



## **NOTA TÉCNICA 06/04/2018**

### **Vacinas influenza no Brasil em 2018**

*Isabella Ballalai, Renato Kfoury, Juarez Cunha, Mônica Levi e Ricardo Feijó*

#### **Introdução**

A Influenza, conhecida como gripe, está entre as viroses mais freqüentes em todo o mundo. Desde os primórdios da humanidade é causa de surtos e pandemias. A Organização Mundial da Saúde estima que cerca de 10% da população é infectada anualmente pelo vírus influenza e que 1,2 bilhão de pessoas apresentam risco elevado para complicações da doença. Entre elas, 385 milhões de idosos acima de 65 anos de idade, 140 milhões de crianças e 700 milhões de crianças e adultos com alguma doença crônica.

A gripe é causada por mais de um tipo de vírus influenza, classificados como A e B, e cada um possui subtipos. Os subtipos A que mais freqüentemente infectam os humanos são os A (H1N1) e A (H3N2). Já os subtipos B são classificados como de linhagem Victoria e Yamagata.

Pessoas de todas as idades são suscetíveis à infecção pelo vírus influenza. Alguns indivíduos estão mais propensos a desenvolverem complicações graves. São os casos de gestantes, puérperas, adultos com idade maior que 60 anos, crianças com idade menor que 5 anos e indivíduos que apresentem doença crônica, especialmente cardiorrespiratória, obesidade (IMC  $\geq$  40), diabetes, síndrome de Down e imunossupressão.

Diferente dos resfriados (causados por outros vírus), a gripe caracteriza-se por início súbito dos sintomas como febre, mialgia, tosse, dor de garganta, coriza, calafrios, tremores, cefaleia e anorexia. A infecção geralmente dura uma semana e os sintomas podem persistir por alguns dias.

Em alguns casos, principalmente nos grupos de maior risco, a doença pode evoluir com complicações respiratórias (como pneumonia viral ou bacteriana) ou outras menos comuns, bem como levar à descompensação da doença de base e até mesmo ao óbito.

A transmissão ocorre pelas secreções das vias respiratórias de uma pessoa contaminada ao falar, espirrar ou tossir, mas também pode acontecer por meio do contato das mãos com superfícies contaminadas por secreções respiratórias de um infectado. Nesses casos, o indivíduo carrega o agente infeccioso das mãos diretamente para a boca, nariz e olhos.

### **Epidemiologia no Brasil**

Em 2017, foram notificados no Brasil 22.499 casos de síndrome respiratória aguda grave (SRAG), das quais 18.036 (80,2%) processadas. Destas amostras, 14,9% (2.691/18.036) foram classificadas como SRAG por influenza e 21,3% (3.841/18.036) como outros vírus respiratórios. Entre os casos de influenza, 48 (1,8%) correspondiam a influenza A(H1N1)pdm09; 243 (9,0%) a influenza A não subtipado; 734 (27,3%) a influenza B; e 1.666 (61,9%) a influenza A(H3N2).

Os casos de SRAG por influenza apresentaram uma mediana de idade de 44



anos, variando de 0 a 107 anos. Em relação à distribuição geográfica, a região Sudeste registrou o maior número de casos de SRAG por influenza: 49,1% (1.321/2.691).

Até a semana epidemiológica (SE) 52 de 2017, foram notificados 3.277 óbitos por SRAG, o que corresponde a uma letalidade de 14,6% (3.277/22.499). Do total de óbitos notificados, 498 (15,2%) foram confirmados pelo vírus influenza, sendo 12 (2,4%) decorrentes de influenza A(H1N1)pdm09, 55 (11,0%) influenza A não subtipado, 154 (30,9%) por influenza B e 277 (55,6%) influenza A(H3N2). O estado com o maior número de óbitos por influenza foi São Paulo, que registrou 38,6% (192/498) do verificado no país.

