



# imunizações

PUBLICAÇÃO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES

volume 12 número 2 JUN/2019



## Presente e futuro

Nesta edição:

ENTREVISTA | DOSE ÚNICA DE HPV

HERPES ZÓSTER | REVACINAÇÃO BCG

VACINA INFLUENZA | MEDICINA DE VIAGEM

## Sua participação na Revista Imunizações

- **Cartas dos Leitores**

Envie seu comentário sobre as matérias e artigos, ou sua opinião sobre os temas abordados, críticas, elogios, sugestões.

- **Fale com o Especialista**

Sua dúvida será respondida por um especialista da SBIm.

Para participar, envie sua mensagem pelo e-mail **revistaimunizacoes@sbim.org.br** e informe na linha assunto: “Cartas dos Leitores” ou “Fale com o Especialista”.

A Revista Imunizações acolhe opiniões sobre todos os temas, reservando-se o direito de rejeitar textos insultuosos ou que diverjam de sua linha editorial. A publicação está sujeita à limitação de espaço, o que poderá exigir que o texto enviado seja resumido.

As opiniões emitidas pelos autores dos artigos são de exclusiva responsabilidade dos mesmos e não necessariamente representam um posicionamento da SBIm.

## SUMÁRIO

<b>EDITORIAL</b>	3
<b>PALAVRA DO PRESIDENTE</b>	5
<b>ENTREVISTA</b> As contribuições brasileiras ao desenvolvimento de vacinas	6
<b>ARTIGO ORIGINAL</b> Vacina HPV: Dose única?	10
<b>ARTIGO COMENTADO</b> <i>Measles, mumps, rubella vaccination and autism. A nationwide cohort study</i>	16
<b>DO PONTO DE VISTA DO ESPECIALISTA</b> Herpes zóster e imunização	19
<b>CALENDÁRIOS DE VACINAÇÃO</b> Abordando a revacinação BCG	22
Calendário de Vacinação SBIM: Dos 20 anos à terceira idade	25
<b>FALE COM O ESPECIALISTA</b>	26
<b>LEITURA RECOMENDADA</b> Eficácia e segurança da vacina influenza em doses elevadas em idosos: Uma revisão sistemática e metanálise	28
<b>VIAGEM SEGURA</b> A importância da medicina de viagem	30
<b>AGENDA</b>	32

## EXPEDIENTE

REVISTA IMUNIZAÇÕES SBIM  
VOLUME 12 • NÚMERO 2 • JUNHO/2019  
PUBLICAÇÃO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES

### CONSELHO EDITORIAL DA REVISTA IMUNIZAÇÕES

**EDITORES:** Guido Levi, Isabella Ballalai e Renato Kfoury

**MEMBROS:** Ana Catarina de Melo Araújo (PE)  
Analiria Pimentel (PE)  
Consuelo Oliveira (PA)  
Eitan Berezin (SP)  
Gabriel Oselka (SP)  
Jacy Andrade (BA)  
José Geraldo Leite Ribeiro (MG)  
Juarez Cunha (RS)  
Lily Yin Weckx (SP)  
Luiza Helena Falleiros (SP)  
Marco Aurelio Palazzi Sáfadi (SP)  
Marta Heloisa Lopes (SP)  
Melissa Palmieri (SP)  
Mirian Moura (RJ)  
Normeide Pedreira (BA)  
Renato Kfoury (SP)  
Robério Dias Leite (CE)  
Rosana Richtmann (SP)  
Sonia Faria (SC)  
Tânia Petraglia (RJ)

### SEDE SBIM

Rua Luís Coelho, 308 – cj. 54  
01309-902 – São Paulo/SP  
Telefax: (11) 3255-5674  
secretaria@sbim.org.br  
[WWW.SBIM.ORG.BR](http://WWW.SBIM.ORG.BR)

### MAGIC RM COMUNICAÇÃO ESTRATÉGICA

Rua da Glória, 366/801  
20241-180 – Glória – Rio de Janeiro/RJ  
Tel: (21) 3852-5112  
[www.magic-rm.com](http://www.magic-rm.com)  
contato@magic-rm.com

### EDITOR E DIRETOR-GERAL:

Ricardo Machado (MTB 18370)

### DIRETORA DE ARTE E PRODUÇÃO GRÁFICA:

Silvia Fittipaldi

**EDITOR ASSISTENTE:** Flávio Nogueira

**DIAGRAMADOR:** Raphael Harrys

**REVISORA:** Sonia Cardoso

Cód. ISSN: 2594-4185

Tiragem: 2.000 exemplares

## DIRETORIA (2019-2020)

<b>PRESIDENTE:</b> Juarez Cunha (RS)	<b>2º SECRETÁRIO:</b> Guido Levi (SP)
<b>VICE-PRESIDENTE:</b> Isabella Ballalai (RJ)	<b>1ª TESOUREIRA:</b> Mônica Levi (SP)
<b>1º SECRETÁRIO:</b> Renato Kfourri (SP)	<b>2ª TESOUREIRA:</b> Mayra Moura (SP)

## COMISSÃO DE CAPACITAÇÃO E EDUCAÇÃO CONTINUADA

<b>PRESIDENTE:</b> Isabella Ballalai (RJ)
<b>MEMBROS:</b> Juarez Cunha (RS), Maisa Kairala (SP), Mayra Moura (SP), Mirian Moura (RJ), Ricardo Becker Feijó (RS)

## COMISSÃO DE CULTURA E MEMÓRIA

<b>PRESIDENTE:</b> Guido Levi (SP)
<b>MEMBROS:</b> Gabriel Oselka (SP), Isabella Ballalai (RJ), Renato Kfourri (SP), Ricardo Machado (RJ)

## COMISSÃO DE ÉTICA

<b>PRESIDENTE:</b> Gabriel Oselka (SP)
<b>MEMBROS:</b> Evelin Plácido (SP), Guido Levi (SP), João Cláudio Jacó (CE), José Geraldo Leite Ribeiro (MG), Mirian Moura (RJ)

## COMISSÃO TÉCNICA PARA REVISÃO DOS CALENDÁRIOS VACINAIS

<b>PRESIDENTE:</b> Mônica Levi (SP)
<b>MEMBROS:</b> Ana Paula Neves Burian (ES), Analiria Pimentel (PE), Consuelo Oliveira (PA), Eitan Berezin (SP), Flávia Bravo (RJ), Gabriel Oselka (SP), Guido Levi (SP), Isabella Ballalai (RJ), Jacy Andrade (BA), José Geraldo Leite Ribeiro (MG), Juarez Cunha (RS), Lessandra Michelim (RS), Lily Weckx (SP), Luiza Helena Falleiros (SP), Marco Aurélio Sáfadi (SP), Maria Angela Rocha (PE), Marta Heloisa Lopes (SP), Mayra Moura (SP), Mirian Moura (RJ), Regina Succi (SP), Renato Kfourri (SP), Ricardo Becker Feijó (RS), Rosana Richtmann (SP), Solange Dourado (AM), Tânia Petraglia (RJ)

## COMISSÃO DE GUIAS E CONSENSOS

<b>PRESIDENTE:</b> Isabella Ballalai (RJ)
<b>MEMBROS:</b> Juarez Cunha (RS), Lessandra Michelim (RS), Mônica Levi (SP)

## COMISSÃO DE CURSOS E EVENTOS

<b>PRESIDENTE:</b> Renato Kfourri (SP)
<b>MEMBROS:</b> Fátima Soares (SP), Maria Aparecida da Costa Neves (SP), Mayra Moura (SP), Sílvia Bardella (SP)

## COMISSÃO FISCAL

<b>PRESIDENTE:</b> Maria Aparecida da Costa Neves (SP)
<b>MEMBROS:</b> Guilhermina Giusti (SP) e Luiza Helena Falleiros (SP)

## COMISSÃO DE INFORMAÇÃO E ORIENTAÇÃO

<b>PRESIDENTE:</b> Flávia Bravo (RJ)
<b>MEMBROS:</b> Evelin Plácido (SP), João Cláudio Jacó Pinto (CE), Juarez Cunha (RS), Lessandra Michelim (RS), Mayra Moura (SP), Solange Dourado (AM), Tânia Petraglia (RJ)

## COMISSÃO DE IMUNIZAÇÕES DO VIAJANTE

<b>PRESIDENTE:</b> Mônica Levi (SP)
<b>MEMBROS:</b> Ana Rosa dos Santos (DF), Evelin Plácido (SP), Flávia Bravo (RJ), Isabella Ballalai (RJ), Lessandra Michelim (RS), Tânia Chaves (PA)

REVISTA

# imunizações

## EDITORIAL

A contribuição do Brasil para o desenvolvimento e licenciamento de vacinas é um dos temas da entrevista com Marco Aurélio Sáfadi, revisor de algumas das mais importantes publicações sobre infectologia e imunizações. O impacto na produção científica brasileira devido à redução nos investimentos em educação ao longo dos anos e as expectativas sobre as próximas vacinas a serem disponibilizadas no país, como a do vírus sincicial respiratório (VSR), são outros assuntos por ele abordados.

Na seção “Artigo original”, Edison Natal Fedrizzi aborda a redução para um esquema de dose única da vacina HPV. E explica que, sendo comprovadas eficácia e durabilidade no longo prazo, a prevenção ficará muito mais acessível, com a simplificação da logística e redução dos custos, possibilitando ampliar a cobertura vacinal – opção que facilitará, sobretudo, a implementação nos países mais pobres, responsáveis por 80% dos casos de câncer de colo de útero no mundo.

Em “Artigo comentado”, Gabriel Oselka relata as consequências da disseminação de fatos inverídicos sobre a relação entre a vacina SCR, autismo e outras alterações do desenvolvimento neurológico. Maior pesquisa sobre o tema, o estudo analisado conclui que são improváveis mesmo aumentos mínimos do risco de autismo.

Herpes zóster é o tema de artigo em “Do ponto de vista do especialista”. Carolina Toniolo Zenatti, Roberto Muniz Junior e João Toniolo Neto enfatizam o desafio de imunizar adultos e idosos no Brasil, e reforçam a necessidade de maior atenção dos profissionais da saúde no acompanhamento e prescrição de vacinas para esse grupo.

Na seção “Calendários de vacinação”, Regina Succi aborda a necessidade de revacinar ou não para BCG, dúvida que permanece desde que esta vacina foi introduzida. Para a autora, é imperioso o desenvolvimento de novas e mais eficazes vacinas para substituir a atual ou para serem utilizadas como reforço.

Em “Leitura recomendada” trazemos os comentários de Robério Dias Leite sobre uma revisão sistemática e metanálise acerca da eficácia e segurança da vacina influenza em doses elevadas em idosos. E em “Fale com o especialista”, você pode encontrar a resposta para sua dúvida.

Com o objetivo de contribuir para uma melhor assistência aos pacientes no período pré-viagem, estreamos um novo espaço na revista: a seção “Viagem segura”. Confira!

