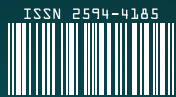


SBIM
SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES

REVISTA



imunizações

PUBLICAÇÃO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES

volume 14 número 2 SET/2021



Presente e futuro

Nesta edição:
ENTREVISTA | COBERTURA VACINAL
DPI | PACIENTE RENAL | COVID

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 divirjam 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

EDITORIAL	3
PALAVRA DO PRESIDENTE	5
ENTREVISTA – O futuro das vacinas	6
ARTIGO ORIGINAL – Baixa cobertura vacinal em crianças encaminhadas para um CRIE, RS, Brasil, 2011	16
ARTIGO COMENTADO Importância da vigilância contínua da doença pneumocócica invasiva na avaliação de diferentes esquemas vacinais com diferentes vacinas	30
DO PONTO DE VISTA DO ESPECIALISTA História das vacinas: Um herói esquecido	33
CALENDRÁRIOS DE VACINAÇÃO Calendário vacinal do paciente renal crônico Vacinação de pessoas com doença renal crônica	36 42
FALE COM O ESPECIALISTA	44
LEITURA RECOMENDADA Vacinação das crianças contra a COVID-19: As lições do sarampo	46
EXPERIÊNCIAS E PROJETOS – A distribuição equânime de vacinas é uma questão de saúde pública	48
AGENDA	50

EXPEDIENTE

REVISTA IMUNIZAÇÕES SBIM
VOLUME 14 • NÚMERO 2 • SET / 2021
PUBLICAÇÃO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES

CONSELHO EDITORIAL DA REVISTA IMUNIZAÇÕES

EDITORES: Eduardo Jorge, Isabella Ballalai,
Renato Kfoury e Robério Dias Leite

MEMBROS:

Ana Catarina de Melo Araújo (PE)
Analiria Pimentel (PE)
Consuelo Oliveira (PA)
Eitan Berezin (SP)
Gabriel Oselka (SP)
Guido Levi (SP)
Jacy Andrade (BA)
José Geraldo Leite Ribeiro (MG)
Juarez Cunha (RS)
Lily Yin Weckx (SP)
Luiza Helena Falleiros (SP)
Marco Aurelio Palazzi Sáfaci (SP)
Marta Heloisa Lopes (SP)
Melissa Palmieri (SP)
Normeide Pedreira (BA)
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

MAGIC RM COMUNICAÇÃO ESTRATÉGICA

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

DIAGRAMAÇÃO:

Magic RM

REVISORA:

Sonia Cardoso

Cód. ISSN: 2594-4185

Edição exclusivamente digital

(disponível em sbim.org.br)

DIRETORIA (2021-2022)

PRESIDENTE:	Juarez Cunha (RS)	2ª SECRETÁRIA:	Flávia Bravo (RJ)
VICE-PRESIDENTE:	Isabella Ballalai (RJ)	1ª TESOUREIRA:	Mônica Levi (SP)
1º SECRETÁRIO:	Renato Kfourri (SP)	2ª TESOUREIRA:	Mayra Moura (SP)

COMISSÃO DE CAPACITAÇÃO E EDUCAÇÃO CONTINUADA

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

COMISSÃO DE CULTURA E MEMÓRIA

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

COMISSÃO DE ÉTICA

PRESIDENTE:	Gabriel Oselka (SP)
MEMBROS:	Evelin Plácido (SP), Guido Levi (SP), João Cláudio Jacó (CE), José Geraldo Leite Ribeiro (MG)

COMISSÃO TÉCNICA PARA REVISÃO DOS CALENDÁRIOS VACINAIS

PRESIDENTE:	Mônica Levi (SP)
MEMBROS:	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 Michelin (RS), Lily Weckx (SP), Luiza Helena Falleiros (SP), Marco Aurélio Sáfadi (SP), Maria Angela Rocha (PE), Marta Heloisa Lopes (SP), Mayra Moura (SP), Regina Succi (SP), Renato Kfourri (SP), Ricardo Becker Feijó (RS), Rosana Richtmann (SP), Solange Dourado (AM), Tânia Petraglia (RJ)

COMISSÃO DE GUIAS E CONSENSOS

PRESIDENTE:	Isabella Ballalai (RJ)
MEMBROS:	Juarez Cunha (RS), Lessandra Michelin (RS), Mônica Levi (SP)

COMISSÃO DE CURSOS E EVENTOS

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

COMISSÃO FISCAL

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

COMISSÃO DE INFORMAÇÃO E ORIENTAÇÃO

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

COMISSÃO DE IMUNIZAÇÕES DO VIAJANTE

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

REVISTA

imunizações

EDITORIAL

O futuro das vacinas COVID-19 em diversos cenários é o tema da nossa entrevista com o médico Ralf Clemens. Ao longo de 30 anos, ele foi responsável por desenvolver e licenciar mais de 25 diferentes imunizantes e esteve à frente de vários processos de transferência de tecnologia para países em desenvolvimento. Hoje, ele atua como consultor na divisão de Saúde Global da Fundação Bill & Melinda Gates e integra o *board* de organizações como o Global Health Innovative Technology Fund. Ralf acredita que a adesão da população à campanha contra a COVID-19 pode gerar impacto na melhoria dos índices de cobertura vacinal de outras doenças.

Na seção “Artigo original”, Marlene Kuhn e Nêmore Barcellos trazem os resultados de estudo sobre a baixa cobertura vacinal em crianças encaminhadas aos CRIE: “A maioria recebe pelo menos uma dose com atraso, situação que pode superar um terço dos casos para doses e vacinas específicas”, alertam. Para as autoras, o avanço na promoção da saúde junto aos mais vulneráveis e com menos acesso à assistência depende da identificação precisa dos fatores associados às baixas coberturas, atrasos e não cumprimento de doses.

A avaliação dos esquemas vacinais para a doença pneumocócica invasiva é o tema do “Artigo comentado”: Eitan Berezin faz a resenha de estudo sobre a experiência belga com diferentes vacinas e sua relação com o cenário brasileiro.

No momento em que tanto se fala sobre a importância da imunização, Guido Levy presta homenagem a um herói esquecido na história das vacinas. Na seção “Do ponto de vista do especialista”, ele relata o experimento do fazendeiro inglês Benjamin Jesty, que levou à descoberta da vacina varíola, única doença infectocontagiosa erradicada do nosso planeta.

A doença renal crônica é o tema da seção “Calendários de vacinação”. Ana Paula Burian e Melissa Palmieri revisam as recomendações sobre imunização e descrevem aspectos específicos da prevenção dos agravos em saúde mais importantes neste grupo.

Em “Experiências e projetos”, Felipe de Carvalho, do Médicos Sem Fronteiras, alerta que a distribuição desigual de vacinas para a COVID-19 no mundo escancara feridas no nosso senso comum de humanidade.

A importância do acesso equitativo à vacina também é abordada no artigo sobre as lições do sarampo na vacinação das crianças contra COVID-19, resenhado por Robério Leite em “Leitura recomendada”.

Já que informação é essencial para vencer o coronavírus, a seção “Fale com o especialista” traz respostas para dúvidas que recebemos diariamente. Confira!

Aproveite a leitura!

Os editores

DIRETORIAS DAS REGIONAIS

CEARÁ

PRESIDENTE: Jocileide Sales Campos
VICE-PRESIDENTE: João Claudío Jacó Pinto
1º SECRETÁRIO: Luis Carlos Rey
2º SECRETÁRIO: Robério Dias Leite
1º TESOUREIRO: Antonio Maia Pinto
2ª TESOUREIRA: Valdelice Pinheiro de Queiroz

DISTRITO FEDERAL

PRESIDENTE: Cláudia França Cavalcante Valente
VICE-PRESIDENTE: Ana Rosa dos Santos
1ª SECRETÁRIA: Fernanda Ledes Brito
2ª SECRETÁRIA: Kátya Milca Valéria
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
2º SECRETÁRIO: Argus Leão Araújo
1º TESOUREIRO: Adalton Elérito Satil Neto
2º 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

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 – Rafaela Borges Rolim Barbosa
GOIÁS – Cristiana Maria Toscano
MARANHÃO – Raphael Coelho Figueredo
MATO GROSSO DO SUL – Alberto Jorge Felix Costa
PARÁ – Tania do Socorro Souza Chaves
PARAÍBA – Clebson Veríssimo da Costa Pereira
PERNAMBUCO – Eduardo Jorge da Fonseca Lima
RIO GRANDE DO SUL – Ricardo Becker Feijó
SANTA CATARINA – Sônia Maria de Faria

REVISTA

imunizações

PALAVRA DO PRESIDENTE

A cada 20 segundos, em média, o site do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) registra um novo nascimento. Hoje, somos mais de 213 milhões de pessoas vivendo na quinta maior extensão territorial do mundo – um país superlativo. De igual tamanho são nossas conquistas e desafios.

No campo das imunizações, foco de maior interesse aqui, aprendemos no combate à varíola, na década de 1960, que apesar dos gigantescos desafios é possível erradicar doenças com as campanhas de vacinação em massa. Desde 1973, ano de institucionalização do Programa Nacional de Imunizações (PNI), são muitas as vitórias. Uma das mais emblemáticas teve início em 1980, com a campanha que conferiu ao país, após incansáveis 14 anos, a Certificação da Ausência de Circulação Autóctone do Poliovírus Selvagem.

Com o mesmo esforço eliminamos ou controlamos outras doenças infectocontagiosas, colocando as imunizações entre as medidas de saúde pública que possibilitaram reduzir, em 90%, a mortalidade de crianças menores de 5 anos (passamos de 58.201 mortes para 5.804, entre 1974 e 2014). Em 2016, certificamos a eliminação do tétano materno e neonatal, da rubéola e da síndrome da rubéola congênita, além do sarampo – mas este, como sabemos, retornou em 2018 devido às baixas coberturas vacinais, fenômeno que, hoje, se estende por todo o calendário de vacinação, elevando o nível de vulnerabilidade ao patamar do risco de reintrodução da pólio no país.

Como se chegou a esse retrocesso? São muitos os fatores, dentre eles: mudanças no perfil e na frequência das campanhas de vacinação; contínuas falhas no abastecimento; falta de investimento na qualificação e retenção dos profissionais que atuam nas unidades de saúde; a precarização e limitações desses espaços; e o baixo engajamento de médicos com a prescrição de vacinas. Além da complexidade dos calendários vacinais; da disseminação de notícias falsas sobre a segurança das vacinas; das recentes campanhas para desacreditar a ciência e da falta de percepção de risco pela população diante das doenças controladas por vacinação.

Este breve relato tem como finalidade lembrar que desafios existem para serem vencidos, que fomos, somos e seremos capazes de realizar grandes feitos, bem como destacar o potencial irrefutável das imunizações na promoção da saúde. Um estímulo que não devemos nem podemos perder de vista. Hoje, contamos com novas plataformas para a produção de imunobiológicos, o que abre diferentes perspectivas de prevenção; experimentamos sucesso no desenvolvimento em tempo recorde de vacinas contra a COVID-19; e a adesão a esta é, como esperado, o reconhecimento da importância desse recurso na proteção da vida.

Além disso, somos detentores de uma das maiores experiências em campanhas de vacinação em todo o mundo, apesar de nossas dimensões territoriais e das gritantes diferenças regionais. Conseguimos aplicar mais de dois milhões de doses de vacina por dia, sempre que dispomos dos recursos necessários para o cumprimento adequado da missão. Não podemos deixar que desmandos ofusquem uma história de sucesso nem que enfraqueçam nossos ânimos. Renovar a crença em um futuro melhor e trabalhar por ele faz-se necessário e esse caminho sempre passará pelo conhecimento científico, pela valorização do saber, pela união de forças, pelo amor às imunizações, à promoção da saúde e à causa que escolhemos como profissão.

Sigamos unidos, confiantes e cumpridores do nosso propósito.

Um abraço,

Juarez Cunha
Presidente da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm)

O futuro das vacinas



Ralf Clemens

Especialista em vacinologia e imunização. Especialista em desenvolvimento clínico e assuntos regulatórios. Anteriormente, há mais de 25 anos, Global Head Vaccine Development GSK, Novartis e Takeda. Principal e fundador da Global Research in Infectious Diseases (GRID Europe), Alemanha. Membro do Conselho de Curadores do International Vaccine Institute (IVI), República da Coreia. Conselheiro sênior em Saúde Global da Fundação Bill & Melinda Gates, EUA. Integrante do Comitê de Seleção de Membros do Global Health Innovative Technology Fund (GHIT), Japão.

O que aprendemos com o desenvolvimento de vacinas em tempo recorde? Quais os próximos passos no combate ao coronavírus e na produção de vacinas em geral? Para entender o cenário até aqui e os caminhos que se abrem, *IMUNIZAÇÕES* entrevistou o especialista em vacinologia e imunização Ralf Clemens.

A aplicação de esquema heterólogo, o futuro das vacinas genéticas, a necessidade de doses de reforço, a inclusão de crianças nas campanhas, a questão das patentes e o impacto das variantes em possíveis adaptações das vacinas existentes são outros temas analisados por ele.

Sobre as baixas coberturas vacinais, em geral, Clemens é enfático ao afirmar que, para revertermos esse quadro, “o diálogo científico é importante, mas só mudará a opinião de alguns”. Porém, “a liderança pelo exemplo de políticos, Igrejas e celebridades é fundamental”. Ele espera que o sucesso das campanhas contra o coronavírus repercuta para outras vacinas também no futuro.

Confira, a seguir, a íntegra de nossa conversa.

Revista Imunizações – Como avalia o desenvolvimento das vacinas COVID-19 em tempo recorde?

Ralf Clemens – O desenvolvimento de uma nova vacina em geral leva de dez a 15 anos, sendo cinco a sete anos dedicados à parte clínica e regulatória. As primeiras vacinas COVID foram desenvolvidas e licenciadas seis meses após o sequenciamento genético do vírus, na China e na Rússia. As vacinas da BioNtech/Pfizer, Moderna e Oxford/AstraZeneca (AZ) levaram menos de um ano, na Europa e nos Estados Unidos. E a Anvisa emitiu uma Autorização de Uso de Emergência para as duas primeiras vacinas também em tempo recorde no meio de janeiro. Um facilitador importante para esse desenvolvimento sem precedentes foi a Coalizão para Inovações e Preparação para Epidemias (Coalition for Epidemic Preparedness Innovation/CEPI). Fundada na Noruega após a

epidemia de Ebola há alguns anos, a CEPI financiou o desenvolvimento de projetos de vacinas candidatas para combater infecções listadas no *Blueprint* da Organização Mundial da Saúde (OMS), incluindo outro coronavírus, o MERS. Assim, várias plataformas de DNA, RNA mensageiro (RNAm) e vetores tinham dados pré-clínicos e clínicos disponíveis sobre uma vacina contra o coronavírus, o que permitiu um salto inicial para o SARS-CoV2. Apesar das preocupações da população, nenhuma etapa foi negligenciada no processo de desenvolvimento da vacina.

Além deste facilitador, o que mais contribuiu para acelerar esse processo?

A execução em paralelo das várias etapas fez grande diferença. Por exemplo, os primeiros ensaios clínicos foram estabelecidos antes de todos os dados pré-clínicos estarem disponíveis; e foram iniciados imediatamente após a disponibilização de tais dados. O mesmo aconteceu com os ensaios de eficácia, estabelecidos antes de se ter os dados da fase 1.

Ademais, uma grande doação da Fundação Bill & Melinda Gates (FBMG) financiou a preparação de locais para ensaios clínicos: a bolsa foi concedida a um estudo do Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino (IDOR) e cerca de 20 locais brasileiros e latino-americanos tiveram sua infraestrutura atualizada e qualificada. O recrutamento para os estudos de eficácia e coleta de casos ocorreu em tempo recorde. As agências reguladoras aceleraram de modo considerável as revisões iniciais e aceitaram as submissões contínuas sob o mesmo escrutínio de antes. O único compromisso de desenvolvimento foi que, para haver a autorização de uso emergencial, o termo de acompanhamento de segurança para eventos raros permitido foi de seis meses em vez dos habituais 12 meses, com o acordo de fornecer mais tarde os dados de longo prazo.

Um grande exemplo dessa agilidade regulatória é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que fez as avaliações com a mesma qualidade e rigor incluindo inspeções de GCP/GMP (*Good Clinical Practices/Boas Práticas Clínicas*, e *Good Manufacturing Practices/Boas Práticas de Fabricação*, respectivamente) para que a EUL (Lista de Uso de Emergência, sigla em inglês) fosse emitida poucas semanas após a licença inicial nos países de origem. E a Anvisa avaliou vários pedidos em paralelo, tendo, até agora, quatro vacinas licenciadas ou com EUL no Brasil e outras duas permitidas para uso inicial limitado – mais do que foi concedido pela FDA (Administração de Alimentos e Medicamentos) ou a EMA (Agência Europeia de Medicamentos).

