhecida como OPV (*oral polio vaccine*). No Brasil a OPV é referida como VOP (vacina oral da pólio). A síntese de uma vacina por via oral facilitou muito a disseminação de sua utilização, o que favoreceu sobremaneira o processo de eliminação do vírus e redução substancial da doença.

Após a síntese e disponibilidade das duas vacinas, alguns países mais avançados optaram pela utilização da IPV, como vacina combinada ou como vacina *stand-alone* (usada sozinha). Alguns outros países passaram a utilizar a IPV exclusiva, enquanto outros, um esquema sequencial IPV, seguido de OPV.

Não obstante a existência de duas vacinas eficazes e acessíveis, em 1988 foram reportados no mundo ao redor de 350.000 casos de pólio. Com isso, a Organização Mundial da Saúde (OMS), por meio do seu programa *Global Polio Eradication Initiative* (GPEI), conseguiu que os países aumentassem substancialmente sua cobertura vacinal, levando à redução do número de casos da doença em mais de 99,9% até os anos mais recentes.

## Só existe um tipo de doença chamada pólio?

Na realidade o termo paralisia infantil refere-se à mesma doença, porém causada por variações dos vírus da pólio. O poliovírus selvagem (PVS) é conhecido amplamente há muitos anos, causador da pólio, uma doença milenar, e distribuído na natureza antes do aparecimento das vacinas.

Após o uso indiscriminado da vacina oral de vírus atenuado, descobriu-se que pode haver poliomielite provocada pelo mesmo vírus da vacina oral que sofre mutações em vários níveis, podendo reverter ao estado de neurovirulência.

Esses vírus mutantes podem causar pólio com as mesmas características clínicas, de evolução, gravidade e consequências semelhantes às da doença causada pelo PVS. São chamados “associados” à vacina OPV (*vaccine-associated paralytic poliomyelitis* – VAPP) ou “derivados” da vacina atenuada OPV (*vaccine-derived poliomyelitis* – VDPV) conforme sua divergência genética do vírus da vacina oral, revertendo ao estado de neurovirulência e causando doença poliomielite. É importante destacar que, independentemente de ser uma VAPP ou uma pólio causada pelo



VDPV, ou mesmo uma pólio causada por um vírus selvagem, a doença tem a mesma clínica, evolução e severidade.

Os três sorotipos de PV da vacina oral atenuada podem sofrer o processo de mutação. É necessário dizer que apenas o vírus da vacina oral atenuada sofre esse tipo de agravo, porque é o único liberado pelo intestino do indivíduo vacinado com vacina oral atenuada ou infectado pelo mesmo vírus.

- **VAPP** (paralisia por vírus **associado** à vacina): atualmente existe um risco de, aproximadamente, 1 caso a cada 15 milhões de primeiras doses de OPV nas Américas.
- **VDPV** (poliovírus **derivados** da vacina): sorotipos 1, 2, 3:
  - **cVDPV**: quando se mantêm circulantes na comunidade;
  - **aVDPV**: quando são isolados no meio ambiente, águas residuais e esgotos, sem fonte conhecida ou específica de contaminação;
  - **iVDPV**: quando são isolados de imunossuprimidos.

## Ainda existe pólio no mundo?

Infelizmente, sim. E parece que o processo de erradicação global tem estado cada vez mais distante. Ainda existem dois países no mundo considerados endêmicos: Paquistão e Afeganistão. Após o ano de 2021, quando foram registrados apenas seis casos de pólio nestes dois países, em 2022 foram confirmados 29 casos, de acordo com os dados mais recentes do dia 11 de outubro de 2022. Além disso, a situação piorou um pouco e causou uma comoção social muito grande com a notificação de um caso de pólio em Malawi e mais quatro no país vizinho, Moçambique, causados por vírus de pólio geneticamente associado à sequência dos vírus selvagens do sorotipo 1, detectados no Paquistão em 2020. Outra

preocupação foi a disseminação destes vírus, já que a África havia sido declarada como erradicada de todos os PVS desde 2020.

Mas o outro enorme problema que temos atualmente é a existência dos VDPV como agentes causadores de pólio, o que é detectado por meio dos casos de paralisia flácida aguda (PFA). Para se ter uma ideia, no ano de 2020, com apenas 140 casos de pólio provocados pelo PVS sorotipo 1, foram notificados mais de 1.000 casos provocados pelo cVDPV2 (causado pelo PV sorotipo 2 derivado da vacina oral), mesmo já estando essa vacina oral atenuada suspensa pela OMS desde 2016, e 16 casos de cVDPV sorotipo 1, ou seja, um número expressivamente maior que os casos provocados por PVS.

Desde alguns anos, o número de cVDPV2 tem sido muito maior que os provocados pelo PVS, daí a recomendação da OMS para que os países se programem para deixar de usar a vacina oral atenuada e passem a utilizar a vacina inativada IM (IPV), exclusiva nos seus esquemas de imunização contra pólio.

## Como a baixa cobertura vacinal pode interferir no aparecimento de pólio causada pelos VDPV?

Após a suspensão da vacina trivalente OPV (tOPV) e substituição pela vacina bivalente (bOPV) em 2016, os casos de pólio causados pelo VDPV aumentaram expressivamente, assim como seu isolamento no mundo.

Os cVDPV são raros e ocorrem se as cepas do vírus atenuado da OPV circulam em populações não imunizadas ou subimunizadas por um longo tempo. Esta circulação é mais frequente quando o saneamento básico é inadequado.

Estas cepas podem passar de indivíduo a indivíduo e, com o tempo (12 a 18 meses), geneticamente reverterem à neurovirulência.

Como os cVDPV 2 atualmente são os prevalentes e circulam pelas águas residuais contaminando a população, o risco de indivíduos suscetíveis adquirirem a doença pólio é cada vez maior. Haja vista o caso de pólio por cVDPV2 em um adulto nunca vacinado, notificado em 22 de julho de 2022 no condado de Rockland, New York, Estados Unidos, e também o isolamento de vírus VDPV2 nas águas residuais de Londres em 22 de junho de 2022, causando uma chamada da população para vacinação de crianças de 1 a 9 anos de idade. Todas essas chamadas foram para completar ou reforçar o esquema com a vacina inativada IPV, mesmo no Reino Unido, o qual não notificou caso clínico de pólio, apenas o encontro dos VDPV em águas residuais.

Além dos cVDPV2, também circulam os cVDPV1 e os cVDPV3, conforme comentado. Notificados e de conhecimento público, os cVDPV1 causaram mais de 22 casos de pólio em Madagascar, Moçambique, República Democrática do Congo e Malawi em 2022. Israel notificou um caso de pólio por cVDPV3 recentemente, em 2022, em uma criança não vacinada, e isolamento dos VDPV3 em seis contatos assintomáticos. Israel e a região da Palestina, embora usem IPV no seu esquema primário, continuam empregando a vacina oral bivalente em um ou mais reforços.

É importante salientar que os VDPV podem ser isolados na ausência de casos clínicos.

Sabe-se pelos dados atuais que atualmente, nas Américas, o risco de casos por VDPV é muito maior que o de casos provocados por vírus selvagens.

O binômio baixa cobertura e uso da vacina oral espalhando vírus atenuado na comunidade é fatal para o aparecimento de casos de doença pólio nos indivíduos suscetíveis, já que esses vírus, independentemente do sorotipo, ficam circulando na comunidade, esgotos e águas residuais, fazendo mutações em vários graus à medida que os anos vão passando.

## Existe avaliação do risco no Brasil para aparecimento dos vírus da pólio?

Sim, existe. Conforme a última avaliação do risco pela Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), o Brasil é o segundo país em altíssimo risco para aparecimento da doença nas Américas. Fica em segundo lugar, depois apenas do Haiti. Nem os países como República Dominicana e Peru, também considerados de altíssimo risco, têm um escore tão alto como o Brasil. Nessa avaliação de risco são considerados índices como cobertura vacinal, vigilância epidemiológica de PFA, vigilância ambiental e outros dados de qualidade de vida, assim como as condições do país para contenção de um eventual surto da doença.

A cobertura de vacinas contra pólio com o esquema primário com a vacina IPV no primeiro ano de vida mal alcança 70% no Brasil como um todo. Essa baixa cobertura é um fato observado há cerca de 3 ou 4 anos, antes dos agravos da pandemia de COVID-19. Além disso, a cobertura vacinal é bastante heterogênea, sendo que, em 2021, estados como o Amapá mostraram

coberturas inferiores a 45%. Isso significa que no Brasil atualmente quase um milhão de crianças não completaram seu esquema de vacinação.

Outro índice muito relevante é a Vigilância Epidemiológica de PFA (VE PFA), composta não somente da notificação dos casos de PFA, mas também das amostras de fezes que devem seguir vários parâmetros recomendados, como coleta e envio de material fecal em tempo adequado e outros. Nenhum deles, já há algum tempo, alcança os índices mínimos recomendados pela OMS.

Também com respeito à Vigilância Ambiental, ela não é rotineiramente feita no país. Sabe-se que é um processo caro e muitas vezes inatingível por um país carente, mas, caso não se procurem os vírus nos esgotos e águas residuais, além da baixa VE PFA, fica impossível saber se há cVDPV circulando. Isso vale especialmente para o cVDPV2, PV que hoje predomina no mundo.

## Quais vacinas existem hoje contra o poliovírus?

1. IPV (IM): trivalente, combinada ou *stand-alone*. Essa vacina é a mesma usada desde 1987, com mais antígenos (eIPV), e conhecida como a clássica IPV por via IM.
2. IPV (ID): alternativa (fIPV), por via intradérmica, com doses fracionadas. Segundo a OPAS/OMS, foi indicada na falta da vacina IPV IM, por ocasião do *switch* em 1916. É usada pelo Equador e por Cuba. O Brasil já havia se programado muitos anos antes e não sofreu nenhum tipo de restrição ou falta de vacinas em decorrência do *switch*, mesmo tendo nessa ocasião aumentado sua cobertura na vacinação primária com três doses de IPV.