Aproveite a leitura!

Os editores

## DIRETORIAS DAS REGIONAIS

### DISTRITO FEDERAL

**PRESIDENTE:** Ana Rosa dos Santos  
**VICE-PRESIDENTE:** Cláudia Valente  
**1ª SECRETÁRIA:** Marta de Fátima R. da Cunha Guidacci  
**2ª SECRETÁRIA:** Kátya Milca  
**1ª TESOUREIRA:** Flávia de Assis Silva  
**2ª TESOUREIRA:** Mônica Álvares da Silva

### ESPÍRITO SANTO

**PRESIDENTE:** Euzanete Maria Coser  
**VICE-PRESIDENTE:** Lauro Ferreira da Silva Pinto Neto  
**SECRETÁRIA:** Martina Zanotti Carneiro Valentim  
**TESOUREIRA:** Ana Paula Neves Burian

### MINAS GERAIS

**PRESIDENTE:** Marilene Lucinda Silva  
**VICE-PRESIDENTE:** José Geraldo Leite Ribeiro  
**1ª SECRETÁRIA:** Jandira Aparecida Campos Lemos  
**2ª SECRETÁRIA:** Argus Leão Araújo  
**1ª TESOUREIRO:** Adalton Elérto Satil Neto  
**2ª TESOUREIRO:** Mário Lúcio Oliveira Novais

### PARANÁ

**PRESIDENTE:** Andressa Hoinski  
**VICE-PRESIDENTE:** Heloisa Ilhe Garcia Gianberardino  
**SECRETÁRIA:** Cristina de Oliveira Rodrigues  
**TESOUREIRA:** Eliane Mara Cesário Maluf

### RIO DE JANEIRO

**PRESIDENTE:** Flávia Bravo  
**VICE-PRESIDENTE:** Tânia Petraglia  
**1ª SECRETÁRIA:** Marilda Souza Brasil Silva  
**2ª SECRETÁRIO:** Joel Conceição Bressa da Cunha  
**1ª TESOUREIRA:** Mayra Moura  
**2ª TESOUREIRA:** Isabella Ballalai

### SÃO PAULO

**PRESIDENTE:** Sílvia Bardella Marano  
**VICE-PRESIDENTE:** Eitan Berezin  
**1ª SECRETÁRIA:** Luiza Helena Falleiros Arlant  
**2ª SECRETÁRIA:** Sílvia Viesti  
**1ª TESOUREIRA:** Evelin Plácido  
**2ª TESOUREIRA:** Mildred Traldi

## REPRESENTANTES REGIONAIS

**AMAZONAS** – Solange Dourado  
**BAHIA** – Nilda Ivo  
**CEARÁ** – Jocileide Sales Campos  
**GOIÁS** – Cristiana Maria Toscano  
**MARANHÃO** – Raphael Coelho Figueredo  
**MATO GROSSO DO SUL** – Alberto Jorge Felix Costa  
**PARÁ** – Tania do Socorro Souza Chaves  
**PERNAMBUCO** – Eduardo Jorge da Fonseca Lima  
**RIO GRANDE DO SUL** – Ricardo Becker Feijó  
**SANTA CATARINA** – Aroldo Prohmann de Carvalho

REVISTA

# imunizações

## PALAVRA DO PRESIDENTE

### Hesitação x engajamento

Apesar dos grandes avanços promovidos pelo método científico e pela medicina baseada em evidências; dos esforços para tornar o conhecimento disponível e de mais fácil entendimento; do amplo acesso aos meios de produção e compartilhamento da informação... não é pequeno o número de pessoas hesitantes em relação à imunoprevenção.

O termo *vaccine hesitancy* foi definido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para identificar indivíduos que apresentam relutância em aceitar ou recusar as vacinas recomendadas, apesar da disponibilidade nos serviços públicos. O reflexo desse comportamento está nas baixas taxas de coberturas vacinais. As consequências residem na necessidade recorrente de ampliar o período da Campanha Nacional de Vacinação Contra a Gripe e na perda do certificado de eliminação do sarampo, apenas para citar dois exemplos recentes.

No Brasil, ao contrário do que ocorre nos Estados Unidos e Europa, são os hesitantes e não os antivacínistas os principais responsáveis pela lacuna que vem sendo preenchida por milhares de suscetíveis às infecções que podem ser prevenidas com a vacinação.

Hoje, notícias falsas ganham mais engajamento do que os fatos reais. Por trás desse fenômeno está a necessidade de buscar informações que reforcem um ponto de vista, independentemente de ser este o correto. O antígeno é obtido com a informação de qualidade e com a educação. Mas, para que gere os anticorpos protetores são necessários dois adjuvantes: a existência do conteúdo científico e o engajamento no processo de comunicação.

A SBIm tem se dedicado a produzir e disponibilizar conteúdos éticos sobre vacinas e imunizações. Também vem ampliando as ações de comunicação e a realização de eventos nos quatro cantos do país, com o propósito de facilitar o acesso ao conhecimento de qualidade. Mas é fundamental que cada um se converta em agente de transformação, sempre por meio do diálogo, da empatia e do compartilhamento.

Dispomos de diversos meios: site institucional e o Família SBIm (únicos no Brasil certificados pela OMS); página no Facebook e perfil no Instagram e no Twitter; publicações e vídeos que podem ser baixados gratuitamente; campanhas de conscientização. Engaje-se você também nessa caminhada e ajude-nos a dirimir dúvidas e a educar para a prevenção!

Um abraço e ótima leitura!

Juarez Cunha  
Presidente da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm)

# As contribuições brasileiras ao desenvolvimento de vacinas



Marco Aurélio Sáfadi

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. Membro do Comitê Científico da Sociedade Mundial de Infectologia Pediátrica (WSPID). Membro da Comissão Permanente de Assessoramento em Imunizações da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo e do Comitê Técnico Assessor em Imunizações do Ministério da Saúde do Brasil (CTAI).

Fazer pesquisa científica na América Latina “não é para amadores!”, alerta Marco Aurélio Sáfadi, membro do Comitê Científico da Sociedade Mundial de Infectologia Pediátrica (WSPID).

À **Imunizações**, o infectologista lembrou que, a despeito do protagonismo brasileiro na região, com experiências de destaque nos estudos de licenciamento de vacinas como HPV, rotavírus e meningocócicas, nossa participação no cenário mundial ainda é limitada, apesar dos talentos nacionais. O caminho para reverter essa defasagem é bem conhecido: investimento nas instituições de ensino, defende Sáfadi.

Nesta entrevista, confira estes e outros temas, como as vacinas que devem obter licenciamento nos próximos anos, dentre elas a do vírus sincicial respiratório (VSR).

**Revista Imunizações – Na qualidade de revisor de algumas das mais importantes publicações científicas sobre imunizações e infectologia – *Lancet Infectious Diseases, Vaccine, Expert Review of Vaccines, BMC Infectious Diseases, Pediatric Infectious Diseases Journal, Clinical Infectious Diseases, Jornal de Pediatria, e PLOs One* – como avalia a contribuição brasileira nestas áreas quanto à quantidade e qualidade do conhecimento produzido?**

**Marco Aurélio Sáfadi** – Nas últimas décadas, nossa contribuição, tanto na imunização como na infectologia, teve um avanço inequívoco de qualidade e quantidade. Na área médica, o país é líder em publicação científica na América Latina, seguido por México, Argentina e Chile. Mas é importante salientar que, a despeito



do protagonismo na região, a participação brasileira ainda é limitada no cenário internacional. O Brasil é responsável por menos de 3% das publicações mundiais, estando atrás da China, Índia e de países com populações bem menores, como Holanda, Austrália, Espanha, Itália e Canadá.

### **Na área das imunizações, quais foram as principais contribuições do país para a ciência nos últimos dez anos?**

É impossível falar sobre contribuição na área das imunizações sem um comentário de louvor ao nosso querido e recém-falecido professor Reinaldo de Menezes Martins, que implantou a atividade de Estudos Clínicos em Bio-Manguinhos, onde atuou por quase duas décadas. Ele contribuiu de maneira substancial no desenvolvimento da vacina febre amarela e enriqueceu demais a literatura científica.

De forma macro, o Brasil tem desempenhado importante e expressivo papel no licenciamento de muitas vacinas, dentre elas podemos citar a vacina HPV, a nova vacina zóster, a de rotavírus e as meningocócicas. Todas tiveram aqui estudos clínicos de alta relevância. Além disso, o país foi pioneiro na introdução e na publicação dos primeiros dados de efetividade e impacto da vacina rotavírus, quando de sua implementação há mais de uma década. O mesmo ocorreu em relação à vacina conjugada meningocócica C, que faz parte do Programa Nacional de Imunizações (PNI) desde 2010. Nossa contribuição neste caso é histórica: foi brasileira a primeira grande experiência de imunização em massa com a vacina meningocócica polissacarídica A/C, nos anos 1970.

E seguimos sendo importantes atores no desenvolvimento e licenciamento de novas vacinas meningocócicas – temos produzido inúmeros estudos sobre o impacto e a efetividade dos produtos já licenciados, em fase IV. Um exemplo é a investigação conduzida no Brasil e em mais três países e que analisou a redu-

ção do número de doses na imunização primária de lactentes com a vacina meningocócica B, no primeiro ano de vida. Foi motivo de muito orgulho saber que a publicação dos resultados do nosso estudo possibilitou ao Reino Unido implementar a vacina no seu programa nacional de imunização em um esquema reduzido de doses, o que motivou, mais recentemente, uma revisão da indicação em todo o mundo.

Outro exemplo de protagonismo é a participação do Brasil na obtenção de dados *pivotalis* para o licenciamento da vacina dengue e, mais recentemente, da análise dos resultados de campo da experiência de uso da mesma em algumas cidades do Paraná. Em breve, deveremos ter os primeiros dados de efetividade desta vacina.

### **Como avalia as pesquisas de desenvolvimento de vacinas no Brasil e na América Latina?**

Fazer pesquisa científica na América Latina, em geral, é um grande desafio. As dificuldades são enormes em todos os aspectos: tanto no campo regulatório como na disponibilidade de um arsenal adequado para a investigação. Eu sempre digo que pesquisa clínica em vacina não é para amadores. É trabalho para profissionais com um histórico no campo da investigação científica. São estudos muito difíceis de serem conduzidos, realizados em populações de indivíduos saudáveis em sua maioria, e que trazem sempre inúmeros desafios.

### **Podemos fazer mais? De que forma?**

Seguramente, podemos fazer muito mais. Porém, é preciso investimento nas universidades e, infelizmente, todos os últimos governos – todos, sem exceção – esqueceram de ter um olhar mais atento para essas instituições e para o ensino. Temos visto redução no orçamento para a área de educação. Isto é mais um entrave para que o país ganhe condições de competitividade internacional no cenário da investigação científica. É muito triste perceber que os nossos go-

vernantes ainda não entenderam que a única forma de levar o país a um outro patamar de desenvolvimento é investindo em educação.