Como esse desenvolvimento mais rápido se refletiu no trabalho dos laboratórios?

Paralelamente ao desenvolvimento clínico, as empresas aumentaram a produção de forma precoce e massiva, mesmo antes de os dados estarem disponíveis. Sob circunstâncias normais, se esperaria por esses dados clínicos para diminuir o risco do investimento, pois estes são de centenas de milhões de dólares. Tais compromissos de risco só foram possíveis por meio de grandes investimentos iniciais de governos, como, por exemplo, a operação Warp Speed (parceria público-privada iniciada pelo governo estadunidense para facilitar e acelerar as pesquisas relacionadas ao combate à COVID-19), ou por envolvimento financeiro imediato e não burocrático da filantropia, como o da FBMG. Outro grande exemplo aconteceu no Brasil, onde a Fundação Lemann e filantropistas associados se engajaram de forma não burocrática e com alto senso de urgência, tanto no desenvolvimento clínico quanto nas adaptações de fábricas no país.

O que essa pandemia e a busca acelerada por vacinas e respostas trazem para que a sociedade esteja mais bem preparada no futuro?

A busca pelas vacinas na maior velocidade possível e o desenvolvimento delas em menos de um ano também criou expectativas. Quando confrontados com uma ameaça de epidemia, os primeiros cem dias são cruciais para mudar o curso e, idealmente, evitar que se torne uma pandemia. Na reunião do G7, em junho deste ano, no Reino Unido, uma “Missão Apollo” foi definida como desafio para a sociedade global. Seis fluxos de trabalho prepararam objetivos mensuráveis, com responsabilidade, e um cientista brasileiro foi convidado a participar do grupo sobre vacinas. O resultado foi: “Nos primeiros cem dias após uma ameaça de pandemia identificada e uma emergência de saúde pública de âmbito internacional (PHEIC) declarada pela OMS, devemos ter como objetivos: 1) testes rápidos e precisos de diagnóstico de atendimento; 2) uma terapia inicial acessível no mundo inteiro; e 3) vacinas acessíveis (de modo equitativo) prontas para serem produzidas em escala para implantação global.”

Não é o habitual termos diferentes plataformas de vacinas contra uma mesma doença. Seria essa uma tendência para as vacinas COVID?

O investimento da comunidade científica em várias plataformas, com diversas candidatas para cada uma delas, foi crucial para que pudéssemos estar agora com oito vacinas COVID totalmente licenciadas e outras 13 aprovadas para uso limitado. As redundâncias e soluções acumuladas, tanto dentro quanto entre as plataformas, são importantes no desenvolvimento farmacêutico e de vacinas – apenas cerca de 10% das vacinas candidatas passam normalmente da fase pré-clínica ao licenciamento. Curiosamente, a taxa de desgaste no desenvolvimento da vacina COVID-19 foi muito menor. As vetorizadas e as de RNAm são um grande sucesso, mas no início da pandemia havia pouca experiência

com elas. Assim, fazia sentido investir em várias outras plataformas em paralelo, incluindo vacinas inativadas e com adjuvante à base de proteína com um histórico de segurança de longa data. Tanto as plataformas mais novas quanto as mais antigas têm seu lugar nas vacinas contra a pandemia: vetores e RNAm não podem ser superados quando se trata de velocidade. As vacinas baseadas em proteínas continuarão sendo o cavalo de batalha na vacinologia devido ao seu histórico de segurança, capacidade de fabricação de alto volume e custos comparativamente mais baixos.

Acredita que esquemas heterólogos podem ser mais eficazes que os homólogos?

Precisamos diferenciar duas situações. No esquema heterólogo primário, a segunda dose vem de uma plataforma de tecnologia diferente. Um exemplo é a abordagem da Gritstone Biotech, em que a dose 1 é de vetor baseado em ChadOx, enquanto que a segunda dose é uma candidata a RNA SAM de auto-amplificação, conduzindo a respostas humoral e de células T superiores. Outro exemplo, embora não seja estritamente um esquema heterólogo, é o conceito da Sputnik V: uma vacina vetorizada Ad25, seguida por Ad5 como segunda dose para superar os eventuais anticorpos vetoriais. Estudo recente na Espanha mostrou benefício em um reforço heterólogo de RNAm, e outro “Com-COV”, em andamento no Reino Unido, que testa várias permutações de *prime-bost* heterólogo, também apresentou o benefício imunológico de reforçar uma vacina vetorial com uma vacina contra o RNAm, mas também à custa de uma reatogenicidade mais elevada do que um esquema homólogo.

O segundo cenário é o reforço heterólogo, no qual é administrada uma terceira dose de plataforma diferente a indivíduos que receberam duas doses iniciais homólogas. Cerca de oito estudos estão investigando este conceito com dois ensaios clínicos realizados e/ou planejados no Brasil. Um deles é financiado pela

FBMG e inclui uma vacina sino-norte-americana baseada em uma proteína recombinante estabilizada pré-fusão com adjuvante CPG/Alum. Numerosos estudos pré-clínicos e clínicos demonstraram o benefício do reforço com uma subunidade de proteína após a iniciação com vetores virais, como adenovírus, *vaccinia* ou vírus da estomatite vesicular ou, ainda, com vacinas de DNA/RNA. Devido ao seu excelente perfil de segurança, alta estabilidade e produção econômica, as subunidades de proteína são candidatas ideais a uma estratégia de reforço inicial com vacinas COVID-19 autorizadas.

A tecnologia de RNA mensageiro, em sua opinião, pode ser utilizada em futuras vacinas e para substituir plataformas antigas? Se sim, quais?

As tecnologias de RNA mensageiro foram pioneiras em duas empresas alemãs, BioNTech e Curevac, há cerca de 15 anos. O foco era, de início, as vacinas contra o câncer. A pesquisa de vacinas contra doenças infecciosas começou anos depois. Antes da COVID-19, não havia vacinas licenciadas para câncer ou doenças infecciosas com base em plataformas de RNAm.

A tecnologia de RNAm é adequada para outras vacinas contra doenças infecciosas (DI), mas as empresas provavelmente se concentrarão nas individualizadas contra o câncer, substituição de proteínas ou doenças autoimunes, que são mais lucrativas do que as vacinas DI. É improvável que os fabricantes de RNAm retrocedam e tentem substituir as vacinas existentes do Programa Expandido de Vacinação (EPI, sigla em inglês para *Expanded Programme on Immunization*), da ONU, com exceção talvez da HPV.

A pesquisa de vacinas de RNAm para DI está em andamento para indicações selecionadas de alto valor, tais como vírus sincicial respiratório (VSR) ou a gripe universal, mas a BioNTech também está trabalhando em uma vacina contra a malária. Uma desvantagem

destas vacinas é sua reatogenicidade, em especial em pessoas mais jovens. Embora isso seja menos problemático em uma pandemia ou para uma doença com alta letalidade, como o Ebola, se questiona se é aceitável para uma vacina de rotina quando alternativas menos reatogênicas estiverem disponíveis.

Por último, deve-se estar ciente de uma abordagem de fabricação interessante para vacinas de RNAm – a “impressora de RNAm” que é codesenvolvida pela Curevac e, acredite ou não, pela Tesla. Trata-se de um sistema de produção, automatizado, do tamanho de um contêiner de avião, que pode produzir até 50 mil doses de vacinas por semana. Se for bem-sucedido, pode revolucionar a produção de vacinas.

As vacinas genéticas ainda enfrentam problemas de custo e termoestabilidade. Essas barreiras são transponíveis?

Sim, elas são superáveis. Já houve progresso com as condições de armazenamento e transporte para duas das vacinas de RNAm, e um terceiro fabricante declarou publicamente que sua vacina é estável por três meses a cerca de 4°C. Existem hoje 38 vacinas de RNAm em desenvolvimento e, para diferenciar algumas delas, focaremos nas questões de entrega. Os custos são outro problema: precisamos diferenciá-los do preço final. Embora os custos de produção de uma vacina de RNAm sejam maiores do que para outras tecnologias, como proteínas, eles, na minha opinião, não justificam o preço atual, e você verá um lucro inesperado nas declarações anuais dos acionistas da Pfizer e da Moderna. O preço é uma mistura de “custo dos produtos vendidos”, ou seja, os custos de fabricação e entrega, recuperação dos custos de Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) para as plataformas atual e anterior, custos gerenciais e lucro. Em teoria, os preços deveriam cair no futuro, com o aumento dos volumes e a economia de escala e concorrência. Além disso, pelo menos uma das empresas líderes de

RNAm recebeu apoio governamental maciço com dinheiro do contribuinte por meio da operação Warp Speed e algumas outras também receberam forte financiamento do governo. Lidar com o preço é uma questão política e não científica.

A duração da resposta imune induzida por diferentes vacinas COVID ainda é pouco compreendida. Acredita que será necessária a aplicação de doses de reforço?

Recente pré-impressão da Revista *Nature* trouxe uma descoberta importante. Pesquisadores detectaram células B do centro germinativo, que se ligam à proteína S, em nódulos linfáticos de voluntários vacinados com a vacina de RNAm da BioNTech. Como essas respostas do centro germinativo duraram meses, provavelmente produziu células de memória que atuarão por anos; e algumas podem se estabelecer dentro da medula óssea e produzir anticorpos para o resto da vida.

Embora seja cientificamente empolgante, não significa que nenhuma dose de reforço seja necessária. Com o surgimento de “variantes preocupantes” e títulos de anticorpos decrescentes, esta é uma questão relevante e a resposta depende dos dados e da plataforma. Parece que as pessoas vacinadas com um vetor ou RNAm ou proteína com adjuvante não precisam de uma terceira dose precoce.

Agora mesmo, em países com alta circulação da variante Delta, os estudos mostraram cerca de 90% de proteção por vacinas de vetores e RNAm contra doenças graves e 70% contra qualquer doença sintomática. Israel, que utilizou exclusivamente a vacina Pfizer/BioNTech, teve um aumento substancial das infecções por COVID-19 com a chegada da variante Delta, mas os casos foram, em sua maioria, muito leves.

A situação é mais problemática nos países que utilizavam de preferência as vacinas inativadas. Um estudo muito recente em profissionais de saúde tai-

landeses mostrou que, três meses após a segunda dose, apenas 12,2% dos vacinados tinham níveis de anticorpos protetores. Um estudo da China mostrou que, seis meses após a segunda dose, apenas 35% dos vacinados tinham títulos de anticorpos de proteção, e eles eram muito baixos. No entanto, uma dose de reforço foi capaz de aumentá-los, mostrando que estes indivíduos estavam preparados.

Os recentes ensaios de eficácia são algo preocupantes. Importante estudo publicado em agosto, no Bahrein, que utilizava quatro vacinas diferentes (uma inativada, AZ, Pfizer e Sputnik), mostrou que todas as vacinas protegem contra a variante Delta. Mas havia um risco materialmente mais elevado de doença COVID-19 de qualquer gravidade, incluindo infecção, hospitalização, admissão na UTI e morte em indivíduos que receberam a vacina inativada em comparação com as outras três vacinas. Por exemplo, a porcentagem de mortes entre todos os casos PCR positivos pós-vacinação COVID-19 naqueles que receberam a vacina inativada foi de 0,46% contra 0,15% para a Pfizer/BioNTech e 0,03% para AZ. Um aumento dos casos severos de *breakthrough* foi visto também em outros países que usaram sobretudo vacinas inativadas, como Chile, Hungria ou Mongólia. O Brasil, que utiliza principalmente três tipos diferentes de vacinas, deve medir diligentemente a persistência de anticorpos séricos, bem como a eficácia de campo, em especial agora que a variante Delta parece ganhar espaço.

Qual seria sua recomendação?

Pragmaticamente, eu ofereceria, por enquanto, uma terceira dose para idosos que receberam vacinas inativadas, pacientes com doenças subjacentes e trabalhadores de saúde de todas as idades. Se esta deve ser uma terceira dose homóloga ou heteróloga, depende do resultado dos estudos em andamento. Pessoalmente, eu favoreceria um reforço heterólogo.

Uma dose de reforço ou não no longo prazo, entretanto, não é apenas uma questão científica, mas também social. A sociedade tem que decidir sobre sua escolha para o fim da pandemia. A erradicação do vírus é impossível, visto que há reservatórios animais. Assim, as opções são coabitar com o vírus, evitando desfechos graves; ou conflagração, vivendo em um estado estacionário com o vírus, quando se aceitaria conscientemente mais mutações e variantes e, também, resultados mais severos.

As variantes, de alguma forma, têm afetado a resposta imune para as vacinas COVID. Considerando esse fato, todas as vacinas disponíveis hoje precisarão ser adaptadas?

Os títulos necessários para neutralizar a maioria das 'variantes de preocupação' são maiores do que os para a cepa ancestral de Wuhan. Em contraste, alguns estudos mostraram que as respostas das células T totais não são interrompidas, principalmente pelas variantes.

Embora não se tenha antecipado que as células T de memória circulantes sejam eficazes na prevenção da SARS-CoV-2, é plausível que possam contribuir para a redução da gravidade da COVID-19. Estudos mostram que a maioria das vacinas contra doenças graves causadas pelas 'variantes preocupantes', incluindo a Delta, ainda mantém eficácia alta.

Mas a proteção contra doenças mais leves e contra a transmissão pode exigir uma dose adicional ou uma vacina adaptada. Uma abordagem pode ser a inclusão de antígenos adicionais e epítomos de células T, talvez selecionados com base na baixa propensão mutacional e na tendência de congruência, para garantir que os anticorpos neutralizantes sejam complementados com respostas de células T para minimizar a morbidade e mortalidade da COVID-19. Os estudos clínicos de fase I/II estão em andamento e as vias de licenciamento foram propostas pelas agências reguladoras.

Considera essencial incluir crianças na campanha global de vacinação contra a COVID-19 para o controle da pandemia?

Os objetivos da vacinação em uma pandemia são proteger o indivíduo contra resultados graves, para assegurar o funcionamento do sistema de saúde, evitando a sobrecarga, e controlar a pandemia. Por outro lado, o uso de uma vacina é regido por duas dimensões: aprovação regulatória e política. Nenhuma vacina COVID está licenciada, atualmente, para menores de 12 anos, porém as solicitações de licenciamento foram enviadas e há estudos em andamento até os 5 anos de idade. Na Europa, o Comitê Pediátrico (PDCO) insiste até que eles sejam feitos desde a infância, embora aceite um atraso em seu início. Esses estudos em bebês são complicados, pois precisam avaliar as aplicações concomitantes de vacinas do programa global da ONU (EPI/PAI).

Com relação à política, os governos têm o direito de estabelecer diretrizes fora de uma indicação licenciada (*off label*). Em minha opinião, as crianças com fatores de risco, como comorbidades, devem ser tratadas da mesma forma que os adultos em igual situação: vacinar como um grupo de alta prioridade assim que os dados iniciais de segurança e imunogenicidade estiverem disponíveis. Adolescentes entre 12 e 18 anos podem ser vacinados mesmo na ausência de dados clínicos. Não conheço vacina alguma que tenha um perfil de segurança diferente ou uma resposta imunológica mais baixa nessa faixa etária em comparação com um jovem adulto de 18 anos.

E as crianças saudáveis, como ficam nesse contexto da vacinação?

Crianças em idade escolar e bebês saudáveis precisam de uma consideração diferente, ainda mais na ausência de dados clínicos. Ao contrário da influenza, essas faixas etárias não contribuem de maneira mate-

rial para a propagação da pandemia, como mostram estudos convincentes do Reino Unido e da Alemanha. Ademais, embora uma proporção menor de crianças possa ficar doente quando infectada, a gravidade em geral é mais branda do que nas coortes mais velhas. Existe um risco de síndrome inflamatória multissistêmica (SIM-C) em crianças, mas a incidência nos EUA é tão baixa quanto 1:1.000 infecções pediátricas, com uma letalidade de 10%. Apesar de cada morte ser uma tragédia pessoal, em termos de saúde pública isso não justifica um programa pediátrico universal, desde que ainda existam bolsões de grupos de outras idades não vacinados.

Os estudos avaliam a vacinação em crianças, mas a imunização dos mais velhos ainda não atingiu cobertura eficiente em todo o mundo...

Sim, a questão de quem vacinar fica confusa diante da insuficiente disponibilidade global da vacina. Até o final de agosto, apenas 2% da população dos países de baixa renda tinham sido vacinados, o que é uma tragédia e irresponsabilidade social dos países ricos. O aparecimento de variantes é propagado por uma baixa cobertura vacinal em várias partes do mundo, condição perfeita de sobrevivência para o vírus. Para todas as decisões de política, precisamos ter em mente: “A pandemia não acaba em qualquer lugar até que termine no mundo inteiro.”

O que já sabemos dos estudos sobre a administração simultânea de vacinas COVID-19 com outras vacinas?