Entre os óbitos por influenza, a mediana da idade foi de 61 anos, variando de 0 a 98 anos. A taxa de mortalidade por influenza no Brasil está em 0,24/100.000 habitantes. Dos 498 indivíduos que foram a óbito por influenza, 393 (78,9%) apresentaram pelo menos um fator de risco para complicação, com destaque para adultos acima de 60 anos, cardiopatas, diabéticos e portadores de pneumopatias.

Além disso, 343 (68,9%) fizeram uso de antiviral, com mediana de 4 dias entre os primeiros sintomas e o início do tratamento, variando de 0 a 32 dias. Recomenda-se iniciar o tratamento nas primeiras 48 horas. A figura abaixo mostra a distribuição dos óbitos de SRAG por influenza segundo fator de risco e utilização de antiviral, Brasil, 2017 até a SE 52.

Óbitos por Influenza (N = 498)	n	%
<b>Com Fatores de Risco</b>	<b>393</b>	<b>78,9%</b>
Adultos ≥ 60 anos	258	65,6%
Doença cardiovascular crônica	166	42,2%
Pneumopatias crônicas	119	30,3%
Diabete mellitus	115	29,3%
Obesidade	41	10,4%
Doença Neurológica crônica	38	9,7%
Doença Renal Crônica	30	7,6%
Imunodeficiência/Imunodepressão	32	8,1%
Gestante	4	1,0%
Doença Hepática crônica	13	3,3%
Criança < 5 anos	28	7,1%
Puérpera (até 42 dias do parto)	2	0,5%
Indígenas		0,0%
Síndrome de Down	8	2,0%
<b>Que utilizaram antiviral</b>	<b>343</b>	<b>68,9%</b>

Fonte: SINAN Influenza Web. Dados atualizados em 7/1/2018, sujeitos a alteração.

### Como são as vacinas influenza?

As vacinas influenza disponíveis no Brasil são todas inativadas (de vírus mortos), portanto sem a capacidade de causar doença. Até 2014, estavam disponíveis no Brasil, apenas as vacinas trivalentes, contendo uma cepa A/H1N1, uma cepa A/H3N2 e uma cepa B (linhagem Yamagata ou Victoria). As novas vacinas quadrivalentes, licenciadas desde 2015, contemplam, além dessas três, uma segunda cepa B, contendo em sua composição, as duas linhagens de Influenza B: Victoria e Yamagata. Como as trivalentes, as vacinas quadrivalentes são inativadas e não possuem adjuvantes em sua composição. Em 2018, as vacinas trivalente e quadrivalente terão uma nova cepa A/H3N2 (Singapore), que substituirá a cepa A/H3N2 (Hong Kong) presente no ano anterior.

### **Qual a importância de as vacinas quadrivalentes conterem as duas linhagens de vírus B?**

Desde o ano 2000 temos observado, em todo o mundo, inclusive no Brasil, a co-circulação das duas linhagens de vírus influenza B (Victoria e Yamagata) num mesmo ano. Nesse período, em cerca de 50% das temporadas de circulação do vírus, a linhagem B contida na vacina não foi coincidente com a que predominou como causa de doença na população. Este não pareamento pode reduzir consideravelmente o perfil de efetividade da vacina numa determinada estação.

### **Quais as diferenças entre as duas vacinas quadrivalentes licenciadas no Brasil?**

A vacina quadrivalente do laboratório GSK está licenciada pela ANVISA em nosso país para crianças a partir de 6 meses de idade e para adultos, em formulação única de 0,5mL. A vacina quadrivalente do laboratório Sanofi Pasteur tem registro na ANVISA de duas formulações: pediátrica, para uso em crianças de seis meses até três anos (0,25mL) e adulta, para crianças acima de três anos de idade e adultos (0,5mL). Não há diferenças significativas entre elas na resposta imune, eficácia ou na reatogenicidade.

Importante salientar que, independente da dose, 0,25ml ou 0,5mL, crianças menores de 9 anos vacinadas pela primeira vez contra a influenza, devem receber duas doses com intervalo de 30 dias entre elas.