3. OPV Bivalente 1-3 (bOPV 1-3): usada a partir da suspensão da trivalente tOPV. Não protege contra wPV2 e cVDPV2. A vacina bOPV foi instituída em substituição à vacina tOPV. Essa vacina tOPV foi sintetizada por Albert Sabin nos anos 1960 e adotada desde então em vários países do mundo, pela facilidade de sua aplicação, boa eficácia na prevenção da pólio, boa imunidade intestinal e baixo custo. Entretanto essa vacina tOPV foi suspensa em 2016 (processo *switch*) em decorrência de alguns fatores como: interferência do sorotipo 2 na resposta aos sorotipos 1 e 3, os casos de VAPP que, em sua maioria, eram causados pelo sorotipo 2 e a erradicação do PV selvagem sorotipo 2 do mundo.
4. OPV Monovalente 2: para contenção de surtos (mOPV2). Protege contra PV2 e cVDPV2; entretanto, propaga vírus no meio ambiente, os mesmos que estão sujeitos a mutações. Embora com menor frequência, essa vacina ainda é liberada para contenção de surtos, na eventual falta da nOPV2.
5. nOPV2: monovalente, aprovada para uso emergencial a fim de conter surtos de cVPDV2. Mais estável que OPV2, embora o risco de reversão não seja zero. Está sendo usada desde o ano passado nos países com surtos de cVPDV2 (EUL, *Emergence Use Listing* – uso emergencial).
6. nOPV1 e nOPV3: novas vacinas que estão em processo de desenvolvimento para contenção de surtos.

Existem vários estudos com diferentes esquemas de vacinação contra pólio usando plataformas diferentes, como a Sabin IPV ou a mesma Salk IPV, em dosagens e esquemas diferentes, mas

até o momento a IPV clássica IM é a que temos e que está sendo usada na imensa maioria dos países, inclusive nas Américas.

## Como é o esquema vacinal contra pólio atualmente nas Américas?

Com os dados de que se dispunha em outubro de 2022, resumidamente pode-se dizer que Estados Unidos (desde 2000), Canadá (desde 1995), Costa Rica (desde 2010), México (desde 2019), Chile (desde 2019), Panamá (a partir de 2022) usam IPV em forma combinada e exclusiva, isto é, não complementam com OPV. Uruguai (desde 2012) e Argentina (desde 2020) usam IPV *stand-alone*, também exclusiva. Colômbia usa quatro doses de IPV (a partir de 2022) e complementa com uma dose de bOPV aos 5-6 anos de idade e Brasil e, como já se sabe, usa três doses de IPV, complementando com dois reforços ou mais de bOPV.

## Comentários finais

O tema pode parecer controverso, mas na realidade não é. Não existe controvérsia porque, embora a vacina OPV tenha sido o carro-chefe da erradicação da pólio e proteção dos indivíduos vacinados no mundo todo, pela facilidade de aplicação em larga escala e baixo custo, tem um grave efeito adverso que não pode ser relegado a segundo plano.

Suscita imunidade nos indivíduos vacinados, protegendo-os contra a doença, mas espalha vírus atenuado na comunidade, com potencial mutação e reversão à neurovirulência, recomeçando todo o processo de disseminação e acometimento das pessoas, causando pólio nos indivíduos suscetíveis, sendo a maioria não anteriormente vacinada.

Menção deve ser feita à imunidade intestinal, tão explorada no início do processo de vacinação em massa como benefício dessa vacina, embora seja muito relativa, porque sofre a interferência de fatores como outros enterovírus no mesmo ambiente intestinal e parasitoses. Entende-se por que, na Índia, quando as vacinas tOPV eram aplicadas, inúmeros casos de pólio ocorriam em crianças vacinadas com várias doses dessa vacina.

Além disso, a imunogenicidade declina com bastante rapidez, sendo que praticamente os adultos, mesmo jovens, já perderam seus anticorpos.

Portanto, as vacinas orais atenuadas, com os dados de que se dispõe atualmente – a) vacina nOPV2; b) clássica bOPV1-3 –, são vacinas para contenção de surtos, pela facilidade de aplicação (via oral) e pela disseminação rápida do vírus, em que pese a imunidade intestinal suscitada pela vacina oral nos vacinados. A nOPV2 só é fornecida pela OMS na ocorrência de surtos de cVDPV2, e a bivalente já vem sendo aplicada na rotina, portanto deve haver em estoque.

Mas, na realidade, enquanto se espera por uma nOPV1 e uma nOPV3, essa vacina bivalente já existente e conhecida de todos, ainda usada no Brasil, deveria ser reservada apenas para contenção de surtos e não para a aplicação na rotina.

A vacina inativada, clássica, IPV por via IM, destina-se à vacinação de rotina, com bastante sucesso na proteção dos vacinados, como mostra a experiência mundial.

O Plano Estratégico da OMS 2022-2026 para contenção do PV propõe e espera que, até o final de 2023, os vírus selvagens já estejam devidamente controlados, sendo os três anos subsequentes para certificar o processo de erradicação, contemplando o mundo com um Certificado de Erradicação



do Poliovírus Selvagem sorotipo 1, o último que falta para ser erradicado.

Nesse período, recomenda-se aos países que ainda usam a bOPV em seus calendários que suspendam a utilização da vacina oral de vírus atenuado, passando para esquemas com IPV exclusiva, em forma combinada ou *stand-alone*, conforme os recursos e a decisão do país. É importante e inquestionável a eliminação do vírus atenuado de circulação.

Espera-se, portanto, que até o final de 2030 as vacinas orais clássicas usadas atualmente, como a bOPV1-3, sejam descontinuadas em todos os locais do mundo que ainda a utilizam, dando início ao processo de erradicação total de vírus causadores da doença poliomielite, sejam eles selvagens ou derivados da vacina oral com vírus atenuados.

Respondendo à pergunta inicial no início destas breves considerações: sim, existe um risco real de reintrodução da pólio no Brasil. Dadas as condições de baixa cobertura vacinal, a baixa qualidade e o desempenho da Vigilância Epidemiológica de PFA, a inexistência da Vigilância Ambiental, os processos contínuos de imigração, a continuidade do uso da OPV, o saneamento inadequado, a intensa atividade dos grupos antivacinas, pode-se dizer que estamos diante de uma tragédia anunciada!

## Bibliografia

- Alfaro-Murillo JA, Avila-Aguero ML, Falleiros-Arlant LH, et al. The Case for Replacing OPV With IPV in the Americas. *Lancet*. 2020;395:1163-6.
- Chen H, Gao Z, Bai S, et al. Safety and Immunogenicity of sabin-strain based inactivated poliovirus vaccine replacing salk-strain based inactivated poliovirus vaccine: An innovative application of different strain-IPVs replacement. *Vaccine*. 2021;39(17):2467-74.

Está na hora de abandonarmos o uso da vacina pólio oral no país?  
Seria o “adeus” ao Zé Gotinha?

- Cramer JP, Jimeno J, Han HH, et al. Safety and immunogenicity of experimental stand-alone trivalent, inactivated Sabin-strain polio vaccine formulations in healthy infants: A randomized, observer-blind, controlled phase 1/2 trial. *Vaccine*. 2020;38(33):5313-23.
- DATASUS. SIPNI - Sistema de Informações do Programa Nacional de Imunizações. Disponível em: <http://sipni.datasus.gov.br/>. Acesso em: 6 jan. 2022. Dados preliminares.
- Global Polio Eradication Initiative. Disponível em: <http://www.polioeradication.org>. Acesso em: 5 jan. 2023.
- \_\_\_\_\_. GPEI statement on Mozambique WPV1 detection. Disponível em: <https://polioeradication.org/news-post/gpei-statement-on-mozambique-wpv1-detection/>. Acesso em: 5 jan. 2023.
- \_\_\_\_\_. GPEI Strategy 2022-2026. Disponível em: <https://polioeradication.org/gpei-strategy-2022-2026/>. Acesso em: 6 jan. 2022.
- \_\_\_\_\_. The Virus. Disponível em: <https://polioeradication.org/polio-today/polio-prevention/the-virus/>. Acesso em: 5 jan. 2023.
- Konopka-Anstadt JL, Campagnoli R, Vincent A, et al. Development of a new oral poliovirus vaccine for the eradication end game using codon deoptimization. *NPJ Vaccines*. 2020;5:26.
- New York State. New York State Department of Health and Rockland County Department of Health Alert the Public to A Case of Polio In the County. Disponível em: [https://health.ny.gov/press/releases/2022/2022-07-21\\_polio\\_rockland\\_county.htm](https://health.ny.gov/press/releases/2022/2022-07-21_polio_rockland_county.htm). Acesso em: 5 jan. 2023.
- Pérez MC, Olivera I, Diabarboure H, et al. Seroprevalence of anti-polio antibodies in a population 7 months to 39 years of age in Uruguay: Implications for future polio vaccination strategies. *Vaccine*. 2009;27:2689-94.
- Sáez-Llorens X, Bandyopadhyay AS, Gast C, et al. Safety and immunogenicity of two novel type 2 oral poliovirus vaccine candidates compared with a monovalent type 2 oral poliovirus vaccine in children and infants: two clinical trials. *Lancet*. 2021;397(10268):27-38.
- State of Israel. Ministry of Health. Vaccines for Babies and Children. Disponível em: [https://www.health.gov.il/English/Topics/Pregnancy/Vaccination\\_of\\_infants/Pages/default.aspx](https://www.health.gov.il/English/Topics/Pregnancy/Vaccination_of_infants/Pages/default.aspx). Acesso em: 5 jan. 2023.

World Health Organization – Europe. Disponível em: <https://www.who.int/europe> Acesso em: 5 jan. 2023.

\_\_\_\_\_. Effective communication of immunization data. 2019. [https://www.who.int/october/1\\_18th\\_Meeting\\_-\\_SAGE\\_WG\\_on\\_Polio\\_Note\\_for\\_Record](https://www.who.int/october/1_18th_Meeting_-_SAGE_WG_on_Polio_Note_for_Record)

\_\_\_\_\_. Vaccine-derived poliovirus type 2 (VDPV2) detected in environmental samples in London, UK. Disponível em: [https://www.who.int/news/item/22-06-2022-vaccine-derived-poliovirus-type-2-\(vdpv2\)-detected-in-environmental-samples-in-london--uk](https://www.who.int/news/item/22-06-2022-vaccine-derived-poliovirus-type-2-(vdpv2)-detected-in-environmental-samples-in-london--uk). Acesso em: 5 jan. 2023.