Há estudos em andamento sobre a administração concomitante de vacinas COVID-19 com a da gripe, por exemplo, pela Novavax e BioNTech/Pfizer. Também há estudos para vacinas de combinação fixa de gripe/COVID-19, bem como para vacinas pan-Corona cobrindo SARS-1, MERS e SARS-CoV-2, entre

outros. Caso as crianças entrem na campanha de vacinação, será necessário avaliar a relação da vacina com as que integram o programa global da ONU (PAI).

Há muitos anos você tem participado do desenvolvimento de novas vacinas. Como avalia os investimentos feitos nessa área?

As vacinas foram, por muito tempo, um agregado na indústria farmacêutica. Antes da pandemia, o mercado total de vacinas valia US\$ 28 bilhões, em comparação com um mercado farmacêutico de US\$ 775 bilhões. O fármaco mais comercializado vendeu US\$ 19 bilhões, não muito longe de todo o mercado de vacinas. Por que as empresas farmacêuticas privadas investiriam em vacinas? Esse mercado tem enormes obstáculos financeiros e era um oligopólio de cinco empresas. Contudo, a pandemia mudou por completo esse quadro: os vencedores foram empresas mais novas, como Moderna, BioNTech, Novavax e grupos acadêmicos. Eles têm um ponto em comum: todos são menos burocráticos e muito mais ágeis e pragmáticos em suas atitudes de pesquisa e desenvolvimento. Com a COVID-19, algumas dessas empresas menores foram as que mais se beneficiaram dos investimentos maciços de governos, como a operação Warp Speed ou os programas de financiamento da União Europeia. Os perdedores na pandemia foram algumas daquelas cinco empresas multinacionais líderes, porque não se envolveram para desenvolver sua própria vacina COVID-19 ou porque apostaram nas plataformas e parcerias erradas. Também houve vencedores e perdedores entre os fabricantes de vacinas dos países de baixa e média renda (LMIC, da sigla em inglês). Os vencedores foram empresas privadas de vacinas – Índia e China à frente. Em geral, as empresas públicas de vacinas estavam muito atrasadas no desenvolvimento de suas próprias vacinas COVID-19, com algumas exceções notáveis, como Cuba. Os fa-

bricantes de vacinas públicas dos LMIC carecem de tradição e sucesso em inovação e em desenvolver uma vacina da descoberta até o licenciamento (dependem quase totalmente de transferências de tecnologia).

Como vê esta questão da produção local da vacina no Brasil?

O mesmo cenário também é verdadeiro para o Brasil. Apesar de contar com os campeões regionais Fiocruz e Butantan, há pouca inovação em vacinas no país, exceto na academia. Mas, de novo, a passagem da bancada para a licença não está lá. Além disso, e apesar de muitos elogios, a Butanvac não é uma vacina “totalmente brasileira” nem foi descoberta ou desenvolvida pré-clinicamente no país. Na verdade, é uma transferência de tecnologia do Monte Sinai (EUA). E o mesmo construto produzido ali já é testado clinicamente há algum tempo no Vietnã.

O Brasil precisa estabelecer uma indústria privada de vacinas para ser competitivo no âmbito internacional e preparado internamente para uma próxima pandemia. O país precisa capacitar a Ciência e a Pesquisa e Desenvolvimento para ser inovador. É preciso ter um clima e filosofia de *spin-offs* de biotecnologia que habilitem o governo e possibilitem investimentos maciços de empresários. Muitos desses *spin-offs* falharão, outros terão sucesso. Um bom exemplo é a BioNTech, um *spin-off* da Universidade de Mainz, na Alemanha, com cerca de 15 anos. Eles obtiveram apoio inicial do governo, mas a maior parte do financiamento veio de investidores privados, e inventaram a vacina de RNAm que a Pfizer está distribuindo agora. A BioNTech já é a terceira maior empresa farmacêutica alemã. Trata-se de uma história de sucesso; não há razão para que não possa ser replicada em várias escalas no Brasil.

A questão das patentes tem sido discutida enfaticamente. Qual a sua opinião a respeito?

As patentes em si são importantes para estimular a inovação e o empreendedorismo. Porém, elas nunca devem ser obstáculo durante uma crise de saúde pública. Todos no mundo têm direitos iguais de acesso a uma vacina ou medicamento que salva vidas. Infelizmente, isso não aconteceu nesta pandemia: alguns países adquiriram dez vezes a quantidade de doses necessárias para sua população para evitar possíveis falhas. Outros, sobretudo na África, foram deixados para trás. Entretanto, acreditar que, ao quebrar as patentes, o suprimento de vacinas da COVID-19 mudará da noite para o dia é um pouco de ilusão. Ao contrário das pequenas moléculas nas vacinas, não são as patentes que inibem o acesso, é a tecnologia muito complexa que precisa ser transferida. Para se ter uma ideia, a BioNTech declarou recentemente que seus processos de fabricação e liberação (QA/QC – garantia e controle de qualidade) envolvem 55 mil etapas. Mesmo as CMOs (do inglês *Contract Manufacturing Organization*) muito experientes levam de meses a anos para absorver isso, apesar do suporte e treinamento intensivo da empresa de origem. A abordagem mais bem-sucedida para melhorar o acesso, provavelmente, seria a realização de acordos bilaterais com foco inicial nos gargalos, como as operações de envase/finalização. Hoje, está acontecendo na África um acordo pioneiro entre a Johnson & Johnson e uma empresa farmacêutica sul-africana, facilitado pela União Africana – com o apoio de filantropos do continente. No Brasil, o Ministério da Saúde lançou há pouco uma iniciativa atraente para avaliar opções para transformar algumas das instalações de vacinas veterinárias do país para abastecimento de vacinas humanas e posterior transferência de tecnologia.

A FBMG e outras entidades têm feito um trabalho extraordinário em prol do acesso global às vacinas. Que outros esforços podem/devem ser realizados?


A FBMG e o Wellcome Trust foram alguns dos iniciadores da CEPI e, sem os primeiros financiamentos desta coalizão, as vacinas COVID-19 não estariam disponíveis com tanta rapidez. A criação do Covax Facility, pela OMS, GAVI e CEPI, é de grande importância para garantir pelo menos algum acesso dos LMICs às vacinas. No entanto, o consórcio não tem recursos suficientes para cumprir sua missão e não tem influência, caso países/regiões, como os EUA ou a União Europeia, proibam a exportação de vacinas COVID-19 de locais de produção em seus territórios. O Covax está usando o conceito de Acordo de Compra Avançado, pelo qual acertam a compra de determinado número de doses a um preço preferencial em troca de pagamentos adiantados ao fabricante, mesmo antes de a vacina ser licenciada, para permitir o início da fabricação. Essa divisão de riscos é importante, e não apenas em uma pandemia. Em geral, o financiamento para a compra de vacinas precisa aumentar de modo substancial.

A realidade mostra que não basta haver financiamento...

O financiamento não é tudo, mas é fundamental para o sucesso. Uma proposta conjunta da OMS, FBMG, Banco Mundial, Fundo Monetário Internacional, entre outros, exigiria um investimento adicional de US\$ 50 bilhões agora para garantir uma cobertura de vacinação de pelo menos 40% da população em todos os países até o final de 2021, e de 60% no primeiro semestre de 2022. O benefício econômico global desse investimento seria um retorno impressionante de US\$ 9 trilhões. Contudo, enquanto os cientistas fizeram um excelente trabalho para criar vacinas com tanta rapidez, as lideranças políticas em grande parte do mundo e a sociedade em geral estavam despreparadas

para uma pandemia e suas consequências para a vida diária. Os governantes precisam ouvir a ciência e, junto com as Igrejas e as celebridades, devem dar o exemplo. É claro que houve ótimos exemplos de condução política, como na Escandinávia, Nova Zelândia ou Alemanha (todos, inclusive, liderados por mulheres...).

Sabemos que o Brasil tem uma história de sucesso em programas de vacinação. Em sua opinião, o que falta para retomarmos uma cobertura vacinal elevada?

De fato, o Brasil teve um dos melhores programas de vacinação do mundo, possui experiência com campanhas de vacinação em massa, tem dois importantes produtores de vacinas e o Sistema Único de Saúde é um modelo para muitos países. A Anvisa é uma agência reguladora de destaque que garante a qualidade e segurança das vacinas utilizadas no país. Portanto, estão estabelecidas todas as condições básicas para programas bem-sucedidos. As coberturas de vacinação caem em muitas partes do mundo como consequência da hesitação em vacinar. Ironicamente, o sucesso das vacinas contribuiu para isso – “Por que vacinar contra o sarampo ou a poliomielite quando essas doenças estão praticamente eliminadas onde eu moro?”, por exemplo. O diálogo científico é importante, mas só mudará a opinião de alguns. Será que a vacinação obrigatória é a solução, como está sendo discutido agora na França em relação à COVID-19? Ou de forma mais branda, como em alguns países nos quais se perdem benefícios sociais caso a criança não seja vacinada? De todo modo, a liderança de políticos, Igrejas e celebridades é fundamental. No cenário atual da COVID-19, a recusa à vacina foi alta no início e, com a propagação da pandemia e os grandes registros de segurança das vacinas, a aceitação aumentou muito. Pode ser que o sucesso das campanhas contra o coronavírus repercuta para campanhas de outras vacinas também no futuro. 



Calendários
de Vacinação
SBIm

2021
2022



Acesse: sbim.org.br/calendarios-de-vacao



Atenção associado(a),

**Atualize seus dados cadastrais para manter-se bem informado(a)
e ter acesso a novos serviços e facilidades.**

WWW.SBIM.ORG.BR



Baixa cobertura vacinal em crianças encaminhadas para um CRIE, RS, Brasil, 2011



Marlene Maria Kuhn

Programa de Pós-Graduação (PPG) em Saúde Coletiva. Unisinos e Hospital Sanatório Partenon SES/RS, Porto Alegre, RS.



Nêmorea Tregnago Barcellos

Programa de Pós-Graduação (PPG) em Saúde Coletiva. Unisinos e Hospital Sanatório Partenon SES/RS, Porto Alegre, RS.

INTRODUÇÃO

Do ponto de vista econômico, a vacinação é compensadora frente ao elevado custo dos atendimentos médico-hospitalares para tratamento, perda de dias de trabalho, necessidade de reabilitação, sofrimento e angústia a que está sujeita a população em decorrência da doença, incapacidade e mesmo morte.¹

A vacinação das crianças nos primeiros anos de vida é fundamental para a prevenção das doenças imunopreveníveis e está associada à redução da taxa de mortalidade infantil. A avaliação das coberturas vacinais e a compreensão dos determinantes dos atrasos e de não cumprimento do calendário vacinal são importantes para a adequada monitorização dos programas de vacinação e da saúde da população. Desta forma é possível identificar crianças em situação de maior vulnerabilidade e facilitar seu acesso aos serviços de saúde e aos imunobiológicos.

O Programa Nacional de Imunizações (PNI) e o Programa Ampliado de Imunizações (PAI), criados no início da década de 1970, têm como meta a redução da morbimortalidade por doenças imunopreveníveis a partir da vacinação de 100% das crianças menores de 1 ano.²

A identificação de reações graves aos produtos vacinais de rotina e de crianças com necessidades especiais do ponto de vista vacinal motivou a implantação, no Brasil, dos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIE) a partir de 1993.³

Apesar dos elevados índices de cobertura vacinal, principalmente aquela relacionada com vacinas indicadas até os 6 meses de vida, como é o caso da BCG e da primeira dose da hepatite B,⁴ a maioria das crianças recebe pelo menos uma dose com atraso, situação que pode superar um terço dos casos para doses e vacinas específicas.⁵ Alguns estudos apontam maior número de filhos,⁴ morar em região onde predominam as baixas escolaridades⁶ e a distância dos centros de saúde⁷ como fatores significativamente associados ao atraso vacinal.

O objetivo do presente estudo foi descrever a situação vacinal infantil e identificar fatores associados aos atrasos e não cumprimento do calendário vacinal em crianças menores de até 7 anos de idade, encaminhadas ao CRIE-RS, com a finalidade de contribuir na elaboração de estratégias que possam aproximar estas coberturas às metas estabelecidas pelo PNI com a redução dos atrasos e falta de doses de vacinas.

MÉTODOS

Estudo analítico de abordagem transversal foi realizado, no período de 19 de janeiro a 27 de maio de 2011, com amostra de conveniência, incluindo todas as crianças na faixa etária do estudo que acessaram o CRIE-RS no período de coleta dos dados, respeitados os critérios de inclusão e cujos acompanhantes concordaram em participar.

As informações foram obtidas a partir de instrumento desenvolvido e pré-testado pelas autoras, na mesma população do estudo, antes do início da inclusão dos participantes. O cartão de vacinação foi revisado para anotação das vacinas realizadas e datas da aplicação. Todos os entrevistadores, pertencentes ao serviço, foram capacitados para a aplicação do instrumento. A coleta de dados foi supervisionada por uma das autoras que exerce suas atividades no local de realização do estudo.

O CRIE-RS, situado no Hospital Sanatório Partenon (HSP), referência para tuberculose e HIV/Aids em Porto Alegre, armazena, avalia, autoriza, orienta, oferece e distribui imunobiológicos especiais (vacinas, imunoglobulinas e soros) destinados a indivíduos que possuem suscetibilidade aumentada às doenças ou risco de complicações para si ou para outras pessoas, como imunodepressão, intolerância a algum imunobiológico (alergia ou a evento adverso grave), exposição inadvertida a agentes infecciosos, entre outros, sendo referência para Porto Alegre e toda a região metropolitana.

Foram excluídas as crianças sem cartão de vacinação, acima de 7 anos de idade, e aquelas sem condições clínicas para permanecer por tempo prolongado no serviço.

Para fins de cálculo de atrasos e vacinas realizadas, foram utilizadas: uma dose de BCG, três doses de vacina hepatite B, duas doses de vacina rotavírus, uma dose de vacina tríplice viral, quatro doses de pólio inativada (VIP) ou pólio oral (VOP) e quatro doses da tetravalente ou DTPa.

A amostra foi calculada estimando um poder de 80% e um nível de significância de 95% para uma cobertura vacinal média aproximada de 70% para BCG, hepatite B, VOP/VIP, tetravalente (difteria, tétano, coqueluche e *Haemophilus influenzae* b/DTPa e tríplice viral na população em estudo.

A amostra permitia, de acordo com os dados encontrados em estudo realizado em São Luís do Maranhão,⁸ considerando razão de não expostos/expostos de 1,8 (escolaridade materna), prevalência de desfecho (vacinação incompleta) de 48,5% nos não expostos e de 69,4% nos expostos (Razão de Prevalência de 1,4), mesmo com perdas e recusas superiores a 20%.

A regressão de Poisson com estimativa robusta foi utilizada na análise bivariada e multivariada testando a associação entre as variáveis independentes e os desfechos (atraso vacinal médio de até 29 dias ou de

30 dias ou mais e não cumprimento de uma ou mais doses) através do *Statistics Package for Social Sciences - 19.0* (IBM SPSS). Todas as variáveis com $p \leq 0,2$ na análise bruta foram incluídas na análise ajustada.

A idade da criança foi calculada a partir da data de nascimento informada e validada pelo Cartão de Vacinação. A raça foi categorizada em branca e não branca. A idade materna registrada em anos e categorizada em até 24 anos, de 25 a 34 anos e com 35 ou mais anos de idade, enquanto a escolaridade em anos completos de ensino e categorizada em até três anos, de quatro a oito, de nove a 11 e mais de 12 anos completos de estudo. O número de filhos foi informado e categorizado em até dois e três ou mais filhos. O grupo de pessoas fixas no domicílio foi categorizado em até quatro ou em mais de quatro pessoas. A renda familiar foi informada em salários mínimos (SM) e categorizada em até 1 SM, de 1,1 a 3 SM, de 3,1 a 5 SM, e a partir de 5,1 SM. O salário mínimo, na época, correspondia a R\$545,00. O responsável legal foi informado e os motivos de encaminhamento foram agrupados em criança exposta ao HIV, evento adverso pós-vacinação, pneumopatia ou cardiopatia, prematuridade, malformações congênitas e crianças expostas a doenças imunopreveníveis como varicela, meningite, influenza sazonal, influenza H1N1 e raiva.

Na categorização de com ou sem atraso vacinal, foram classificadas como com atraso: crianças com vacina realizada 30 dias ou mais além do prazo máximo estabelecido pelo Ministério da Saúde (MS), por ser considerado razoável para situações como finais de semana, feriados prolongados, férias (de pacientes e familiares) e falta de produtos vacinais.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Bioética da Escola de Saúde Pública do Rio Grande do Sul ao qual o HSP está vinculado (Protocolo CEPS 595/10).