### **Quais são as vacinas dos seus sonhos? Contra quais agentes infecciosos acredita ser mais necessário e urgente o desenvolvimento de novos imunobiológicos?**

Como pediatra e infectologista, tenho várias vacinas dos sonhos! O estreptococo dos grupos A e B, HIV, hepatite C, CMV, *Staphylococcus aureus*... Mas uma em particular – e que acredito não estar longe de ser realidade – é a do vírus sincicial respiratório (VSR). Acredito que ela trará uma enorme perspectiva de reduzir hospitalização, morte e sequelas. Para mim, como pediatra, ela é a "número 1" na lista de prioridades. A doença pelo VSR gera um ônus muito grande para a sociedade. Requer o uso de equipamentos de saúde, hospitalização em terapia intensiva, lotação de prontos-socorros e unidades de internação, o que demanda custo elevado e sobrecarrega o sistema de saúde. Várias pesquisas estão bem encaminhadas; algumas, recém-publicadas, trazem dados de eficácia na prevenção de hospitalização de lactentes cujas mães foram vacinadas na gestação. Há diversas plataformas de desenvolvimento de vacinas para o VSR abrangendo do lactente ao idoso. Acredito que o licenciamento de várias aconteça dentro dos próximos cinco, dez anos.

### **Quais outras vacinas acredita que estarão disponíveis em futuro próximo? Em que estágio se encontram as pesquisas ou o desenvolvimento delas?**

As do estreptococo dos grupos A e B são duas que estão adiantadas, em fase de desenvolvimento; estão um degrau abaixo, mas são vacinas já a caminho. As outras – como HIV, hepatite C, citomegalovírus, Epstein-barr e estafilococo – estão em um cenário mais distante.

### **O que o levou a se dedicar especialmente à prevenção da doença meningocócica?**

Esse particular interesse vem desde os tempos da residência na Santa Casa, onde tive a oportunidade de tratar muitos casos, o que me marcou demais. Meu olhar sempre foi muito forte na prevenção e o pânico causado por esta doença, imprevisível e dramática, faz com que a busca pela profilaxia eficaz seja quase uma obsessão. Por isso, em meus estudos sobre as vacinas, a da doença meningocócica é a que vem me acompanhando de forma mais presente nos últimos anos. Esse desafio fascinante tem me levado a um mergulho profundo nesta área, o que faz do tema parte importante até do meu histórico como médico e professor.

### **Novas vacinas meningocócicas foram licenciadas no Brasil nos últimos anos. O Comitê Técnico Assessor de Imunizações (CTAI) já discute a incorporação de alguma pelo PNI.**

O Brasil tem um histórico exemplar com a introdução da vacina meningocócica C, na década de 1970, e com o uso da vacina polissacarídica AC no controle do surto de 1974. Depois, também tivemos uma importante experiência com as vacinas contra o sorogrupo B (vacina cubana). Temos sido líderes na introdução dessas vacinas e participamos ativamente de todo o processo – por exemplo: fomos pioneiros na América Latina com a vacina meningocócica C conjugada como rotina e ampliamos sua aplicação no calendário de imunização de adolescentes. Agora, a expectativa é a de que ela seja substituída pela ACWY até o final deste ano.

Já as vacinas proteicas para o sorogrupo B, elas ainda têm um custo muito elevado e oferecem algumas incertezas acerca da duração de proteção e do impacto em colonização. As lacunas de conhecimento, aliadas ao custo e ao limitado número no país de infecções por esse sorogrupo, não as colocam no ranking de priorida-

des de saúde pública neste momento. Considerando o atual cenário, creio que o próximo passo será incorporá-las nas recomendações para grupos de risco.

### **Os registros históricos tornam inegável o papel das imunizações como instrumento de promoção da saúde e da qualidade de vida. Em sua opinião, por que a prescrição fora da faixa pediátrica é ainda um problema?**

As vacinas são historicamente um instrumento da pediatria e os pais são sempre muito favoráveis e muito simpáticos ao seu uso nas crianças. Infelizmente, não encontramos a mesma adesão entre os adultos nem mesmo entre os adolescentes. Isto é um grande drama. A vacinação no âmbito escolar me parece o caminho mais viável para alcançarmos coberturas elevadas neste grupo etário. Não enxergo outra forma de superar as dificuldades para alcançar uma adequada cobertura vacinal de adolescentes. A adoção urgente dessa estratégia de imunização precisa ser discutida e planejada de maneira madura e conjunta pelos ministérios da Saúde, da Educação e de toda a sociedade. Isso é fundamental e acredito que seria uma porta que se abriria para também melhorar a cobertura em adultos, igualmente muito negligenciada.


### **As coberturas vacinais no país estão abaixo do desejado. Quais os principais fatores implicados neste cenário?**

Este é um tema recorrente e um fenômeno multifatorial: temos a crise econômica do país, a disponibilidade limitada de atendimento nos postos de saúde e a falta de insumos, por exemplo. Além das *fake news*, que contagiam e prejudicam a credibilidade da imu-

nização, dando força para movimentos antivacinas. Mas é inequívoco que as imunizações de certa forma se tornaram órfãs do seu próprio sucesso.

O fato de os programas de vacinação terem eliminado ou controlado muitas doenças fez com que as novas gerações não tenham a noção da importância, da gravidade e do risco que elas trazem. As populações mais jovens cresceram sem nunca ter visto um caso de sarampo, de rubéola, difteria, paralisia infantil ou tétano, por exemplo. Isso, obviamente, faz surgirem questionamentos sobre a necessidade efetiva da vacinação, o que é um importante fator que contribui para a redução das coberturas. É um tema de fato delicado e que exige de nós muita atenção. A principal ferramenta para corrigir este fenômeno é a informação correta e de qualidade. Nós, professores, formadores de opinião na área da saúde, temos um papel crucial na tentativa de mitigar os impactos negativos que as *fake news* e todo esse contexto têm sobre a cobertura vacinal.

### **Como avalia a contribuição das sociedades científicas nesse processo de busca de melhores taxas de cobertura?**

Esta contribuição tem sido fundamental. Algumas dessas instituições são exemplares, como a SBIm, que vem liderando os processos nas áreas das vacinas. O mesmo ocorre com as sociedades de Pediatria (Brasileira e de São Paulo, como várias outras regionais), a Sociedade Brasileira de Infectologia, a Febrasgo, entre muitas outras parceiras que capitaneiam esforços em todos os movimentos que visam resgatar nossas coberturas vacinais. É claro que há contribuições de uma série de outras instituições, com papel relevante neste contexto. 

# Vacina HPV: Dose única?

---



Edison Natal Fedrizzi

Professor Associado de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Doutor em Medicina pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Chefe do Centro de Pesquisa Clínica Projeto HPV do Hospital Universitário Prof. Polydoro Ernani de São Thiago (HU/UFSC).

O regime de doses da vacina HPV, avaliado nos estudos de eficácia, se baseou nos conhecimentos disponíveis à época,<sup>1</sup> da mesma forma como com muitas outras vacinas em seu estágio de desenvolvimento. A falta de um correlato imunológico para orientar a concentração de anticorpos necessária para a proteção de longa data levou os pesquisadores, durante os estudos de eficácia, a adotarem uma abordagem clássica, com uma dose inicial, uma segunda para estimular as células de memória e uma terceira, que funciona como reforço.<sup>2</sup>

Isto foi motivado por dois fatores:<sup>1</sup>

- a resposta imune é melhorada após a segunda dose e a rapidez na produção dos anticorpos é claramente vista após a terceira;
- pelo reconhecimento de que a vacina precisaria fornecer proteção no longo prazo e, portanto, o desejo de uma resposta imune máxima.

O esforço e o custo financeiro para executar os complicados estudos de eficácia necessários para o licenciamento da vacina, aliados às incertezas em relação à resposta imune, fizeram a indústria farmacêutica projetar seus programas de pesquisa de modo a maximizar a sua probabilidade de sucesso usando, portanto, três doses. As vacinas HPV disponíveis no mercado (bivalente, quadrivalente e nonavalente) passaram por grandes ensaios clínicos de fase III e demonstraram eficácia acima de 90% contra as doenças associadas aos tipos vacinais, com o esquema tradicional de três doses (0, 1-2 e 6 meses).<sup>2-4</sup>

## EFICÁCIA

---

Desde o licenciamento das duas primeiras vacinas HPV, em 2006, elas foram introduzidas em diversos programas nacionais de imunizações, embora de forma desigual em todo o mundo. Em geral, são incluí-

das meninas de 9 a 15 anos e, em alguns países, meninos na mesma faixa etária. O impacto e a efetividade dessas vacinas na vida real foram demonstrados em nações de alta renda que implementaram o esquema de três doses exclusivamente para meninas e com uma cobertura maior que 70%, apresentando redução importante das verrugas genitais e lesões pré-cancerosas associadas aos vírus contidos no imunobiológico e também uma proteção de rebanho em homens e mulheres não vacinados.<sup>1</sup>

A eficácia das vacinas HPV não está mais em dúvida, mas apesar de licenciadas em mais de 129 países e disponíveis em 71 Programas Nacionais de Imunizações (PNI), estima-se que menos de 4% das mulheres elegíveis tenham sido vacinadas.<sup>5,6</sup> Além disso, a maior parte desse grupo vive em países desenvolvidos, enquanto as populações com maior incidência e mortalidade do câncer do colo do útero estão em nações em desenvolvimento ou subdesenvolvidas.<sup>7</sup> Apesar de esta avaliação ser complexa, provavelmente a introdução e a implantação da vacina HPV nestes países são limitadas pelos desafios de custos e logística em administrar duas ou três doses a adolescentes e mulheres jovens durante seis ou 12 meses.<sup>5</sup>

## ESTUDOS PARA REDUÇÃO DO ESQUEMA

Mas, e se o regime pudesse ser reduzido para uma dose? Não seria a primeira vez que a comunidade global aprendeu que o melhor esquema de vacinação não é o estudado nos principais ensaios clínicos de licenciamento. Em tal cenário, a implementação da vacinação contra o HPV seria programaticamente mais fácil e mais rápida, alcançando maior cobertura e fazendo mais efetivo o uso dos recursos disponíveis. Esta é uma proposta política radical, mas a redução nos custos alcançada pela realização de um programa de dose única tornaria uma opção muito mais atraente para a saúde pública, autoridades e governos.

Além disso, a faixa etária a ser vacinada poderia ser muito mais ampla, incluindo inclusive os meninos.<sup>1</sup>

A redução ganha força quando, em 2014, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda duas doses da vacina para meninas e meninos de 9 a 14 anos (0 e 6-15 meses), baseada em resultados de uma revisão sistemática da literatura médica que demonstrou que este esquema apresentava resposta imune não inferior ao de três doses na mesma faixa etária e em mulheres de 15 a 24 anos.<sup>8</sup> Três estudos randomizados (dois da vacina quadrivalente e um da bivalente) observaram que a produção de anticorpos anti-HPV não foi inferior na comparação do regime de duas (0 e 6 meses) e três doses (0, 1-2 e 6 meses) em meninas (dados coletados no mês 24 de acompanhamento).