\_\_\_\_\_. Wild poliovirus type 1 (WPV1) – Malawi. Disponível em: [https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/wild-poliovirus-type-1-\(WPV1\)-malawi](https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/wild-poliovirus-type-1-(WPV1)-malawi). Acesso em: 5 jan. 2023.

## Vacina dengue: qual o melhor intervalo para vacinar após a doença?

José Geraldo Leite Ribeiro

A dengue se constitui em um dos grandes problemas de saúde coletiva no Brasil. Além da circulação alternada dos quatro sorotipos em nosso meio, que aumenta a gravidade potencial dos casos, em muitos serviços brasileiros o protocolo de tratamento do Ministério da Saúde é frequentemente aplicado de maneira inadequada, levando a óbitos evitáveis.

Até a data de redação deste texto havia uma vacina licenciada no Brasil (laboratório Sanofi), outra que já encerrou sua fase três e com solicitação de licenciamento pela Anvisa (laboratório Takeda) e mais outra em estado avançado da fase três (laboratório Butantan). As três vacinas, embora produzidas com tecnologias distintas, são quadrivalentes e atenuadas e, como é clássico nas vacinas atenuadas,

poderiam sofrer interferência de anticorpos presentes na circulação, sejam naturais ou artificiais.

Após uma infecção por determinado sorotipo do vírus da dengue, nosso organismo produz imunidade duradoura àquele sorotipo. No entanto, são também produzidos anticorpos heterotípicos, ou seja, com potencial de inibição de infecção pelos demais sorotipos causadores da dengue. Ao contrário da imunidade ao sorotipo causador da atual infecção, essa proteção heterotípica é temporária. Daí a pergunta desafiadora: qual o melhor intervalo para vacinar após a doença? Na ausência de estudos robustos e específicos sobre o tema, somos conduzidos a raciocínio biológico, levando a opinião de especialista que como sabido não tem elevado grau de evidência científica. No entanto, na prática, é necessária a reflexão sobre o tema.

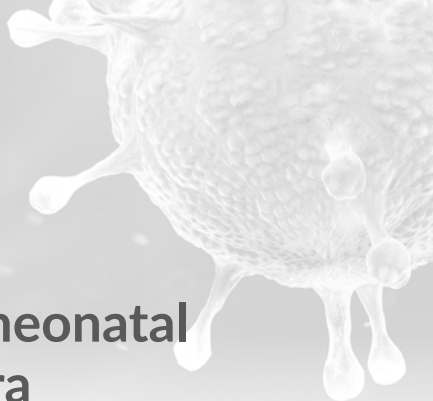
A proteção herotípica é sabidamente robusta nos três primeiros meses pós-infecção, mas pode também se estender por 6 meses, dando origem a uma potencial interferência na resposta imune às vacinas atenuadas. Bruno Guy e colaboradores se debruçaram sobre o tema e publicaram importante revisão sobre o assunto. Concluem que, nos 6 meses após uma infecção, a interferência na vacina licenciada até o momento (Sanofi) poderia ocorrer.

Diante do exposto, conclui-se que, salvo em situações especiais, a vacinação deva ser feita idealmente após 6 meses de uma infecção pelo vírus dengue com as vacinas atenuadas. Ressaltem-se uma vez mais a inexistência de publicações específicas sobre o tema e o baixo nível de evidência científica dessa conclusão.

## Bibliografia

- Abrão EP, Espósito DLA, Lauretti F, et al. Dengue vaccines: what we know, what has been done, but what does the future hold? *Rev Saúde Pública*. 2015;49:60.
- Figueiró AC, Hartz ZMF, Brito CAA, et al. Óbito por dengue como evento sentinela para avaliação da qualidade da assistência: estudo de caso em dois municípios da Região Nordeste, Brasil, 2008. *Cad Saúde Pública*. 2011;27(12).
- Guy B, Ooi EE, Ramos-Castañeda J, et al. When Can One Vaccinate with a Live Vaccine after Wild-Type Dengue Infection? *Vaccines*. 2020;8(2):174.





## Vacina BCG neonatal e triagem para imunodeficiências: como conciliar?

Antônio Condino Neto

A vacina BCG protege contra formas graves de tuberculose, a saber, neurotuberculose e tuberculose miliar. A Organização Mundial da Saúde (OMS) e o Ministério da Saúde do Brasil preconizam a aplicação da BCG ao nascimento ou nos primeiros 30 dias de vida. Pacientes com erros inatos da imunidade graves (EII, também conhecida como imunodeficiências primárias graves), que comprometem a resposta imune celular ou fagocítica, estão sujeitos a complicações potencialmente graves com a BCG em até 30% dos casos. Exemplos clássicos são a imunodeficiência grave combinada (SCID), a doença granulomatosa crônica (DGC) e a susceptibilidade mendeliana a infecções por



micobactérias (MSMD), também conhecida como o conjunto de doenças do eixo interferon-gama e interleucina 12, além de algumas síndromes associadas a imunodeficiências.

A triagem neonatal para erros inatos da imunidade passou a ser desenvolvida nos últimos 12 anos, focada na detecção de SCID e outras imunodeficiências celulares graves, além de agamaglobulinemia congênita, por meio da quantificação de TRECs (*T-cell receptor excision circles*) e KRECs (*k-deleting recombination excision circles*). Nos Estados Unidos já se tornou universal desde 2018 e, mais recentemente, em vários países europeus, além de vir se expandindo rapidamente na Ásia. Na América Latina o Brasil lidera a ampliação da triagem neonatal, cuja lei federal foi aprovada em maio de 2021. A triagem de EII já ocorre em Minas Gerais, no Distrito Federal e na cidade de São Paulo. Na cidade de São Paulo já foram triadas cerca de 200 mil crianças desde fevereiro de 2021, sendo detectados sete casos de SCID, um de leucemia congênita e um de agamaglobulinemia, o que resulta em incidência duas vezes maior quando comparada à dos Estados Unidos e da Europa.

Como a BCG causa eventos adversos potencialmente graves numa parcela de pacientes com EII, houve muita controvérsia com relação a quando aplicar a vacina: antes ou depois do teste do pezinho ampliado – que também é colhido no período neonatal. As sociedades científicas de imunologia clínica sempre preconizaram primeiro fazer a triagem neonatal e depois aplicar a BCG. Contudo, o Brasil foi o primeiro país que aplica BCG em larga escala a implantar a triagem neonatal para EII. Considerando as controvérsias que uma mudança no calendário da aplicação da vacina BCG poderia gerar, a falta de conhecimento sobre imunodeficiências primárias e o

contexto das *fakenews* sobre vacinas nos últimos anos, os imunologistas assumiram empiricamente a conduta de aplicar a BCG e realizar o teste do pezinho ao nascimento e dentro dos 30 primeiros dias de vida. Leva-se em conta o racional de que, caso fosse detectado SCID, seria mais fácil já iniciar tratamento para complicações da vacina BCG nos primeiros dias de vida, do que detectar tais doenças a partir do sexto mês, com complicações irreversíveis.

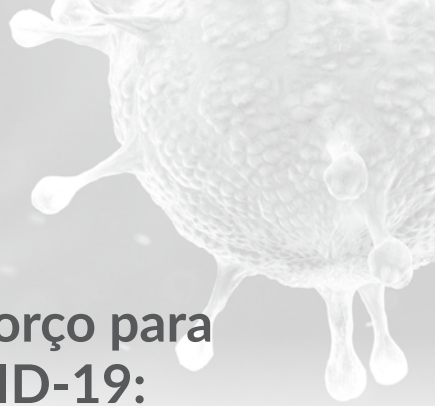
Os resultados preliminares do programa adotado na cidade de São Paulo são um sucesso; até o momento, as crianças já foram transplantadas e passam bem. Esperamos compilar todos os resultados até o início de 2023 e divulgar os resultados oficialmente para toda comunidade científica mundial como um exemplo a ser adotado para países em desenvolvimento.

## Bibliografia

- Barreiros LA, Sousa JL, Geier C, et al. SCID and Other Inborn Errors of Immunity with Low TRECs – the Brazilian Experience. *J Clin Immunol*. 2022;42(6):1171-92.
- Fekrvand S, Yazdani R, Olbrich P, et al. Primary immunodeficiency diseases and Bacillus Calmette-Guérin (BCG) – vaccine-derived complications: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Apr;8(4):1371-86.
- Khalili N, Mohammadzadeh I, Khalili N, et al. BCGitis as the primary manifestation of chronic granulomatous disease. *IDCases*. 2020;23:e01038.
- Lyra PT, Souza E, Moura ACA, et al. Inborn errors of immunity in patients with adverse events following BCG vaccination in Brazil. *J Clin Immunol*. 2022 Jul 30.
- Marciano BE, Huang CY, Joshi G, et al. BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency: complications, risks, and vaccination policies. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(4):1134-41.

Nunes-Santos CJ, Rosenzweig SD. Bacille Calmette-Guerin Complications in Newly Described Primary Immunodeficiency Diseases: 2010-2017. *Front Immunol.* 2018;9:1423.

Peñañiel Vicuña AK, Yamazaki Nakashimada M, León Lara X, et al. Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Disease: Retrospective Clinical and Genetic Study in Mexico. *J Clin Immunol.* 2022:1-13.



## Doses de reforço para vacinas COVID-19: até quando?

Mônica Levi

No início da disponibilização das vacinas COVID-19, em 2021, uma das principais lacunas de conhecimento era a duração da proteção por elas conferida, assim como pela infecção natural. Muitos estudos foram sendo conduzidos em pessoas vacinadas contra COVID-19 com o objetivo de avaliar a necessidade de se introduzir dose(s) de reforço(s) aos esquemas primários. Os achados foram unânimes em demonstrar decréscimo da imunidade em tempo relativamente curto, poucos meses após vacinação ou infecção natural.