RESULTADOS

Aplicados critérios de inclusão e exclusão, todas as 323 crianças convidadas participaram efetivamente do estudo. A média de idade foi 2,1 anos. Dois terços destas tinham menos de 3 anos de idade, com pequeno predomínio das participantes do sexo feminino (50,5%).

Do total, 249 (77,1%) foram trazidas pelas mães, 38 (11,8%) pelos pais, 18 (5,6%) por um dos avós e as demais por outras pessoas. Todas portavam o Cartão de Vacinação.

Na Tabela 1 – a distribuição da população estudada quanto às características socioeconômicas e de organização familiar –, verifica-se, dentre os motivos de encaminhamento ao CRIE, o predomínio de crianças expostas ao HIV, constituindo um terço do total estudado.

A Tabela 2 identifica a cobertura vacinal. Considerando a soma das doses atualizadas, mais as atualizadas com atraso, BCG atingiu 96%; hepatite B: 71,2%, na terceira dose; rotavírus: 53,6%, na segunda dose; VOP/Salk: 67,5%, na terceira dose, e 41,5%, no seu primeiro reforço. Para a tetravalente ou DTPa, foi de 79% para três primeiras doses e de 40,2% no primeiro reforço. Na primeira dose da tríplice viral foi de 52,6%.

A Tabela 3 mostra que mais da metade das crianças havia recebido de cinco a oito doses de vacinas com atrasos e que praticamente 75% delas tinham, pelo menos, uma dose de vacina não recebida, sendo que mais de 32% não haviam recebido cinco ou mais doses de vacina.

Por outro lado, apenas 24 crianças (7,4%) não tinham atraso vacinal algum, considerando as idades e os prazos definidos pelo MS, enquanto 81 crianças (25,1%) haviam cumprido todo o calendário vacinal regular, porém com atrasos.

Na mesma tabela, observa-se que a justificativa mais frequente para o atraso, ou não cumprimento do calendário vacinal de rotina, foi a doença da criança (39,7%). Em 35,3% dos casos, entretanto, o motivo esteve relacionado à falta de conhecimento ou informação, disponibilidade de vacinas e de acesso aos serviços de saúde e, em especial, às Unidades Básicas de Saúde (UBS).

A Tabela 4 mostra que o atraso superior a 30 dias esteve associado, na análise bruta, à raça não branca e às categorias de menor escolaridade materna ($p < 0,001$) quando comparadas às médias de atraso entre filhos de mães com 12 ou mais anos de estudo. O mesmo ocorreu em relação ao número de filhos. As crianças cujas mães possuíam três ou mais filhos apresentavam probabilidade 50% maior de atraso vacinal em relação às famílias com até dois filhos.

Na análise multivariada, a raça não branca mostrou uma tendência de associação (RP 1,26 – IC95% 0,99-1,58) ao risco de ocorrência média de atraso de 30 dias ou mais. A menor escolaridade materna (RP 2,02 – IC95% 1,28-3,17) e a maior idade materna (RP 2,20 IC95% 1,38-3,50) mantiveram-se independentemente associados ao mesmo risco, depois do ajuste para os fatores de confusão. Em relação ao motivo do encaminhamento, as pneumopatias/cardiopatias e malformações e síndromes congênicas se mostraram associadas ao risco de atraso, em relação a crianças expostas ao HIV ($p < 0,01$).

Na análise das variáveis associadas ao não cumprimento de uma ou mais doses de vacinas (Tabela 5), a raça não branca (RP 1,21 - IC95% 1,08-1,35) mostrou associação independente, enquanto o número de filhos e o responsável legal pela criança perderam a associação no ajuste aos fatores de confusão.

As pneumopatias/cardiopatias, as malformações e síndromes congênicas e a exposição a doenças imunopreveníveis representaram fator de proteção no cumprimento de doses de vacinas, quando comparadas com crianças expostas ao HIV ($p < 0,001$).

DISCUSSÃO

O estudo realizado com crianças de até 7 anos de idade, que buscam um CRIE, mostrou um predomínio de crianças expostas ao HIV. Na população estudada, vacinas com mais de uma dose apresentaram cobertura vacinal decrescente a partir da primeira dose. Apenas 24 crianças (7,4%) não tinham atraso vacinal algum, conforme recomendação do PNI-MS. A principal justificativa de atraso se vinculou à doença de base. Os atrasos vacinais estiveram associados a maior idade e a menor escolaridade materna, além do diagnóstico de pneumopatias ou cardiopatias e presença de malformações e/ou síndromes congênicas. Por sua vez, o não cumprimento de doses vacinais esteve independentemente associado apenas à raça não branca, ao diagnóstico de pneumopatias ou cardiopatias e à presença de malformações ou síndromes congênicas.

O predomínio de crianças expostas ao HIV possivelmente está relacionado ao fato de o CRIE-RS estar localizado dentro de um hospital de referência para o HIV/Aids, onde gestantes e puérperas portadoras do HIV, além de crianças expostas ao vírus, são atendidas em nível ambulatorial. Independentemente deste fato, Porto Alegre apresenta taxa de prevalência do HIV em gestantes de 2% contra 0,4% no Brasil geral⁹ e o HSP, particularmente, se localiza em região do município que concentra, em decorrência das condições socioeconômicas e culturais, grande número de portadores da infecção, com a maior taxa de incidência de doença do município (>100 casos/100.000 habitantes).¹⁰

A alta porcentagem encontrada de crianças com atraso vacinal possivelmente reflete sentimentos dos seus cuidadores que, de acordo com estudo qualitativo realizado com mães de crianças menores de 2 anos de idade,¹¹ muitas vezes consideram a vacinação dolorosa, sobretudo no caso de múltiplas aplicações na mesma data. Por outro lado, vacinas implicam a

Tabela 1. Características sociodemográficas das crianças menores de 7 anos de idade estudadas no CRIE-RS, 2011.

Características	N (%)
Idade (média 2,1 anos, mediana 1,4 ano)	-
< 1 ano	117 (36,2)
1 a 2,9 anos	105 (32,5)
3 a 4,9 anos	65 (20,1)
≥ 5 anos	36 (11,1)
Sexo	-
Masculino	160 (49,5)
Feminino	163 (50,5)
Raça/etnia	-
Branca	258 (79,9)
Não branca	65 (20,1)
Idade materna (média 31,5 anos e mediana 31 anos)	-
< 25 anos	55 (17,4)
25 a 34 anos	156 (49,4)
≥ 35 anos	105 (33,2)
Escolaridade materna (média 10 anos, mediana 11 anos)	-
0 a 3 anos	15 (4,6)
4 a 8 anos	97 (30,0)
9 a 11 anos	132 (40,9)
≥ 12 anos	79 (24,5)
Número de filhos	-
1 ou 2	236 (73,1)
3 ou mais	87 (26,9)
Renda familiar	-
Até 1 SM	48 (14,9)
>1 a 3 SM	151 (46,7)
>3 a 5 SM	64 (19,8)
>5 SM	60 (18,6)
Responsável legal	
Pais	232 (71,2)
Mãe	75 (23,2)
Pai/avós	14 (4,3)
Institucionalizada/outro	4 (1,2)
Motivo do encaminhamento	
Criança exposta ao HIV	101 (32,2)
Evento adverso a dose prévia de vacina	29 (9,2)
Pneumopatia/cardiopatia	76 (24,1)
Prematuridade	60 (19,0)
Malformações e síndromes	32 (10,1)
Crianças expostas a infecções: VZ, Mng, FLU, H1N1, HBV ou raiva	17 (5,4)

Tabela 2. Proporção de vacinas atualizadas (pela norma do PNI), atualizadas com atraso e não cumprimento do calendário vacinal de rotina nas crianças estudadas menores de 7 anos, no CRIE-RS, 2011.

Vacinas	Situação vacinal			
	Atualizada	Atualizada com atraso	Não cumprimento	A cumprir
BCG				
Dose única	204 (63,2)	106 (32,8)	14 (4,0)	-
Hepatite B				
1ª dose	255 (78,9)	65 (20,1)	4 (1,2)	-
2ª dose	236 (73,1)	78 (24,1)	9 (2,8)	-
3ª dose	196 (60,7)	34 (10,5)	93 (28,8)	-
Rotavírus				
1ª dose	200 (61,9)	14 (4,3)	109 (33,7)	-
2ª dose	27 (8,4)	146 (45,2)	150 (46,4)	-
Poliomielite				
1ª dose	196 (60,7)	104 (32,2)	23 (7,1)	-
2ª dose	28 (8,7)	219 (67,8)	76 (23,5)	-
3ª dose	16 (5,0)	202 (62,5)	105 (32,5)	-
1º reforço	17 (5,3)	117 (36,2)	189 (58,5)	-
2º reforço	22 (6,8)	5 (1,5)	3 (0,9)	293 (90,7)
Tetraivalente				
1ª dose	206 (63,8)	88 (27,2)	29 (9,0)	
2ª dose	29 (9,0)	226 (70,0)	69 (21,1)	
3ª dose	18 (5,6)	206 (63,8)	99 (30,7)	
DTP				
1º reforço	4 (1,2)	126 (39,0)	193 (59,8)	
2º reforço	35 (10,8)	1 (0,3)	2 (0,6)	285 (88,2)
Tríplice viral				
1ª dose	64 (19,8)	106 (32,8)	153 (47,4)	
2ª dose	23 (7,1)	2 (0,6)	11 (3,4)	287 (88,9)

Tabela 3. Número de doses de vacinas atrasadas e de não cumprimento do calendário vacinal de rotina e suas causas, nas crianças menores de 7 anos, do CRIE-RS, 2011.

Variável	N (%)
Número de doses de vacinas atrasadas	
0	24 (7,4)
1 a 4	77 (23,8)
5 a 8	172 (53,3)
9 ou mais	52 (16,1)
Número de doses de vacinas não cumpridas	
0	81 (25,1)
1 a 4	136 (42,1)
5 a 8	75 (23,2)
9 ou mais	31 (9,6)
Causas do atraso/não cumprimento	
Doença da criança	127 (39,7)
Doença da mãe	34 (10,5)
Falta de conhecimento/informação	77 (23,8)
Distância do posto de saúde/falta de vacina na UBS	16 (5,0)
Falta de recursos	8 (2,5)
Não podia faltar ao emprego	13 (4,0)
Outros motivos *	24 (7,4)

* Muito calor, viagem, orientação do pediatra.

Tabela 4. Média de atraso de 30 dias ou mais e associação com as características demográficas e socioeconômicas em crianças no CRIE-RS, 2011.

Características	RP bruta	p valor	RP ajustada *	p valor
	(IC 95%)		(IC 95%)	
Raça/etnia		<0,001		0,05
Não branca	1,48 (1,19-1,83)		1,26 (0,99-1,58)	
Branca	1		1	
Idade da mãe		<0,001		0,02
≥ 35 anos	2,23 (1,44-3,44)		2,20 (1,38-3,50)	
25 a 34 anos	1,68 (1,08-2,61)		1,81 (1,14-2,87)	
< 25 anos	1		1	
Escolaridade materna		<0,001		<0,01
0 a 3 anos	2,08 (1,56-2,79)		2,02 (1,28-3,17)	
4 a 8 anos	1,39 (1,03-1,86)		1,48 (0,99-2,21)	
9 a 11 anos	0,95 (0,69-1,31)		1,18 (0,82-1,69)	
≥ 12 anos	1		1	
Número de filhos		<0,001		
3 ou mais	1,50 (1,22-1,85)		1,29 (0,93-1,79)	0,12
1 ou 2	1		1	
Nº de pessoas/moradia		0,14		
5 ou mais pessoas	1,18 (0,94-1,48)		0,99 (0,73-1,35)	0,96
2 a 4 pessoas	1		-	
Renda familiar		0,03		0,13
>5 SM	0,77 (0,55-1,08)		1,12 (0,72-1,73)	
De 3 a 5 SM	0,55 (0,37-0,82)		0,71 (0,47-1,09)	
De 1 a 3 SM	0,84 (0,65-1,09)		1,06 (0,79-1,42)	
Até 1 SM	1		-	
Tempo de residência		0,98		
Até 4 anos	0,81 (0,62-1,04)			
> 4 anos	1			
Responsável legal		0,31		
Institucionalizada/outra	1,51 (0,85-2,71)	0,16		
Pai/avós	0,72 (0,35-1,47)	0,37		
Mãe	1,12 (0,88-1,43)	0,36		
Pais	1		1	
Motivo encaminhamento		0,01		<0,01
Evento adverso à vacina	0,80 (0,49-1,31)		1,11 (0,68-1,81)	
Pneumopatia/cardiopatia	1,19 (0,91-1,55)		1,52 (1,14-2,01)	
Prematuridade	0,59 (0,38-0,91)		0,85 (0,54-1,32)	
Malformações e síndromes	1,29 (0,94-1,77)		1,45 (1,07-1,95)	
Criança exposta a doenças imunopreveníveis	1,15 (0,74-1,80)		1,43 (0,91-2,23)	
Criança exposta ao HIV	1		1	

* Ajustadas para raça/etnia, idade materna, escolaridade materna, prole materna, número de pessoas na moradia, renda em SM e motivo do encaminhamento.

Tabela 5. Não cumprimento de uma ou mais vacinas e associação com as características demográficas e socioeconômicas em crianças no CRIE-RS, 2011.

Características	RP bruta	p	RP ajustada *	p
	(IC 95%)		(IC 95%)	
Raça/etnia		0,001		<0,01
Não branca	1,25 (1,12-1,40)		1,21 (1,08-1,35)	
Branca	1		1	
Idade da mãe		0,44		
≥ 35 anos	0,88 (0,57-1,36)			
25 a 34 anos	1,11 (0,91-1,34)			
< 25 anos	0,9 (0,73-1,11)			
Escolaridade materna		0,91		
0 a 3 anos	1,13 (0,85-1,510)			
4 a 8 anos	1,12 (0,90-1,33)			
9 a 11 anos	1,04 (0,87-1,23)			
≥ 12 anos	1		1	
Número de filhos		0,03		0,90
3 ou mais	1,15 (1,01-1,30)		1,01 (0,88-1,15)	
1 ou 2	1			
Renda familiar		0,22		
>5 SM	0,84 (0,68-1,04)			
De 3 a 5 SM	0,83 (0,67-1,02)			
De 1 a 3 SM	0,92 (0,79-1,08)			
Até 1 SM	1		1	
Responsável legal		<0,001		0,21
Institucionalizada/outro	1,39 (1,28-1,50)		1,33 (1,02-1,72)	
Pai/avós	1,19 (0,95-1,49)		1,02 (0,77-1,35)	
Mãe	1,11 (0,97-1,27)		1,03 (0,90-1,17)	
Pais	1		1	
Motivo encaminhamento		<0,001		<0,001
Evento adverso à vacina	1,04 (0,95-1,13)		1,07 (0,95-1,20)	
Pneumopatia/cardiopatia	0,51 (0,40-0,65)		0,52 (0,41-0,67)	
Prematuridade	0,90 (0,79-1,02)		0,94 (0,82-1,08)	
Malformações e síndromes	0,60 (0,44-0,82)		0,63 (0,46-0,85)	
Criança exposta a doenças imunopreveníveis	0,51 (0,31-0,84)		0,52 (0,31-0,87)	
Criança exposta ao HIV	1		1	

* Ajustadas para raça/etnia, idade materna, escolaridade materna, prole materna, número de pessoas na moradia, renda em SM e motivo do encaminhamento.

necessidade de maior cuidado com as crianças, em função das reações febris. No mesmo estudo, a falta de recursos e a dificuldade de dispor de alguém para ficar com as demais crianças dificultam o cumprimento das datas programadas no cartão. Intercorrências de saúde – como febre, gripes e resfriados – também são apontadas como justificativas para os atrasos, bem como a falta de informações sobre eventos adversos às vacinas, o que é corroborado pela associação encontrada entre os atrasos vacinais e a baixa escolaridade materna e entre a falta de doses de vacina com a ocorrência prévia de eventos adversos.^{11,12}

A cobertura vacinal encontrada em nossa população para BCG mostra um resultado equivalente ao considerado ideal (95%) e levemente inferior à encontrada na população de crianças até 12 anos, atendidas em hospital de Aracaju, Sergipe, com metodologia semelhante à empregada neste estudo e que chegou a 99,6% do total da população estudada.¹³ Por outro lado, foi significativamente superior à cobertura para a mesma vacina encontrada entre crianças de 12 a 59 meses em São Luís do Maranhão, que não passava de 72,4%.¹⁴

A maior parte de dados relativos à cobertura vacinal tem como base a metodologia do MS, calculada a partir da relação entre o número de doses aplicadas e o número estimado de crianças menores de 1 ano existentes na área de um programa, município ou estado.