Dois ensaios clínicos randomizados comparando intervalos de doses diferentes (0 e 2 *vs* 0 e 6 meses e 0 e 6 *vs* 0 e 12 meses) demonstraram que um intervalo de seis meses resulta em concentrações maiores de anticorpos, comparado com intervalo de 2 meses em todas as faixas etárias estudadas (9-14, 15-19, 20-25 anos). Cinco outros ensaios clínicos randomizados, comparando o esquema tradicional com diferentes regimes de intervalos nas três doses (0-1-12 *vs* 0-1-6; 0-2-12 *vs* 0-2-6; 0-3-9 *vs* 0-2-6; 0-6-12 *vs* 0-2-6; 0-12-24 *vs* 0-2-6; e 0-3-6 *vs* 0-2-6 meses), observaram que quanto maior o espaçamento entre a primeira e a segunda dose e a primeira e a terceira, maior foi a produção de anticorpos.<sup>8-11</sup> Em nenhum destes estudos foi analisada a eficácia na prevenção de infecção persistente ou doença.

Quando avaliamos a imunogenicidade associada à dose única, os ensaios clínicos e estudos independentes têm demonstrado que a produção dos anticorpos é menor que o esquema de mais doses. Entretanto, não sabemos se isso vai interferir na eficácia contra a doença e por quanto tempo estes níveis de anticorpos serão mantidos.<sup>12</sup>

É interessante salientar que, em indivíduos previamente infectados pelo HPV, a produção dos anti-

corpos costuma ser do tipo não neutralizante, o que não impede a reinfecção pelo mesmo tipo de vírus em uma nova exposição. Entretanto, quando uma pessoa soropositiva para um tipo específico contido na vacina recebe uma dose da quadrivalente, por exemplo, há uma produção rápida (nível elevado em uma semana) e mantida (por pelo menos seis meses) de anticorpos do tipo neutralizante, demonstrando um estímulo das células B de memória.<sup>13,14</sup> Caso o contrário também seja verdadeiro, isto é, haja uma resposta imune de memória frente às novas exposições ao HPV após a vacinação com apenas uma dose, poderíamos sim ter uma eficácia no longo prazo com este esquema.

Toh e colaboradores publicaram, em 2018, o resultado de imunogenicidade de uma dose da vacina quadrivalente em 40 mulheres de 15 a 19 anos nas Ilhas Fiji. E demonstraram a persistência de anticorpos contra os HPV da vacina por pelo menos seis anos (positividade de 93% para os HPV 6 e 11; 100% para o HPV 16; e 68% para o HPV 18) e que houve indução de memória imunológica, sugerindo possível proteção com o esquema vacinal de dose única.<sup>15</sup>

Uma análise combinada *post hoc* dos ensaios clínicos iniciais da Costa Rica e *Papilloma TRial* against *Cancer In young Adults* (PATRICIA) demonstrou uma produção robusta e sustentada, embora com títulos mais baixos, de anticorpos contra os HPV 16 e 18 durante quatro anos após uma dose da vacina HPV bivalente, e uma frequência semelhante de infecção por estes vírus, independentemente do número de doses recebidas. O ponto fraco destes estudos foi um número muito pequeno de pacientes envolvidas na análise.<sup>11,12</sup>

Gilca e colaboradores, do Canadá, avaliando mulheres de 13 a 18 anos que receberam uma única dose da vacina quadrivalente anti-HPV, três a oito anos antes, observaram que todas permaneciam soropositivas para os quatro tipos ao longo desses anos, mostrando uma boa resposta imune.<sup>16</sup> Resultado seme-

lhante foi observado por Kreimer e colaboradores, na Costa Rica, em 2018 (*The Costa Rica HPV Vaccine Trial – CVT Cohort*). Os autores demonstraram que os anticorpos de mulheres de 18 a 25 anos que receberam uma dose, embora inferiores aos de três doses, foram nove vezes maiores que os níveis induzidos pela infecção natural. Vale ressaltar que os valores permaneceram constantes durante pelo menos sete anos, sugerindo que a proteção pode ser durável. O acompanhamento deste estudo será de 15 anos. Entretanto, como na análise anterior, o número de participantes (277) também é muito pequeno.<sup>17</sup>

É provável que o primeiro ensaio clínico no mundo real a avaliar a eficácia clínica em mulheres com apenas uma dose tenha sido realizado na Índia. Sankaranarayanan e colaboradores publicaram recentemente (2018) que um grupo de 4.950 mulheres de 10-18 anos apresentaram resposta robusta e sustentada na produção de anticorpos contra os HPV 16 e 18 com apenas uma dose da vacina HPV quadrivalente – ainda que os dados sejam inferiores se comparados com as que receberam duas ou três doses.

Neste estudo, os títulos permaneceram estáveis por quatro anos e a frequência de infecções cumulativas e persistentes pelos HPV 16 e 18, até os sete anos de seguimento, foram similares e de modo uniforme baixas em todos os grupos estudados vacinados (1, 2 e 3 doses) e significativamente maior no grupo controle não vacinado.

Os autores concluíram que uma dose da vacina quadrivalente é altamente imunogênica e fornece proteção duradoura contra as infecções pelos HPV 16 e 18 similar aos esquemas de duas ou três doses.<sup>18</sup> Estes resultados são intrigantes, uma vez que uma resposta imune robusta após uma dose de um imunobiológico com subunidade baseada em proteína ainda não havia sido relatada antes, o que em geral é limitado aos receptores de vacinas vivas atenuadas. Os autores pretendem acompanhar estas mulheres por 15 anos (até 2026) para avaliar se a resposta imune e eficácia

na prevenção das infecções, lesões pré-cancerosas e câncer de fato acontecerão no longo prazo.

A evidência mais forte para avaliar a eficácia da vacinação com dose única virá do Estudo ESCUDDO,<sup>10</sup> realizado pelo Instituto Nacional do Câncer dos EUA em parceria com a Fundação Bill e Melinda Gates, na Costa Rica. Trata-se de um ensaio clínico randomizado de base populacional (20 mil mulheres de 12 a 20 anos) que irá comparar uma e duas doses de vacinas contra HPV bivalente (HPV 16 e 18) ou nonavalente (HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58) quanto à sua eficácia na prevenção de doenças associadas a estes tipos. No entanto, os resultados não são esperados antes de 2023. Nesse meio tempo, alguns países podem eleger, com base nas poucas evidências de eficácia e vantagens operacionais, a vacinação com dose única, antes mesmo de uma recomendação da OMS.<sup>11</sup>

Além destes estudos na Índia e Costa Rica, outros ensaios clínicos controlados para avaliar imunogenicidade e eficácia do esquema vacinal contra o HPV com uma dose estão sendo conduzidos na Tanzânia (Estudo *DoRis – A Dose Reduction Immunobridging and Safety Study of two HPV Vaccines in Tanzanian Girls*) e Gâmbia.<sup>19</sup>

De acordo com John Schiller e Doug Lowi – criadores dos antígenos das vacinas HPV, as *virus like particles* (VLPs), do Centro de Pesquisa do Câncer dos EUA –, a inesperada potência de uma dose destas vacinas pode ser largamente atribuída às características estruturais das partículas, que induzem a produção de anticorpos antígeno-específicos de vida longa em vários pontos das VLPs, e às características do ciclo de vida do HPV que o torna altamente suscetível à inibição mediada por anticorpos neutralizantes, produzidos pelas vacinas. É muito provável que a concentração necessária destes anticorpos para prevenir a infecção celular seja muito menor do que a produzida por qualquer dose da vacina e que, até mesmo, os títulos indetectáveis pelos métodos laboratoriais hoje utilizados podem ter uma ação protetora.<sup>20</sup>

## CONCLUSÃO

Até o momento, os estudos com dose única da vacina HPV em mulheres até os 25 anos têm demonstrado alta imunogenicidade e eficácia na prevenção de doenças em até sete anos de acompanhamento, contudo o número de pessoas avaliadas ainda é pequeno.

Caso os próximos ensaios clínicos comprovem a eficácia e durabilidade no longo prazo da dose única, a vacina ficará muito mais acessível, simplificando a logística, reduzindo os custos, aumentando a cobertura e, sobretudo, facilitando ampla implementação nos países mais pobres, responsáveis por 80% dos casos de câncer de colo de útero no mundo.

## REFERÊNCIAS

1. Stanley M. HPV single-dose vaccination: Impact potential, evidence base and further evaluation. *Vaccine* 2018;36:4759-60.
2. Schiller JT, Castellsagué X, Garland SM. A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. *Vaccine* 2012;30(Suppl 5):F123-38.
3. Handler NS, Handler MZ, Majewski S, Schwartz RA. Human papillomavirus vaccine trials and tribulations: vaccine efficacy. *J Am Acad Dermatol* 2015;73(5):759-67.
4. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *New Engl J Med* 2015;372(8):711-23.
5. WHO. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017. *Wkly Epidemiol Rec* 2017;92:241-68.
6. Bruni L, Diaz M, Barrionuevo-Rosas L, Herrero R, Bray F, Bosch FX, et al. Global estimates of human papillomavirus vaccination coverage by region and income level: a pooled analysis. *Lancet Glob Health* 2016;4:e453-63.
7. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136(5):E359-86.
8. World Health Organization. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, October 2014. *Wkly Epidemiol Rec* 2014;89(43):465-91.
9. D'Addario M, Scott P, Redmond S, Low N. HPV vaccines: systematic review of literature on alternative vaccination schedules. Report to WHO. Institute of Social and Preventive Medicine (ISPM), University of Bern, Bern, Switzerland (24th June 2014). In: Evidence based recommendations on human papilloma virus (HPV) schedules: Background paper for SAGE discussions. Geneva: World Health Organization 2014: Annex 1. [Acesso em 08 abr 2019] Disponível em: <http://www.who.int/>