Paralelamente a isso, foram emergindo as variantes de preocupação (*variants of concern* [VOC]), com capacidade de evadir aos anticorpos induzidos pela vacinação, alterando o desempenho observado nos estudos de fase III com as diferentes vacinas e

reduzindo a efetividade da vacinação. A proteção para infecção tanto assintomática quanto sintomática foi extremamente reduzida, permitindo a circulação do SARS-CoV-2 mesmo entre vacinados e entre pessoas que já tinham desenvolvido a doença. Felizmente, manteve-se preservada a proteção contra formas graves e óbitos, até durante os picos provocados pela emergência de novas variantes.

Em resumo, ficou evidente que as vacinas licenciadas e em uso no país não são esterilizantes e não impedem que a infecção ocorra em indivíduos vacinados, mas assumem papel fundamental na prevenção dos desfechos graves e da letalidade pela COVID-19.

## Precisamos de reforços?

Pelo exposto, ficou evidente a necessidade de se incluir reforços aos esquemas primários com quaisquer vacinas, sendo estabelecidos pelo Ministério da Saúde com base nos seguintes pontos:

1. Risco de adoecimento de vacinados;
2. Desempenho das vacinas em prevenir infecção sintomática em diferentes cenários epidemiológicos;
3. Disponibilidade e quantitativo de vacinas;
4. Necessidade de priorizar grupos de maior risco para formas graves da doença;
5. Análise do melhor momento: quanto tempo após a última dose do esquema primário?;
6. Viabilidade, sustentabilidade e equidade da vacinação global.

## Qual a efetividade da dose de reforço?

Outra questão que gerou discussão e avaliação, à época, foi a efetividade da dose de reforço.

A avaliação da resposta imune, após aplicação de reforço entre 4 e 6 meses da última dose, mostrou incremento significativo na resposta imune celular e humoral medida por parâmetros laboratoriais, assim como foi comprovada a proteção clínica.

Alguns países, como Israel e Estados Unidos da América (EUA), observaram importante aumento no número de casos, hospitalizações e óbitos com a disseminação da variante Delta. Passaram então a recomendar dose de reforço às suas populações, sendo comprovada a efetividade na vida real, por meio da comparação entre desfechos graves em vacinados com dose de reforço e não vacinados. A inclusão da dose de reforço ao esquema primário foi fundamental para melhorar a proteção, principalmente nos indivíduos mais vulneráveis, reduzindo hospitalizações, óbitos e freando o avanço das VOC circulantes.

Estudo brasileiro de fase IV comparou dose de reforço heteróloga (vacina de plataforma diferente da utilizada no esquema primário) com homóloga em adultos que haviam sido vacinados 6 meses antes com duas doses de CoV. Os participantes receberam aleatoriamente vacinas de vetor viral (Janssen ou Ox/AZ), vacina mRNA (Pfizer/BioNTech) ou a própria CoV.

As concentrações de anticorpos anti-Spike estavam baixas 6 meses após a imunização com duas doses de CoronaVac, e anticorpos neutralizantes foram detectáveis em apenas 20,4% dos adultos com idade entre 18 e 60 anos e em 8,9% daqueles com 61 anos ou mais.

Após aplicação da dose de reforço, todos os vacinados apresentaram aumento substancial nas concentrações de anticorpos IgG, com elevação geométrica de 77 vezes para os que receberam a vacina Janssen, 152 para vacinados com a vacina mRNA Pfizer/BioNTech, 90 para Ox/AZ e 12 para CoV. Portanto, ficou

claro que os esquemas heterólogos desencadearam resposta imune mais robusta do que o reforço homólogo, tendo o Programa Nacional de Imunizações (PNI) adotado, por esse motivo, a vacinação heteróloga com as vacinas de vetor viral ou mRNA para a dose de reforço.

Outros países, como China e Tailândia, obtiveram resultados semelhantes, com a vacinação heteróloga induzindo maior resposta imunológica e com títulos de anticorpos mais elevados do que os observados em vacinados com vacinas inativadas e que receberam reforço homólogo.

## Como o Brasil introduziu reforços na campanha de vacinação contra a COVID-19?

O Brasil introduziu uma dose de reforço em setembro de 2021 priorizando os grupos que foram vacinados primeiro: profissionais da saúde e idosos. Em dezembro, esse reforço foi estendido progressivamente para toda população adulta a partir de 18 anos. O PNI optou por adiantar o reforço para 4 meses da última dose aplicada, visto o grande aumento de casos no país com a emergência da variante Ômicron – VOC que provocou enorme impacto em todos os países aonde chegou por sua capacidade ainda maior de evasão aos anticorpos vacinais ou naturais.

A circulação da variante Ômicron no Brasil provocou um novo e grande aumento do número de casos, somado à evidente queda da proteção vacinal ou natural em curto período, e fez com que naquele cenário pandêmico o PNI ajustasse o esquema primário para imunodeprimidos com uma dose adicional, além de incorporar o segundo reforço a partir de 4 meses do primeiro,

inicialmente para grupos prioritários, sendo em seguida estendido escalonadamente para toda população a partir de 40 anos.

Israel foi o primeiro país do mundo a adotar o segundo reforço, pois, apesar de o primeiro ter reduzido drasticamente o impacto da COVID-19 no país durante a circulação da variante Delta, a proteção caiu substancialmente após alguns meses, coincidindo com a disseminação da variante Ômicron e aumentando novamente o número de casos sintomáticos, mesmo naqueles que haviam recebido esquema primário e um reforço. O governo israelense iniciou, então, a campanha para o segundo reforço, começando com os mais vulneráveis e posteriormente estendendo-a para toda população.

Essa estratégia foi efetiva, reduzindo substancialmente o risco de hospitalização e morte de idosos, mesmo no pico de circulação da Ômicron no país. Porém, para os profissionais da saúde que haviam recebido o segundo reforço, o acréscimo de proteção contra infecção foi muito limitado e de curta duração. Houve aumento da proteção contra doença grave, mas muito menos marcante comparativamente aos idosos. Vários países adotaram esse mesmo esquema, corroborando a importância do segundo reforço para idosos. Porém, faltaram clareza e consenso sobre a efetividade de dois reforços para a população em geral.

A Organização Mundial da Saúde (OMS), com suporte do Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE), continua revisando as evidências sobre a inclusão de reforços adicionais e época em que devem ser recomendados. Para o primeiro reforço, enfatizam a recomendação com objetivo de reduzir o impacto da doença prevenindo hospitalizações, doença grave e morte, além de proteger os sistemas de saúde. De modo geral, preconizam que a dose de reforço seja aplicada entre 4 e 6 meses



após término da série primária, principalmente no contexto da Ômicron. Porém, admitem que cada país faça suas recomendações de acordo com a situação local.

Em relação ao segundo reforço, a OMS revisou resultados de sete estudos (seis de Israel e um do Canadá) que avaliaram a efetividade da 4ª dose durante a circulação predominante da variante Ômicron comparada à obtida nas pessoas que haviam recebido apenas esquema primário e um único reforço. Dois estudos em Israel analisaram infecção e doença sintomática em profissionais da saúde que haviam recebido a 4ª dose de vacina mRNA, comparados com aqueles que receberam três doses. Observou-se aumento significativo dos anticorpos IgG para *receptor binding domain* (RBD) do SARS-CoV-2 e de anticorpos neutralizantes, além de redução das taxas de infecção naqueles que receberam a quarta dose. Os outros cinco estudos foram realizados em pessoas com mais de 60 anos de idade. Apesar de terem diferentes desenhos e metodologia, todos mostraram efetividade da 4ª dose em reduzir formas graves, hospitalização e morte por COVID-19 nas populações avaliadas. O estudo canadense foi o único que avaliou efetividade da 4ª dose comparando os desfechos graves em pessoas vacinadas com uma, duas, três doses e também em não vacinados. Verificou-se que, a cada dose adicional, houve aumento da proteção para doença grave. Eficácia vacinal (EV) medida mais de 84 dias após 3ª dose foi de 82% (IC 95%: 75-88%) e de 92% (IC 95%: 87-95%) após a 4ª dose.

Avaliando-se esses estudos, houve evidente benefício no curto prazo da dose adicional de vacina mRNA em profissionais da saúde, idosos e em imunocomprometidos. Dados preliminares da avaliação da 4ª dose sugerem que, para pessoas jovens, o

benefício é mínimo e ainda não há dados consistentes da duração da proteção dessa dose adicional. Ou seja, os dados são limitados para definição de políticas públicas para pessoas mais jovens não pertencentes a grupos de alto risco. Entretanto, a OMS se posiciona favorável à dose de reforço adicional (4ª dose para idosos e 5ª dose para pessoas imunocomprometidas) para grupos de alto risco para doença grave e morte, havendo evidências suficientes de benefício para esses.

## Manter reforços periódicos para quem?

O avanço da vacinação no Brasil reduziu de maneira importante o impacto da COVID-19, permitindo a dispensa de medidas não farmacológicas e possibilitando a retomada progressiva das atividades habituais. Acreditou-se que havia chegado o momento em que o SARS-CoV-2 tinha se tornado endêmico, circulando de forma menos grave e fazendo parte das viroses respiratórias já existentes no Brasil. Com isso, foi questionado o benefício de reforços adicionais para população jovem e saudável, considerando o momento pandêmico mais favorável. Está claro que alguns grupos necessitam de um olhar diferenciado na estratégia de vacinação, particularmente pessoas imunodeprimidas e os idosos – que, à semelhança ao que estão sujeitos com outras vacinas, apresentam menor resposta imune às vacinas COVID-19, além de sofrerem queda mais rápida da proteção. Possivelmente, a revacinação regular será justificada somente para esses grupos, mas permanece ainda aberta a discussão.

Partindo do princípio de que as mutações do vírus continuarão acontecendo e surgirão novas variantes, e estando claro que as atuais vacinas em uso no Brasil têm perdido efetividade para

novas variantes que emergem, veio à tona a discussão de qual seria a periodicidade ideal para as doses de reforço para aqueles que terão indicação.