Utilizando o método recomendado pelo MS, em 2007, entre crianças até 1 ano de idade, 17 dos 22 municípios da 3ª Coordenadoria de Saúde/RS apresentaram cobertura vacinal contra a hepatite B superior a 95%; três entre 90 e 94% e dois não chegaram a 80%.¹⁵

Na população em estudo, entre zero e 7 anos, a cobertura da vacina hepatite B foi de 81,2%, superior à cobertura de 68,7%, obtida a partir de cartões de vacinação, em pacientes com idade entre 18 meses e 18 anos, portadores de insuficiência renal crônica (2000-2001), de São Paulo.

Os dados citados são, contudo, inferiores aos verificados em inquérito domiciliar realizado no município de Sarandi, no Paraná, em crianças de 12 a 23 meses de idade, entre as quais a cobertura chegou a 96,2% da população estudada também utilizando dados obtidos no cartão de vacinação.¹⁴

Para a tetravalente e VOP/VIP, as coberturas (três doses) atingiram 71,2% e 69,4%, aquém das encontradas em crianças menores de um 1 ano por meio do Sistema de Informação da Atenção Básica (SIAB), em Campina Grande, Paraíba, onde as coberturas foram, respectivamente, de 95,14% e 96,63%, no ano de 2005, calculadas a partir do método preconizado pelo MS.^{17,18}

O presente estudo evidenciou cobertura maior naquelas vacinas aplicadas ainda na maternidade ou nos primeiros meses de vida, validando o estudo realizado em São Paulo, que também apontou, em todas as vacinas, uma redução na cobertura em relação às taxas alcançadas para a vacina BCG, oferecida em dose única ainda na maternidade.¹⁹

Um dos desafios levantados pela literatura é a redução das oportunidades perdidas de vacinação, em especial as relacionadas aos fatores estruturais dos serviços de saúde, tais como retardo no agendamento de consultas, falta de consultas noturnas e em finais de semana, falta de pessoal, insumos e vacinas, filas e tempo de espera prolongado.²⁰

Em relação aos atrasos na vacinação, os resultados encontrados foram, em sua maioria, superiores aos apresentados em estudo desenvolvido em UBS de Botucatu, São Paulo,⁴ entre crianças com idade média de 2,1 anos, onde os atrasos ocorreram em 1,9% das crianças para a BCG, 30% para a terceira dose da vacina hepatite B e 40% para a terceira dose da tetravalente e poliomielite.

Quando associamos os atrasos vacinais e as características sociodemográficas de nossa população, na análise bruta encontramos dados distintos daqueles

apontados no estudo de Santos e colaboradores, realizado em Aracaju, Sergipe,¹³ onde foram avaliadas oportunidades perdidas de vacinação em relação à VOP, que não apresentou associação com a raça/etnia das crianças.

O estudo de Silva e colaboradores, realizado em São Luís do Maranhão,⁸ apontou uma associação significativa entre baixas coberturas vacinais e escolaridade materna. A presente análise também mostrou uma associação independente entre os atrasos vacinais e menores níveis de escolaridade materna em relação às crianças de mães com 12 anos ou mais de estudo.

A baixa escolaridade materna é fator associado a outras características da saúde infantil, como a maior morbimortalidade infantil e pior desenvolvimento físico das crianças, além de ser fator inibidor das consultas preventivas de puericultura.²¹

A associação encontrada entre o diagnóstico de pneumopatias/cardiopatias e a presença de malformações e síndromes congênicas com atrasos vacinais pode, possivelmente, ser atribuída à gravidade destas doenças e, no caso de portadores de deficiências graves, à dificuldade de locomoção e transporte até os serviços de saúde.

Em relação ao não cumprimento de doses vacinais, a associação entre o número de filhos, os atrasos vacinais e o não cumprimento de doses de vacinas identificadas apenas na análise bruta, também foram encontradas em estudo de cobertura vacinal da hepatite B entre crianças de 12 a 23 meses, em província da China²² e no estudo de Silva e colaboradores, realizado em São Luís do Maranhão.⁸

O caráter de proteção destas mesmas patologias (pneumopatias/cardiopatias e a presença de malformações e síndromes congênicas) pode ser relacionado a pressupostos de maior vulnerabilidade implícitos na atenção à saúde destas populações e a repetidas campanhas de vacinação que incluem, no seu escopo, sua priorização. A proteção exercida pela exposição às

infecções imunopreveníveis possivelmente se vincula às situações particulares envolvidas na exposição e que fogem da rotina implicada no cumprimento do calendário regular.

O presente estudo foi desenvolvido em um centro regional, referência em imunobiológicos especiais. A amostra analisa população, predominantemente de Porto Alegre e Região Metropolitana, caracterizada por grande densidade populacional, comportando cerca de quatro milhões, de um total de 10.693.929 habitantes do estado (IBGE, 2010), além de se localizar em região economicamente desfavorecida e de trama social bastante complexa.

Embora um número maior de crianças na amostra pudesse ter acrescentado a identificação de outros fatores associados à cobertura, aos atrasos e ao não cumprimento de doses de vacinas, os dados encontrados mostram, com poucas exceções, uma cobertura vacinal bem inferior às registradas em outras populações com características socioeconômicas e culturais comparáveis.


Mesmo considerando que a vacinação constitui uma das intervenções mais relevantes de Saúde Pública em função de seu caráter coletivo, é fundamental para a redução da morbimortalidade por doenças imunopreveníveis que as coberturas sejam altas e homogêneas cumprindo assim o importante papel de interromper a cadeia de transmissão das doenças infecciosas.²³

Conhecer a estrutura familiar, o grau de responsabilidade, além das condições sociais, pode facilitar a compreensão dos determinantes das coberturas vacinais.^{8,17,20}

Desta forma, a identificação mais precisa de fatores associados às baixas coberturas, atrasos e não cumprimento de doses permitiria – focalizando em estratégias de informação e educação da população – aprimorar a acessibilidade aos serviços de saúde, avançar na promoção da saúde junto às populações mais vulneráveis e com menos acesso ao sistema de saúde.

A falta de referencial teórico e a escassez de pesquisas específicas em CRIE, além da singularidade deste estudo podem estar relacionadas à peculiaridade do modelo de acesso da população com quadros clínicos especiais aos imunobiológicos.

Os resultados apontam a fragilidade das práticas assistenciais e administrativas dos serviços de saúde, as barreiras impostas no acesso aos mesmos, além de outros fatores associados aos desfechos estudados. Considerando a importância das imunizações como intervenção em saúde pública, constitui um dever do Estado, da família e da sociedade em geral assegurar os direitos da criança referentes à vida, e nela se encontra incluída a saúde.

Do ponto de vista de gestão, o estudo apontou a importância de uma política que vise a facilitação do calendário vacinal em número de doses, além da necessidade da implantação da oferta de vacinas de rotina nos CRIE, como forma de propiciar o acesso da população a estes serviços, bem como contribuir no aumento da cobertura vacinal. Desta forma, a avaliação e atualização do calendário vacinal em todas as ocasiões em que a criança comparece aos serviços de saúde, inclusive nas visitas ao CRIE, permitiria avançar no sentido da reversão destes indicadores e na qualificação da atenção oferecida pela rede de saúde.²⁴ 



eventoonline

assista agora às gravações



Perdeu alguns dos nossos eventos online ou quer **assistir novamente**? No site, acesse Eventos SBIM e clique no banner Eventos online. Mas **não perca tempo**, a maior parte só ficará disponível até dezembro.

REFERÊNCIAS

1. Rappuoli R, Miller HI, Falkow S. Medicine. The intangible value of vaccination. *Science*. 2002;9(297):937-9.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Imunizações 30 anos. Brasília 2003.
3. Brasil. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais. In: Saúde MdS-SdVe, editor. Brasília 2006.
4. Molina AC, de Godoy I, de Carvalho LR, Caldas Jr. AL. Situação vacinal infantil e características individuais e familiares do interior de São Paulo. *Acta Sci Health Sci - Maringá*. 2007;29(2):7.
5. Miranda AS, Scheibel IM, Tavares MR, Takeda SM. Assessment of vaccination coverage of the basic schedule for the 1st year of life. *Rev Saude Publica*. 1995;29(3):208-14.
6. Whitehead SJ, Cui KX, De AK, Ayers T, Effler PV. Identifying risk factors for underimmunization by using geocoding matched to census tracts: a statewide assessment of children in Hawaii. *Pediatrics*. 2007;120(3):e535-42.
7. Ghei K, Agarwal S, Subramanyam MA, Subramanian SV. Association between child immunization and availability of health infrastructure in slums in India. *Arch Pediatric Adolesc Med*. 2010;164(3):243-9.
8. Silva AA, Gomes UA, Tonial SR, da Silva RA. Vaccination coverage and risk factors associated to non-vaccination in a urban area of northeastern Brazil, 1994. *Rev Saude Publica*. 1999;33(2):147-56.
9. UNAIDS. Local Epidemics - Issues Brief. Geneva; 2014.
10. CGVS. Boletim Epidemiológico. Porto Alegre: Secretaria Municipal da Saúde de Porto Alegre; 2013.
11. Figueiredo GLA, Pina JC, Tonete VLP, Lima RAG, Mello DF. Experiências de famílias na imunização de crianças brasileiras menores de dois anos. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2011;19(3):598-605.
12. Austin H, Champion-Smith C, Thomas S, Ward W. Parents' difficulties with decisions about childhood immunization. *Community Pract*. 2008;81(10):32-5.
13. Santos PCF, Bohland AK, Paixão AC. Oportunidades perdidas de vacinação em hospital de referência pediátrica, em Aracaju, SE, Brasil. *Revista de APS*. 2009;12(1):10.
14. Pereira DR, Mathias TAdF, Soares DFPdP, de Carvalho WO. Cobertura vacinal em crianças de 12 a 23 meses de idade: estudo exploratório tipo Survey. *Revista Eletrônica de Enfermagem*. 2009;11(2):8.
15. Bueno MM, Matijasevich A. Avaliação da cobertura vacinal contra hepatite B nos menores de 20 anos em municípios do estado do Rio Grande do Sul, Brasil. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2011;20:345-54.
16. Sammour SF, Baldacci ER, Vieira S, Sato HK, Koch VH. Situação vacinal no paciente pediátrico portador de insuficiência renal crônica. *Pediatria*. 2005;27(4):244-51.
17. Barata RB, de Moraes JC, Antonio PR, Dominguez M. Immunization coverage survey: empirical assessment of the cluster sampling method proposed by the World Health Organization. *Rev Panam Salud Publica*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2005;17(3):184-90.
18. França ISX, Simplicio D dN, Alves FP, Brito VRdS. Vaccination coverage and child mortality in Campina Grande, PB, Brazil. *Rev Bras Enferm*. 2009;62(2):258-64.
19. Moraes JC, Barata RCB, Ribeiro MCSdA, de Castro PC. Cobertura vacinal no primeiro ano de vida em quatro cidades do Estado de São Paulo, Brasil. *Rev Panam Salud Publica*. 2000;8(5):10.
20. Tertuliano GT, Stein AT. Atraso vacinal e seus determinantes: um estudo em localidade atendida pela estratégia de Saúde da Família. *Cien Saude Colet*. 2007;6(2):523-30.
21. Cleland JG, Van Ginneken JK. Maternal education and child survival in developing countries: the search for pathways of influence. *Soc Sci Med*. [Review]. 1988;27(12):1357-68.
22. Cui FQ, Gofin R. Immunization coverage and its determinants in children aged 12-23 months in Gansu, China. *Vaccine*. 2007;8;25(4):664-71.
23. Moraes JC, Ribeiro MCSdA. Desigualdades sociais e cobertura vacinal: uso de inquéritos domiciliares. *Rev Bras Epidemiol*. 2008;11(supl 1):12.
24. Sá SM. Oportunidades perdidas de vacinação em um hospital pediátrico de referência no estado do Rio de Janeiro: Uma análise exploratória [Dissertação de Mestrado]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública; 2005.

Antes que o ano acabe! Eventos SBIm 2021



VI Jornada Baiana SBIm de Imunizações



VII Jornada Acadêmica
de Imunizações da Bahia
23 de Outubro



evento online

III ENCONTRO **SBIM**
DE IMUNIZAÇÃO EM
PACIENTES ESPECIAIS

13|NOV|2021



Online

Seminários SBIm:
um Encontro Nacional
SBIm | 2021



11|DEZ|2021

Importância da vigilância contínua da doença pneumocócica invasiva na avaliação de diferentes esquemas vacinais com diferentes vacinas



Eitan Naaman Berezin

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

Em recente artigo na revista *Lancet Infectious Diseases*, Stefanie Desmet e colegas¹ relataram dados interessantes sobre a experiência belga de vacinação com a pneumocócica conjugada (PCV) para lactentes e crianças. Os autores descrevem a experiência real em um país com alta cobertura vacinal, que substituiu uma vacina pneumocócica conjugada com 13 sorotipos na sua composição (PCV13) por uma vacina pneumocócica com dez sorotipos na sua composição (PCV10), e ressaltam a importância de um acompanhamento no longo prazo da dinâmica de infecções para avaliar os efeitos das vacinas sobre a incidência da doença.

A Bélgica tem uma situação bastante peculiar quanto ao uso sequencial de PCV iniciando com a sete-valente (PCV7), 13-valente PCV (PCV13), e 10-valente PCV (PCV10) em seu programa de imunização infantil. Além disso, a cobertura vacinal de mais de 93% (esquema 2 + 1) e o fácil acesso aos sistemas de saúde naquele país fornecem um modelo interessante para examinar a epidemiologia da doença pneumocócica invasiva.

O artigo descreve as mudanças na incidência específica de sorotipos de doença pneumocócica invasiva (DPI) em crianças após a mudança de PCV13 para PCV10 em 2015-16. Os autores relatam um aumento considerável na incidência da doença em 2017-18, sobretudo em crianças menores de 2 anos, que pode ser amplamente atribuído a um aumento na DPI devido ao sorotipo 19A.

O sorotipo 19A, incluído na PCV13, mas não na PCV10, é de particular interesse por várias razões. Após a introdução da PCV7 nos programas de imunização infantil em todo o mundo, o sorotipo 19A emergiu como o sorotipo substituto mais prevalente. Em muitos países, o sorotipo 19A se tornou o mais frequente em crianças e passou a ser o predominante na DPI.²⁻⁴ Além disso, o sorotipo 19A costuma ser associado à resistência a antibióticos.^{4,5}

Embora o sorotipo 19A não esteja incluído na PCV10, a vacina foi licenciada para a prevenção da DPI 19A, com base em dados de imunogenicidade e dados de eficácia da vacina, conforme observado após a introdução da PCV10. A prevenção foi presumida por causa da proteção cruzada pela imunidade do sorotipo 19F da PCV10. Dados do Brasil e do Canadá relataram uma eficácia de 71-82% para PCV10 contra DPI do sorotipo 19A.

Em relação ao que ocorre no Brasil, após os primeiros quatro anos de imunização, houve uma significativa redução da doença pneumocócica. Entretanto, nos últimos anos, o sorotipo 19A se tornou a maior causa de infecção pneumocócica na infância, seguido dos sorotipos 6C; além deles, o sorotipo 3 predomina entre adultos.⁶

Diferentemente de países como a Bélgica (em que se introduziu primeiro a PCV7 com aumento das infecções pelo sorotipo 19A), no Brasil, por ocasião da inclusão da vacina PCV-10 no calendário nacional de imunização, este sorotipo não era muito encontrável. Sua presença aumentou mais recentemente.⁶

Na Suécia,⁷ há relato de uma redução geral na incidência de doença pneumocócica invasiva por sorotipos vacinais. Alguns condados daquele país utilizavam PCV10 e outros a PCV13. O aumento do sorotipo 19A e do sorotipo 6C foi observado apenas naqueles que aplicaram a PCV10, embora a taxa total de incidência de doença pneumocócica invasiva em crianças menores de 5 anos tenha permanecido estável.

Os autores do estudo belga relatam que 34 de 37 (92%) casos com DPI causado pelo pneumococo do sorotipo 19A foram adequadamente vacinados, tendo 29 casos recebido duas ou três doses de PCV10. Estes dados sugerem que qualquer efeito de proteção cruzada do PCV10 contra o sorotipo 19A está longe de ser ideal. Entretanto, é importante ressaltar que quase não houve casos de DPI causada por sorotipos incluídos na PCV10, confirmando sua boa eficácia contra doenças causadas por esses sorotipos, conforme observado em muitos outros países.