- immunization/sage/meetings/2014/april/1\_HPVP\_Evidence\_based\_recommendationsWHO\_with\_Appendices2\_3.pdf?ua=1.
10. National Cancer Institute. Scientific evaluation of one or two doses of the bivalent or nonavalent prophylactic HPV vaccines (ClinicalTrials.govIdentifier: NCT03180034). [Acesso em 08 abr 2019] Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03180034>.
  11. Kreimer AR, Struyf F, Del Rosario-Raymundo MR, Hildesheim A, Skinner SR, Wacholder S, et al. Efficacy of fewer than three doses of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: combined analysis of data from the Costa Rica Vaccine and PATRICIA Trials. *Lancet Oncol* 2015;16(7):775-86.
  12. Safaeian M, Porras C, Pan Y, Kreimer A, Schiller JT, Gonzalez P, et al. Durable antibody responses following one dose of the bivalent human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine in the Costa Rica Vaccine Trial. *Cancer Prev Res* 2013;6(11):1242-50.
  13. Sherer EM, Smith RA, Gallego DE, Carter JJ, Wipf GC, Hoyos M, et al. A single human papillomavirus vaccine dose improves B cell memory in previously infected subjects. *Ebio Med* 2016;10:55-64.
  14. Olsson SE, Villa L.L., Costa R.L., Petta CA., Andrade RP, Malm C, et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine* 2007;25:4931-9.
  15. Toh ZQ, Russell FM, Reyburn R, Fong J, Tuivaga E, Ratu T, et al. Sustained antibody responses 6 years following 1, 2, or 3 doses of quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in adolescent Fijian girls, and subsequent responses to a single dose of bivalent HPV Vaccine: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2017; 64(7):852-9.
  16. Gilca V, Sauvageau C, Panicker G, De Serres G, Ouakki M, Unger ER. Antibody persistence after a single dose of quadrivalent HPV vaccine and the effect of a dose of nonavalent vaccine given 3-8 years later – an exploratory study. *Hum Vaccin & Immunother* 2019;15(2):503-7.
  17. Kreimer AR, Herrero R, Sampson JN, Porras C, Lowy DR, Schiller JT, et al. Evidence for single-dose protection by the bivalent HPV vaccine – Review of the Costa Rica HPV vaccine trial and future research studies. *Vaccine* 2018;36:4774-82.
  18. Sankaranarayanan R, Joshi S, Muwonge R, Esmey PO, Basu P, Prabhu P, et al. Can a single dose of human papillomavirus (HPV) vaccine prevent cervical cancer? Early findings from an Indian study. *Vaccine* 2018;36:4783-91.
  19. Gallagher KE, Kelly H, Cocks N, Dixon S, Mounier-Jack S, Howard N, Watson-Jones D. Vaccine programme stakeholder perspectives on a hypothetical single-dose human papillomavirus (HPV) vaccine schedule in low and middle-income countries. *Papillomavirus Res* 2018;6:33-40.
  20. Schiller J, Lowy D. Explanations for the high potency of HPV prophylactic vaccines. *Vaccine* 2018;36:4768-73.



# 10

## Dez vantagens que a Imunosul entrega, além do seu pedido



Portfólio completo de vacinas humanas e testes rápidos



Agilidade nos processos com cadastro de clientes em menos de 24h



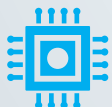
Atendimento personalizado



Maior câmara fria exclusiva para vacinas humanas da América Latina



Área técnica apta a sanar dúvidas de clientes



Sistemas informatizados validados



Monitoramento eletrônico das câmaras frias e freezers 24h por dia



Subestação de energia e gerador próprio com capacidade de até 120 horas



Sistema de embalagem qualificado internacionalmente



Atendimento logístico eficiente, com monitoramento em todas as regiões do Brasil.

[www.imunosul.com.br](http://www.imunosul.com.br)



Top  
Cidadania  
2017  
ABRH-RS

Top  
Ser Humano  
2018  
ABRH-RS

Top  
Cidadania  
2018  
ABRH-RS

  
Imunosul  
CUIDANDO SEMPRE

# Measles, mumps, rubella vaccination and autism. A nationwide cohort study

Hviid A, Hansen JV, Frisch M, Melbye M. *Ann Int Med.* 2019; 170:513-20.

## UM ESTUDO REFUTADO

Em 1998, Andrew Wakefield e colaboradores publicaram artigo na conceituada revista médica *Lancet* sugerindo uma ligação entre autismo e a vacina sarampo, caxumba e rubéola (SCR). Um dos mecanismos propostos foi o de que a presença da vacina SCR em tecidos do intestino levaria a problemas locais, como hiperplasia linfoide ileonodular e colite inespecífica – com consequente má absorção de vitaminas e outros nutrientes essenciais – e, eventualmente, a autismo e outras alterações do desenvolvimento neurológico. Esse estudo recebeu fortes críticas logo após sua publicação, tanto pela pequena casuística e inconsistência temporal (algumas das 12 crianças já apresentavam sintomas de autismo precedendo os problemas intestinais), quanto pela falta de um grupo controle.

Apesar disso, o artigo teve grande repercussão na mídia e as coberturas da vacina SCR caíram muito no Reino Unido, especialmente, e em outros países da Europa e América do Norte.

A preocupação com essa queda de cobertura – e com o eventual aumento na incidência de sarampo – levou à realização, em todo o mundo, de estudos conduzidos para comprovar ou refutar essa possível associação. Em 2014, uma metanálise apresentou dois grandes estudos de coortes e cinco estudos caso–controle. Todos negaram tal correlação.

O Institute of Medicine (IOM), dos Estados Unidos, conhecido pela seriedade e qualidade de suas análises, realizou extensa revisão do assunto



Gabriel Oselka

Professor associado do Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina USP. Presidente da Comissão Permanente de Assessoramento em Imunizações da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo.

e não encontrou evidências que apoiassem uma relação, em nível populacional, entre doenças do espectro autista e a vacina SCR. Também não verificou qualquer evidência de mecanismos biológicos que apoiassem ou dessem suporte a essa relação.

## CONFLITO DE INTERESSES

---

Além disso, nos anos seguintes à publicação do artigo, descobriu-se que Wakefield tinha graves conflitos de interesse no estudo SCR/autismo: era especialista contratado por famílias para atuar em processos judiciais relacionados ao assunto; tinha um pedido de patente para registro de uma vacina alternativa; e, ainda mais grave, verificou-se que vários dados apresentados em seu estudo eram, simplesmente, incorretos e fraudulentos.

## RETRATAÇÃO E CASSAÇÃO

---

Tudo isso levou a duas consequências extremas: o artigo foi retirado dos arquivos da *Lancet (retracted)* e, em 2010 Wakefield teve seu registro profissional cassado pelo British General Medical Council (GMC) por acusações como desonestidade científica e abuso de crianças (por ter realizado procedimentos invasivos sem autorização de Comitê de Ética). Ainda assim, Wakefield continua com atividade antivacínista, especialmente nos Estados Unidos, parecendo ser um ícone deste movimento.

## MAS O MAL PERSISTE

---

Mais de 20 anos se passaram e, mesmo com numerosas pesquisas refutando o estudo – e com o descrédito público do autor – pais e mães continuam se preocupando com a inexistente relação entre a vacina e o autismo. Esse fato é sugerido por todas as análises publicadas como sendo uma das múltiplas causas das baixas coberturas com vacinas SCR, especialmente na Europa. Em consequência, a região teve 82.596 casos de sarampo, com 72 óbitos, em 2018. Os números nos primeiros dois meses de 2019 contabilizam 34.300 casos, com 13 vidas perdidas.

## INFORMAÇÃO É O MELHOR REMÉDIO

---

É compreensível, pois, que persista o interesse por estudos que reforcem, ainda mais, a inexistência de relação entre a vacina SCR e o autismo. Os dinamarqueses Hviid e colaboradores apresentam impor-

tante contribuição nesse campo. Os autores já haviam analisado, em 2002, uma coorte de 537.303 crianças com 738 casos de doenças do espectro autista, sem registro dessa associação (*odds ratio*, 0,92 – intervalo de confiança 95%, 0,68-1,24). O estudo atual envolveu uma coorte diferente: 657.461 crianças nascidas na Dinamarca entre 1999 e 31/12/2010, com *follow-up* de 1 ano de idade até 31/08/2013.

O Sistema de Registro Civil dinamarquês atribui um número de identificação a todas as pessoas que vivem lá. Este dado é compartilhado com os outros registros nacionais, seguindo as referências demográficas básicas de todos, e permite a ligação (*linkage*) das informações relativas à saúde, como vacinas e autismo. Para o estudo, foram coletadas as informações sobre a MMR e outros imunobiológicos administrados no primeiro ano de vida. O desfecho principal foi o diagnóstico de qualquer das doenças do espectro autista.

O *follow-up* envolveu 5.025.754 pessoas-anos; 6.517 crianças receberam o diagnóstico de autismo (incidência: 129,7/100.000 pessoas-anos). A comparação entre quem recebeu ou não a SCR mostrou uma relação de risco de autismo de 0,93 (intervalo de confiança 95%, 0,85-1,02). Além disso, não foi verificada ligação com esta vacina em subgrupos definidos de acordo com história de irmão com autismo ou outros fatores considerados como de possível risco da doença (idade materna, idade paterna, fumo durante a gravidez, tipo de parto, nascimento prematuro, Apgar de 5 minutos, baixo peso ao nascer e circunferência craniana). Também não houve relação com outros

imunobiológicos aplicados no primeiro ano de vida, nem com o início dos sintomas em períodos especificados após a vacinação.

## CONCLUSÕES

Os autores comentaram ser esse o maior estudo desse tipo realizado até hoje e que seu tamanho permite concluir, a partir de uma análise única e sem recorrer a metanálises, que mesmo aumentos mínimos do risco de autismo após a vacinação com SCR são improváveis.

A qualidade do trabalho justifica plenamente o que é dito pelos autores: “Nosso estudo não dá suporte à afirmação de que a vacinação com SCR aumenta o risco de autismo, desencadeia autismo em crianças suscetíveis ou está associada com acúmulo de casos de autismo após vacinação.”

Trata-se de mais um poderoso argumento na eventual discussão com pais que ainda tenham receio de vacinar seus filhos com SCR.

## BIBLIOGRAFIA

- Destefano F, Offit PA, Fisher A. Vaccine safety. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM. Plotkin's Vaccines. 7th Ed. Philadelphia. Elsevier; 2018 1584-600.
- Institute of Medicine. Immunization safety review: vaccines and autism. Washington. National Academy Press; 2014.
- Madsen KM, Hviid A, Vestergaard M, Schendel D, Wohlfahrt J, Thorsen P, et al. A population-based study of measles, mumps, and rubella vaccination and autism. *N Engl J Med.* 2002; 347:1477-82.
- Taylor LE, Swerdfeger AL, Eslick GD. Vaccines are not associated with autism: An evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies. *Vaccine* 2014; 32:3623-9.

# Herpes zóster e imunização

**I**munizar adultos e idosos pode ser considerado um desafio ainda maior que manter elevadas as taxas de vacinação de crianças no Brasil. A pouca informação sobre o calendário específico para eles, a falta de orientação e a baixa prescrição pelos médicos, o medo de eventos adversos e o conceito errôneo de que vacina “é coisa de criança” fazem com que imunobiológicos gratuitos fiquem acumulados à espera por esses pacientes nas Unidades Básicas de Saúde (UBS).

Os maiores de 60 anos podem se proteger gratuitamente de difteria, tétano e hepatite B. Há também a campanha anual contra a influenza. Na rede particular de vacinação, além dessas, estão disponíveis as vacinas pneumocócicas, tríplice bacteriana adulta e herpes zóster.