## Novas vacinas?

Com a chegada da Ômicron e, posteriormente, suas sublinhagens com grande poder de escape imune, foi necessário um olhar estratégico para alinhar a composição das vacinas COVID-19 de acordo com as VOC em circulação. Vacinas bivalentes, de segunda geração, da plataforma mRNA, já foram licenciadas em alguns países e estão sendo utilizadas apenas como dose de reforço, induzindo quantidade significativamente maior de anticorpos neutralizantes para as sublinhagens da Ômicron. Duas vacinas mRNA bivalentes dos laboratórios Pfizer/BioNTech e Moderna entraram com pedido de uso emergencial no Brasil e até outubro de 2022 encontravam-se em avaliação pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

Espera-se que novas vacinas tenham a capacidade de incrementar a eficácia e a duração da proteção, auxiliando os programas de saúde pública que teriam enorme sobrecarga para manutenção de reforços a cada 4 a 6 meses. Cientistas estão em busca de uma vacina pancoronavírus, que possa proteger de maneira ampla contra toda a família coronavírus e evitar futuras variantes. Porém, décadas de tentativas fracassadas no desenvolvimento de vacinas universais para influenza e para o vírus HIV – dois outros inimigos virais altamente mutáveis – apontam para desafios futuros.

Diversas outras vacinas seguem em pesquisa, e os parâmetros imunológicos deverão direcionar os cientistas quanto às melhores

plataformas para o desenvolvimento de vacinas mais eficazes e com efeito protetor de maior duração. À medida que se intensificam os debates sobre reforços adicionais, muitos pesquisadores de saúde pública pensam no modelo de vacinação anual contra a gripe como guia para lidar com a ameaça duradoura da COVID-19, especialmente para os pertencentes aos grupos mais vulneráveis. A definição da melhor estratégia vacinal dependerá do futuro das novas vacinas.

## Bibliografia

- Bar-On YM, Goldberg Y, Mande M, et al. Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 in Israel. *N Engl J Med.* 2021;385:1393-400.
- Brasil. Ministério da Saúde. Plano nacional de operacionalização da vacinação contra a COVID-19. 12. ed. Brasília; 2022.
- \_\_\_\_\_. Nota Técnica nº 28/2022-SECOVID/GAB/SECOVID/MS recomendação da segunda dose de reforço (quarta dose) de vacinas contra a covid-19 em pessoas com 70 anos ou mais e pessoas institucionalizadas com 60 anos ou mais. Brasília; 2021.
- \_\_\_\_\_. Nota Técnica nº 59/2021- SECOVID/GAB/SECOVID/MS - Administração de dose de reforço de vacinas contra a Covid-19 em pessoas com mais de 18 anos. Brasília; 2021.
- \_\_\_\_\_. Nota Técnica nº 65/2021-SECOVID/GAB/SECOVID/MS - Antecipação do intervalo para dose de reforço de vacinas contra a COVID-19 em pessoas com mais de 18 anos e imunossuprimidos. Brasília; 2021.
- Clemens SAC, Weckx L, Clemens R, et al. Heterologous versus homologous COVID-19 vaccine in Brazil (RHH-001): a phase 4, non-inferiority, single blind, randomized study. *Lancet.* 2022;399:521-29.
- Hayashi JY, Simizo A, Miyamoto JG, et al. Humoral and cellular responses to vaccination with homologous CoronaVac or ChAdOx1 and heterologous third dose with BNT162b2. *J Infect.* 2022;84(6):834-72.
- Marks P, Woodcock J, Califf R. Covid-19 vaccination becoming part of the new normal. *JAMA.* 2022;327(19):1863-4.

World Health Organization. Episode #53 - COVID-19: Booster Shots. 11 set. 2021. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/media-resources/science-in-5/episode-53---covid-19-booster-shots>. Acesso em: 17 nov. 2022.

## Vacinação do adolescente em base escolar: por que não avançamos?

Isabella Ballalai

No Brasil, a vacinação rotineira de crianças com a obtenção de excelentes taxas de coberturas vacinais permitiu a eliminação ou a queda substancial das taxas de incidência de doenças imunopreveníveis. Essas conquistas contribuíram para o envelhecimento relativamente rápido de nossa população: a expectativa de vida ao nascer apresentou ganhos de cerca de 30 anos entre 1940 e 1998 como resultado, principalmente, da queda da mortalidade infantil.

No entanto, parece que o sucesso das imunizações contribuiu para que, desde 2015, venhamos assistindo à queda das coberturas vacinais. Com a pandemia, o cenário de desinformação e a pouca (ou nenhuma) percepção de risco para essas doenças do passado impactaram ainda mais a adesão da população aos calendários de vacinação.

Nesse cenário atual, em que não atingimos cobertura vacinal adequada para vacina alguma do calendário infantil, o sarampo ainda circula e vivemos em situação de alto risco de retorno da poliomielite.

Sabemos que os motivos para essa queda são multifatoriais, mas fica clara, na maioria (ou quase totalidade) das pesquisas que buscaram entender os fatores que contribuem para esse cenário, que a falta de informação (ou desinformação) tem papel fundamental para a não adesão de nossa população à vacinação.

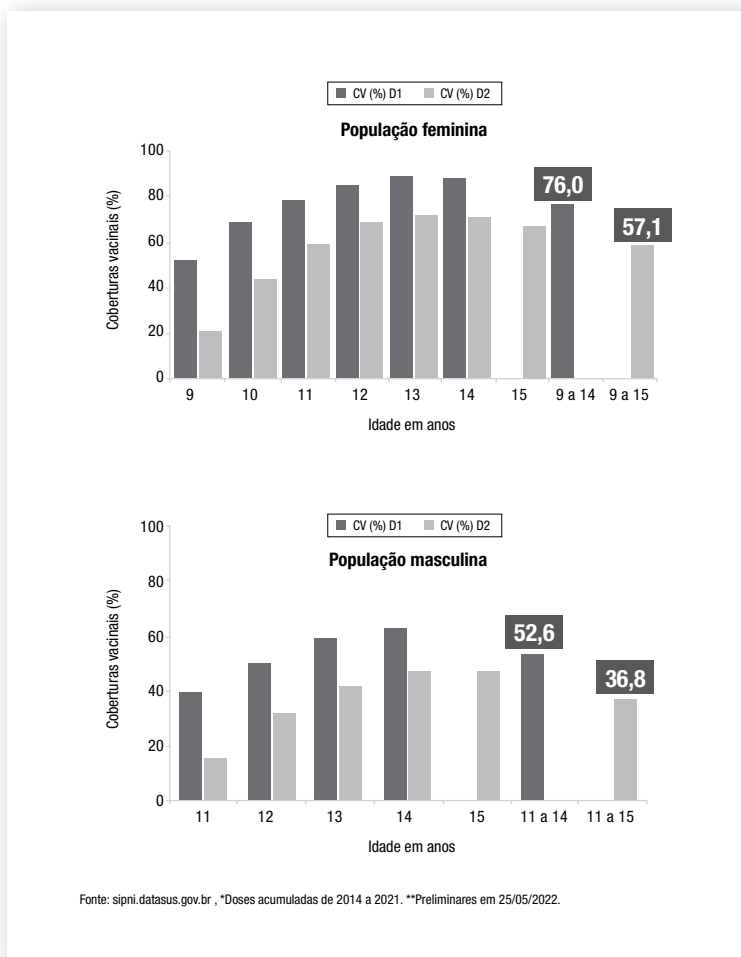
## Desafio da vacinação de adolescentes

Se as coberturas vacinais entre crianças estão aquém do necessário, entre adolescentes o cenário ainda é pior não apenas para a vacina HPV, mas também para as meningocócicas conjugadas, entre outras (**Figuras 1 e 2**).

A imunização na adolescência enfrenta grandes desafios em todos os níveis: individual, familiar e social. Embora a maioria dos adolescentes responda de maneira satisfatória à recomendação de vacinação, desde que devidamente informados e abordados de forma adequada, diferentes fatores influenciam negativamente nos resultados de cobertura vacinal nessa faixa etária, tais como comportamentais, sociais, de acesso, além de haver a possibilidade de manifestações clínicas e psicológicas que atinjam não apenas o jovem, mas também o grupo social a que pertence – no caso de vacinações em massa.

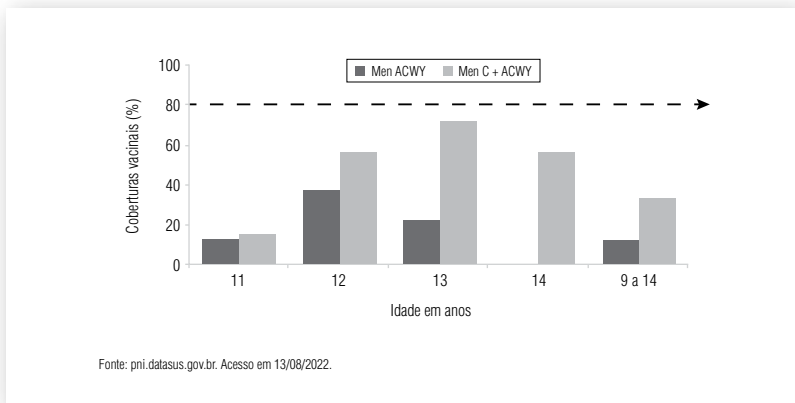
Além disso, assim como existe dificuldade de adesão a tratamentos longos, esquemas vacinais compostos de várias doses podem facilitar o descumprimento do calendário vacinal,

tornando um jovem saudável suscetível a uma doença imunoprevenível, assim como um potencial portador e disseminador de doenças.



**Figura 1.** Coberturas vacinais com doses acumuladas\* da vacina papilomavírus humano na população-alvo feminina e masculina, por idade, Brasil, 2021\*\*.





**Figura 2.** Cobertura vacinal das vacinas meningocócicas conjugadas – doses acumuladas, Brasil, 2016 a julho de 2021 (dados preliminares).

Estudo conduzido por Perkins e colaboradores, após entrevistas com famílias de meninas adolescentes, identificou os principais fatores que contribuem para adesão ou não do esquema de doses completo da vacina HPV. As razões apontadas pelos participantes para não completar a série de vacinas se enquadraram em três grandes categorias (**Quadro 1**):

1. Expectativa de que receberiam um lembrete sobre as futuras doses (65% dos respondedores);
2. Inconveniência (agenda cheia da família e/ou do adolescente, falta de tempo, entre outras) ou barreiras de acesso (24% dos respondedores);
3. Decisão consciente: mudaram de ideia após a primeira dose (11%).