Além da substituição associada à pressão seletiva da vacina conjugada, o surgimento de clones mais virulentos ou clones resistentes aos antibióticos pode ter contribuído para o quadro observado. De fato, os dados mostram alta diversidade genética dentro da coleção de isolados do sorotipo 19A, com grandes mudanças em clones invasivos ao longo dos períodos sucessivos de vacinação. Os dois clones predominantes em 2018, ST416 (pertencente ao CC199) e ST994, já foram detectados em 2010 (pós-PCV7) e 2012-14 (pós-PCV13), mas apenas em uma baixa proporção de casos de doença pneumocócica invasiva. A circulação desses novos clones de sorotipo 19A também foram relatados após a introdução de PCV na Alemanha. O clone ST416 emergiu após a introdução do PCV7 na Itália, onde foi responsável por um aumento substancial nos casos do sorotipo 19A.^{3,4}


Como as cepas italianas associadas ao clone ST416, as cepas belgas são suscetíveis à penicilina e

26% carregam o gene de resistência ERM mais associado com resistência a macrolídeos. Em contraste com outros clones da variante CC199, o ST416 é positivo para a presença do pilus-1, o que pode desempenhar um papel no sucesso desse clone em causar doença pneumocócica invasiva. Os pili pneumocócicos facilitam a adesão às células epiteliais, contribuem para a virulência e estimulam a resposta inflamatória do hospedeiro.⁵

O clone ST994 foi detectado apenas raras vezes nos EUA e em outros países europeus. Esta cepa é totalmente suscetível a todos os antibióticos testados e não se detecta presença do pilus-1. A ausência de resistência a antibióticos e genes de pilus contrastam com os clones do sorotipo 19A dominante que surgiram em outros países após a introdução de PCV7 ou PCV10 e que eram resistentes a antibióticos ou carregavam genes de virulência, como cepas multiresistentes de CC320 positivas para a presença do pilus-1 e CC276 não suscetível à penicilina. É improvável que a pressão antibiótica tenha sido a única força motriz para o surgimento de ST416 e ST199, porque esses clones são quase totalmente suscetíveis a antibióticos. No entanto, o efeito da pressão do antibiótico sempre deve ser levado em consideração na epidemiologia da doença pneumocócica.

No Brasil, entretanto, o aumento do sorotipo 19A foi relacionado à expansão do complexo clonal MDR internacional CC320 após a vacinação que ocorreu em todas as faixas etárias, mais particularmente em crianças <5 anos. Também foi detectado surgimento e expansão do sorotipo 6C resistente à penicilina e associado à linhagem CC386. Portanto, no Brasil, os

clones associados aos sorotipos 19A e 6C estão mais associados à resistência antimicrobiana, particularmente às penicilinas, do que os clones achados na Bélgica.

Como conclusão, no âmbito da utilização das vacinas pneumocócicas, a seleção de novos sorotipos sempre há de ser uma possibilidade. O uso indiscriminado de antibióticos é capaz de contribuir com estes efeitos, além das modificações moleculares possíveis de ocorrer nas bactérias. 

REFERÊNCIAS

1. Desmet S, Lagrou K, Wyndham-Thomaset C, Braeye T, Verhaegen J, Maes P, et al. Dynamic changes in paediatric invasive pneumococcal disease after sequential switches of conjugate vaccine in Belgium: a national retrospective observational study. *Lancet Infect Dis*. January 2021 Jan;21(1):127-36.
2. Van der Linden M, Reinert RR, Kern WV, Imöhl M. Epidemiology of serotype 19A isolates from invasive pneumococcal disease in German children. *BMC Infect Dis* 2013; 13:70.
3. Del Grosso M, Camilli R, D'Ambrosio F, Petrucci G, Melchiorre S, Moschioni M, et al. Increase of pneumococcal serotype 19A in Italy is due to expansion of the pilated clone ST416/CC199. *J Med Microbiol*. 2013; 62:1220-5.
4. Barocchi MA, Ries J, Zogaj X, Hemsley C, Albiger B, Kanthet A, et al. A pneumococcal pilus influences virulence and host inflammatory responses. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103:2857-62.
5. Beall BW, Gertz RE, Hulkower RL, Whitney CG, Moore MR, Brueggemann AB. Shifting genetic structure of invasive serotype 19A pneumococci in the United States. *J Infect Dis*. 2011;203(10):1360-8.
6. Brandileone MC, Almeida SG, Bokermann S, Minamisawa R, Berezin EN, Harrison LH, et al. Dynamics of antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* following PCV10 introduction in Brazil: Nationwide surveillance from 2007 to 2019. *Vaccine*. 2021 May;39(23): 3207-15.
7. Naucler P, Galanis I, Morfeldt E, Darenberg J, Örtqvist Å, Henriques-Normark B. Comparison of the impact of pneumococcal conjugate vaccine 10 or pneumococcal conjugate vaccine 13 on invasive pneumococcal disease in equivalent populations. *Clin Infect Dis*. 2017;65:1780-9.

História das vacinas: Um herói esquecido

Existem muitos heróis na história das vacinas. Jenner, Pasteur, Salk, Sabin, Hilleman são apenas alguns exemplos destes pesquisadores que têm a gratidão de todos os povos do mundo pelos benefícios que trouxeram à saúde das populações de todos os recantos de nosso planeta.

Sabemos, no entanto, que raras vezes uma descoberta surge repentinamente do nada. Em geral, ela é o produto de vários achados que a precederam. Assim, as descobertas desses heróis, hoje universalmente famosos, com grande frequência se apoiaram nos conhecimentos produzidos antes por pesquisadores que até hoje permanecem na obscuridade.

Por exemplo, credita-se todo o mérito da descoberta da vacina da varíola a Edward Jenner, que, em 14 de maio de 1796, transferiu material de varíola bovina (*cowpox*) das mãos de Sarah Nelmes para o braço do garoto James Phipps. No entanto, experimento similar já havia ocorrido mais de duas décadas antes, quando o fazendeiro Benjamin Jesty (1736-1816) inoculou, em 1774, sua esposa e dois filhos com o mesmo material para protegê-los na epidemia de varíola que já há três anos assolava a região onde eles moravam.

Quem era Benjamin Jesty? Era um fazendeiro que habitava uma propriedade denominada *Upbury*, em Yetminster, na região inglesa de Dorset. De onde ele teria tirado a ideia para seu experimento? Em sua região era conhecimento comum nas comunidades rurais o efeito protetor do *cowpox* em relação ao contágio da varíola. O próprio Jesty havia adquirido o vírus quando jovem, assim como duas das ordenhadoras que trabalharam para ele, tendo todos escapado de contrair varíola, mesmo com contato próximo com pacientes que apresentaram esta doença.



Guido Carlos Levi

Infectologista. Membro do CPAI-SP.
Ex-diretor da SBIm.

COMO FOI EXECUTADO O EXPERIMENTO?

Sabendo que numa fazenda (aliás não muito próxima) havia vacas com *cowpox*, Jesty, sua esposa e seus dois filhos mais velhos (de 3 e 2 anos de idade) para lá caminharam. A seguir, ele identificou um úbere de vaca com *cowpox*. Colheu material que, com agulha de costura, inoculou, por escarificação, nos braços dos familiares, abaixo do cotovelo da esposa e acima dos cotovelos nos dois meninos.

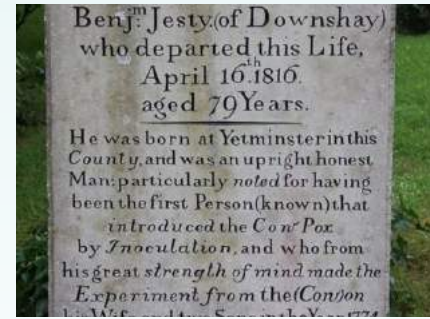
O que ocorreu a seguir? Seus dois filhos só tiveram reação leve local, mas sua esposa teve inflamação severa no braço e queda no estado geral em nível preocupante. Médicos locais foram chamados e ela acabou se recuperando. No entanto, a divulgação deste acontecimento fez com que Jesty fosse hostilizado pelos vizinhos, bem como em locais por ele frequentados, como feiras e mercados. E o resultado do experimento? Os três ficaram inunes à varíola.


Em 1789, um cirurgião, durante epidemia de varíola, em Trowbridge, inoculou material de lesões de pacientes nos dois irmãos Jesty e em numerosas crianças das vizinhanças. Todas adquiriram a doença, exceto os irmãos Jesty. Mais tarde, quando Jesty viajou para Londres, seu filho mais velho Robert, então com 28 anos, o acompanhou e aceitou ser novamente inoculado com material de lesão de paciente com varíola... e não adquiriu a doença.

Ocorreu algum reconhecimento tardio? George Pearson, fundador da Original Vaccine Pock Institution, levou evidências do pioneirismo de Jesty à House of Commons (congresso inglês). E o reverendo Andrew Bell enviou petição a este instituto propondo Jesty como primeiro vacinador, com missivas datadas de 1803 e 1804. A instituição convidou Jesty para uma viagem a Londres sob seu patrocínio. Ele compareceu em 1805, vestido em seus trajes habituais, e submeteu-se a um exame, após o qual recebeu um longo texto testemunhal, um par de lancetas douradas e teve um retrato seu feito pelo conhecido pintor Michael Scharp.

Tudo isso permaneceu em praticamente total obscuridade até que um microbiologista inglês, Patrick J. Peard, de férias em Dorset, encontrou um libreto intitulado “Benjamin Jesty: O Primeiro Vacinador” em uma loja da vila de Matravers. Foi então à igreja local e lá encontrou o túmulo de Jesty. Sua pedra tumular faz referência ao pioneirismo dele, que sua esposa modestamente coloca como o primeiro vacinador conhecido, deixando em aberto a possibilidade de outros antes dele terem feito experimentos similares.

Peard, então, tornou-se um verdadeiro detetive, sendo responsável por quase tudo que sabemos sobre Jesty na atualidade. Inclusive, devemos a ele o encontro do retrato de Jesty, em poder de uma família na cidade do Cabo (África do Sul). O quadro foi adquirido pela Fundação Wellcome, em 2006.



Obviamente, nada disso tira o mérito da descoberta de Jenner. Aliás, não há nenhum registro escrito comprovando que Jenner tinha conhecimento dos experimentos de Jesty. E, como lembra o Dr. Bear, de Galveston, em correspondência sobre este assunto: “em ciência muitas vezes o crédito por uma descoberta nem sempre vai para o indivíduo que teve a ideia, mas sim para aquele que convenceu o mundo e tornou seu invento de utilidade para sua população”. 

LEITURAS RECOMENDADAS

BBC News. Benjamin Jesty: The unsung hero of vaccination. [acesso em 2021 Jul 25].

Disponível em: <https://www.bbc.com/news/uk-england-dorset-57460445>

Peard PJ. Benjamin Jesty: New light in the dawn of vaccination. *Lancet* 2003; 362:2104-09

Wikipedia. Benjamin Jesty. [acesso em 2021 jul 25]. Disponível em: https://en.wikipedia.org/wiki/Benjamin_Jesty

Calendário vacinal do paciente renal crônico



Ana Paula Neves Burian

Pediatra e infectologista. Coordenadora do Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE), Vitória/ES. Membro da Comissão de Calendários Vacinais e Consensos da SBlm. Diretora da SBlm Regional Espírito Santo. Preceptora da Residência em Pediatria e Infectologia Pediátrica do Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória, Vitória/ES. Pediatra da UTI Neonatal do Hospital Jaime Santos Neves.



Melissa Palmieri

Pediatra com aperfeiçoamento em infectologia pediátrica pela Irmandade da Santa Casa de São Paulo. Especialista em Vigilância em Saúde pelo Ministério da Saúde. Especialista em Administração Hospitalar e Serviços de Saúde pela Fundação Getúlio Vargas/SP. Médica da Vigilância Epidemiológica na Coordenação de Vigilância em Saúde da Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo. Diretora da SBlm Regional São Paulo. Membro da Câmara Temática de Imunizações do Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo/Cremesp.

As pessoas que vivem com doença renal crônica (DRC) são imunocomprometidas e, aquelas em hemodiálise (HD), apresentam alto risco para diversas infecções devido à exposição a hemoderivados. Na DRC ocorre prejuízo da imunidade celular e humoral, reduzindo as atividades das células do sistema imunológico (células B, células T, monócitos, macrófagos...), levando a uma taxa de soroconversão e a um pico de títulos de anticorpos mais baixos e a um declínio mais rápido dos níveis de anticorpos nesses pacientes, em comparação com indivíduos saudáveis. Os esquemas usuais de vacinação podem, portanto, ser ineficazes.¹

Em receptores de transplante renal ou pacientes com doenças glomerulares em tratamento imunossupressor, a resposta imune é ainda mais atenuada. Vacinas inativadas ou de toxoide são em geral seguras em pessoas que vivem com DRC, enquanto as vivas atenuadas são contraindicadas em vigência de imunossupressão. A compreensão de anormalidades imunológicas nesses pacientes é importante e norteia a definição das vacinas e esquemas de doses a serem recomendados.²

Pacientes com DRC em estágio inicial têm mínima deficiência imunitária e podem ser vacinados com segurança.³

O objetivo deste artigo é revisar as recomendações atuais sobre a imunização nos pacientes com DRC. Para a compreensão de alguns esquemas alternativos, vamos descrever aspectos específicos da prevenção dos agravos em saúde mais importantes neste grupo.

VACINA HEPATITE B

O vírus da hepatite B (VHB) é endêmico na América Latina. A infecção pelo vírus constitui importante fator de risco para a doença hepática crônica, cirrose e carcinoma hepatocelular, estando associada a complicações de curto e longo prazo, incluindo hepatite fulminante, cirrose e câncer de fígado. Portanto, a vacinação se torna altamente recomendada e faz parte do nosso calendário vacinal.^{2,4}

O esquema vacinal padrão para pacientes com DRC é diferenciado: o volume da dose deve ser dobrado, e são necessárias quatro doses em 0, 1, 2 e 6 meses por via intramuscular, havendo a indicação de avaliar a resposta vacinal por meio da coleta do exame Anti-Hbs, 30 a 45 dias após a quarta dose da vacina. Caso menor que 10 mUI/mL, deverá ser realizado um segundo esquema. A eficácia da vacinação contra o VHB diminui à medida que a DRC progride.^{2,4}

Pacientes em hemodiálise apresentam risco aumentado de transmissão VHB e cronificação da doença. As taxas de soroconversão relatadas são de mais de 95% em adultos e crianças saudáveis; de até 90% em pacientes com DRC estágio 3 ou 4; e entre 40% e 50% em pacientes com doença renal em estágio terminal (DRET), além do título de anti-HBs diminuir mais rapidamente nesses pacientes. O exame anti-HBs deve ser realizado anualmente, mesmo naqueles que responderam bem ao esquema vacinal. Além disso, doses de reforço devem ser administradas a pacientes cujos títulos de anticorpos caiam abaixo de 10mUI/mL.^{2,4}

Uma baixa taxa de soroconversão (de 17,6%) foi relatada após a vacinação contra o VHB em receptores de transplante renal, justificando a importância de realizar a vacinação o mais precocemente possível.²

Vacina hepatite B em outros grupos especiais

CONDIÇÃO	DOSE/ESQUEMA	SOROLOGIA PÓS-VACINAÇÃO
Renais crônicos, pré-diálise	quatro doses com o dobro da dose para a idade, esquema de 0, 1, 2 e 6 meses	Sim. Repetir esquema para os não reagentes
Renais crônicos, hemodialisados	quatro doses com o dobro da dose para a idade, esquema de 0, 1, 2 e 6 meses	Sim. Repetir esquema para os não reagentes. Retestar anualmente e fazer reforço para os que apresentarem títulos <10mUI/mL na retestagem.