### **Este ano teremos vacinas tri e quadrivalentes disponíveis?**

Sim, por alguns anos deveremos conviver com as duas vacinas. Como



ocorreu no passado em que, de acordo com a epidemiologia, vacinas monovalentes foram substituídas por bivalentes, que por sua vez foram substituídas por trivalentes. A tendência nos próximos anos é de apenas ocorrer produção de vacinas quadrivalentes.

### **Há algum grupo prioritário para receber a vacina quadrivalente?**

As recomendações para as vacinas quadrivalentes são as mesmas que aquelas previstas para as vacinas trivalentes. No entanto, as vacinas quadrivalentes só estarão disponíveis em clínicas privadas de imunização. Portanto, é importante lembrar que os grupos de maior risco para as complicações e óbitos por influenza, beneficiados pela vacinação na rede pública, também podem se beneficiar com a vacina quadrivalente, mas na impossibilidade disso, estes indivíduos não devem deixar de se vacinar utilizando a vacina que estiver disponível.

### **Qual vacina será utilizada na campanha do Ministério da Saúde?**

Em 2018, a vacina que será utilizada na Campanha de Vacinação contra a Gripe do Ministério da Saúde será a trivalente, contendo uma cepa A/H1N1, uma cepa A/H3N2 e uma cepa B linhagem Yamagata.

### **A vacina quadrivalente se mostrou eficaz?**

As vacinas influenza quadrivalentes foram licenciadas baseadas em estudos de imunogenicidade e de segurança. Não foram realizados estudos de eficácia. Espera-se, pela maior abrangência de cobertura de cepas circulantes dessas vacinas, uma maior efetividade na prevenção da doença.

### **A vacina quadrivalente é mais reatogênica que a trivalente?**

Os estudos de licenciamento de ambas as vacinas quadrivalentes licenciadas não demonstraram maior incidência de eventos adversos, tanto locais quanto sistêmicos, comparados com a vacina trivalente. O perfil de segurança é o mesmo.

### **As vacinas influenza podem ser utilizadas na gestação?**

Sim, gestantes constituem grupo prioritário para a vacinação, pelo maior risco de desenvolverem complicações e pela transferência de anticorpos ao bebê, protegendo contra a doença nos primeiros meses de vida. A vacina quadrivalente tem a mesma formulação da trivalente, exceto pelo acréscimo de uma segunda linhagem da cepa B, e perfil de segurança semelhante, portanto, considera-se que os dados de segurança com a vacina trivalente são suficientes para a indicação das duas vacinas (tri e quadrivalentes) para a gestante.

### **Pacientes alérgicos ao ovo de galinha podem receber a vacina?**

Sim, esses pacientes podem receber a vacina. Alergia a ovo, mesmo graves como a anafilaxia, não são mais contraindicação nem precaução.

### **Quais os eventos adversos esperados?**

Os eventos adversos mais frequentes ocorrem no local da aplicação: dor, vermelhidão e endurecimento em 15% a 20% dos vacinados. Essas reações costumam ser leves e desaparecem em até 48 horas.



Manifestações sistêmicas são mais raras, benignas e breves. Febre, mal estar e dor muscular acometem 1% a 2% dos vacinados, de 6 a 12 horas após a vacinação e persistem por 1 a 2 dias, sendo mais comuns na primeira vez em que tomam a vacina. Reações anafiláticas são extremamente raras.

Em caso de sintomas não esperados (febre muito alta, reação exagerada, irritabilidade extrema, sinais de dor abdominal, recusa alimentar, sangue nas fezes, entre outros) é recomendado procurar imediatamente o médico ou serviço de emergência para atendimento e para que sejam descartadas outras causas, pois, em princípio, não são relacionados à vacina influenza.