**Quadro 1.** Fatores que influenciam a adesão de adolescentes à vacinação

Fator	Influência
Prescrição médica	Positiva
Esquecimento da próxima dose	Negativa
Percepção de risco	Positiva
Influência social	Positiva ou negativa
Informação	Positiva ou negativa
Acesso	Positiva
Medo de evento adverso pós-vacinação	Negativa
Pais contra a vacinação	Negativa

## Como a escola pode ajudar?

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), um programa de saúde escolar eficaz pode ser um dos investimentos mais rentáveis para uma nação. A escola é o cenário ideal para comunicação, educação e acesso de adolescentes à vacinação e à adesão aos esquemas vacinais. Um programa escolar de vacinação pode impactar positivamente em vários fatores apontados na literatura como de importante interferência na adesão à vacinação. A escola pode ajudar muito no enfrentamento da hesitação vacinal, contemplando os seus cinco Cs:

- 1. Confiança:** incluir a vacinação na abordagem do tema saúde, as doenças que previne, sua importância e seus resultados. A percepção da importância do cuidado com a saúde, bem como a formação do hábito da prevenção, são ampliados quando antecedidos por trabalho de

conscientização realizado por educadores. Incluir conceitos sobre prevenção e abordar cuidados com a saúde com os alunos e suas famílias é essencial para formarmos pessoas mais conscientes sobre a importância da vacinação para a qualidade de vida.

2. **Complacência:** baixas percepções de risco pessoal e gravidade das doenças imunopreveníveis são relatadas, principalmente, por pessoas mais jovens e indivíduos de menor status socioeconômico. Um estudo publicado em 2019 e realizado em 22 escolas públicas de Divinópolis (Minas Gerais, Brasil) envolveu 605 adolescentes entre 13 e 18 anos e teve por objetivo analisar a situação vacinal de adolescentes do 9º ano do ensino fundamental e seus conhecimentos sobre doenças transmissíveis e imunopreveníveis. O estudo apresentou impacto positivo pela ampliação da cobertura vacinal e as ações de extensão foram essenciais para o conhecimento sobre os temas propostos.
3. **Conveniência:** as evidências apontam para a importância crucial do acesso bem planejado e conveniente para a população. A vacinação com base escolar é reconhecida como estratégia de sucesso e está relacionada ao aumento significativo das taxas de cobertura vacinal, sendo considerada mais custo-efetiva que a vacinação em serviços de saúde. Além disso, para as famílias pode significar evitar a perda de renda familiar e outros custos associados às visitas aos serviços de saúde, além de permitir a lembrança de próximas doses. Estudo de revisão de dados americanos concluiu que a estratégia de levar a vacinação para a escola gerou aumento médio de 47% das taxas de cobertura vacinal entre adolescentes. Estudo qualitativo do Focus Group,

realizado pela Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm) em 2018, com jovens de 11 a 19 anos de ambos os sexos residentes na área metropolitana do Rio de Janeiro e pertencentes às camadas sociais A, B, C e D, evidenciou que sair de casa para se vacinar é trabalhoso e concorre para a menor adesão à prevenção.

4. **Comunicação:** a escola pode colaborar com o acesso à informação e o combate à desinformação. Estudos e experiências nacionais e internacionais confirmam que a escola é um dos ambientes mais propícios para a disseminação de informações sobre saúde e a promoção de maior adesão às ações de prevenção de danos, dentre elas a vacinação.
5. **Contexto sociodemográfico:** a escola está presente nos mais diferentes contextos sociodemográficos brasileiros.

## Vacinação do adolescente em base escolar: por que não avançamos?

A educação é a maior aliada da saúde. Um programa de vacinação escolar precisa de planejamento que envolva o educador, indo além da vacinação pontual.

### Conclusões

- A vacinação de adolescentes é importante tanto para a prevenção de doenças infecciosas de impacto nesse grupo como para a proteção coletiva, e é hoje uma prioridade em saúde pública.
- Attingir coberturas vacinais nessa faixa etária é um desafio em todo o mundo e exige reflexão e pesquisa sobre estratégias

que possam permitir a superação dos desafios e o alcance de melhores resultados.

- A estratégia apontada como a mais eficiente é a de facilitar o acesso à vacinação e à informação por meio de programas de vacinação escolar.

## Bibliografia

Ballalai I, Guttman P, Petraglia T. Alerta campanha de vacinação contra a poliomielite. 26 de outubro de 2022. Disponível em: <http://soperj.com.br/alerta-campanha-de-vacinacao-contr-a-poliomielite/>. Acesso em: 21 nov. 2022.

Ballalai I. Vacinação no ambiente escolar: o que a experiência internacional nos ensina? *Revista Imunizações*. 2017;10(4):10-5.

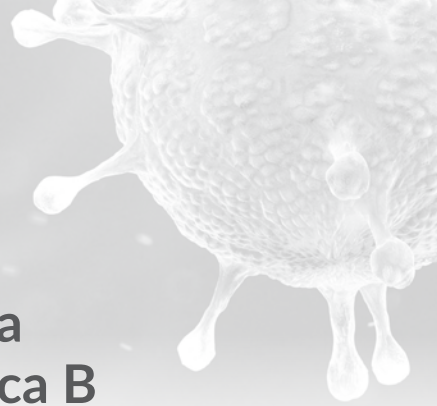
Camarano AM. Texto para discussão nº 858. Envelhecimento da população brasileira: uma contribuição demográfica. Rio de Janeiro: Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA); 2002.

Feijó R. Vacinação de Adolescentes. In: Ballalai I. Manual prático de imunizações. 2.ed. São Paulo: A. C. Farmacêutica; 2016.

Organização Mundial da Saúde – OMS. Health promoting schools. Disponível em: [https://www.who.int/health-topics/health-promoting-schools#tab=tab\\_3](https://www.who.int/health-topics/health-promoting-schools#tab=tab_3). Acesso em: 21 nov. 2022.

Perkins RB, Chigurupati NL, Apte G, et al. Why don't adolescents finish the HPV vaccine series? A qualitative study of parents and providers. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(6):1528-35.

Viegas SM, Sampaio FC, Oliveira PP, et al. A vacinação e o saber do adolescente: educação em saúde e ações para a imunoprevenção. *Ciência Saúde Coletiva*. 2019;24(2).



## Uso de vacina meningocócica B para controle de surtos: é possível?

Prof. Dr. Marco Aurélio P. Sáfadi

Embora a doença meningocócica seja considerada uma doença rara, os *clusters* e surtos continuam sendo um grave problema de saúde pública, normalmente representando menos de 5% dos casos relatados em países de alta e média rendas em todo o mundo. Os surtos ocorrem em comunidades e instituições, incluindo, mas não se limitando a, campos militares, creches, escolas e *campi* universitários.

A doença meningocócica afeta pessoas de todas as faixas etárias, mas as maiores taxas de incidência são geralmente observadas em crianças menores de 5 anos, especialmente aquelas com menos de 2 anos de idade. No entanto, durante surtos ou epidemias,

ocorrem mudanças nas faixas etárias afetadas, com aumento de casos entre adolescentes e adultos jovens.

Uma das características mais marcantes do meningococo é sua capacidade de sofrer modificações antigênicas contínuas, incluindo a alteração capsular, que ocorre por meio de mecanismos genéticos que permitem que a *Neisseria meningitidis* escape da defesa do hospedeiro contra o sorogrupo original. Essas características resultam na evolução constante das cepas de meningococo e na capacidade de ocorrência de surtos caso uma cepa virulenta encontre uma população com baixa imunidade subjacente a essa cepa específica. Surtos de doença meningocócica invasiva (DMI), portanto, ocorrem esporadicamente e são caracterizados por sua imprevisibilidade. A vigilância é fundamental para detectar surtos e informar a resposta à epidemia. Os sistemas de vigilância devem ser adaptados para detectar surtos e para monitorar tendências de doenças e impacto da vacina.

Atualmente, não há consenso global sobre a definição de *cluster*, surto ou epidemia de doença meningocócica, variando de país para país e dependendo da epidemiologia local e de uma análise abrangente dos dados de vigilância.

Em 2014, a Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu limiares de incidência no cinturão de meningite subsaariano que desencadeariam intervenções de prevenção e controle. Os limiares epidêmicos da OMS foram estabelecidos para se aplicarem especificamente a países da África Subsaariana, no cinturão da meningite, com alta incidência endêmica de DMI – estas definições não são adequadas para países com incidência baixa ou moderada de DMI. Vários países estabeleceram suas próprias definições e políticas de saúde pública sobre essa questão.

O Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos (Centers for Disease Control and Prevention [CDC]) define um *cluster* como dois casos do mesmo sorogrupo em 3 meses (não incluindo casos secundários) dentro de uma organização ou aumento da incidência do mesmo sorogrupo em uma comunidade, com incidência de pelo menos duas vezes a observada durante o mesmo período de tempo nos últimos anos. Anteriormente, um surto era definido de acordo com o limiar reportado de  $\geq 3$  casos do mesmo sorogrupo e uma taxa de ataque  $> 10$  casos por 100.000 habitantes durante um período de 3 meses. Determinar se um grupo de casos constitui um surto de doença meningocócica pode ser difícil, embora seja uma medida importante para definir ações de saúde pública. A este respeito, todos os casos de doença meningocócica do mesmo sorogrupo devem ser incluídos na contagem de casos de surto, a menos que a tipagem molecular indique que a cepa é geneticamente diferente da cepa predominante do surto.

Em surtos com risco bem definido os casos prováveis podem ser incluídos como associados ao surto, mesmo que não possam ser confirmados ou sorogrupados.

Os surtos são definidos como de base em organização (os casos estão vinculados por uma afiliação comum que não seja uma comunidade compartilhada e geograficamente definida; exemplos são aqueles que ocorrem em universidades, escolas, creches ou instalações correcionais) ou de base comunitária (os casos não têm afiliações comuns a uma organização, mas estão ligados por uma comunidade compartilhada e geograficamente definida, como um bairro ou cidade). Os surtos comunitários podem incluir populações que compartilham características comuns, como homens que fazem sexo com homens (HSH), desde que não seja



identificada afiliação a uma organização específica, dependendo da natureza da afiliação entre os casos.