O tempo médio de vida do brasileiro ultrapassa os 75 anos e o ideal é que a longevidade esteja associada à qualidade de vida. Sob esse aspecto, a vacinação é um recurso fundamental, uma vez que previne infecções com potencial de provocar o agravamento de doenças crônicas de base e de levar ao óbito.

## A IMPORTÂNCIA DA VACINA HERPES ZÓSTER (HZ)

O HZ é causado pela reativação do vírus *Varicella-zoster* (VVZ), que causa varicela (catapora) quase sempre durante a infância. A incidência anual da doença tem variado de 1,2 a 4,8 casos por 1.000 habitantes/ano na América do Norte, Europa e Ásia-Pacífico. O quadro na América Latina sugere uma carga maior: taxa de 3,6-6,5 casos para o mesmo número de pessoas.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

São manifestações do HZ: erupção vesicular que acomete dermatômos, dor intensa, neurite aguda e, posteriormente, neuralgia pós-herpé-



Carolina Toniolo Zenatti

Médica infectologista do Hospital Alemão Oswaldo Cruz e do Hospital Leforte – Unidade Morumbi.



Roberto Muniz Junior

Médico infectologista do Hospital São Luiz e do Instituto de Infectologia do Emílio Ribas.



João Toniolo Neto

Médico geriatra, Professor doutor em Medicina Interna pela Escola Paulista de Medicina (Unifesp).

tica (NPH) – que é caracterizada por dor ardente e latejante de forma constante ou paroxística. Em 30-50% dos casos ela pode durar mais de três meses e, em 20% dos idosos, mais de um ano.

A dor persistente pode levar a manifestações secundárias, como distúrbios do sono, fadiga crônica, ansiedade e depressão grave, acarretando sensível perda de qualidade de vida. Sua prevalência, assim como a intensidade e gravidade, aumentam nitidamente naqueles com idade superior a 80 anos.

### CUSTOS DIRETOS E INDIRETOS

---

O HZ em idosos também produz um significativo ônus econômico. O paciente tem custos diretos com os cuidados advindos do quadro agudo ou devido à cronicidade da doença, e indiretos, como a incapacidade permanente, o que leva a grave prejuízo das atividades do dia a dia.

Boa parte desse ônus é percebida pelos médicos: em média, são prescritas de uma a cinco drogas por episódio de HZ. Além disso, de 1 a 4% dos casos resultam em hospitalizações, com duração média de cinco dias. Estas taxas e os custos com HZ e NPH aumentam de modo substancial com a idade.

### PREVENÇÃO

---

A vacina Zostavax®, disponível no Brasil, é a melhor forma de prevenir tanto o HZ quanto a NPH. Ela é elaborada com vírus vivos atenuados e recomendada pelas sociedades brasileiras de Imunizações (SBIIm) e de Geriatria e Gerontologia (SBGG) aos maiores de 60 anos. Aplicada em dose única, com poucos eventos adversos, limitados principalmente a reações no local da injeção, oferece boa eficácia – pode reduzir pela metade os casos de HZ e em até dois terços a incidência da NPH.

Mas é preciso atentar para as diferenças de eficácia com o aumento da idade: a vacina reduziu a incidência de HZ em 69,8% em pessoas entre 50 e 59 anos; em 64% entre 60 e 69 anos; e em 38% para os maiores 70 anos, sendo ainda menor para quem já passou dos 80. Porém, a eficiência para prevenir a NPH sofreu pouca alteração com o avançar da idade.

### NOVA VACINA

---

A Shingrix®, vacina inativada ainda não disponível no Brasil, foi licenciada em 2016. Ela combina o antígeno do VVZ com um adjuvante

específico e demonstrou maior eficácia em todas as faixas etárias. Em estudo realizado com adultos com 50 anos ou mais, a vacina preveniu 97% dos casos de HZ e 100% de NPH.

Um segundo estudo incluiu apenas pessoas com 70 ou mais anos de idade e que receberam vacina ou placebo. A excelente eficácia foi mantida, prevenindo 91% dos casos de HZ e 89% de NPH nesta faixa etária. Além disso, a proteção parece ser mais duradoura.

Como desvantagens, esta nova vacina apresenta maior incidência de efeitos adversos locais e é prescrita em duas doses em intervalo de dois meses, o que exige mais comprometimento do paciente.

## CONCLUSÃO

Ainda carecemos de maior atenção dos profissionais da saúde em relação à checagem do estado vacinal de adultos e idosos e à prescrição de vacinas. Quanto ao herpes zóster, especificamente, o conhecimento da população idosa sobre a imunoprevenção e o acesso à vacinação ainda são muito limitados. A disponibilização da vacina na rede pública decerto contribuirá de modo positivo para a redução da incidência da doença e suas complicações como a NPH.

## BIBLIOGRAFIA

- Central Intelligence Agency. The World factbook. South America: Brazil. [acesso em 7 abr 2019]. Disponível em: <https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/geos/br.html>
- European Medical Agency. Shingrix (vacina contra herpes zoster, recombinante, com adjuvante): um resumo sobre o Shingrix e porque está autorizado na UE. [acesso em 7 abr 2019]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/d>.
- Johnson RW, McElhaney J. Postherpetic neuralgia in the elderly. *Int J Clin Pract.* 2009; 63(9):1386-91.
- Rampakakis E, Pollock C, Vujacich C, Toniolo Neto J, Covarrubias AO, et al. Economic burden of herpes zoster (“culebrilla”) in Latin America. *Int J Infect Dis.* 2017;58:22-6. [acesso em 7 abr 2019]. Disponível em: [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(17\)30082-6/pdf](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(17)30082-6/pdf).
- Toniolo-Neto J, Psaradellis E, Karellis A, Rampakakis E, Rockett T, Sampalis JS, et al. Measuring herpes zoster disease burden in São Paulo, Brazil: a clinico-epidemiological single-center study. *Clinics.* 2018; 2-7.
- Torcel-Pagnon I, Bricot H, Berthand I, Perinetti E, Franco E, Gabutti G et al. Impact of Underlying Conditions on Zoster-Related Pain and on Quality of Life Following Zoster. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2017;72(8):1091-7.
- Vujacich C, deWouters L, Margari A, Gordovil M, Kawai K, Lemos E, et al. Assessment of burden of illness due to herpes zoster in Argentina: a prospective observational study. *Value in Health.* 2013;16 (7).

## Abordando a revacinação BCG



Regina Célia de Menezes Succi

Professora Associada de Pediatria da Escola Paulista de Medicina. Professora do Curso de Medicina da Faculdade São Leopoldo Mandic, Campinas.

A carga da tuberculose permanece elevada, apesar dos esforços e estratégias propostas para diminuir sua incidência e mortalidade – a enfermidade é a principal causa de morte por doença infecciosa isoladamente no mundo. Estima-se que cerca de 1,7 bilhão de pessoas (23% da população) esteja infectada pelo *M tuberculosis* (infecção tuberculosa latente/TBL) e, portanto, sob risco de desenvolver doença ativa durante a vida. Esse risco é maior entre crianças nos primeiros dois anos de vida e em pessoas infectadas pelo HIV, que podem desenvolver formas mais graves e disseminadas da doença, com altas taxas de mortalidade.

O desejo de controlar a doença é enorme e “terminar com a epidemia de tuberculose até 2030, o que inclui a redução de 95% no número de mortes pela doença até 2035, em comparação com as taxas de 2015” é um dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável da ONU. Os esforços propostos incluem a detecção e o tratamento precoces, além da vacinação das crianças com BCG, que é um dos pilares dessa estratégia ao ser realizada tão logo quanto possível após o nascimento.

### A VACINA

A BCG é uma vacina viva, produzida com cepa atenuada do *M bovis* e continua sendo a única licenciada para prevenção da tuberculose. Desde sua introdução, em 1921, já foi aplicada em mais de três bilhões de pessoas em todo o mundo. Sua inclusão no Programa Expandido de Vacinação da Organização Mundial de Saúde se deu em 1974.

### COBERTURA E PROTEÇÃO

Considerando uma cobertura superior a 80% nos países onde está incluída nos programas nacionais de imunizações, estima-se que evite cerca de 117.000 mortes por tuberculose em cada coorte de nascimento nos primeiros 15 anos de vida. Embora altamente efetiva em proteger contra formas graves da doença em crianças, a duração dessa proteção não é su-



ficiente para garantir controle da doença por toda vida e também não há evidências da sua eficácia quando utilizada como profilaxia pós-exposição.

A proteção conferida pela vacina BCG difere consideravelmente dependendo do tipo de estudo, da idade em que a vacinação foi feita e das características da população estudada. Entretanto, as evidências apontam para um alto grau de proteção contra formas graves da doença (miliar e meníngea), além de proteção significativa contra a tuberculose pulmonar. Estudos mais recentes fornecem evidências de alguma proteção da vacina contra infecção primária tuberculosa.

A administração tecnicamente correta da vacina por um profissional de saúde treinado é muito importante para garantir eficácia e segurança, e determina a formação de uma cicatriz no local da injeção em cerca de 90% dos vacinados.

## CEPAS

---

Há diferentes cepas do BCG no mundo. O Brasil iniciou a produção de uma vacina oral, em 1961, com a cepa Moreau-Rio de Janeiro, passando, depois de 1968, para a intradérmica.

A Moreau-Rio de Janeiro continuou sendo utilizada até 2018, quando foi substituída pela cepa Moscou BCG-Rússia (Serum Institute of India, Pune).

## REVACINAR OU NÃO?

---

No Brasil, a recomendação de uma segunda dose da BCG, para crianças em idade escolar, ocorreu em 1994. Esta medida foi baseada nas evidências do declínio do efeito protetor da vacina ao longo do tempo. A proposta era prolongar ou reforçar a imunidade até a idade da adolescência e adultos jovens, quando se observa um aumento da incidência de tuberculose.

Embora haja consenso sobre a elevada proteção conferida pela primeira dose contra formas graves da doença, podendo durar 15 anos, são poucos os estudos, no mundo, sobre a avaliação da eficácia da segunda dose.

Os resultados brasileiros sugeriram que a segunda dose da vacina BCG não oferecia proteção adicional significativa e o Programa Nacional de Imunizações recomendou, a partir de junho de 2006, sua suspensão para a faixa etária de 6 a 10 anos. Entretanto, foi mantida para os contatos domiciliares de doentes com hanseníase, independente da forma clínica, com intervalo mínimo de seis meses após a primeira dose.

Em fevereiro de 2018, a Organização Mundial da Saúde (OMS) também revisou as diretrizes de vacinação com a BCG. No “BCG vaccines: WHO position paper” estão os recentes avanços no conhecimento da tuberculose, orientações sobre a imunização de lactentes em risco de infecção pelo HIV e a recomendação de que a vacina seja feita o mais precocemente possível após o nascimento.