### **Qual a dosagem para menores de 3 anos: 0,25 ou 0,5ml?**

Há duas vacinas liberadas pela Anvisa para administração em menores de 3 anos no Brasil: a Fluarix® Tetra, produzida pela GSK e recentemente licenciada para crianças entre 6 e 36 meses, com dose de 0,5 ml —, além da FluQuadri®, da Sanofi Pasteur, cuja dose recomendada na mesma faixa etária é de 0,25ml. Mais informações no Bulário Eletrônico da Anvisa:

Fluarix® Tetra — GSK:

[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=4104872018&pIdAnexo=10550071](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=4104872018&pIdAnexo=10550071).

FluQuadri® — Sanofi Pasteur:

[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=14104032016&pIdAnexo=3190042](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=14104032016&pIdAnexo=3190042)

**Crianças que receberam duas doses da vacina trivalente ou quadrivalente em anos anteriores, este ano deverão receber duas doses da quadrivalente?**

Não é necessário. Como regra geral, tanto para as vacinas quadrivalentes como para as trivalentes, crianças que receberam duas doses na primovacinação, devem receber em anos posteriores, somente uma dose.

**Crianças que vão receber pela primeira vez a vacina influenza podem receber uma dose da trivalente e a segunda da quadrivalente?**

Não há estudos de intercambialidade com as diferentes vacinas influenza, tri e quadrivalente, porém não há plausibilidade biológica para supor algum problema com este esquema.

**Indivíduos que receberam a trivalente podem receber, numa mesma temporada, uma dose da quadrivalente para ampliar a proteção?**

Apesar de não ser uma recomendação, podem. Em relação às crianças, embora não haja estudos com aplicação de três doses de vacina influenza numa mesma temporada, não é provável haver problemas relacionados à segurança deste esquema.

**Crianças que foram imunizadas, na primeira dose, com a vacina quadrivalente de um determinado produtor, podem receber a segunda dose com uma vacina quadrivalente de outro produtor?**

Sempre que possível devemos manter o esquema com a mesma vacina. Na falta do produto ou quando não se conhece a vacina que foi utilizada na



primeira dose, qualquer vacina influenza (tri ou quadrivalente), de qualquer produtor, deve ser utilizada.

**Existe um intervalo mínimo entre as duas vacinas (trivalente e quadrivalente)?**

O intervalo ideal é de quatro semanas entre duas vacinas influenza podendo ser utilizadas com intervalo mínimo de três semanas.

**As vacinas influenza quadrivalentes podem ser aplicadas simultaneamente com outras vacinas?**

A exemplo das vacinas trivalentes, as vacinas quadrivalentes também podem ser aplicadas simultaneamente com as demais vacinas do calendário da criança, adolescente, adulto ou idoso.

**As vacinas influenza quadrivalente e trivalente podem ser utilizadas em imunodeprimidos?**

Tratam-se de vacinas inativadas, portanto sem restrições de uso em populações imunocomprometidas, que tem indicação de vacinação especialmente reforçada.

**As vacinas influenza devem ser aplicadas por via intramuscular?**

As vacinas influenza tri e quadrivalentes devem ser administradas por via intramuscular. Em casos excepcionais, como por exemplo, em pacientes com discrasias sanguíneas, podem ser administradas pela via subcutânea.



### **A SBIm recomenda qual das duas vacinas?**

A SBIm recomenda o uso preferencial, sempre que disponível, das vacinas quadrivalentes, pelo seu maior espectro de proteção. Porém, reforça que, na indisponibilidade do produto, a vacina trivalente deve ser utilizada de maneira rotineira, especialmente em grupos de maior risco para o desenvolvimento de formas graves da doença, mantendo a recomendação de vacinação universal.

### **Sites úteis sobre influenza**

Família SBIm - <http://familia.sbim.org.br>

WHO influenza - <http://www.who.int/influenza/en/>

WHO vigilância e monitoramento

[http://www.who.int/influenza/surveillance\\_monitoring/en/](http://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/en/)

CDC - <http://www.cdc.gov/flu/index.htm>

MS/SVS

<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/oministerio/principal/secretarias/svs/influenza>