As diretrizes atuais do CDC não recomendam o uso de um valor-limite absoluto, no entanto, os seguintes limiares podem ser considerados como orientação, com considerável flexibilidade, para se levar em conta a natureza única de cada surto de doença meningocócica:

- No caso das organizações, considera-se um surto quando há dois a três casos associados ao surto em um período de três meses (**Quadro 1**). Na maioria das situações, dois casos dentro de uma organização constituem um surto. No entanto, em algumas situações, como um surto em uma grande universidade em que um subgrupo identificável em risco dentro da população não pode ser identificado, pode ser razoável declarar um surto após três casos.
- Para as comunidades, um surto é definido como a presença de múltiplos casos associados, com incidência de doença meningocócica acima da incidência esperada em uma comunidade durante um período de 3 meses (**Quadro 1**). Diferentes estratégias podem ser consideradas para determinar se a incidência está acima do que é esperado em uma comunidade. Por exemplo, a incidência durante o atual período de 3 meses pode ser comparada com a existente em um período de tempo semelhante em anos anteriores, ou no contexto de uma incidência mensal muito baixa ou instável, a incidência anual nos últimos 3-5 anos. Se a incidência na comunidade tem sido historicamente muito baixa, comparações podem ser feitas com o que ocorreu em nível estadual ou nacional. Devem ser solicitadas provas adicionais de um surto,

tais como a semelhança das cepas por tipagem molecular e as características epidemiológicas ou sociais comuns dos casos.

**Quadro 1.** Limiares de definição de surtos de doença meningocócica invasiva de acordo com o Centers for Disease Control and Prevention

Tipo de surto	Definição de limite de surto
Com base na organização	2-3 casos associados dentro de uma organização durante um período de 3 meses
Com base na comunidade	Múltiplos casos associados à incidência de doença meningocócica acima da incidência esperada em uma comunidade durante o período de 3 meses

De acordo com as diretrizes do CDC, calcular a taxa de ataque em um surto ainda pode ser útil para determinar sua magnitude e compará-lo a uma linha de base histórica. A taxa de ataque por 100.000 pessoas em surtos é calculada da seguinte forma:

$$\left[ \frac{\text{Número de casos de doença meningocócica associada a surtos durante um período de 3 meses}}{\text{População em risco}} \right] \times 100.000$$

A epidemiologia de casos deve ser usada para determinar o denominador apropriado para cálculos de taxa de ataque, deve incluir a população da menor área geográfica que contém os casos e deve ser limitada às subpopulações em que os casos foram relatados (por exemplo, entre certas faixas etárias ou redes sociais). Para algumas populações, como HSH, determinar o denominador pode ser muito difícil. Os resultados de inquéritos locais

ou estaduais (por exemplo, a proporção da população masculina adulta HSH ou a da população que vive com o vírus da imunodeficiência humana), juntamente com os dados do censo, podem ser úteis no cálculo do tamanho da população.

Versões anteriores da orientação de surto do CDC não definiram o termo *cluster* da doença meningocócica, embora seja usado informalmente por autoridades de saúde pública. Entendemos que o termo *cluster* pode ser utilizado para descrever um agrupamento de casos considerados epidemiologicamente relacionados e ainda em investigação ou que não atendam à definição de surto.

A diretriz para o tratamento da doença meningocócica no Reino Unido define um *cluster* domiciliar de DMI como dois ou mais casos confirmados dentro de 28 dias no mesmo domicílio. Esses grupos são incomuns e, às vezes, podem ocorrer após intervalos mais longos.

## Investigação laboratorial de casos suspeitos

Amostras adequadas devem ser obtidas para realização de cultura em todas as pessoas com suspeita de doença meningocócica idealmente antes da administração de antibióticos, bem como para testes moleculares de *reação em cadeia da polimerase* (PCR). A fonte da amostra dependerá da apresentação clínica e pode incluir sangue, líquido cefalorraquidiano (LCR), líquido articular e/ou líquido pleural.

Se a meningite estiver presente, o LCR é a amostra mais apropriada e importante para testes confirmatórios. Quando um paciente apresenta sepse com ou sem meningite, a hemocultura e o sangue total (EDTA) são extremamente úteis para apoiar o diagnóstico. A coloração de Gram é útil para a identificação

preliminar de *N. meningitidis* (diplococos gram-negativos). No entanto, não é um teste confirmatório, pode ser falsamente negativo ou mal identificado e não permite distinguir os sorogrupos meningocócicos. A cultura é o teste confirmatório preferido, dada a capacidade de os laboratórios de saúde pública caracterizarem posteriormente a cepa por análise genotípica (por exemplo, tipagem de sequência multilocus [MLST] e sequenciamento completo do genoma [WGS]), e deve sempre ser tentada cada vez que uma amostra é obtida para identificar relações genéticas entre organismos durante surtos à medida que evoluem ao longo do tempo.

A reação em cadeia da polimerase é um método sensível de identificação de *N. meningitidis* e, mais importante, o ácido desoxirribonucleico meningocócico (DNA) pode ser encontrado no LCR até 96 horas após o início dos antibióticos. A reação em cadeia da polimerase deve ser realizada em amostras de qualquer paciente com cultura negativa em que haja suspeita de doença meningocócica. Quando a cultura e a reação em cadeia da polimerase não estão disponíveis ou são negativas, apesar da forte suspeita da doença, a detecção do antígeno de *N. meningitidis* também pode ser útil no LCR por aglutinação em látex ou em tecidos fixados em formalina por imuno-histoquímica de casos fatais em que as amostras não tenham sido obtidas antes do óbito.

## Quimioprofilaxia de contatos próximos

A quimioprofilaxia deve ser oferecida a todos os contatos próximos de um caso inicial de EMI, independentemente do estado de imunização, incluindo: pessoas que vivem e/ou dormem no mesmo domicílio, contatos de creche e escolas maternas (na sala de

aula e durante o mesmo período, bem como membros da equipe responsáveis pela alimentação das crianças) e pessoas que tenham sido diretamente expostas às secreções orais de um paciente por meio de contato próximo, como beijar ou compartilhar escovas de dentes e outros, durante os 10 dias anteriores ao início dos sintomas da doença no caso de referência.

A quimioprofilaxia não é recomendada para pessoas com contato próximo de pacientes com evidência de *N. meningitidis* apenas em locais não estéreis, como *swab* orofaríngeos, secreções endotraqueais ou *swab* conjuntival. Além disso, não há indicação para o tratamento de pessoas portadoras nasofaríngeas assintomáticas, mas que não tenham contato próximo conhecido com um paciente com doença meningocócica.

O risco de doença secundária entre contatos próximos é maior durante os primeiros dias após o início da doença, exigindo que a quimioprofilaxia seja administrada o mais rápido possível. Se administrada mais de 14 dias após o início da doença, a quimioprofilaxia é provavelmente de benefício limitado ou nenhum. Culturas orofaríngeas ou nasofaríngeas não são úteis para determinar a necessidade de quimioprofilaxia e podem retardar desnecessariamente o uso de medidas preventivas eficazes.

No contexto de um surto suspeito de doença meningocócica em que haja casos confirmados, não é necessário aguardar a confirmação de *N. meningitidis* em casos subsequentes para iniciar a quimioprofilaxia de contatos próximos se houver forte suspeita de doença meningocócica, com base na identificação de diplococos Gram-negativos, detecção de antígeno *N. meningitidis* no LCR por látex ou tecidos fixados em formol por imuno-histoquímica, ou sinais clínicos como púrpura. O caso de referência também deve receber quimioprofilaxia antes

da alta hospitalar, a menos que ceftriaxona ou cefotaxima sejam os agentes antimicrobianos utilizados no tratamento da DMI para erradicar a colonização nasofaríngea pela *N. meningitidis*.

A quimioprofilaxia antimicrobiana expandida envolve a administração de antibióticos a um círculo mais amplo de pessoas do que aquelas identificadas como contatos próximos de um caso. Como o impacto da quimioprofilaxia expandida no curso de um surto não foi consistentemente demonstrado, ela geralmente não é recomendada como medida autônoma para controlar surtos de doença meningocócica. No entanto, pode ser considerada em alguns surtos baseados em organizações, como aqueles envolvendo populações limitadas ou em que os indivíduos/grupos de maior risco podem ser claramente definidos (por exemplo, prisões, creches, centros residenciais, escolas primárias ou secundárias menores ou redes sociais definidas dentro de uma população maior, como irmandades universitárias, sociedades ou membros de equipes desportivas). A quimioprofilaxia expandida pode ser usada como uma medida para reduzir temporariamente a colonização e a transmissão meningocócica antes que a proteção potencial da vacinação possa ser alcançada ou quando uma campanha de vacinação é indicada, mas não é possível implementá-la.

Rifampicina, ciprofloxacino e ceftriaxona são 90-95% eficazes na redução do estado de portador nasofaríngeo de *N. meningitidis* e são agentes antimicrobianos aceitáveis para quimioprofilaxia. Embora o uso de azitromicina como quimioprofilático de primeira linha não seja recomendado de forma rotineira, seu uso em dose única tem se mostrado eficaz para a erradicação do estado de portador nasofaríngeo e pode ser utilizado quando a resistência à ciprofloxacino for detectada (**Quadro 2**).

**Quadro 2.** Regimes de quimioprofilaxia recomendados para contatos de alto risco de pessoas com doença meningocócica invasiva

Droga de escolha	Idade	Dose	Duração	Eficácia estimada (%)
Rifampicina <sup>a</sup>	< 1 mês	5 mg/kg, por via oral, a cada 12 horas	2 dias	90–95
	≥ 1 mês	10 mg/kg, por via oral, a cada 12 horas (máximo 600 mg por dose)	2 dias	90–95
Ceftriaxona	< 15 e	125 mg, por via intramuscular	Dose única	90–95
	≥ 15 e	250 mg, por via intramuscular	Dose única	90–95
Ciprofloxacino <sup>b</sup>	≥ 1 mês	20 mg/kg, por via oral (máximo 500 mg)	Dose única	90–95
Azitromicina		10 mg/kg, por via oral (máximo 500 mg)	Dose única	90

a. Nos países da América Latina, a rifampicina pode ser usada em mulheres grávidas.

b. Utilizar apenas se não tiverem sido identificadas cepas de *N. meningitidis* resistentes à fluoroquinolona na comunidade.