VACINA INFLUENZA

Epidemias de influenza, ao longo dos anos, têm sido causa de morbimortalidade de todos os pacientes com condições médicas crônicas, incluindo aqueles com DRC, em diálise e nos imunodeprimidos, demonstrando claro benefício na vacinação.²

A vacinação, idealmente, deve ocorrer antes do início da sazonalidade e, de preferência, ser realizada com a quadrivalente contra influenza, protegendo das duas cepas de Influenza A (H1N1 e H3N2) e duas cepas de Influenza B. Caso não seja possível, utilizar a trivalente, que protege das duas cepas de Influenza A (H1N1 e H3N2) e uma cepa de Influenza B.²

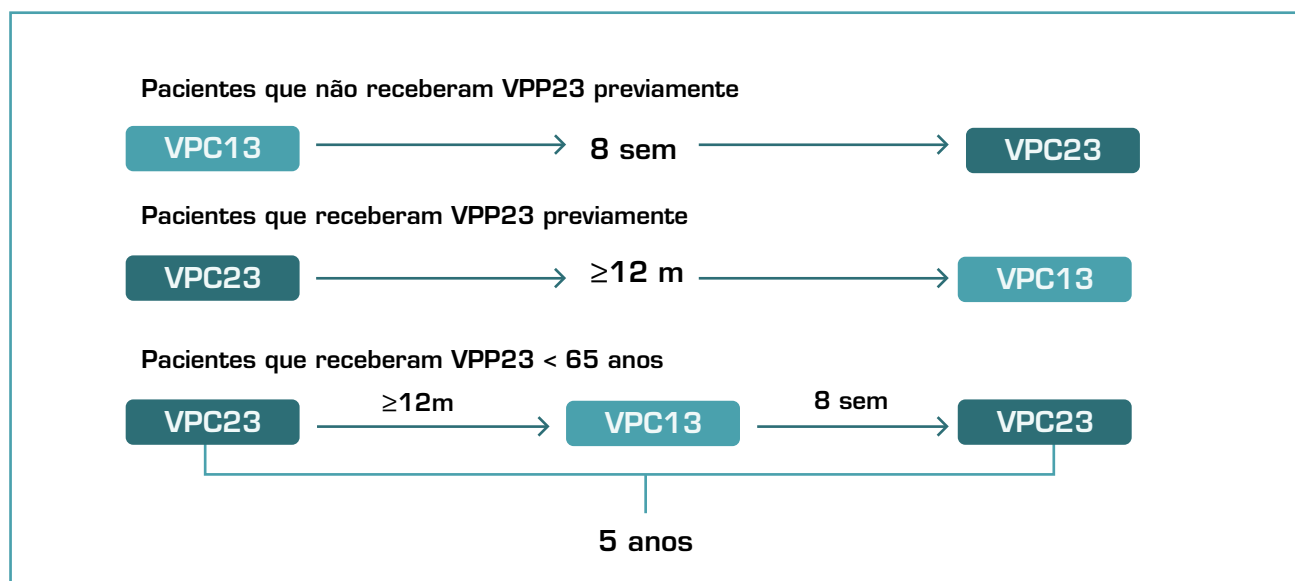
Para pacientes com 65 anos ou mais, existem algumas opções de novas vacinas com maiores concentrações de imunógenos visando melhorar a resposta, como a vacina trivalente de alta dosagem (*high dose*), entretanto ainda não disponível no Brasil.⁵

VACINA PNEUMOCOCO

Os pacientes com DRC, em especial crianças com síndrome nefrótica e idosos em diálise, são notavelmente vulneráveis a infecções pneumocócicas graves. Na verdade, os pacientes em diálise apresentam alta incidência de infecções respiratórias, com taxas de mortalidade até 16 vezes maiores em comparação com a população em geral. Além disso, a pneumonia adquirida na comunidade, tanto em pacientes em diálise, quanto em receptores de transplante renal, é causada sobretudo por *Streptococcus pneumoniae*.⁴ O pneumococo é responsável por até 53% dos casos de pneumonia em pacientes em diálise.³

No Brasil, temos três vacinas disponíveis para a prevenção da doença pneumocócica (DP): vacina pneumocócica conjugada 10-valente (VPC10), vacina pneumocócica conjugada 13-valente (VPC13) e vacina polissacarídica conjugada 23-valente (VPP23). A Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm) recomenda o esquema de vacinação sequencial, iniciando com vacinas conjugadas e de mais ampla proteção (sempre que possível, a VPC13) e, em seguida, a VPP23 para indivíduos portadores de doenças crônicas e imunocomprometidos de qualquer idade conforme tabela a seguir.^{3,6}

Para aqueles que já receberam uma dose da VPP23, deve-se aguardar um ano para a administrar a VPC13; o intervalo de cinco anos entre as duas doses de VPP23 deve ser mantido.



Fonte: <http://www.sbim.org.br>

VACINAS TRÍPLICE VIRAL E VARICELA

As vacinas vivas atenuadas, SCR e varicela fazem parte da rotina do Calendário da SBIm, em duas doses. Entretanto, pelo PNI, a vacina varicela está disponível para crianças menores de 4 anos e a SCR tem disponibilidade para adultos e crianças. Pelo CRIE, estas vacinas estão disponíveis para os pacientes com DRC.⁴

Estas duas vacinas vivas, SCR e varicela, podem ser administradas no mesmo dia, caso contrário, a segunda vacina viva deve ser administrada após 28 dias.²

Importante ressaltar que devem ser contraindicadas em pacientes imunossuprimidos e, sempre que possível, vacinar antes de iniciar medicação imunossupressora.

A profilaxia pós-exposição com a Imunoglobulina Humana Anti-Varicela Zóster (IGHAVZ), disponibilizada nos CRIE, deve ser indicada para pacientes suscetíveis a varicela e que tiverem contato com pessoas com doença em atividade e aplicada em até 96 horas do contato.⁴

VACINA HERPES ZÓSTER

Pacientes com disfunção renal apresentam maior incidência e prevalência de herpes zóster (HZ) do que a população em geral. Receptores de transplante renal são o grupo mais suscetível, com uma incidência anual de 3,7%, em comparação com 1,4% em pacientes com DRC pré-diálise. Complicações significativas, incluindo HZ oftálmico, encefalite transversal, mielite, vasculopatia, neuralgia e infecções bacterianas secundárias também são mais frequentes em indivíduos imunocomprometidos. Da mesma forma, foi sugerido que o herpes zóster pode acelerar a progressão da DRC, embora o mecanismo permaneça obscuro.^{2,3}

Existem duas vacinas para a prevenção do HZ: uma viva atenuada (Zostavax®) e uma recombinante inativada com adjuvante. No entanto, apenas a primeira está disponível no Brasil. A vacina HZ atenuada é recomendada em dose única para pessoas com 50 anos ou mais, sendo contraindicada em qualquer situação de imunossupressão. Já a vacina recombinante, nos países onde já está disponível é recomendada para pessoas com 18 anos ou mais, em duas doses com dois meses de intervalo entre elas, podendo inclusive ser aplicada naqueles que receberam, previamente, uma dose da vacina viva atenuada.^{2,3}

Ambas as vacinas podem ser administradas em pacientes com DRC, embora a inativada, quando disponível, representará excelente opção, pois a viva atenuada não pode ser administrada nos imunossuprimidos.²

A vacinação precoce nos dois primeiros anos do início da diálise foi associada a maior proteção em comparação com a vacinação mais tardia.²

Pacientes que já apresentaram herpes zóster necessitam esperar 12 meses para receber a vacina HZ atenuada.

VACINAÇÃO DOS COMUNICANTES


É de suma importância a vacinação dos comunicantes domiciliares (ou não) de imunodeprimidos. As vacinas vivas atenuadas, como a SCR (em duas doses) e varicela (em duas doses) são muito importantes e, havendo disponibilidade nos CRIE, com orientações específicas para este público no Manual dos CRIE⁴ e no *Guia de Pacientes Especiais da SBIm* (confira as informações sobre paciente renal crônico nas páginas 42 e 43), devem ser aplicadas. Além delas, aplicar influenza, anualmente, e as vacinas de rotina, seguindo os calendários disponíveis de acordo com as faixas etárias.

A vacina poliomielite oral (VOP) é contraindicada para crianças na faixa etária entre 1 e menos de 5 anos, que convivam com imunodeprimidos. Elas devem receber a vacina inativada poliomielite (VIP) também aos 15 meses e aos 4 anos de idade.

Os profissionais da saúde devem estar com seu calendário vacinal em dia.^{4,6}

CONCLUSÃO

Todo esforço deve ser feito para garantir que todas as pessoas tenham suas vacinas de rotina em dia, sendo especialmente indicado que pacientes com DRC e seus comunicantes concluam todo o esquema de forma precoce, evitando assim riscos desnecessários.

As vacinas continuam sendo uma ferramenta subutilizada para prevenir complicações infecciosas em pacientes com doença renal. Embora estes pacientes possam ter uma resposta imunológica prejudicada, a vacinação bem-sucedida desses pacientes é viável e pode diminuir o risco de complicações de doenças evitáveis por vacina. 

REFERÊNCIAS

1. Janus N, Vacher L-V, Karie S, Ledneva E, Deray G.. Vaccination and chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:800-7.
2. Ma BM, Yap DYH, Yip TPS, Hung IFN, Tang SCW, Chan TM. Vaccination in patients with chronic kidney disease-Review of current recommendations and recent advances. *Nephrology.* 2021;26:5-11.
3. Reddy S, Chitturi C, Yee J. Vaccination in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2019;26(1):72-8.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais. 5 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2019. [acesso em 2021 jul 24]. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/dezembro/11/manual-centros-referencia-imunobiologicos-especiais-5ed.pdf>.
5. Intissar Haddiya. Current knowledge of vaccinations in chronic kidney disease patients. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2020;13:179-85.
6. Sociedade Brasileira de Imunizações. Calendário SBIm Pacientes Especiais. 2021-2022. [acesso em 2021 jul 24]. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/calendarios/calend-sbim-pacientes-especiais.pdf>.
7. Dinits-Pensy M, Forrest GN, Cross AS, Hise MK. The use of vaccines in adult patients with renal disease. *Am J Kidney Dis.* 2005 dec; 46(6): 997-1011.

VACINAÇÃO DE PESSOAS COM DOENÇA RENAL CRÔNICA

TODO INDIVÍDUO DEVE ESTAR EM DIA COM AS VACINAS RECOMENDADAS, de acordo com o calendário vacinal para sua faixa etária.

VACINAS COVID-19 – Acesse os dados atualizados sobre a disponibilidade de vacinas e os grupos contemplados pelo PNI em: sbim.org.br/covid-19

VACINAS	ESQUEMAS/RECOMENDAÇÕES	DISPONIBILIDADE NOS CRIE* e/ou UBS**
VACINAS ESPECIALMENTE RECOMENDADAS		
Influenza	<ul style="list-style-type: none"> Desde que disponível, a vacina influenza quadrivalente (4V) é preferível à vacina influenza trivalente (3V), por conferir maior cobertura das cepas circulantes. Na impossibilidade de uso da vacina 4V, utilizar a vacina 3V. Recomendar a partir dos 6 meses de idade, de acordo com calendários SBIm para cada faixa etária. 	SIM – nas UBS e nos CRIE: Vacina 3V NÃO – Vacina 4V
Pneumocócicas conjugadas (VPC10 ou VPC13)	<ul style="list-style-type: none"> Sempre que possível, usar VPC13. Crianças: vacinar o mais precocemente possível a partir dos 2 meses de idade (número de doses dependerá da idade em que iniciar a vacinação). Ver <i>Calendário de vacinação SBIm criança</i>. Crianças não vacinadas anteriormente com a VPC13, mesmo que adequadamente vacinadas com a VPC10: iniciando entre 12 e 71 meses – duas doses de VPC13 com intervalo de dois meses. Crianças a partir de 6 anos, adolescentes, adultos e idosos não vacinados com VPC13: uma dose de VPC13. 	SIM – VPC10 nas UBS e nos CRIE: Para crianças até 6 meses de idade são disponibilizadas três doses e reforço no segundo ano de vida (esquema 3 + 1). Para crianças de 7 meses até menos de 5 anos de idade, não anteriormente vacinadas, o esquema de doses dependerá da idade de início da vacinação NÃO – VPC13
Pneumocócica polissacarídica 23-valente (VPP23)	Duas doses com intervalo de cinco anos entre elas. Se a segunda dose de VPP23 foi aplicada antes de 60 anos de idade, uma terceira dose está recomendada após essa idade, com intervalo mínimo de cinco anos da última dose.	SIM – nos CRIE: duas doses
Observações para esquema sequencial VPC13 e VPP23		
<p>1. Sempre iniciar esquema com a vacina conjugada (VPC13), seguida pela aplicação da vacina VPP23, respeitando o intervalo mínimo de dois meses entre elas.</p> <p>2. Para indivíduos que já receberam a VPP23 e não anteriormente vacinados com VPC13, recomenda-se um intervalo de 12 meses para a aplicação de VPC13 e de cinco anos para a aplicação da segunda dose da VPP23, com intervalo mínimo de dois meses entre as vacinas conjugada e polissacarídica.</p>		
Hepatite A	Recomendar de acordo com calendários SBIm para cada faixa etária.	SIM – nas UBS: dose única para menores de 5 anos SIM – nos CRIE: duas doses
Hepatite B	<ul style="list-style-type: none"> Quatro doses: 0 - 1 - 2 - 6 meses, com o dobro do volume recomendado para a faixa etária. Necessário solicitar a sorologia para hepatite B um a dois meses após a última dose do esquema. Considera-se imunizado se Anti HBs = ou >10 mUI/mL. Se sorologia negativa, repetir o esquema vacinal de quatro doses, uma única vez. Em caso de hemodiálise: repetir sorologia anualmente; se Anti HBs <10 mUI/mL, fazer uma dose de reforço. 	SIM – nos CRIE
EM CASO DE TRANSPLANTE RENAL, VER CALENDÁRIO PARA CANDIDATOS A TRANSPLANTE OU TRANSPLANTADOS DE ÓRGÃOS SÓLIDOS		
EM CASO DE NEOPLASIAS OU USO DE DROGAS IMUNOSSUPRESSORAS, VER CALENDÁRIO PARA ESTES PACIENTES		
CONSIDERAÇÕES SOBRE O USO DE OUTRAS VACINAS RECOMENDADAS NOS CALENDÁRIOS PARA CADA FAIXA ETÁRIA		
BCG	Se paciente não imunocomprometido – recomendar de acordo com o <i>Calendário de vacinação SBIm criança</i> .	SIM – nas UBS
Pólio inativada	Recomendar de acordo com o <i>Calendário de vacinação SBIm criança</i> .	SIM – nas UBS
Rotavírus	Recomendar de acordo com o <i>Calendário de vacinação SBIm criança</i> .	SIM – nas UBS
Haemophilus influenzae b	Recomendar de acordo com o <i>Calendário de vacinação SBIm criança</i> .	SIM – nas UBS para menores de 5 anos SIM – nos CRIE
SCR e SCR-V***	Se paciente não imunocomprometido – recomendar de acordo com calendários SBIm para cada faixa etária.	SIM – nas UBS: SCR para menores de 60 anos e SCR-V para menores de 5 anos
Febre amarela	Se paciente não imunocomprometido – recomendar de acordo com calendários SBIm para cada faixa etária.	SIM – nas UBS e nos CRIE
HPV	Licenciada para meninas e mulheres de 9 a 45 anos de idade e meninos e homens de 9 a 26 anos.	SIM – nas UBS em duas doses para meninas de 9 a 14 anos e meninos de 11 a 14 anos
Tríplice bacteriana (DTPw ou DTPa) e suas combinações, OU tríplice bacteriana do tipo adulto (dTpa e dTpa-VIP) OU dupla adulto (dT)	Recomendar de acordo com calendários SBIm para cada faixa etária.	SIM – nas UBS: DTPw para menores de 7 anos e dT para maiores de 7 anos SIM – nas UBS: dTpa para gestantes e puérperas
Meningocócicas conjugadas (MenC ou MenACWY)	Recomendar de acordo com calendários SBIm para cada faixa etária.	SIM – nas UBS: MenC para menores de 5 anos e MenACWY para adolescentes de 11 e 12 anos
Meningocócica B	Recomendar de acordo com calendários SBIm para cada faixa etária.	NÃO
Dengue	Se paciente não imunocomprometido e soropositivo para dengue – recomendar de acordo com calendários SBIm para cada faixa etária. Não vacinar pacientes soronegativos para dengue.	NÃO
Varicela	Se paciente não imunocomprometido – recomendar de acordo com calendários SBIm para cada faixa etária.	SIM – nas UBS para menores de 7 anos SIM – nos CRIE
Herpes zóster	Se paciente não imunocomprometido – recomendar de acordo com calendários SBIm para cada faixa etária.	NÃO
VACINAS CONTRAINDICADAS		
Em vigência de imunossupressão grave, as vacinas vivas atenuadas estão contraindicadas: BCG, rotavírus, pólio oral (VOP), febre amarela, SCR, varicela, SCR-V, herpes zóster e dengue. Se paciente moderadamente imunocomprometido, avaliar parâmetros clínicos e risco epidemiológico para tomada de decisão para a recomendação das vacinas febre amarela, SCR, SCR-V, varicela e herpes zóster.		

03/05/2021

*A disponibilidade segue as normas contidas no Manual dos CRIE (Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais), disponível em: <http://portal.arquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/dezembro/11/manual-centros-referencia-imunobiologicos-especiais-5ed.pdf>

** Unidade Básica de Saúde

*** SCR (sarampo, caxumba e rubéola) e SCR-V (sarampo, caxumba, rubéola e varicela)

Respondidas por:
Diretoria da SBIm

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

A sorologia para verificar resposta às vacinas COVID-19 é recomendada?

R.: Os testes sorológicos não são recomendados para esse fim porque não permitem uma conclusão inequívoca sobre a resposta à vacina. Isso ocorre por alguns motivos:

- Não se sabe o nível de anticorpos necessários (correlato de proteção) para prevenir a COVID-19, portanto, o resultado positivo não significa necessariamente que a pessoa está protegida.
- O resultado negativo pode refletir a baixa sensibilidade do exame (falso negativo). Pessoas protegidas pela vacina podem testar negativo.
- As vacinas COVID-19 têm como alvo a produção de anticorpos contra a proteína S do SARS-CoV-2, responsável pela ligação com nossas células e a consequente infecção – são esses anticorpos os marcadores de proteção a serem investigados. Os testes atuais podem verificar tanto o nível desses anticorpos quanto de anticorpos contra outro componente do vírus, a proteína do nucleocapsídeo (N). Como nem sempre essa informação consta no laudo, podem haver equívocos de interpretação.
- Mesmo que o resultado seja positivo para anticorpos contra a proteína S, pode não ser possível distinguir se foi resposta imunológica pela vacina ou se foi fruto de infecção prévia pelo vírus.

Consulte:

- **Nota técnica Anvisa:** Informações sobre os produtos para diagnóstico in vitro para detecção de anticorpos neutralizantes contra o vírus SARS-Cov-2 (COVID-19). (<https://sbim.org.br/images/files/notas-tecnicas/sei-anvisa-1388540-nota-tecnica.pdf>)
- **Nota técnica:** SBIm não recomenda a realização de sorologia para avaliar resposta imunológica às vacinas COVID-19 (<https://sbim.org.br/images/files/notas-tecnicas/nota-tecnica-sbim-sorologia-pos-vacinacao-210326.pdf>)

Para decidir a necessidade de vacinação é recomendável fazer sorologia ou exame de RT-PCR?

R.: Estes exames não são recomendados com o propósito de tomada de decisão sobre a vacinação. Os dados disponíveis indicam que as vacinas são seguras em pessoas previamente acometidas pela COVID-19. Também é possível, embora ainda não esteja cientificamente estabelecido, que a vacinação possa conferir proteção adicional a esses indivíduos.

Uma vez que a vacinação de previamente infectados pelo SARS-CoV-2 é segura, não há motivo para solicitar exames antes da vacinação.

Há algum intervalo entre a vacinação da lactante contra COVID-19 e a administração das vacinas de rotina do bebê? A amamentação deve ser interrompida após aplicação das vacinas COVID-19?

R.: O bebê deve ser vacinado normalmente, de acordo com seu calendário.


Quanto à amamentação, não é necessário que seja interrompida. Da mesma forma, não há restrição para doação de leite.

Mais informações: "Vacinação contra COVID-19 em Lactantes" (<https://sbim.org.br/images/files/notas-tecnicas/dcsbp-vacinacao-contra-covid19-lactantes.pdf>)

Pessoas com histórico de trombose podem ser vacinadas contra COVID-19?

R.: A vigilância de eventos adversos após a vacinação com as vacinas COVID-19 detectou raros casos de síndrome de trombose com trombocitopenia (TTS), que se caracteriza pela ocorrência de trombos e problemas de coagulação decorrentes do surgimento de autoanticorpos contra o fator 4 plaquetário. Diferente das outras causas relacionadas a episódios da doença, essa é uma síndrome com fisiopatologia muito específica. Não se verifica risco aumentado de ocorrência da TTS em indivíduos com histórico ou outros fatores predisponentes para trombose.

Entretanto, pela ocorrência de um caso de TTS após aplicação da vacina Oxford/AstraZeneca em uma gestante e pela possibilidade de estar relacionada especialmente a vacinas de vetor viral (como é o caso desta e da vacina Janssen), o Ministério da Saúde suspendeu temporariamente, por precaução, a administração de vacinas que utilizam esta tecnologia em grávidas, que devem receber as outras disponíveis no país: Instituto Butantan/Sinovac (Coronavac) e Pfizer.

Pessoas com histórico de trombose e/ou que usam antiagregantes plaquetários ou anticoagulantes, como varfarina, apixabana, dabigatrana, edoxabana e rivaroxabana, não têm contraindicação para nenhuma das vacinas COVID. Entretanto, por cautela, devem ser vacinadas com intervalo o mais longo possível da última dose do anticoagulante. Pessoas com trombocitopenia prévia e em uso de heparina devem avaliar a vacinação com seu médico assistente. 

Vacinação das crianças contra a COVID-19: As lições do sarampo

Por Robério Dias Leite
Prof. Adjunto de Pediatria da Faculdade
de Medicina da Universidade
Federal do Ceará.

Referência: Klass P & Ratner AJ.
Vaccinating Children against Covid-19 -
The Lessons of Measles. N Engl J Med.
2021; 384: 589-591. DOI: 10.1056/
NEJMp2034765.

Os autores iniciam o artigo em um tom provocativo: **“Imagine um vírus altamente contagioso circulando na comunidade. Entre as crianças, raramente ocorrem complicações devastadoras... Adultos suscetíveis se saem pior, com taxas mais altas de desfechos graves. Você gostaria que seu filho fosse vacinado contra essa doença? Pensou que estávamos falando sobre sarampo, certo?”**

Partindo desse pressuposto, a analogia com a COVID-19 é inevitável, e também o necessário resgate das lições aprendidas com a vacinação contra o sarampo, que podem ser muito úteis para o sucesso da inclusão das crianças na campanha de vacinação durante a pandemia.

Considerando que a população pediátrica é parcela significativa da população em geral na maioria dos países, alcançar uma imunidade coletiva sustentada exigirá a vacinação das crianças. Isso, provavelmente, trará benefícios diretos (proteção contra raros casos pediátricos graves de COVID-19 e condições pós-infecciosas, como Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica [SIM-P]) e indiretos (proteger outras pessoas ao reduzir a disseminação, abalo das finanças familiares decorrente do adoecimento dos pais, alívio do estresse crônico). Obviamente, a vacinação das crianças ainda prescinde de dados de segurança robustos com foco em pediatria e monitoramento pós-licenciamento para resultados raros em potencial, como SIM-P associada à vacina, bem como a garantia de um acesso equitativo para todos.

Oportunamente, os autores lembram um editorial de 1965 do *Journal of American Medical Association* (JAMA) manifestando preocupação com o fato de que muitos médicos não levavam a doença a sério. Comparam ainda com a grande diferença de percepção em relação à poliomielite,

quando os pais ofereciam seus filhos como *pioneiros da pólio* nos testes de vacinas dos anos 1950, e o resultado – que a vacina Salk era segura e eficaz – ter sido celebrado como uma vitória nacional sobre uma terrível doença. Assim, as dificuldades encontradas nas campanhas de vacinação contra o sarampo podem oferecer informações relevantes sobre as decisões dos pais em relação à vacinação de crianças contra uma doença para a qual muitos não acreditam representar um sério risco, já que a maioria sobrevive ao sarampo sem sequelas graves.

Alerta-se para o ensinamento histórico de que, como a vacina era mais facilmente disponível para crianças atendidas por médicos na prática privada, o sarampo passou a atingir de modo desproporcional crianças afro-americanas e hispânicas, bem como se chama a atenção para as dificuldades advindas de um financiamento federal insuficiente, dificuldades estas que resultaram na necessidade de campanhas de apoio para leis mais efetivas exigindo imunização para o ingresso nas escolas.


O artigo resgata ainda a campanha do *guarda-chuva da rubéola* do final dos anos 1960 e início dos anos 1970, direcionado diretamente para crianças por meio de comerciais de tevê, encorajando-as a se protegerem para que não transmitissem o vírus a mulheres grávidas que eram vulneráveis aos graves efeitos teratogênicos da rubéola; a mensagem para as crianças foi tão eficaz que essa abordagem se estendeu para uso em outras campanhas de saúde pública.

Outra lição importante para o momento atual foram os surtos de sarampo mesmo entre crianças vacinadas, o que levou à recomendação de um reforço da vacina tríplice viral a partir dos anos 2000. Do mesmo modo, a perspectiva da necessidade de reforços de doses das vacinas da COVID-19 parece cada vez mais claro, provavelmente com mais de um reforço.

Lembram ainda os autores que a vacinação contra o sarampo também foi duramente prejudicada por

um ambiente de desinformação, uma das características mais marcantes da atualidade, envolvendo tanto mentiras sobre os perigos e impurezas da vacina, quanto uma falsa garantia sobre a natureza benigna do sarampo e uma inescrupulosa alegação de associação com o autismo, com graves repercussões globais, com taxas de vacinação estagnadas e aumento da mortalidade por sarampo após décadas de progresso.

Concluem os autores que a história da vacina sarampo nos lembra que temos a obrigação de fornecer acesso equitativo e informações claras; que esforços coordenados e apoiados pelo governo federal são essenciais; e que a dúvida, a desconfiança e a desinformação podem minar vacinas seguras e eficazes e iniciativas de saúde pública valiosas. O planejamento para a implementação da vacinação contra a COVID-19 requer não apenas a elaboração de detalhes de distribuição, prioridade e cadeias de frio, mas também estratégias para alcançar pessoas que são desconfiadas, hesitantes, duvidosas ou francamente contrárias. Por fim, os autores ousam imaginar uma campanha que agradecerá às crianças e aos pais por ajudarem a proteger os outros, como fez a campanha da rubéola, talvez sugerindo que eles exibissem com orgulho suas estrelas da SARS ou “Diplomas Corona”.

Embora o cenário de aceitação das vacinas, de modo geral, seja mais favorável no Brasil, vivenciamos um ambiente de baixas coberturas vacinais, de muita desinformação e de falta de coordenação central da campanha de vacinação contra a COVID-19. Seguramente o resgate das nossas experiências históricas bem-sucedidas nas campanhas de vacinação do sarampo e de outras doenças, bem como a incorporação criativa das novas tecnologias de comunicação, poderão ajudar muito no sucesso da vacinação em geral e, em particular, das crianças, durante a pandemia da COVID-19. 

A distribuição equânime de vacinas é uma questão de saúde pública

Por Felipe de Carvalho

Coordenador regional da Campanha de Acesso de Médicos Sem Fronteiras.

A distribuição desigual de vacinas para a COVID-19 no mundo está escancarando feridas no nosso senso comum de humanidade. Essa “falha moral catastrófica” tem duas vertentes principais: o nacionalismo inconsequente, que resulta no acúmulo de mais de 80% dos imunizantes nos países mais ricos; e a gestão egoísta do conhecimento, que resulta no controle da produção das vacinas por um número limitado de empresas.

A consequência é a falta de vacinas onde elas são mais necessárias. Muitos países de renda baixa, que sofrem com deficiências estruturais em seus sistemas de saúde e déficit histórico de profissionais no setor estão com apenas 1% da população vacinada com a primeira dose. Isso significa, na prática, que nem sequer profissionais de saúde estão protegidos e são diariamente expostos a enormes riscos. Sem contar a ameaça iminente do colapso de sistemas de saúde que recebem cada vez mais pacientes e contam com cada vez menos profissionais disponíveis, especialmente no continente africano, onde a taxa de letalidade está 18% mais alta que a média global.

A maioria desses países depende do Covax, mecanismo global que se encontra desabastecido e incapaz de cumprir suas metas. Até junho entregou menos de 5% da quantidade de doses que havia planejado para 2021. É lamentável que empresas como Pfizer e Moderna tenham ofertado apenas 11 e 0,3%, respectivamente, de suas doses para países de renda baixa, seja diretamente ou via Covax. Ao mesmo tempo, essas duas empresas estão aumentando os preços para a venda da terceira dose em países ricos.

A vacinação, infelizmente, não está seguindo uma racionalidade de saúde pública e sim as preferências comerciais das grandes empresas farmacêuticas. Isso acontece porque elas detêm amplo controle sobre o conhecimento necessário para a produção dessas vacinas. Esse controle, no entanto, é regulado por regras de propriedade intelectual, estabelecidas e implementadas por governos.


Portanto, como era de se esperar, está em pauta a discussão sobre como flexibilizar essas regras em prol do objetivo comum de saúde pública, que é a vacinação em massa, para rapidamente proteger os mais vulneráveis e impedir o surgimento de novas variantes do vírus. O mesmo vale para outras ferramentas médicas, como diagnósticos e medicamentos, para que seja possível oferecer estratégias massivas de testagem e tratamento em todos os países.

Flexibilizar as regras é uma possibilidade já presente em acordos internacionais e, no contexto da COVID-19, parte de pressupostos básicos como: 1) os insumos de saúde necessários para combater uma pandemia devem ser encarados como bens públicos globais e não como propriedade; 2) a lógica do monopólio sobre vacinas e outros produtos essenciais limita a produção e abre espaço tanto para crises de abastecimento como para abusos de preço; 3) os amplos investimentos públicos por trás das pesquisas, que resultaram no desenvolvimento das vacinas para COVID-19, reforçam o imperativo moral de compartilhar tais conhecimentos.

Desde outubro de 2020, os países estão negociando na Organização Mundial do Comércio (OMC) a suspensão temporária de regras de propriedade intelectual como patentes, segredos industriais e *copyrights* de produtos de saúde voltados para o enfrentamento da COVID-19. A proposta conta com o apoio de mais de cem países e pretende favorecer um ambiente no qual a diversificação de produtores não será restringida por essas barreiras legais.

Essa suspensão é a forma mais rápida e completa de garantir o compartilhamento de conhecimentos como bens públicos e transformar as condições estruturais que estão por trás da desigualdade na distribuição de vacinas e outros bens de saúde.

Em paralelo, muitos países estão atualizando suas leis de patente, como é o caso do Brasil. Assim, é crucial o fortalecimento do licenciamento compulsório, mecanismo que permite que um governo suspenda, em escala nacional, o monopólio gerado por uma patente. Por meio da aprovação do PL 12/21 pelo Congresso Nacional, o Brasil está criando um sistema mais robusto de licença compulsória durante pandemias, o qual parte de uma lista de produtos essenciais, conta com a participação da sociedade civil e fortalece o compartilhamento de informações técnicas essenciais para a reprodução das tecnologias patenteadas.

Não faz sentido que o conhecimento capaz de conter o vírus não circule livremente. Por isso, as iniciativas, tanto nacionais como internacionais, que removam as barreiras legais que impedem essa circulação devem ser rapidamente aprovadas e implementadas. 

2021

SETEMBRO

29 A 3/10

IDWeek 2021
On-line
Informações: idweek.org/

OUTUBRO

4 A 6

15th VACCINE CONGRESS
On-line
Informações: elsevier.com/events/
conferences/vaccine-congress

13 A 15

SLIPE 2021
Buenos Aires - Argentina
Informações: slipe2021.org

14 A 16

CONGRESSO SUL-BRASILEIRO DE
MEDICINA DE FAMÍLIA E COMUNIDADE
Porto Alegre – RS
Informações: sulbrasileiromfc2021.com.br

18 A 20

IVC 2021 – INTERNATIONAL VACCINES CONGRESS 2021
On-line
Informações: vaccinescongress.com

23

VI JORNADA BAIANA SBIM DE IMUNIZAÇÕES E
VII JORNADA ACADÊMICA DE IMUNIZAÇÕES DA BAHIA
On-line
Informações: sbim.org.br/eventos

25 A 28

MEDTROP PLAY
56° CONGRESSO DA SOCIEDADE
BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL
Belém – PA
Informações: medtrop.com.br

NOVEMBRO

4 A 6

21° CONGRESSO BRASILEIRO
DE INFECTOLOGIA PEDIÁTRICA
16° SIMPÓSIO BRASILEIRO DE VACINAS
Brasília – DF
Informações: sbp.com.br/eventos

13

III ENCONTRO DE IMUNIZAÇÃO
EM PACIENTES ESPECIAIS
On-line
Informações: sbim.org.br/eventos

17 A 20

59° CBGO - CONGRESSO BRASILEIRO
DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA
On-line
Informações: cbgo2021.com.br

22 A 27

WONCA WORLD CONFERENCE
Abu Dhabi – EAU
Informações: wonca2021.com

DEZEMBRO

11

SEMINÁRIOS SBIM:
UM ENCONTRO NACIONAL
On-line
Informações: sbim.org.br/eventos

14 A 17

XXII CONGRESSO BRASILEIRO DE INFECTOLOGIA
INFECTO GOIÂNIA
Goiânia – GO
Informações: infectologia.org.br

2022

FEVEREIRO

22 A 24

WSPID 2022
The 12th WORLD CONGRESS OF THE WORLD
SOCIETY FOR PEDIATRIC INFECTIOUS DISEASES
On-line
Informações: wspid2022.com

JUNHO

19 A 23

12th ISPPD 2022
Toronto – Canadá
Informações: isppd.kenes.com

Você já tem data marcada para a
**XXIV JORNADA NACIONAL
DE IMUNIZAÇÕES SBIM**

SÃO PAULO | 7 A 10 DE SETEMBRO DE 2022

- Encontre-se com os principais nomes envolvidos com o tema Imunizações no Brasil e no mundo.

- Atualize-se sobre a prevenção de doenças infecciosas imunopreveníveis.

- Obtenha informações de qualidade, baseadas em pesquisas referenciadas por instituições sólidas, sérias e éticas.

- Participe de diversas palestras, simpósios, oficinas e workshops.



**RESERVE ESSAS
DATAS NA SUA AGENDA!**