Nesse documento é realçado o fato de que os estudos não demonstraram evidências convincentes de benefício para doses repetidas de BCG contra tuberculose ou hanseníase ou da relação entre cicatriz vacinal e proteção contra a tuberculose. A partir desse fato, conclui-se que a revacinação não é recomendada em crianças que não desenvolveram cicatriz após a primeira dose, ou que apresentam teste tuberculínico não reagente ou teste de IGRA (*interferon gama release assay*) negativo após a vacinação. A ausência de cicatriz não é indicativa de falta de proteção.

Diante dos pressupostos da OMS, o PNI, a Divisão de Imunização da Secretaria de Saúde de São Paulo e a Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) se posicionaram por meio de notas informativas atualizando a conduta para crianças que, embora vacinadas, não desenvolveram cicatriz vacinal, passando a não mais indicar a revacinação.

O documento da Secretaria de Saúde de São Paulo ainda enfatiza e descreve alguns erros de vacinação que podem determinar falta de cicatriz: dose insuficiente, uso de vacina vencida ou que sofreu alteração da temperatura de conservação. Tais erros devem ser registrados na carteira de vacinação (além da notificação de erro de imunização) e, nessas circunstâncias, a ausência de cicatriz após seis meses da vacinação pode indicar uma dose adicional.

## NOVAS VACINAS

---

Questões e dúvidas sobre a vacina existem desde a sua introdução e permanecem até hoje. O efeito protetor da primeira dose contra formas graves da tuberculose é elevado, mas os resultados são discordantes em relação à forma pulmonar. É imperioso o desenvolvimento de novas e mais eficazes vacinas, que já estão sendo estudadas e podem substituir a atual BCG ou serem utilizadas como reforço.

Além disso, a história da tuberculose no mundo pode ser modificada com a descoberta de novas drogas e de métodos diagnósticos que permitam identificá-la precocemente em todas as suas formas. Nesse cenário, haveria um controle mais eficaz dos efeitos danosos, particularmente nas populações mais vulneráveis, o que permitiria que as metas de Desenvolvimento Sustentável da ONU sejam atingidas.

## DOS 20 ANOS À TERCEIRA IDADE

### CALENDRÁRIO DE VACINAÇÃO 2019-2020

- Rotina
- Recomendada em situações que justifiquem: presença de comorbidades, risco epidemiológico, entre outros
- Contraindicada

Vacinas	20 a 45 anos	46 a 49 anos	50 a 59 anos	60 anos ou mais	Gestantes
SCR		DUAS DOSES: 0 - 1 MÊS			
Hepatite A		DUAS DOSES: 0 - 6 MESES			
Hepatite B		TRÊS DOSES: 0 - 1 - 6 MESES			SE NÃO VACINADA
HPV	TRÊS DOSES: 0 - 1 A 2 - 6 MESES	DE ACORDO COM RECOMENDAÇÃO DA BULA OU ORIENTAÇÃO MÉDICA			
dTpa		UMA DOSE A CADA DEZ ANOS			A CADA GESTAÇÃO
dT		UMA OU DUAS DOSES DE dT APÓS A DOSE DE dTpa PARA OS NÃO ADEQUADAMENTE VACINADOS PARA O TÉTANO			
Varicela		DUAS DOSES: 0 - 1 MÊS			
Influenza (gripe)			UMA DOSE ANUAL		
Meningocócicas conjugadas ACWY/C		UMA DOSE			
Meningocócica B		DUAS DOSES			
Febre amarela		UMA DOSE			
VPC13		UMA DOSE		UMA DOSE	
VPP23				DUAS DOSES: SEIS MESES APÓS VPC13 E CINCO ANOS APÓS A PRIMEIRA VPP23	
Herpes zóster				UMA DOSE	
Dengue*		TRÊS DOSES: 0 - 6 - 12 MESES			

\* Recomenda-se que pessoas soronegativas para dengue não recebam a vacina.

Respondidas por:  
**Diretoria da SBIm**

Coordenação:  
**Flávia Bravo**, presidente da Comissão de  
Informação e Orientação da SBIm Nacional.

**Pessoas com história de alergia ao ovo, mas sem histórico de reação anafilática, podem receber as vacinas influenza, tríplice viral e febre amarela?**

**R.:** **Vacina influenza** – A alergia à proteína do ovo, mesmo grave como a anafilaxia, não é uma contraindicação, já que a quantidade desse composto no imunizante é insuficiente para desencadear eventos adversos. Estudos com pessoas que apresentaram anafilaxia ao ovo demonstraram que houve boa tolerância e que não é necessário realizar testes com a vacina ou usar doses fracionadas. As precauções são as comuns a qualquer vacina.

**Vacina tríplice ou tetra viral** – A maioria das crianças com história de reação alérgica ao ovo não apresenta reações adversas a essas duas vacinas. Portanto, não há contraindicação.

**Vacina febre amarela** – A vacinação é contraindicada apenas se há história de reação de hipersensibilidade grave e comprovada ao ovo.

**Atenção:** Em caso de anafilaxia comprovadamente provocada por vacinação, as doses subsequentes são contraindicadas.

Saiba mais em [sbim.org.br/informes-e-notas-tecnicas](http://sbim.org.br/informes-e-notas-tecnicas):

- Nota Técnica: Vacinas influenza no Brasil em 2018
- Nota Técnica SBIm/Asbai: Vacina influenza em pacientes alérgicos a ovo
- Nota Técnica SBIm/SBI/SBP: Sarampo: diagnóstico, notificação e prevenção
- Nota Técnica/Carta Aberta SBIm/SBMT/SBI/SBP: Vacina febre amarela e protocolo de triagem

**Se não há registro do histórico, como recomendar a vacinação?**

**R.:** Na ausência de registro e independente de qual seja a vacina, recomenda-se a vacinação seguindo as indicações para a faixa etária.

**Qual esquema da vacina meningocócica ACWY recomendar para criança com 7 meses que tomou duas doses da vacina meningocócica C aos 3 e 5 meses?**

**R.:** Como o objetivo é ampliar a proteção para os outros sorogrupos, deve-se adotar o esquema recomendado para a primovacinação da faixa etária, de acordo com a bula da vacina ACWY escolhida. As doses exce-

dentes do componente C não trarão prejuízos à saúde, já que não existe overdose de vacinas.

**A vacina hexavalente (difteria, tétano, coqueluche acelular, Hib, VIP e hepatite B), conhecida como Hexaxim®, pode ser usada no reforço de 4 a 5 anos de idade, visto que a recomendação da bula é o uso até os 24 meses?**

**R.:** Quando a vacinação da criança está em dia, não há motivo para usar as vacinas hexa ou penta na dose de reforço da idade citada, uma vez que não são necessárias doses a mais de hepatite B e de Hib. A melhor escolha para esse reforço, com vacinas acelulares, seria a dTpa-VIP. Vale lembrar que as indicações de bula devem ser respeitadas e que a recomendação *off label*, facultada ao médico, deve se basear em evidências científicas sólidas, experiências ou licenciamento das novas indicações por órgãos regulatórios de outros países, e/ou posicionamento favorável da OMS e/ou do PNI.

**O uso de antibióticos contraindica a vacinação? Se sim, deve-se esperar quanto tempo após o tratamento?**

**R.:** O uso de antibióticos não contraindica qualquer vacina. A aplicação pode ser feita mesmo em vigência de antibioticoterapia. Entretanto, em caso de doença febril moderada a grave, recomenda-se o adiamento para não confundir um eventual episódio adverso pós-vacinal com a piora da infecção.

**Quem tomou a vacina influenza na Inglaterra, em novembro de 2018, precisa se vacinar novamente no Brasil em 2019?**

**R.:** Precisa sim, para que haja a adequada proteção contra as cepas virais circulantes no Brasil, uma vez que a vacina aplicada na Inglaterra, na temporada da gripe de 2018/2019, continha uma cepa H3N2 diferente da incluída na vacina do Brasil este ano. As formulações específicas para os hemisférios Norte e Sul são necessárias para proteger das cepas virais que circulam em cada região.

## Eficácia e segurança da vacina influenza em doses elevadas em idosos: Uma revisão sistemática e metanálise

Por Robério Dias Leite

Professor adjunto de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará.

Referência:

Wilkinson K et al. Efficacy and safety of high-dose influenza vaccine in elderly adults: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2017; 35(21):2775–80, <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.03.092>.

### INTRODUÇÃO

A vacinação contra a gripe é recomendada ano a ano como estratégia fundamental de prevenção da doença em idosos – aqueles que constituem um grupo populacional expressivo e crescente de alto risco para complicações e óbito relacionados à infecção pelo vírus da influenza. No entanto, há evidências de que a eficácia da vacina contra a gripe sazonal é menor em adultos com mais de 65 anos do que em indivíduos entre 18 e 64 anos.

Vários métodos têm sido propostos para melhorar a eficácia das vacinas influenza convencionais: adição de adjuvantes, administração por outras vias que não o padrão intramuscular ou usar vacina viva atenuada de influenza em vez da forma inativada.

Outra estratégia para aumentar a resposta de anticorpos em idosos tem sido o uso de vacinas da gripe contendo doses mais elevadas de antígenos (60 µg de hemaglutinina em vez 15 µg como padronizado habitualmente). Não há revisões sistemáticas anteriores a essa interessante metanálise sobre a eficácia do maior volume de antígenos comparado com a dose padrão em idosos.

### PUBLICAÇÕES REVISADAS

No estudo foram incluídos sete ensaios clínicos randomizados obtidos a partir de pesquisas eletrônicas e manuais em 2.955 citações entre 2006 e 2014. Envolvem de 101 a 31.803 pacientes (mediana 634; intervalo interquartil, 300 a 6.429). A média de idade variou de 72 a 87 anos.

A infecção por influenza confirmada por laboratório foi o desfecho primário avaliado. Os secundários foram: hospitalizações e mortes asso-

ciadas ao vírus e resposta imune (imunogenicidade e soroproteção). Eventos adversos graves após a imunização foram incluídos como resultados de segurança.

## PRINCIPAIS RESULTADOS

### Desfecho primário

Dois estudos, envolvendo 41.141 pacientes, abordavam a influenza confirmada por laboratório. O risco relativo (RR) agrupado para esses casos no grupo que recebeu vacina de dose elevada (VDE) comparado ao grupo receptor de dose padrão (VDP) foi de 0,76 (0,65–0,90; IC 95%), o que corresponde a uma eficácia 24% maior no grupo de VDE em comparação com o grupo de VDP. Para estações em que houve boa coincidência entre as cepas vacinais e as circulantes, o risco relativo (RR) dos que receberam VDE comparado com VDP foi, respectivamente, de 0,65 (0,48-0,87; IC 95%) e de 0,83 (0,67-1,02; IC 95%).