A vacinação é a medida de controle preferida para surtos de doença meningocócica causados por sorogrupos evitáveis por vacina (A, B, C, W e Y). No entanto, muitos fatores devem ser levados em conta ao determinar sua necessidade. Embora o número de casos seja importante, outros fatores a serem considerados incluem o tamanho da população, a capacidade de definir um grupo-alvo para a vacinação, se a transmissão continuada é provável, a viabilidade de uma campanha de vacinação e o momento da possível vacinação em relação aos casos. Em situações em que a transmissão continuada é improvável (por exemplo,

os casos são limitados a membros do agregado familiar, colegas de quarto ou parceiros), a campanha de vacinação não é necessariamente indicada, desde que seja implementada quimioprofilaxia antimicrobiana de contatos próximos para evitar novas transmissões.

Surto de doença meningocócica devido aos sorogrupos A, C, W e Y podem ser controlados usando MenACWY em pessoas com 2 meses de idade ou mais. Nos Estados Unidos, o Comitê Consultivo sobre Práticas de Imunização (Advisory Committee on Immunization Practices [ACIP]) não estabelece preferência de marca de vacina para a resposta ao surto. Pessoas previamente vacinadas com MenACWY podem necessitar de revacinação durante um surto de doença meningocócica, dependendo do intervalo desde a última dose. Para as pessoas que receberam a sua última dose de MenACWY com idade  $\geq 7$  anos, a dose adicional deve ser administrada se 5 anos ou mais tiverem passado desde a sua última dose. Para as pessoas que receberam a sua última dose de MenACWY com idade  $< 7$  anos, a dose adicional deve ser administrada se tiverem decorrido 3 anos ou mais desde a sua última dose.

As vacinas meningocócicas do sorogrupo B (MenB) são recomendadas em resposta a surtos de doença causados pelo meningococo B. Na Europa, América Latina e Austrália, as vacinas MenB podem ser usadas a partir dos 2 meses de idade, enquanto nos Estados Unidos só podem ser administradas a pessoas com 10 anos de idade ou mais. Ao contrário das vacinas MenACWY, que induzem resposta imune à cápsula de polisacarídeo meningocócico, as vacinas MenB induzem resposta imune às proteínas subcapsulares; a presença e a expressão dessas proteínas variam de acordo com a cepa. A identificação de



antígenos da vacina MenB (PorA, NadA, NHBA, FHbp) por meio de *sequenciamento* completo do genoma (WGS) pode ser útil, embora a presença desses antígenos não implique necessariamente expressão ou cobertura esperada por uma das vacinas MenB. Atualmente, existem dados limitados para correlacionar a presença e a expressão dessas proteínas subcapsulares com uma resposta imune protetora medida pela análise de anticorpos bactericidas séricos. Além disso, os desafios logísticos operacionais podem impedir que isso esteja disponível em tempo real durante um surto. Portanto, até que dados adicionais estejam disponíveis, a identificação de antígenos vacinais por WGS não deve nortear a seleção da vacina MenB a ser utilizada (MenB-FHbp ou MenB-4C).

No Reino Unido, as diretrizes para o manejo de **clusters** em **instituições educacionais e residenciais**, envolvendo casos confirmados de sorogrupos A, C, W ou Y, recomendam que a vacina conjugada quadrivalente seja oferecida a todas as pessoas de qualquer idade acima de 2 meses a quem tenham sido oferecidos antibióticos, a menos que se confirme que foram imunizadas contra o sorogrupo meningocócico relevante nos últimos 12 meses. Para um cluster envolvendo casos confirmados do sorogrupo B: a vacinação MenB deve ser considerada e normalmente seria oferecida ao mesmo grupo que receberia quimioprofilaxia antibiótica o mais rápido possível, com base na tabela de programação abaixo. No entanto, a vacinação deve visar àqueles no grupo potencialmente identificado com risco aumentado de doença em curso. Por exemplo, se houver dois casos de MenB em uma creche, os contatos do berçário podem ser vacinados com MenB, mas os contatos domiciliares de cada caso não seriam considerados de risco aumentado.

Para o manejo de clusters na **comunidade em geral**, um dos principais desafios é delimitar a população, muitas vezes definida por faixa etária e geografia. Embora os surtos escolares precisem ser gerenciados rapidamente para controlar o alarme e reduzir o risco imediato de novos casos, surtos comunitários mais amplos geralmente se acumulam mais lentamente e, por sua natureza, são mais difusos. Em tais situações, as taxas de ataque específicas da idade devem ser calculadas. Qualquer decisão de oferecer vacinas meningocócicas a comunidades mais amplas exigirá uma avaliação cuidadosa de todas as informações epidemiológicas disponíveis, como o número de casos confirmados e prováveis, informações moleculares sobre a infecção por cepas meningocócicas, datas de início, ligações entre casos, tamanho da comunidade e taxas de cobertura de vacinas de rotina.

A vacinação em *clusters* de casos do mesmo sorogrupo de DMI pode ser considerada na comunidade se a taxa de ataque específica por idade dentro de um limite geográfico definido durante um período de três meses exceder 40/100.000.

A orientação do **Quadro 2** sugere limiares para considerar a vacinação, mas é importante ressaltar que as decisões de vacinação devem ser tomadas caso a caso, por meio de consulta às autoridades de saúde pública, levando em consideração todas as circunstâncias e a epidemiologia específica do surto.

## Conclusão

Apesar das tendências de incidência decrescentes nas taxas de doença meningocócica em todo o mundo, os surtos continuam a ocorrer na última década, representando uma séria preocupação

de saúde pública. Como resultado da contínua alteração antigênica, a epidemiologia da DMI é imprevisível. Novas cepas meningocócicas ocorrem regularmente e cepas virulentas podem causar surtos ou epidemias se transmitidas dentro de populações com baixa imunidade subjacente. Há clara necessidade de padronização universal das políticas de tratamento de surtos de DMI em todo o mundo; vacinas altamente eficazes cobrem cinco dos seis sorogrupos causadores de doenças. Tendo em conta a imprevisibilidade, rapidez e potenciais elevadas taxas de letalidade da DMI associada a surtos, a prevenção por meio da vacinação de rotina parece ser a estratégia mais eficaz para o controle da doença.

## Bibliografia

- Ahlawat S, Kumar R, Roy P, et al. Meningococcal meningitis outbreak control strategies. *J Commun Dis*. 2000;32(4):264-74.
- American Academy of Pediatrics. Meningococcal infections. In: Kimberlin DW, Brady M, Jackson MA, Long SS, editors. *Red Book: Report of the 2018 Committee on Infectious Diseases*. 31st ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2018. p. 550-561
- Borrow R, Alarcón P, Carlos J, et al. The Global Meningococcal Initiative: global epidemiology, the impact of vaccines on meningococcal disease and the importance of herd protection, *Expert Rev Vaccines*. 2017;16(4):313-28.
- Burmas T, Guicciardi S, Selle V et al. Management of meningococcal outbreaks: are we using the same language? Comparison of the public health policies between high-income countries with low incidence of meningococcal disease. *Expert Rev Vaccines*. 2019;18(5):559-574.
- Campbell H, Edelstein M, Andrews N, et al. Emergency Meningococcal ACWY Vaccination Program for Teenagers to Control Group W Meningococcal Disease, England, 2015-2016. *Emerg Infect Dis*. 2017;23(7).

- Center for Disease Control and Prevention. Infectious Diseases Laboratories: *Neisseria meningitidis*. Disponível em: <https://www.cdc.gov/laboratory/specimen-submission/detail.html?CDCTestCode=CDC-10220>. Acesso em: 18 dez. 2020.
- Centers for Disease Control and Prevention Guidance for the Evaluation and Public Health Management of Suspected Outbreaks of Meningococcal Disease. Version 2.0. September 28, 2019
- Harrison LH, Jolley KA, Shutt KA, et al. Antigenic shift and increased incidence of meningococcal disease. *J Infect Dis*. 2006;193(9):1266-74.
- Ladhani SN, Flood JS, Ramsay ME, et al. Invasive meningococcal disease in England and Wales: implications for the introduction of new vaccines. *Vaccine*. 2012;30(24):3710-6.
- McNamara LA MJ, Cohn AC, Stephens DS. Mass chemoprophylaxis for control of outbreaks of meningococcal disease. *Lancet Infect Dis* 2018.
- Parikh SR, Campbell H, Bettinger JA, et al. The everchanging epidemiology of meningococcal disease worldwide and the potential for prevention through vaccination. *J Infect*. 2020;81:483-98.
- Public Health England. Guidance for public health management of meningococcal disease in the UK. August 2019. Disponível em: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/829326/PHE\\_meningo\\_disease\\_guideline.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/829326/PHE_meningo_disease_guideline.pdf). Acesso em: 18 dez. 2022,
- Swartley JS, Marfin AA, Edepuganti S, et al. Capsule switching of *Neisseria meningitidis*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94:271-6
- Trotter CL, et al. Impact of MenAfriVac in nine countries of the African meningitis belt, 2010–15: an analysis of surveillance data. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:867-72.
- Wals P de, Deceuninck G, Lefebvre B, et al. Impact of an Immunization Campaign to Control an Increased Incidence of Serogroup B Meningococcal Disease in One Region of Quebec, Canada. *Clin Infect Dis*. 2017;64(9):1263-7.
- World Health Organization – WHO. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Meningitis Outbreak Response in Sub-Saharan Africa: WHO Guideline. Geneva: World Health Organization; 2014.

\_\_\_\_\_. Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire. Control of epidemic meningitis in countries in the African meningitis belt, 2019. 2020;95:133-44.

Zangwill KM, Schuchat A, Riedo FX, et al. School-based clusters of meningococcal disease in the United States. Descriptive epidemiology and a case-control analysis. JAMA. 1997;277(5):389-95.