### Desfechos secundários

- Internações e mortes associadas à influenza: não foram relatadas.
- Imunogenicidade
  - Para o subconjunto de pacientes (n=18.215) avaliados quanto à imunogenicidade, a VDE foi associada a títulos geométricos médios (TGM) mais elevados de inibição da hemaglutinação (HAI), sendo as diferenças médias combinadas em TGM de 86,2 (47,6-124,8; IC 95%), 183,2 (84,6-285,7; IC 95%) e 24,7 (14,1-35,3; IC95%), respectivamente para os componentes H1, H3 e B da vacina.
- Soroproteção (proporção de participantes com HAI > 1:40 ou título de HAI > 1:32)
  - Para os subconjuntos de pacientes avaliados quanto à soroproteção, o RR dos que receberam a VDE foi de 1,09 (1,05-1,14; IC 95%), 1,03 (1,02-1,04; IC 95%) e 1,14 (1,09-1,19; IC95%) respectivamente para os componentes H1, H3 e B da vacina.


- Segurança
  - Nenhum dos estudos incluídos relatou quaisquer casos de óbito associado à vacina, síndrome de Guillain-Barré ou anafilaxia nos grupos VDE ou VDP.

## COMENTÁRIOS E CONCLUSÕES

Essa metanálise bem planejada indicou, com limitações, que a vacina influenza em altas doses foi bem tolerada pelos idosos, sem incremento de eventos adversos. Além disso, mostrou-se mais imunogênica e mais eficaz na prevenção de infecções pelo vírus do que a dose padrão.

Algumas ponderações, no entanto, precisam ser levadas em consideração. Embora as hospitalizações e mortes associadas à influenza sejam importantes desfechos clínicos, não foram objeto de avaliação em nenhum dos ensaios nesta revisão sistemática.

Ademais, os estudos de revisão relacionados com estimativas da eficácia da vacina foram realizados em ambulatório, envolvendo indivíduos clinicamente estáveis, com média de idade de 73 anos, impossibilitando inferir evidências quanto à eficácia dessa estratégia de uso de doses mais elevadas nos indivíduos ainda mais velhos e instáveis clinicamente.

Sendo assim, estudos clínicos bem planejados precisam ser desenvolvidos para alcançarmos evidências robustas da superioridade da estratégia de utilização da vacina influenza em doses mais elevadas para os idosos. 

# A importância da medicina de viagem

## Comissão de Imunizações do Viajante

Mônica Levi (presidente)  
Ana Rosa dos Santos  
Evelin Plácido  
Flávia Bravo  
Isabella Balalalai  
Lessandra Michelin  
Tânia Chaves

A Organização Mundial do Turismo estima que mais de um bilhão de passageiros utilizem transporte aéreo a cada ano. Esse intenso deslocamento em viagens nacionais e internacionais – sem contabilizar os navios de cruzeiro cada vez mais acessíveis – pode favorecer a disseminação de patógenos e a globalização das doenças. Esses viajantes formam uma população sentinela para agravos com impacto em saúde pública, a exemplo dos recentes surtos de sarampo.

Em resposta a essa grande movimentação e ao crescente fluxo para áreas consideradas tropicais surgiu, nos países europeus e na América do Norte, ainda informalmente na década de 1980, a medicina de viagem (MV). A vacinação é uma das mais importantes intervenções desse segmento e vem recebendo atenção crescente em todo o mundo, tanto para a proteção de turistas quanto de trabalhadores que se deslocam para as diferentes regiões de seu país ou do mundo.

## UM NOVO ESPAÇO

Com o objetivo de contribuir com os profissionais que atuam nesta área para a melhor assistência aos pacientes no período pré-viagem, a Comissão de Imunizações do Viajante da SBIIm idealizou esta seção. As abordagens não serão restritas às recomendações de vacinas, mas estas frequentemente serão tratadas aqui devido à sua importância.

## RISCOS

Cada viajante tem diferentes riscos de aquisição de doenças, dependendo de sua condição clínica, e do estilo, duração e itinerário da viagem. Estudos epidemiológicos apontam que cerca de 20 a 70% deles relatam algum problema de saúde associado ao deslocamento. Em 3% dos casos ocorre um quadro febril; de 1,5 a 19% procuram assistência médica; e de 0,5% a 2% são hospitalizados.



Embora as doenças infecciosas e parasitárias respondam por apenas 1% dos óbitos em viajantes, elas contribuem para maior morbidade e, se não houver vigilância eficiente, podem desencadear epidemias em poucas horas.

## NOVIDADE NA EMISSÃO DO CIVP

O Certificado Internacional de Vacinação ou Profilaxia (CIVP) comprova a vacinação contra a febre amarela e é previsto no Regulamento Sanitário Internacional (RSI) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). É exigido para viajantes procedentes de áreas internacionais de risco para transmissão da doença ou que para elas se destinam.

Recentemente, a Anvisa reformulou as exigências para emissão desse certificado. O objetivo foi garantir a confiabilidade de seu banco de dados e a segurança do viajante, que poderá acessar seu cadastro de qualquer lugar do mundo.

## O QUE MUDOU

As unidades que emitem o CIVP no Brasil passaram a exigir CPF e e-mail individuais para pessoas de qualquer idade a partir dos 9 meses de vida. O sistema não aceita mais o preenchimento desses campos com os dados dos pais ou responsáveis.

Portanto, é importante que o viajante programe suas viagens com tempo hábil para providenciar todos os documentos necessários e esteja ciente de que a vacina febre amarela deve ser aplicada no máximo até dez dias antes do embarque, sob pena de ter negada sua entrada no país de destino.

## EMISSÃO DE CERTIFICADO DIGITAL

Desde o final de janeiro deste ano ficou mais fácil obter o CIVP emitido pela Anvisa. Agora, a solicitação, o acompanhamento e o recebimento do certificado podem ser feitos totalmente pela internet, sem a necessidade de agendamento prévio na Anvisa para conseguir sua emissão, o que sem dúvida representa um obstáculo a menos ao viajante para estar com a documentação de viagem em ordem e em tempo hábil.

## O PASSO A PASSO

**1º** Tomar a vacina em um posto de vacinação ou clínica privada credenciada para aplicar a vacina febre amarela.

**2º** Fazer o cadastro e a solicitação em [www.servicos.gov.br](http://www.servicos.gov.br) (link encurtado direto para a página de solicitação: <https://bit.ly/2ulS7dU>). Após a análise e aprovação, o solicitante receberá uma mensagem, de acordo com os dados informados no cadastro.

**3º** Imprimir o cartão e assinar no local indicado no certificado. Com assinatura digital, o cartão dispensa a presença do cidadão em um posto de atendimento.

Saiba mais sobre a certificação digital no site da Anvisa: <https://bit.ly/30aTuKY>

# 2019

### JULHO

---

**19 E 20**

**I JORNADA MARANHENSE DE IMUNIZAÇÃO**

Imperatriz – MA

Informações: [sistemaparaevento.com.br](http://sistemaparaevento.com.br)

[/evento/ijornadamaranhense](http://evento/ijornadamaranhense)

### AGOSTO

---

**21 A 24**

**XVIII CONGRESSO LATINOAMERICANO DE INFECTOLOGIA PEDIÁTRICA SLIPE 2019**

Cartagena – Colômbia

Informações: [slipe.org/slipe-eventos.php](http://slipe.org/slipe-eventos.php)

### SETEMBRO

---

**4 A 7**

**XXI JORNADA NACIONAL DE IMUNIZAÇÕES**

Fortaleza – CE

Informações: [sbim.org.br/eventos/124](http://sbim.org.br/eventos/124)

### OUTUBRO

---

**8**

**1º SIMPÓSIO BRASILEIRO DE SAÚDE AMBIENTAL EM PEDIATRIA**

Porto Alegre – RS

Informações: [sbp.com.br](http://sbp.com.br)

**9 A 12**

**39º CONGRESSO BRASILEIRO DE PEDIATRIA**

Porto Alegre – RS

Informações: [sbp.com.br](http://sbp.com.br)

### NOVEMBRO

---

**13 A 16**

**15º CONGRESSO BRASILEIRO DE PNEUMOLOGIA PEDIÁTRICA**

Maceió – AL

Informações: [sbp.com.br](http://sbp.com.br)

**14 A 16**

**17<sup>TH</sup> INFOCUS**

**1<sup>ST</sup> INTERNATIONAL SOCIETY OF HUMAN AND ANIMAL MYCOLOGY (ISHAM) LATIN AMERICA CONGRESS**

Salvador – BA

Informações: [infocuslatam.com.br](http://infocuslatam.com.br)

**30**


**1ª REUNIÃO LUSO-BRASILEIRA DE DOENÇAS INFECIOSAS E MICROBIOLOGIA CLÍNICA**

Lisboa – Portugal

Informações: [reuniaolusobrasileira2019-spdimc-sbi.com](http://reuniaolusobrasileira2019-spdimc-sbi.com)

# Únicos sites brasileiros certificados pela OMS

Os sites SBIm e Família SBIm são as primeiras páginas em português incluídas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) na Vaccine Safety Net (VSN), rede internacional de portais que oferecem informações confiáveis sobre vacinação.

Para a SBIm, a comunicação é um dos alicerces para o crescimento das imunizações no país. Além de atuar junto aos profissionais da saúde, é preciso conscientizar o brasileiro sobre a importância da prevenção. Quem é bem informado se vacina! Acesse e compartilhe. 

← → ↻  Seguro | <https://familia.sbim.org.br>

 **Família**

Família SBIm integra a rede VSN da OMS



SEU CALENDÁRIO

VACINAS

SEGURANÇA

DOENÇAS

VIDEOS

MITOS

ONDE SE VACINAR

NOTÍCIAS

SOBRE



PREMATURO



CRIANÇA



ADOLESCENTE



MULHER



HOMEM



IDOSO

Informação para a qualidade de vida.

# BEM-VINDOS!

SOMOS A  
FAMÍLIA  
SBIMTICON.

COMECE A SE PROTEGER

Clique para explorar





**XXI**  
**Jornada Nacional  
de Imunizações**  
**SBIIm 2019 | 04 a 07**  
**FORTALEZA | SET**  
PROMOVENDO O VALOR DA VACINAÇÃO



VENHA SE ATUALIZAR COM AS PRINCIPAIS REFERÊNCIAS EM IMUNIZAÇÕES  
REUNIDAS NO MAIOR EVENTO BRASILEIRO SOBRE O TEMA.

[www.jornadasbim.com.br](http://www.jornadasbim.com.br)

**GARANTA A SUA VAGA!**

## INSCRIÇÕES

Categorias	Prazos		
	17/04 a 16/07	17/07 a 23/08	No local
Sócio SBIIm	R\$ 330,00	R\$ 370,00	Apenas se houver vagas
Entidades Apoiadoras	R\$ 330,00	R\$ 370,00	
Inscrição + filiação SBIIm	R\$ 430,00	R\$ 480,00	
Não sócio - nível superior	R\$ 480,00	R\$ 540,00	
Não sócio - nível técnico *	R\$ 370,00	R\$ 420,00	
Não sócio - nível estudante *	R\$ 330,00	R\$ 370,00	

\*Será necessário apresentar comprovante

**SBIIM**  
SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES