

SBIM
SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES

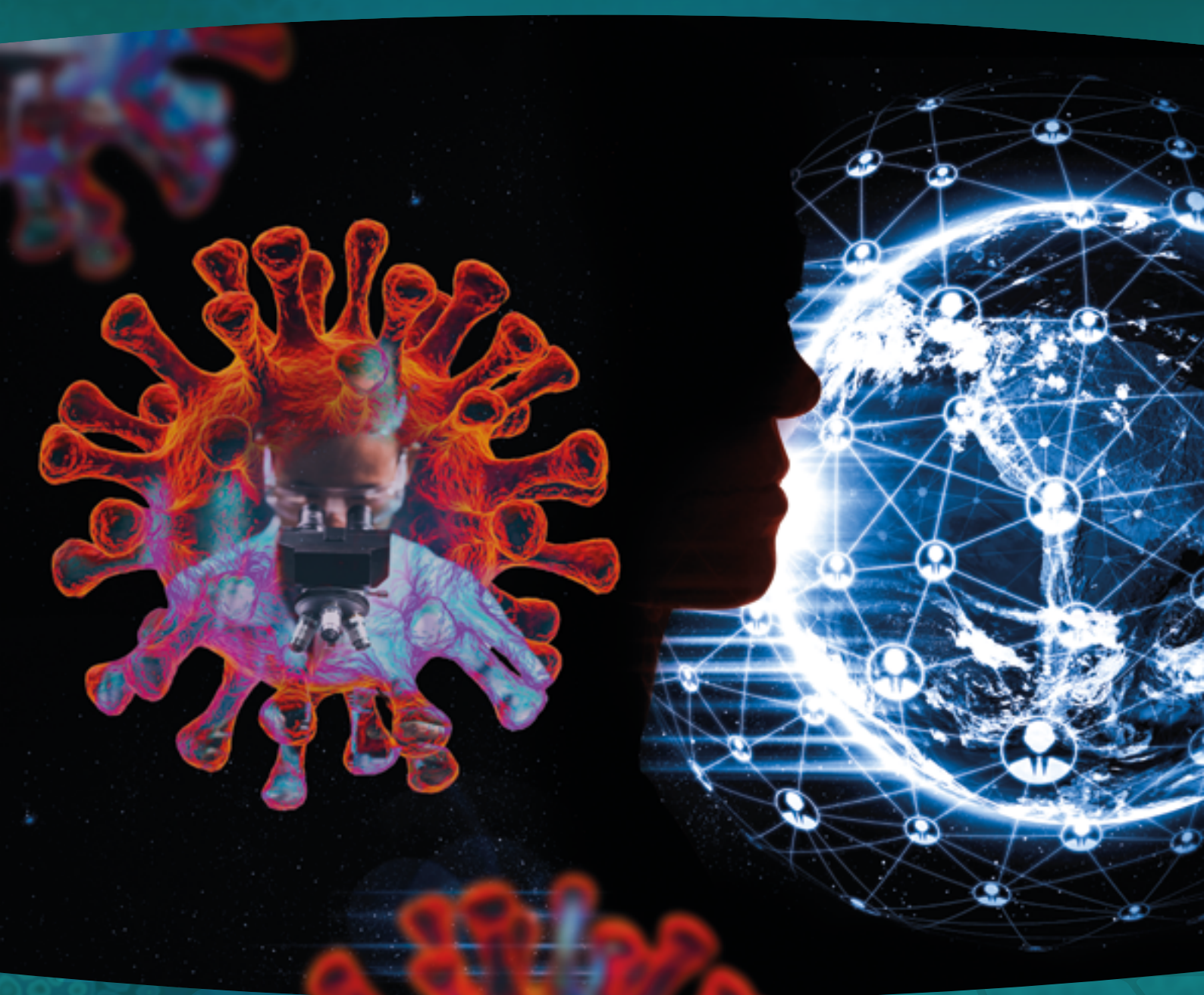
REVISTA



imunizações

PUBLICAÇÃO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES

volume 15 número 2 SET/2022



Presente e futuro

Nesta edição:

ENTREVISTA | PREMATUROS | PNEUMOCOCO
MALÁRIA | HERPES ZÓSTER | HPV

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 – De volta à excelência	6
ARTIGO ORIGINAL Os prematuros apresentam mais eventos adversos vacinais do que as crianças a termo? Um estudo transversal	10
ARTIGO COMENTADO Safety and Immunogenicity of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants in the United States	23
DO PONTO DE VISTA DO ESPECIALISTA Ruth Nussenzeig, uma pioneira na vacina da malária	27
CALENDRÁRIOS DE VACINAÇÃO Nova vacina herpes zóster nos calendários SBIm Calendário de vacinação SBIm Adulto	31 34
FALE COM O ESPECIALISTA	36
LEITURA RECOMENDADA Eficácia da vacina contra a infecção persistente por HPV 16/18	37
AGENDA	40

EXPEDIENTE

REVISTA IMUNIZAÇÕES **SBIM**
VOLUME 15 • NÚMERO 2 • SET / 2022
PUBLICAÇÃO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES

CONSELHO EDITORIAL DA REVISTA IMUNIZAÇÕES

EDITORES: Eduardo Jorge, Isabella Ballalai,
Renato Kfourri 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 Sáfadi (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

DIAGRAMADOR: Raphael Harrys

REVISORA: Sonia Cardoso

Cód. ISSN: 2594-4185

Tiragem: 2.000 exemplares

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), Claudia França Cavalcante Valente (DF), Eduardo Jorge da Fonseca Lima (PE), Flávia Bravo S. Nascentes da Silva (RJ), Gabriel Oselka (SP), Guido Levi (SP), Isabella Ballalai (RJ), José Geraldo Leite Ribeiro (MG), Juarez Cunha (RS), Lauro Ferreira da Silva Pinto Neto (ES), Lily Yin Weckx (SP), Marco Aurélio Sáfyadi (SP), Maria Angela Rocha (PE), Marta Heloisa Lopes (SP), Mayra Moura (SP), Melissa Palmieri (SP), Regina Succi (SP), Renato Kfourri (SP), Ricardo Becker Feijó (RS), Rosana Richtmann (SP), Solange Dourado (AM), Sônia Maria de Faria (SC), Tânia Petraglia (RJ)

COMISSÃO DE GUIAS E CONSENSOS

PRESIDENTE: Isabella Ballalai (RJ)
MEMBROS: Juarez Cunha (RS) e Mônica Levi (SP)

COMISSÃO DE CURSOS E EVENTOS

PRESIDENTE: Renato Kfourri (SP)
MEMBROS: Fátima Soares (SP), Flávia Bravo S. Nascentes da Silva (RJ), 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), 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), Tânia Chaves (PA)

REVISTA

imunizações

EDITORIAL

Os progressos e as dificuldades no campo das imunizações nas últimas décadas estão entre os temas abordados na entrevista com o médico Gabriel Oselka, um dos fundadores da SBIm. Na luta para voltar “às aquelas maravilhosas coberturas vacinais que tínhamos na década de 1990”, Oselka ressalta a importância de “continuar nosso papel de divulgar e insistir na confiança que o público deve ter nas vacinas, e em sua importância para a saúde pública”.

A seção “Artigo original” traz estudo que comparou a ocorrência de eventos adversos entre crianças prematuras e a termo vacinadas com BCG, pentavalente, rotavírus, meningocócica C e pneumocócica 10V. Os pesquisadores, orientados pelo representante da SBIm em Pernambuco, Eduardo Jorge da Fonseca Lima, verificaram que a maioria de eventos no primeiro grupo foi leve e de resolução espontânea. Os autores chamam a atenção para a importância de reforçar políticas públicas que garantam a vacinação, em especial aos grupos de maior vulnerabilidade, como é o caso dos prematuros.

Em “Artigo comentado”, Renato Kfoury analisa a segurança e imunogenicidade de uma vacina pneumocócica conjugada 20-valente em bebês saudáveis nos Estados Unidos. “A VPC20 provocou respostas robustas de IgG e funcionais contra todos os 20 sorotipos”, sugerindo que pode “expandir a proteção contra as doenças pneumocócicas e apoiar o desenvolvimento clínico da vacina para a população pediátrica”.

A história dos pioneiros de grandes descobertas relativas às vacinas segue sendo contada por Guido Levi. A seção “Do ponto de vista do especialista” apresenta Ruth Sonntag Nussenzweig, pesquisadora que deu início às investigações sobre uma vacina para combater a malária. A cientista, que tem parte da sua vida ligada ao Brasil, “descobriu a proteína que é a base da maioria das pesquisas com novas vacinas candidatas, desenvolvidas ou em desenvolvimento, inclusive da vacina RTS,S (só para prevenção de infecções pelo *Plasmodium falciparum*) agora licenciada.

Na seção “Calendário de vacinação”, Isabella Ballalai apresenta a vacina herpes zóster, que chegou ao Brasil em junho de 2022, por enquanto apenas na rede privada. Confira o que ela traz de novo, resultado de estudos, as recomendações da SBIm e sua utilização em pacientes imunossuprimidos.

Em “Leitura recomendada”, Robério Leite resenha estudo sobre a eficácia da vacina contra a infecção persistente por HPV 16/18, comparando resultados após uma, duas e três doses de vacina quadrivalente em meninas na Índia.

Em “Fale com o especialista” você confere as respostas para as dúvidas que recebemos diariamente. Quem sabe uma delas é a sua?

Aproveite a leitura!

Os editores

DIRETORIAS DAS REGIONAIS

CEARÁ

PRESIDENTE: Jocileide Sales Campos
VICE-PRESIDENTE: João Cláudio 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: Ana Paula Neves Burian
VICE-PRESIDENTE: Carlos Urbano Gonçalves Ferreira Jr
SECRETÁRIA: Martina Zanotti Carneiro Valentim
TESOUREIRA: Euzanete Maria Coser

MINAS GERAIS

PRESIDENTE: Jandira Aparecida Campos Lemos
VICE-PRESIDENTE: José Geraldo Leite Ribeiro
1º SECRETÁRIO: Argus Leão Araújo
2º SECRETÁRIO: Mário Lúcio de Oliveira Novais
1ª TESOUREIRA: Marilene Lucinda Silva
2ª TESOUREIRA: Ana Paula Pimentel de Souza

PARANÁ

PRESIDENTE: Heloisa Ilhe Garcia Gianberardino
VICE-PRESIDENTE: Eliane Mara Cesário Maluf
SECRETÁRIO: Kennedy Long Schisler
TESOUREIRA: Addressa Hoinski

SÃO PAULO

PRESIDENTE: Evelin Plácido dos Santos
VICE-PRESIDENTE: Sílvia Helena Viesti
1ª SECRETÁRIA: Melissa Palmieri
2ª SECRETÁRIA: Gecilmara Salviato Pileggi
1ª TESOUREIRA: Sílvia Bardella Marano
2º TESOUREIRO: Eitan Berezin

REPRESENTANTES REGIONAIS

AMAZONAS – Amanda Alecrim de Souza
BAHIA – Rafaela Borges Rolim Barbosa
GOIÁS – Cristiana Maria Toscano
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

Pela reconquista das altas cobertura vacinais

No ano de 1994 o Brasil recebeu o Certificado de Eliminação da Poliomielite, após décadas de luta contra a doença. Este é, sem dúvida, um dos maiores marcos do Programa Nacional de Imunizações (PNI), uma das maiores conquistas em saúde pública! É difícil acreditar que, após quase 30 anos, estamos novamente assombrados pela ameaça da paralisia infantil. Hoje, além dos dois países endêmicos – Paquistão e Afeganistão – 28 países apresentam surto da doença e sete países são considerados de risco pela Organização Pan-Americana de Saúde (Opas), dentre eles o Brasil.

Quando olhamos a cobertura para pólio em 2021, temos 30% das crianças brasileiras menores de 1 ano de idade sem a vacinação, e 40% que não receberam a dose de reforço com 1 ano de idade. Aos 4 anos, 55% também se encontram sem o reforço. A ameaça da poliomielite é a ponta de um grande iceberg chamado 'cobertura vacinal', cuja queda progressiva, desde 2013 – e que teve como marco o retorno do sarampo, em 2018 – se intensificou com a pandemia. Hoje, nenhuma vacina do calendário da criança atinge a meta que é de 90% para BCG e rotavírus e de 95% para as demais.

Os baixos índices significam, por exemplo, que as crianças que nasceram no período de reclusão devido à pandemia de covid-19 e que não receberam a vacina rotavírus correm risco de morte por diarreia – em 2021, eram 30%. E se olhamos a cobertura de vacinas das gestantes, temos 57% que não receberam a dTpa, segundo dado do Sistema de Informações do PNI, sendo esta vacinação a principal estratégia para prevenir a coqueluche no recém-nascido.

São muitos os fatores que nos trouxeram para este patamar, sendo os principais: a falta de campanhas efetivas e contínuas de comunicação, a população com baixa percepção de risco devido ao controle das doenças imunopreveníveis, e a campanha de desacreditação da ciência e das vacinas como instrumento seguro de proteção da saúde. A solução para frearmos esse retrocesso passa por #VacinarParaNãoVoltar, informação que virou hashtag usada pela SBIm para alertar sobre o problema e apontar a solução. Mas este é um esforço coletivo.

Com o intuito de atacar o problema em suas várias frentes, o Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos/Fiocruz idealizou o Projeto Estratégia Nacional Pela Reconquista das Altas Coberturas Vacinais (PRCV), contemplando três eixos integradores: Vacinação, Sistema informatizado com garantia da qualidade dos dados e Comunicação e Educação. O PRCV, realizado em parceria com a SBIm e com o Ministério da Saúde, já conta com os apoios da Opas e do Grupo Mulheres do Brasil (GMdB) e pode ser acessado no site www.sbim.org.br/prcv. Saiba como fazer parte dessa rede de mobilização nacional e preencha o formulário de adesão.

Independentemente de qualquer iniciativa de terceiros, assumo você a liderança de movimentos de educação e conscientização em sua comunidade, em seu local de trabalho, na escola onde seu filho estuda, nas organizações que você frequenta; busque parceiros para criar uma ampla rede de divulgação de #InformaçãoDeVerdade sobre vacinas, bem como sobre os riscos da não vacinação. Precisamos enfrentar a desinformação, as fake news de forma contundente e organizada. Precisamos de você nessa luta pela reconquista das altas coberturas vacinais.

Um abraço,

Juarez Cunha
Presidente da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm)

De volta à excelência



Gabriel Oselka

Professor emérito da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP), presidente da Comissão de Ética da SBIm e ex-presidente do Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo (Cremesp).

Ao longo dos últimos 50 anos, o médico Gabriel Oselka dedicou sua vida a construir uma história de entusiasmo e trabalho pelas imunizações no Brasil. Não é à toa que o fundador e integrante da primeira diretoria da SBIm se tornou uma referência no assunto. Nesta conversa, ele fala sobre os progressos e dificuldades do setor nas últimas décadas da vacinação e sobre as projeções para o futuro.

A vasta experiência de Oselka permite que ele fale com propriedade sobre temas variados. Entre eles, os progressos e a evolução das vacinas no Brasil, que levaram o PNI a um patamar de sucesso e que, depois, passaram pela sistemática queda nas coberturas; os efeitos e aprendizados advindos da pandemia de coronavírus e a incorporação de soluções de vetores virais e RNAm; e as futuras novas vacinas.

Na luta para voltar “aquelas maravilhosas coberturas vacinais que tínhamos na década de 1990”, Oselka ressalta a importância de “continuar nosso papel de divulgar e insistir na confiança que o público deve ter nas vacinas, e em sua importância para a saúde pública. Sem deixar de seguir nos esforços para entender o contexto e buscar as correções necessárias”.

Revista Imunizações – Como avalia os maiores progressos conseguidos pela vacinação no mundo e no Brasil nesses últimos 40 anos?

Gabriel Oselka – Os maiores progressos foram a criação, a introdução e o uso de vacinas seguras e eficazes contra uma série de doenças infecciosas. Eu citaria, por exemplo, *Haemophilus influenzae* e as vacinas dos diversos tipos de meningite, da doença pneumocócica e do rotavírus. Apesar de algumas dificuldades ao longo do caminho, a população percebe a enorme importância que as vacinas têm para a melhora da saúde pública, da qualidade de vida e para o aumento do tempo de sobrevivência das pessoas.

Em nossa SBIm, da qual o senhor participa ativamente das discussões e posicionamentos desde a fundação, quais as principais mudanças que a entidade apontaria nesses mais de 20 anos de existência?

A SBIm, desde o começo, procurou disseminar um conhecimento sólido e propiciar informações seguras e confiáveis para a população, para seus médicos e para os profissionais de saúde em geral. Ao longo desses anos, os calendários da SBIm já se tornaram tradicionais e referência no panorama científico brasileiro, assim como as dezenas de notas técnicas, esclarecimentos e outras questões que consolidaram o papel da entidade e a tornaram de enorme confiabilidade na sociedade brasileira.

O Brasil alcançou, nos anos 1990, coberturas vacinais que serviam de exemplo para o mundo. Em sua opinião, o que aconteceu nos últimos sete anos para explicar uma cobertura tão baixa atualmente?

De fato, por décadas, o Programa Nacional de Imunizações teve as elevadíssimas coberturas para praticamente todas as vacinas como uma de suas características fundamentais. Há muitos fatores para a queda desses índices nos últimos anos e eu me atreveria a dizer que ainda não entendemos bem alguns deles. De qualquer forma, posso destacar a situação socioeconômica do país, as dificuldades de disponibilidade de locais e horários para a administração de vacinas e a falta eventual de vacinas e de produtos. Mas isso não explica tudo.

Essa terrível pandemia (que continua entre nós) criou situações que – insisto, talvez não entendamos bem seu impacto social e psicológico – refletiram na aceitação e na procura das vacinas. Mesmo assim, é difícil compreender por que estamos com as cober-

turas mais baixas de todos os tempos na campanha de influenza, por exemplo. É fato que termos uma divulgação da campanha deficiente contribui, porém não há uma explicação razoável e satisfatória para esta sistemática redução. Além disso, sofremos com campanhas antivacinais que impactam nos números.

O importante é ter consciência da situação e continuar nosso papel de divulgar e insistir na confiança que o público deve ter nas vacinas e na sua importância para a saúde pública. Sem deixar de seguir nos esforços para entender o contexto, buscar as correções necessárias e, se possível, voltarmos àquelas maravilhosas coberturas vacinais que tínhamos na década de 1990.

Ainda nesse campo, quais são as maiores dificuldades para a vacinação de adolescentes e adultos?

A vacinação desses grupos traz problemas e desafios em todo o mundo. As crianças são levadas para vacinar por suas mães e pais, independentemente de sua vontade. Já os adolescentes e adultos devem ser ativamente motivados neste sentido. Fazer com que entendam a importância de determinadas vacinas é o primeiro passo para que se dirijam aos locais de vacinação ou para que a vacina chegue até eles.

Há uma discussão contínua no Brasil, mas que ainda não alcançou a dimensão que deve ter: a efetiva participação das escolas na vacinação dos adolescentes e adultos. Algumas experiências com HPV, por exemplo, mostram que é possível conseguir um aumento na cobertura vacinal trabalhando em conjunto com as unidades de ensino.

Acredito e insisto que a divulgação e o conhecimento adequado por parte da população sobre a importância das vacinas são o primeiro passo para sua aceitação e para o aumento de coberturas.

Com a experiência de quem acompanhou a criação do PNI, em 1973, e do primeiro calendário nacional, em 1977, pode indicar quais as dificuldades iniciais do programa? Qual paralelo é possível fazer com o momento atual?

No início, tínhamos um número pequeno de vacinas. Hoje a quantidade de vacinas que fazem parte da rotina do PNI é enorme. Em 1973, havia menos vacinas no mundo e o Brasil não tinha acesso à maioria delas. A criação do PNI foi um estímulo para que praticamente o rol de vacinas eficazes e seguras existentes fossem incorporadas aqui.

A dimensão e a qualidade que temos hoje foram construídas ao longo de décadas. O PNI recebeu pessoal qualificado, montou uma rede de frio adequada e importante para um país com dimensões continentais. Foi um desafio vencido aos poucos. A razão principal do sucesso do programa veio, pouco a pouco, com sua qualidade e seriedade. Dessa forma, o PNI se tornou conhecido e respeitado pela população. Somada a isso, a infraestrutura montada permitiu alcançar as coberturas extraordinárias que tínhamos na década de 1990.

O senhor sempre foi muito atuante nos campos público e privado das imunizações. Acha que a incorporação de vacinas no PNI tem atendido à demanda de nossa sociedade?

Sim, o programa conseguiu incorporar, aos poucos, um número muito grande de vacinas seguras e eficazes, como as hemófilos, pneumococo, rotavírus, varicela, rubéola e tipos de doença meningocócica. Mais recentemente, continuando essa história de sucesso, introduziu as vacinas contra o coronavírus, apesar de todas as imensas dificuldades.

Hoje, existem algumas poucas vacinas utilizadas em outros países que não foram introduzidas aqui por razões econômicas, como a vacina meningocócica B. Mesmo assim, talvez não com a velocidade

esperada em alguns casos, a incorporação de vacinas ao PNI tem ocorrido de maneira gradativa e tem sido razoavelmente adequada.

Como analisa os desafios que o setor de imunização no mundo enfrentou, nos últimos dois anos, no combate ao coronavírus?

A introdução e a implementação da vacinação contra a covid em todo o mundo são, naturalmente, uma história de grande complexidade que não pode ser respondida de modo simples. Ainda hoje, a disponibilidade de vacina sofre grande desigualdade em diferentes países. Mas, apesar de vários tropeços, tivemos e estamos tendo uma cobertura vacinal razoavelmente adequada. O que talvez esteja acontecendo agora é certa fadiga, um cansaço perfeitamente compreensível e, em decorrência, a resposta não seja a que obtivemos no início.

O que houve de positivo e negativo para a vacinação em geral em decorrência da pandemia? O que aprendemos neste período?

Às vezes, não é fácil se contrapor a pseudoverdades divulgadas como se fossem fatos científicos e que se apresentam como barreiras à utilização das vacinas. Isso aconteceu muito, mas felizmente o Brasil teve uma experiência bastante interessante: a mídia de modo geral atuando de maneira muito positiva e favorável à vacinação. Aliada a isso, tivemos a participação notável e praticamente diária de muitos colegas – muitos deles aqui da SBIIm –, explicando não apenas o que era a doença, como também o que a vacina poderia fazer, todas as suas características, sem esconder os possíveis eventos adversos. Se olharmos lá para o começo da utilização das vacinas, creio que essa divulgação foi um fator muito importante para sua enorme aceitação no país. Ainda mais importante por termos uma posição negacionista por parte de muitas autoridades ligadas à área de saúde pública e ao próprio governo federal.

Outro aprendizado é a imprevisibilidade com que o vírus se comporta. Ele é muito dinâmico. Com as variantes, podemos ter surpresas quase a cada semana. Precisamos estar preparados para eventuais novas vacinas, mais aperfeiçoadas e atualizadas, e permanecer a postos, fazendo o que for possível. As vacinas salvaram centenas de milhões de vidas e é possível que esse trabalho continue por um bom tempo. Como a pandemia, infelizmente, ainda não acabou, o aprendizado é contínuo.

Como analisa as novas plataformas de vetor viral e RNAm? Considera que serão o futuro da vacinologia?


Acredito que estas novas plataformas de vetor viral e RNAm (e outras que ganharam destaque durante a pandemia) representam, sem dúvida, um grande avanço. Elas têm e terão, sim, um importante papel no futuro da vacinologia por suas características, pela possibilidade de plasticidade e pela adaptação a diferentes agentes infecciosos.

Sobretudo em relação à plataforma de RNAm, lembro que, há décadas, quando novas vacinas eram discutidas em seminários, cursos ou aulas, sempre apareciam as de RNA e DNA lá no final. Só agora, com uma série de circunstâncias favoráveis, foi possí-

vel de fato se consolidar a importância que elas terão daqui para a frente.

O que poderemos esperar de novas vacinas?

Naturalmente, sou suspeito para falar sobre isso, por ser um entusiasta dessa área tão importante da saúde pública. Nesses mais de 50 anos, vi vacinas e outras medidas de saúde pública mudarem as características da morbidade e da mortalidade infantil brasileira. Quando comecei a trabalhar em pediatria, no Hospital das Clínicas, as enfermarias lidavam com muitos casos de complicações de sarampo, coqueluche, tétano neonatal e pneumonias. Vivi o tempo da poliomielite e dos terríveis “pulmões de aço”. E tudo foi sendo superado com diversas iniciativas, mas, em especial, pela disponibilidade e utilização de vacinas eficazes.

O número de novas tecnologias tem crescido em proporções notáveis e tudo indica que não será diferente no curto prazo. Alguns exemplos que podemos esperar num futuro próximo são o aperfeiçoamento e a atualização das vacinas de coronavírus; novas, mais seguras e eficazes vacinas para dengue; e vacinas para o vírus sincicial respiratório. O futuro continuará mostrando o desenvolvimento da área e seu enorme dinamismo. 



Eduardo Jorge da Fonseca Lima
Orientador. Coordenador da pós-graduação Lato Sensu do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (Imip); e coordenador do segundo ano de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS).

Beatriz Cavalcanti Dubourcq
Estudante de Medicina do Centro Universitário Maurício Nassau.

Maria Eduarda Rodrigues Costa
Estudante da Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS). Bolsista Pibic/CNPq.

Maria Eduarda Barbosa Abrantes Santos
Estudante da Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS). Colaboradora.

Vitor Felipe Costa Guedes
Estudante da Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS). Colaborador.

Reconhecimento do apoio ao estudo: Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (Pibic) pelo Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (Imip) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Os prematuros apresentam mais eventos adversos vacinais do que as crianças a termo? Um estudo transversal

INTRODUÇÃO

O Programa Nacional de Imunizações (PNI) do Brasil é reconhecido como um dos melhores do mundo, pela sua amplitude e vacinas incorporadas.¹ O Brasil apresentava boas coberturas vacinais, mas desde 2015 observa-se uma preocupante diminuição nessas taxas. A situação é ainda mais alarmante quando se trata das crianças prematuras ao nascimento,^{2,3} visto que as doenças infecciosas são em grande parte evitáveis por vacinas, e têm prevalência significativa neste grupo, devido à imaturidade do sistema imunológico e à limitação na transferência de anticorpos maternos.^{4,5}

Diante do risco de morbimortalidade advindo de doenças evitáveis por vacinas,⁶ o atraso vacinal em bebês prematuros torna-se absolutamente relevante, uma vez que eles representam 11% dos recém-nascidos no mundo.⁵ Ressalte-se, ainda, que a cobertura vacinal tem se mostrado desigual no território brasileiro, com apenas 44,6% dos municípios atingindo a meta de cobertura proposta para a BCG, pentavalente, rotavírus, e meningocócica C, de acordo com o Ministério da Saúde.²

Dentre os fatores que levam a este atraso da vacinação dos prematuros, o medo dos possíveis eventos adversos é uma das principais razões, além das dúvidas referentes à eficácia, à segurança e à influência do peso do prematuro ao nascer sobre estas variáveis.^{4,5,7} No entanto, instituições como o PNI do Brasil, as Sociedades de especialidades e a própria Organização Mundial de Saúde (OMS) preconizam que a vacinação do prematuro seja realizada de acordo com a idade cronológica pós-natal, não havendo necessidade de correção da idade gestacional ou peso ao nascer para que se possa administrar a vacina. A exceção para esta reco-

mendação acontece, unicamente, para a vacina BCG (deve-se aguardar que a criança chegue aos 2 quilos) e naqueles prematuros com mãe sabidamente HbsAg negativa, pois poderão aguardar para receber a vacina hepatite B.^{6,7}

Embora as crianças prematuras possam apresentar resposta imunológica menor que as a termo, as vacinas geralmente proporcionam proteção e memória induzida suficientes para que sejam consideradas seguras, toleráveis e imunogênicas, ratificando a uniformização das políticas de vacinação para ambos – prematuros e a termo.^{7,8}

A incidência de eventos adversos parece ser comparável entre os grupos de recém-nascidos (pré-termo e a termo), sendo a condição clínica do bebê no momento do período da vacinação considerada o principal fator possivelmente associado às manifestações de eventos adversos, principalmente se houver comprometimento cardiopulmonar.^{5,9} Portanto, a idade gestacional e o peso ao nascimento não são considerados determinantes para a manifestação de eventos adversos e, por isso, não devem ter papel significativo na decisão de não seguimento das políticas de vacinação dos prematuros.^{5,9}

Apesar do conhecimento científico de que a vacinação dos prematuros deve ser recomendada normalmente, existem ainda algumas controvérsias quanto a seus eventos adversos. A análise quanto à segurança das vacinas em prematuros é particularmente desafiadora quando em comparação com os a termo. Isso ocorre em decorrência das condições clínicas por vezes inerentes à prematuridade, as quais podem gerar certa confusão na diferenciação entre evento adverso e estado de saúde.^{5,9} Certas manifestações adversas pós-vacinais podem ser observadas nos prematuros hígidos, como irritabilidade, inapetência temporária, taquipneia, lesões de pele e até apneia, em especial após administração de vacinas específicas, como a DTP de células inteiras.^{7,10-12}

Estudos que avaliaram a segurança da vacinação em prematuros ainda apresentam certas controvérsias,⁷ e isso pode contribuir como um fator responsável pelo atraso da imunização desse grupo. Outras causas para esse atraso incluem dados limitados, pela relativa insuficiência de literatura científica quanto a esses possíveis eventos em pacientes de extremo baixo peso e prematuros moderados, e a ação cuidadosa por parte dos profissionais de saúde ao indicar o momento da vacinação.¹³ Os estudos que fazem o monitoramento ativo das reações adversas nos prematuros não são frequentes e dificultam uma melhor análise destas informações.¹⁴

Nosso estudo avaliou a ocorrência de eventos adversos relacionados às vacinas BCG, pentavalente, rotavírus, meningocócica C e pneumocócica 10V, comparando-as em frequência e duração entre crianças prematuras e a termo, visando fortalecer políticas públicas e estratégias de imunização.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo do tipo corte transversal com dois grupos comparativos de crianças prematuras e a termo, no setor de vacinação do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (Imip), localizado na cidade do Recife (PE). A coleta de dados ocorreu durante os meses de dezembro de 2019 a março de 2020.

O Imip é um hospital que atende exclusivamente usuários do Sistema Único de Saúde (SUS), e tem em média uma taxa de 20% de partos prematuros. É considerado um centro de referência no acolhimento deste grupo de recém-nascidos, além de possuir um setor de vacinação que realiza cerca de cem aplicações diárias entre crianças e adultos, e atende por mês cerca de 1.180 crianças e 530 adultos e idosos. O setor de imunobiológicos do Imip dispõe de todas as vacinas preconizadas pelo Ministério da Saúde, de acordo com

o calendário básico de vacinação das crianças, adolescentes, adultos e idosos.

O cálculo da amostra foi realizado no programa Epi-Info* e estimando uma frequência de 70% de qualquer evento adverso após a vacinação, com erro aceitável de 5% e com nível de confiança de 80%. O tamanho de amostra seria de 138 crianças e por segurança incluímos mais dez, totalizando 148. Para cada criança prematura do estudo foi incluída uma criança a termo. A amostra final foi de 74 crianças a termo e 74 prematuras. A proposta inicial seria um desenho de caso-controle, entretanto, devido à pandemia pela covid-19, quando o setor de imunização foi fortemente atingido, optamos por adaptar para um corte transversal com dois grupos comparativos, reduzindo o nível de confiança para 80% no cálculo amostral.

Foram avaliados os eventos adversos das seguintes vacinas: BCG, rotavírus, pneumocócica conjugada 10V, meningocócica C e pentavalente.

Os critérios de inclusão para o grupo de prematuros foram: ter nascido prematuro com idade gestacional de 28 a 36 semanas; ter idade na admissão no estudo de 1 a 8 meses, apresentar a caderneta da criança e o cumprimento do esquema vacinal proposto pelo PNI para as crianças nos primeiros seis meses de vida. Os critérios para o grupo de crianças a termo foram semelhantes, exceto que estas precisavam ter nascido com mais de 37 semanas de gestação.

Os critérios de exclusão para os prematuros foram crianças que nasceram prematuras de 28 a 36 semanas e que apresentavam ao nascimento, ou posteriormente, as seguintes morbidades: cardiopatias congênitas, pneumopatia crônica, inclusive broncodisplasia pulmonar, hemoglobinopatia, imunodeficiência, qualquer outra malformação congênita, crianças que faziam uso contínuo de corticoide oral ou qualquer outra droga imunossupressora.

Para o grupo das crianças a termo foram excluídas aquelas que nasceram a termo (acima de 37 semanas) com as seguintes morbidades: cardiopatias congênitas, pneumopatia crônica, hemoglobinopatia, imunodeficiência, qualquer outra malformação congênita, crianças que faziam uso contínuo de corticoide oral ou qualquer outra droga imunossupressora.

Diariamente, os pesquisadores identificaram as crianças com os critérios de inclusão que chegavam para orientação vacinal na sala de vacinação do Imip. Os familiares abordados eram esclarecidos sobre o que tratava a pesquisa e eram convidados a responder a perguntas direcionadas aos eventos adversos referentes às vacinas tomadas pelo bebê em questão. Todos os responsáveis das crianças que concordaram em participar do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), após a necessária leitura e concordância com os termos do estudo.

Os dados foram organizados em planilha Excel® 2010 (Microsoft® Windows) e submetidos à verificação de consistência. Foram realizadas análises descritivas das variáveis do estudo. Os resultados estão apresentados em forma de tabelas, com suas respectivas frequências absolutas e relativas.

Para análise bivariada das variáveis categóricas e comparativa dos grupos de crianças prematuras e as nascidas a termo, utilizamos o teste do qui-quadrado e o teste exato de Fisher com nível de 95% de confiança. O programa utilizado foi o software Statistical Package for Social Sciences, versão 13.0, sendo aceito como diferença estatisticamente significativa quando $p < 0,05$.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (Imip) e teve início somente após sua aprovação, sob CAAE: 26472219.3.0000.5201.

* Pacote de ferramentas interoperacionais de software de domínio público projetado para a comunidade global de médicos e pesquisadores da saúde.

RESULTADOS

A amostra foi de 148 lactentes, sendo 74 prematuros e 74 a termo. A Tabela 1 demonstra as variáveis sociodemográficas, maternas e biológicas das crianças. Destacamos que 57,1% das famílias de crianças prematuras possuíam renda total de até um salário mínimo, enquanto que, dentre os a termo, esta renda equivalia a 52,5%. Em relação às características

maternas, a faixa etária das mães no momento da coleta foi, predominantemente, de 20 a 35 anos, tanto no grupo dos a termo quanto dos prematuros, sendo representados por 73,5% e 59,7%, respectivamente. Não houve diferença significativa entre as mães de ambos os grupos no que tange à escolaridade das mesmas, demonstrando-se que a maioria tinha até o ensino médio completo, sendo 43,9% do grupo prematuro e 46,2% do grupo a termo.

Tabela 1. Variáveis socioeconômicas e clínicas relacionadas a crianças prematuras e a termo. Recife-PE, 2019-2020.

	Prematuro n (%)	Termo n (%)	p-valor
Peso ao nascer			< 0,001
< 1.000 g	13 (17,6)	0 (0)	
1.000 g a 1.499 g	33 (44,6)	0 (0)	
1.500g a 2.499 g	19 (25,7)	7 (9,4)	
2.500 g a 2.999 g	5 (6,8)	14 (20,3)	
3.000 g a 3.999 g	4 (5,4)	43 (62,3)	
> 4.000 g	0 (0)	5 (7,2)	
Sexo			0,410
Masculino	32 (43,2)	37 (50,0)	
Feminino	42 (56,8)	37 (50,0)	
Raça			0,784
Branca	33 (48,5)	25 (42,4)	
Negra	8 (11,8)	8 (13,6)	
Parda/indígena/amarela	27 (39,7)	26 (44,1)	
Estado nutricional atual			0,070
Baixo IMC para a idade	13 (24,5)	9 (16,1)	
IMC adequado ou eutrófico	31 (58,5)	25 (44,6)	
Sobrepeso	3 (5,7)	10 (17,9)	
Obesidade	6 (11,3)	12 (21,4)	
Idade atual em meses			0,114 ^F
2 a ≤ 3 meses	0 (0)	1 (1,4)	
> 3 a ≤ 4 meses	0 (0)	5 (6,8)	
> 4 a ≤ 5 meses	7 (9,5)	9 (12,2)	
> 5 a ≤ 6 meses	21 (28,4)	21 (28,4)	
> 6 a ≤ 9 meses	46 (62,2)	38 (51,4)	

(continua)

	Grupos		p-valor
	Prematuro n (%)	Termo n (%)	
Idade materna			0,025
< 20 anos	10 (13,9)	12 (17,6)	
20 a 35 anos	43 (59,7)	50 (73,5)	
> 35 anos	19 (26,4)	6 (8,8)	
Escolaridade materna			0,810 ^F
Fundamental – incompleto	9 (13,6)	9 (13,8)	
Fundamental – completo	4 (6,1)	5 (7,7)	
Médio – incompleto	11 (16,7)	8 (12,3)	
Médio – completo	29 (43,9)	30 (46,2)	
Superior – incompleto	5 (7,6)	2 (3,1)	
Superior – completo	8 (12,1)	11 (16,9)	
Renda familiar			0,732
Até um salário mínimo	36 (57,1)	32 (52,5)	
Dois salários mínimos	17 (27,0)	16 (26,2)	
Três ou mais salários mínimos	10 (15,9)	13 (21,3)	

T: teste exato de Fisher

Quantidade de questionários sem informação (SI) no grupo a termo: 05 em estado nutricional ao nascer; 15 em raça; 06 em idade materna atual; 09 em escolaridade materna; 13 em renda familiar; 18 em estado nutricional atual; **no grupo prematuro, houve dados SI:** 06 em raça; 02 em idade materna atual; 08 em escolaridade materna; 11 em renda familiar; 21 em estado nutricional atual.

A Tabela 2 demonstra a relação dos eventos adversos à vacina BCG. Observou-se semelhança nos eventos adversos da BCG nos dois grupos.

Tabela 2. Distribuição dos eventos adversos locais e sistêmicos das vacinas BCG de crianças prematuras e a termo. Recife-PE, 2019-2020.

Variáveis	Grupos		p-valor
	Prematuro Apresentou eventos n (%)	Termo Apresentou eventos n (%)	
BCG			
Evento local			
Úlcera > 1 cm			
Sim	7 (9,5)	7 (9,5)	1,000
Não	67 (90,5)	67 (90,5)	
Abscesso			
Sim	17 (23,0)	14 (18,9)	0,545
Não	57 (77,0)	60 (81,1)	

T: teste exato de Fisher. *Não houve paciente sem informação.

Na Tabela 3 estão descritas as distribuições dos eventos adversos locais e sistêmicos relacionados às vacinas pentavalente e a pneumocócica conjugada 10V. Destacamos que algumas crianças receberam estas vacinas em dias separados, mas não realizamos esta diferenciação em nossa análise. No entanto, quando aplicadas em conjunto, os responsáveis tendiam a associar mais os eventos adversos à pentavalente, por sua conhecida maior reatogenicidade. Em relação à pentavalente, a ocorrência de edema local foi presente em 53,4% dos prematuros, enquanto que nos a termo foi de 50% ($p=0,678$). Ressaltamos que, nos eventos sistêmicos, a febre maior que 38°C apresen-

tou relação significativa ($p<0,05$), com o achado de 50,7% dos prematuros que apresentaram este evento, comparado a 32,4% dos a termo. Em relação ao choro contínuo ou persistente por mais de três horas, também foi observada relação estatisticamente significativa ($p<0,05$), em que foi relatada presença deste evento adverso em 31,5% dos prematuros.

Em relação à vacina pneumocócica 10V, 49,3% dos prematuros apresentaram eventos locais à mesma ($p=0,216$). Em relação aos eventos adversos sistêmicos, observamos que febre e irritabilidade foram mais frequentes nos prematuros e com diferenças estatisticamente significativa para os dois eventos ($p <0,05$).

Tabela 3. Distribuição dos eventos adversos locais e sistêmicos das vacinas pentavalente e pneumocócica 10-V de crianças prematuras e a termo. Recife-PE, 2019-2020.

Variáveis	Grupos		p-valor
	Prematuro	Termo	
	Apresentou eventos n (%)	Apresentou eventos n (%)	
Pentavalente			
Evento local			
Edema			
Sim	39 (53,4)	37 (50,0)	0,678
Não	34 (46,6)	37 (50,0)	
Vermelhidão			
Sim	37 (50,7)	39 (52,7)	0,807
Não	36 (49,3)	35 (47,3)	
Calor			
Sim	40 (54,8)	40 (54,1)	0,928
Não	33 (45,2)	34 (45,9)	
Abscesso			
Sim	1 (1,4)	2 (2,7)	1,000 ^F
Não	72 (98,6)	72 (97,3)	
Evento sistêmico			
Febre > 38°C			
Sim	37 (50,7)	24 (32,4)	0,025
Não	36 (49,3)	50 (67,6)	

(continua)

Variáveis	Grupos		p-valor
	Prematuro	Termo	
	Apresentou eventos n (%)	Apresentou eventos n (%)	
Pentavalente			
Evento sistêmico			
Irritabilidade			
Sim	43 (58,9)	42 (56,8)	0,792
Não	30 (41,1)	32 (43,2)	
Apneia			
Sim	11 (15,3)	6 (8,1)	0,177
Não	61 (84,7)	68 (91,9)	
Choro contínuo ou persistente por mais de três horas			
Sim	23 (31,5)	9 (12,2)	0,004
Não	50 (68,5)	65 (87,8)	
Pneumocócica 10V			
Evento local			
Edema			
Sim	21 (28,8)	17 (23,0)	0,422
Não	52 (71,2)	57 (77,0)	
Vermelhidão			
Sim	23 (31,5)	26 (35,1)	0,641
Não	50 (68,5)	48 (64,9)	
Abscesso			
Sim	6 (8,2)	4 (5,4)	0,533 ^F
Não	67 (91,8)	70 (94,6)	
Evento sistêmico			
Febre			
Sim	41 (55,4)	27 (36,5)	0,021
Não	33 (44,6)	47 (63,5)	
Irritabilidade			
Sim	35 (47,3)	23 (31,1)	0,043
Não	39 (52,7)	51 (68,9)	

T: teste exato de Fisher.

Pentavalente - Quantidade de questionários sem informação (SI) no grupo prematuro: O1 questionário (1,4%) nos seguintes eventos adversos: qualquer evento adverso, edema, vermelhidão, calor local, abscesso, febre > 38°C, irritabilidade, choro contínuo ou persistente por mais de três horas; O2 questionários (2,7%) da amostra de apneia.

*Não houve dados sem informações nos questionários do grupo a termo em relação à pentavalente.

Pneumocócica 10V - Quantidade de questionários sem informação (SI) no grupo prematuro: O1 questionário (1,4%) nos seguintes eventos adversos: qualquer evento adverso local, edema, abscesso, calor, vermelhidão.

*Não houve dados sem informações nos questionários do grupo a termo em relação à pneumocócica 10V.

Na Tabela 4, vemos a distribuição dos eventos adversos locais e sistêmicos das vacinas rotavírus e meningocócica C de crianças nascidas a termo e com prematuridade. Não foram observadas diferenças sig-

nificativas em relação à vacina meningocócica C nos dois grupos. Em relação à vacina rotavírus, a prevalência de diarreia sem sangue ocorreu em 23% dos prematuros, e em apenas 9,5% dos a termo ($p < 0,05$).

Tabela 4. Distribuição dos eventos adversos locais e sistêmicos das vacinas rotavírus e meningocócica C de crianças prematuras e a termo. Recife-PE, 2019-2020.

Variáveis	Grupos		p-valor
	Prematuro	Termo	
	Apresentou eventos n (%)	Apresentou eventos n (%)	
Rotavírus			
Febre			
Sim	42 (56,8)	33 (44,6)	0,139
Não	32 (43,2)	41 (55,4)	
Irritabilidade			
Sim	36 (48,6)	34 (45,9)	0,742
Não	38 (51,4)	40 (54,1)	
Diarreia sem sangue			
Sim	17 (23,0)	7 (9,5)	0,026
Não	57 (77,0)	67 (90,5)	
Diarreia com sangue			
Sim	3 (4,1)	8 (10,8)	0,117
Não	71 (95,9)	66 (89,2)	
Vômito			
Sim	15 (20,3)	8 (10,8)	0,112
Não	59 (79,7)	66 (89,2)	
Meningocócica C			
Evento local			
Edema			
Sim	9 (12,7)	9 (12,2)	0,925
Não	62 (87,3)	65 (87,8)	
Calor			
Sim	9 (12,7)	14 (18,9)	0,304
Não	62 (87,3)	60 (81,1)	
Abscesso			
Sim	3 (4,2)	3 (4,1)	1,000 ^F
Não	68 (95,8)	71 (95,9)	

(continua)

Variáveis	Grupos		p-valor
	Prematuro	Termo	
	Apresentou eventos n (%)	Apresentou eventos n (%)	
Meningocócica C			
Evento sistêmico			
Febre			
Sim	10 (14,1)	15 (20,3)	0,324
Não	61 (85,9)	59 (79,7)	
Irritabilidade			
Sim	16 (22,5)	15 (20,3)	0,739
Não	55 (77,5)	59 (79,7)	

T: teste exato de Fisher.

Meningocócica C - Quantidade de questionários sem informação (SI) no grupo prematuro: 03 questionários (4%) nos seguintes eventos adversos: edema, calor, abscesso, febre, irritabilidade. *Não houve dados sem informações nos questionários dos a termo em relação a meningocócica C. *Não houve dados sem informações de qualquer grupo na vacina do rotavírus.

DISCUSSÃO

A redução da ocorrência de prematuridade global é um desafio diante da baixa qualidade de alguns pré-natais, às condições socioeconômicas da população e à evolução das técnicas de fertilização *in vitro*, com consequente aumento da multigemeralidade.^{15,16} Esta população apresenta vários riscos de doenças infecciosas e, dentre estas, as que são evitáveis por vacinas.^{4,5}

O atraso vacinal nestas crianças é frequente, e um dos motivos é o receio de ocorrência de eventos adversos, contribuindo para que a cobertura vacinal seja menor neste grupo.⁵ Nosso estudo avaliou a ocorrência de eventos adversos de algumas vacinas incluídas no calendário proposto pelo PNI no primeiro ano de vida e a comparou com um grupo de crianças a termo.

A análise socioeconômica dos dois grupos foi descrita na Tabela 1, sendo possível afirmar que não observamos associação destas variáveis com uma maior incidência de eventos adversos pós-vacina. É importante ressaltar que grande parte da população assistida pelo Imip é de baixo nível socioeconômico, não

apresentando diferença significativa entre os grupos analisados, o que se traduz pela homogeneidade da população estudada em relação às variáveis socioeconômicas. No entanto, é sabido que fatores como baixa escolaridade e idade materna à gestação nos dois extremos são considerados fatores de risco para a prematuridade, sendo plausível que exista uma relação indireta de variáveis socioeconômicas com prematuridade e, indiretamente, com o aumento dos eventos adversos.¹⁵ No que diz respeito à idade materna, a maioria das mães do estudo tinha entre 20 e 35 anos no momento da coleta. Foi observada baixa frequência de idade materna nos dois extremos, mesmo no grupo de prematuros, quando a literatura ressalta que o risco de prematuridade aumenta em mães com menos de 20 anos ou mais de 40 anos.¹⁵ Em relação à escolaridade materna, a maior parte das genitoras afirmaram ter ensino médio completo, em ambos os grupos e de forma semelhante, não sendo possível aferir a referida associação.

A vacina BCG é administrada nos primeiros dias de vida, sendo considerada segura e seus eventos são

bem estudados e de baixa incidência.¹⁷⁻¹⁹ De fato, a literatura relata que a ocorrência de eventos adversos pela BCG está mais relacionada a falhas técnicas à sua administração do que o estado imunológico do recém-nascido (RN) ou outras características.^{18,19} A formação de úlcera maior que 1 cm acomete 0,4 a cada 1.000 crianças vacinadas, e surge nos primeiros seis meses subsequentes à vacinação.^{18,20,21} Em nossa amostra, observamos um percentual maior que o esperado para este evento, sendo verificado em cerca de 9,5% de ambos os grupos, apontando que tal achado precisa ser melhor avaliado em futuros estudos.

Por outro lado, a adenopatia regional – seja ela axilar, clavicular ou intercostal – é considerada frequente pelo Ministério da Saúde, acometendo por volta de 10% dos vacinados.²² No entanto, não foi relatada por nenhum entrevistado neste estudo. A ausência deste achado pode ter acontecido por falta de conhecimento dos pais quanto à sua identificação efetiva, uma vez que a identificação de gânglios requer, em geral, análise por exame físico, e nosso estudo apenas perguntou aos responsáveis sobre sua aparição. A formação de abscesso local, seja este quente – decorrente de contaminação do material durante aplicação da vacina –, ou frio – gerado por uma aplicação mais profunda do que o adequado – é um dos eventos adversos locais mais frequentes,^{19,21} o que corrobora com os achados desta pesquisa, na qual cerca de 20% de cada grupo relatou tal evento, embora sem significância estatística entre eles. O tempo de aparecimento de eventos adversos locais da BCG foi, predominantemente, de até 15 dias após a vacinação, tendo sido em de 75% nos a termo e 50% nos prematuros.

Em relação à vacina pentavalente (DTP de células inteiras, *Haemophilus influenzae* tipo b, hepatite B), administrada aos 2, 4 e 6 meses de idade, sabe-se com segurança que pode apresentar eventos adversos

geralmente nas primeiras 48 a 72 horas após a aplicação da vacina.^{21,23} A DTP de células inteiras, devido ao componente *pertussis*, é tida como o fator causal para a ocorrência dos eventos adversos de apneia e convulsão.²¹

Seus outros componentes, sendo Hib e hepatite B, não são associados a eventos sistêmicos ou locais de grande relevância.^{21,23}

Salientamos que ambos os grupos (prematuros e a termo) participantes deste estudo receberam a DTP de células inteiras, apesar da recomendação do Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIE) para que haja substituição da DTP pela DTP acelular para RNs prematuros extremos (menos de 1.000 g ou 31 semanas), uma vez que a segunda é menos reatogênica.²⁴ Os prematuros analisados neste estudo que poderiam se enquadrar nos critérios do CRIE não realizaram a DTPa por alguns motivos, como a falta da DTPa combinada com a Hib no serviço de vacinação do Imip e pela dificuldade de os familiares irem até o CRIE para aplicar esta vacina. Desta forma, estas crianças terminaram por utilizar a DTP clássica.

Verificamos que a presença dos tradicionais eventos sistêmicos da pentavalente (febre maior que 38°C, irritabilidade, apneia e choro contínuo ou persistente por mais de três horas) foi significativamente mais prevalente no grupo dos prematuros, com destaque para o evento febre ($p < 0,05$). É importante considerar também que a febre pode ter sido subestimada, uma vez que muitos dos responsáveis pelas crianças relataram ter feito uso de antitérmicos profiláticos, apesar de este ser recomendado apenas nos casos de febre alta ou com histórico de convulsão febril após doses anteriores.²¹ Ressalte-se, ainda, que o choro contínuo ou persistente por mais de três horas foi estatisticamente significativo ($p < 0,05$), evento este conhecido como possível de ocorrer devido a admi-

nistração de DTPa ou DTP, sendo mais prevalente na segunda.²⁵ Convulsão não foi relatada por nenhum RN, assim como Síndrome Hipotônico-hiporresponsiva, o que já era esperado, uma vez que são consideradas de rara incidência.²⁶ Já em eventos locais, como calor, não foram observadas diferenças na incidência entre os grupos.

Em relação ao tempo de manifestações dos eventos adversos locais na pentavalente, em média 90% dos prematuros e dos a termo apresentaram o evento em até três dias após aplicação da vacina. Um possível viés de análise que pode ter acontecido em nosso estudo foi que, embora tivéssemos identificado que em algumas crianças foram aplicadas as vacinas pentavalente e pneumocócica conjugada 10V em dias separados, outras tiveram a aplicação destas no mesmo momento. Uma vez que não fizemos esta análise em separado, não é possível especificar quais eventos adversos são decorrentes de cada uma das vacinas, isoladamente. Além disso, por vezes os familiares já tinham conhecimento da maior reatogenicidade da vacina pentavalente, o que pode ter influenciado nos achados.

A vacina pneumocócica conjugada 10-valente (VPC10) foi incluída no calendário do PNI desde 2010, e preconiza que as duas primeiras doses sejam feitas no segundo e quarto mês de idade.^{21,25} A ocorrência total de eventos adversos locais não foi diferente nos dois grupos, semelhante ao encontrado na literatura.²⁷

Nos eventos sistêmicos relacionados à VPC10, destacam-se significâncias estatísticas, tendendo a uma maior frequência nos prematuros, nos eventos febre e irritabilidade, ambos com $p < 0,05$. A irritabilidade costuma ser descrita na literatura como o sintoma mais comum à VPC10, mas, assim como a febre, é considerada leve e de curta duração.^{21,27,28} Apesar do achado deste estudo ter apontado que existe uma

diferença significativa entre manifestação de eventos adversos após a vacinação entre prematuros e a termo, encontramos poucos estudos comparando a frequência de eventos adversos à VPC10 nos grupos em questão, não podendo ser considerado um número suficiente para assegurar um maior delineamento quanto à existência ou não de diferenças absolutas da prevalência desses eventos.

No referente à vacina rotavírus, os principais eventos sistêmicos apresentados foram febre e irritabilidade, os quais já são documentados na literatura como os mais prevalentes.²⁹ Estes eventos supracitados, juntamente à diarreia com sangue e vômitos, apresentaram frequência semelhante entre prematuros e a termo, com a maioria das crianças os manifestando em até três dias após a vacinação.


Por sua vez, o aparecimento de episódios de diarreia sem sangue teve diferença significativa ($p < 0,05$) entre os grupos, com maior frequência nos prematuros. Apesar de a diarreia sem sangue ser bem documentada quanto à prevalência em geral, ainda se fazem necessários mais estudos que comparem sua incidência entre prematuros e a termo, uma vez que é preciso maior esclarecimento sobre o assunto.³⁰

A predominância desses eventos adversos e o tempo de manifestação encontrado estão dentro do esperado, pois, segundo a literatura, seu aparecimento tem pico durante os primeiros sete dias depois da administração da vacina.^{30,31}

Em relação à vacina meningocócica C, não há consenso definido sobre se há maior prevalência dos eventos adversos gerados em crianças nascidas a termo ou prematuras.^{32,33} No entanto, os eventos locais parecem ter maior tendência de aparecimento nos a termo, enquanto que os sistêmicos são mais presentes nos prematuros, podendo ser explicado pelas condições clínicas inerentes à prematuridade.^{32, 33} Isto foi visto também no presente estudo, quando se observou

que a irritabilidade foi ligeiramente mais prevalente em prematuros do que em a termo, e o calor local foi marginalmente mais prevalente nos a termo em relação aos prematuros. Porém nenhum destes achados teve significância estatística. E mais: observou-se que o tempo de aparecimento de eventos adversos locais e sistêmicos referentes à vacina meningocócica C foi significativamente mais prevalente nas primeiras 72 horas após a aplicação da vacina, o que também está de acordo com a maioria dos estudos.^{21,34}

CONCLUSÃO

Concluimos que os eventos adversos das vacinas administradas no primeiro ano de vida são relativamente frequentes, e que houve certa associação com a prematuridade, mais ainda em relação às vacinas pentavalente, pneumocócica conjugada 10-valente e a presença de diarreia sem sangue associada à vacina rotavírus. Salientamos, entretanto, que a maioria desses eventos foi considerada leve e de resolução espontânea. Desta forma, ressaltamos que, diante do declínio da cobertura vacinal nos últimos anos, é preciso reforçar as políticas públicas voltadas para a imunização, a fim de garantir vacinação e segurança a todos, em especial aos grupos de maior vulnerabilidade, como é o caso dos prematuros. 

REFERÊNCIAS

1. Silva Junior JB. 40 anos do Programa Nacional de Imunizações: uma conquista da Saúde Pública brasileira. *Epidemiol Serv Saúde* [Internet]. 2013 Mar;22(1):7-8. [acesso em 2020 Out 11]. Disponível em: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742013000100001&lng=pt
2. Stevanim LF. Revista Radis aborda queda da cobertura vacinal no Brasil. *Revista Radis* [Internet]. 2018 Dec 15. 3. [acesso em 2020 Oct 3]. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/revista-radis-aborda-queda-da-cobertura-vacinal-no-brasil>
3. Omeñaca F, Vázquez L, Garcia-Corbeira P, Mesaros N, Hanssens L, Dolhain J, et al. Immunization of preterm infants with GSK's hexavalent combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine: A review of safety and immunogenicity. *Science Direct* [Internet]. 2018 Oct 08; [acesso em 2020 Sep 9]. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X1830029X>
4. Saso A, Kampmann B. Vaccine responses in newborns [Internet]. *Semin Immunopathol*. 2017; 39(6): 627-42. [acesso em 2020 Oct 3]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5711983>
5. Sioriki AA, Gkentzi D, Papadimitriou E, Dimitriou G, Karatza A. Vaccinations in Infants Born Preterm: An Update [Internet]. *Curr Pediatr Rev*. 2020;16(2):148-55. doi: 10.2174/1573396316666200116094459. [acesso 2020 Oct 6]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31951184>
6. Nakatudde I, Rujumba J, Namiro F, Sam A, Mugalu J, Musoke P. Vaccination timeliness and associated factors among preterm infants at a tertiary hospital in Uganda. *Plos One* [Internet]. 2019 Sep 06 [acesso em 2020 Oct 3]. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0221902>
7. Gagneur A, Pinquier D, Quach C. Immunization of preterm infants. *Hum Vaccin Immunother* [Internet]. 2015 Aug 20;11(11). [acesso em 2020 Oct 3]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4685684>
8. Tooke L, Louw B. A successful preterm vaccination program in a neonatal unit in a developing country. *Heliyon*. 2019 Nov; 5(11): e02857 [Internet]. [acesso em 2020 Oct 3]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6895665>
9. Pinquier D, Adde-Michela C, Ploin D, Levêque C, Marret S. Vaccination rate of premature infants at 6 and 24 months of age: a pilot study. [Article in French] *Elsevier Masson* [Internet]. *Arch Pediatr*. 2009 Dec;16(12):1533-9. Epub 2009 Oct 24. [acesso em 2020 Oct 3]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19854629>
10. Holt PG, Jones CA. The development of the immune system during pregnancy and early life. *Allergy* [Internet]. 2001 Dec 24 [acesso em 2020 Oct 3]. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1034/j.1398-9995.2000.00118.x>
11. Kilich E, Anthony M. Rotavirus vaccination in preterm infants: a neonatal guidance chart to aid timely immunisation. *ADC Fetal and Neonatal Edition* [Internet]. 2015 Apr 10. [acesso em 2020 Oct 3]. Disponível em: <https://fn.bmj.com/content/100/5/F465.1>
12. Jmaa WB, Hernández AI, Sutherland MR, et al. Cardio-respiratory Events and Inflammatory Response After Primary Immunization in Preterm Infants < 32 Weeks Gestational Age: A Randomized Controlled Study. *Pediatr Infect Dis J*. 2017 Oct;36(10):988-94. [acesso em 2020 Oct 3]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28654562>
13. Sahara M, Faridi MMA, Batra P, Kaur I, Dewan DK. Immunogenicity and safety of early vs delayed BCG vaccination in moderately preterm (31-33 weeks) infants. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(12):2864-71. [Internet]. [acesso em 2020 Oct 3]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26431252/>
14. Badurdeen S, Marshall A, Daish H, Hatherill M, Berkley JA. Safety and Immunogenicity of Early Bacillus Calmette-Guérin Vaccination in Infants Who Are Preterm and/or Have Low Birth Weights A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2019 Jan 1;173(1):75-85. [Internet]. [acesso em 2020 Oct 3] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30476973/>

15. Hidalgo-Lopezosa P, Jiménez-Ruz A, Carmona-Torres JM, Hidalgo-Maestre M, Rodríguez-Borrego MA, López-Soto PJ. Sociodemographic factors associated with preterm birth and low birth weight: A cross-sectional study. *Women Birth*. 2019;32(6):e538-e543. doi:10.1016/j.wombi.2019.03.014
16. Luke B, Brown MB, Wantman E, Seifer DB, Sparks AT, Linet PC, et al. Risk of prematurity and infant morbidity and mortality by maternal fertility status and plurality. *J Assist Reprod Genet*. 2019;36(1):121-38. doi:10.1007/s10815-018-1333-z
17. Abubakar I, Pimpin L, Ariti C, Beynon R, Mangtani P, Sterne JAC, et al. Systematic review and meta-analysis of the current evidence on the duration of protection by bacillus Calmette-Guérin vaccination against tuberculosis. *Health Technol Assess*. 2013;17(37):1-372, v-vi. doi: 10.3310/hta17370.
18. Moreira TNF. Evento adverso à BCG: suas características e a evolução clínica com o tratamento proposto pelo Ministério da Saúde do Brasil [Dissertação de mestrado]. Universidade Federal de São Paulo (Unifesp); 2013.
19. Fonseca Lima EJ. Rotinas em imunização. 3 ed. Recife, PE: Vaccine; 2020.
20. Bricks Lucia F. Vacina BCG: via percutânea ou intradérmica? *J Pediatr (Rio J)*. 2004 Apr;80(2):93-8. [acesso em 2020 Oct 03]. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0021-75572004000200004>
21. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós- Vacinação [Internet]. 3 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 250p. [acesso em 2020 Sep 16]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_epidemiologica_eventos_adversos_pos_vacinacao.pdf
22. Sociedade Brasileira de Imunização. Vacina BCG [Internet]. SBIm Família. Vacinas; 2020 Aug 17. Vacina BCG; [acesso em 2020 Sep 16]. Disponível em: <https://familia.sbim.org.br/vacinas/vacinas-disponiveis/vacina-bcg>
23. Sociedade Brasileira de Imunização. Vacina Pentavalente [Internet]. SBIm Família. Vacinas; 2020 Aug 31. Vacina Pentavalente; [acesso em 2020 Sep 16]. Disponível em: <https://familia.sbim.org.br/vacinas/vacinas-disponiveis/vacina-pentavalente>
24. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais. 5 ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2013.
25. Vacinação em prétermos [Internet]. Sociedade Brasileira de Pediatria: Guia Prático de Atualização; 2018 Jul 08 [acesso em 2020 Sep 23]. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/20947d-GPA_-_Vacinao_em_pretermos-ok.pdf
26. Sociedade Brasileira de Imunização. Vacina tríplice bacteriana de células inteiras – DTPw [Internet]. SBIm Família. Vacinas; 2020 Aug 31. Vacina tríplice bacteriana de células inteiras; [acesso em 2020 Sep 16]. Disponível em: <https://familia.sbim.org.br/vacinas/vacinas-disponiveis/vacina-triplice-bacteriana-de-celulas-inteiras-dtpw>
27. Sociedade Brasileira de Imunização. Vacinas pneumocócicas conjugadas [Internet]. SBIm Família. Vacinas; 2020 Set 04. Vacinas pneumocócicas conjugadas; [acesso em 2020 Sep 16]. Disponível em: <https://familia.sbim.org.br/vacinas/vacinas-disponiveis/vacinas-pneumococicas-conjugadas#:~:text=VPC13%20%E2%80%93%20Em%20mais%20de%2010,acima%20de%2039%C2%B0C>
28. López-Sanguos C, Rivero Calle I, Rodríguez Tenreiro C, Raguindin PF, Martínón-Torres F. Safety and immunogenicity of pneumococcal conjugate vaccines in preterm infants. *Expert Opin Drug Saf*. 2019;18(4):253-9. doi:10.1080/14740338.2019.1597849. [acesso em 2020 Sep 16]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30907170/>
29. Linhares A, Justino MCA, Solé D, Fernandes FR, Sarinho E, Cocco R, et al. Nota Vacina Rotavírus (SBP-SBIm-ASBAI). 2017 Fev 08. [acesso em 2020 Sep 28]. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/files/nota-sbim-asbai-sbp-rotavirus08022017-v2.pdf>
30. Kfour RA., Cunha J, Sarinho EC, Solé D, Lima EJE, Cocco RR, et al. Vacina rotavírus: segurança e alergia alimentar: Posicionamento das Sociedades Brasileiras de Alergia e Imunologia (ASBAI), Imunizações (SBIm) e Pediatria (SBP). Asma, alergia e imunologia [Internet]. 2017 [acesso em 2020 Sep 23]. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/2017/05/aaai_vol_1_n_1_a6-003.pdf
31. Phua KB, Quak SH, Lee BW, Emmanuel SC, Goh P, Han HH, et al. Evaluation of RIX4414, a live, attenuated rotavirus vaccine, in a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial involving 2464 Singaporean infants. *J Infect Dis*. 2005;192(suppl 1):S6-S16.
32. Esposito S, Corbellini B, Bosis S, Pagni L, Tremolati E, Tagliabue C, et al. Immunogenicity, safety and tolerability of meningococcal C CRM197 conjugate vaccine administered 3, 5 and 11 months post-natally to pre- and full- term infants. *Vaccine*. 2007 Jun 21;25(26):4889-94. doi:10.1016/j.vaccine.2007.04.018.
33. Omeñaca F, Vázquez L, Garcia-Corbeira P, Mesaros N, Hanssens L, Dolhain J, Knuf M. Immunization of preterm infants with GSK's hexavalent combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus- Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine: A review of safety and immunogenicity. *Vaccine*. 2018 Feb 8;36(7):986-96. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.01.005.
34. Sociedade Brasileira de Imunização. Vacinas Meningocócica C conjugada [Internet]. SBIm Família. Vacinas; 2020 Set 21. [acesso em 2020 Sep 30]. Disponível em: <https://familia.sbim.org.br/vacinas/vacinas-disponiveis/vacina-meningococica-c-conjugada>

Safety and Immunogenicity of a 20-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Healthy Infants in the United States

Referência: Senders S, Klein NP, Lamberth E, Thompson A, Drozd J, Trammel J, et al. *Pediatr Infect Dis J.* 2021 Oct 1;40(10):944-951. doi: 10.1097/INF.0000000000003277.PMID: 34525007



Renato Kfoury
Presidente do Departamento de
Imunizações da SBP. Diretor da SBIm.
Pediatra infectologista.

S*treptococcus pneumoniae* (pneumococo) é uma bactéria gram-positiva, capsulada e extracelular, que coloniza as mucosas do trato respiratório superior humano. De acordo com a composição do polissacarídeo capsular é possível classificar o pneumococo em mais de 95 diferentes sorotipos. Sua cápsula é o principal fator antigênico da bactéria, sendo contra ela dirigidos os anticorpos produzidos pela infecção natural ou através da vacinação. A imunidade induzida é predominantemente sorotipo-específica. Os diferentes sorotipos capsulares possuem importância epidemiológica na distribuição da ocorrência das doenças pneumocócicas e são a base primária da patogenicidade e da definição da composição das vacinas conjugadas multivalentes.¹

O pneumococo é causa frequente de infecções em todas as faixas etárias, porém a maior incidência de doença pneumocócica ocorre nos extremos das idades: crianças nos primeiros anos de vida e idosos. A propagação local pode determinar doenças de mucosa ou não invasivas, como a otite média, as sinusites e a maioria das pneumonias adquiridas na comunidade. Quando o pneumococo invade a corrente sanguínea e atinge sítios previamente estéreis, a doença passa a ser classificada como invasiva (DPI), tais como a bacteremia, sepse, meningite e pneumonias.

Estimativas associam o agente a até 1,5 milhão de mortes anuais na população pediátrica, sobretudo em países em desenvolvimento e, nessa faixa etária, na maior parte dos casos, a pneumonia é a manifestação clínica mais importante, sendo a principal causa de morte prevenível por meio de vacinas.²

O impacto das infecções por *Streptococcus pneumoniae* na comunidade é influenciado pela dinâmica desta bactéria na população infantil. Como são as crianças as principais portadoras da bactéria em nasofaringe, o efeito da vacinação pediátrica com vacinas conjugadas, capazes de reduzir o estado de portador, se estende a outras faixas etárias, prevenindo, indiretamente, casos da doença em outras populações, fenômeno conhecido como "proteção indireta" ou "imunidade de rebanho".^{3,4}

As vacinas conjugadas, por meio da ligação dos polissacarídeos capsulares do pneumococo com proteínas carreadoras, são capazes de induzir resposta imunológica T-dependente, memória imunológica e proteção de longa duração. As vacinas conjugadas são de alta imunogenicidade e apresentam resposta anamnésica, podendo ser utilizadas em crianças a partir dos 2 meses de idade, faixa etária na qual a morbimortalidade da doença pneumocócica é bastante elevada. São capazes, ainda, de reduzir o estado de portador de pneumococo em nasofaringe, diferentemente do que é observado com as vacinas polissacarídicas.⁵

No ano de 2000 foi licenciada, nos EUA, a primeira vacina pneumocócica conjugada heptavalente (VPC7), contendo os sorotipos: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F. Em 2009, naquele país, a VPC7 foi substituída pela vacina pneumocócica conjugada 13-valente (VPC13) que acrescentou os sorotipos 1, 3, 5, 6A, 7F e 19A.

No mesmo ano, em 2009, foi aprovada a vacina pneumocócica conjugada 10-valente (VPC10) produzida pelo laboratório GlaxoSmithKline (GSK), que foi licenciada em vários países, e introduzida no Programa Nacional de Imunizações (PNI) do Brasil em 2010. A VPC10 é uma vacina composta de conjugados capsulares de pneumococo que utilizam a proteína D do *Haemophilus influenzae* não tipável como principal proteína transportadora. Os sorotipos presentes na VPC10 são: 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F e 23F.

No Brasil, e globalmente, os estudos de efetividade das VPC na imunização rotineira infantil mostraram uma redução drástica da DPI e da colonização da nasofaringe pelos sorotipos vacinais. Em paralelo, ocorre um aumento de DPI e de colonização pelos sorotipos não incluídos na vacina (sorotipos não vacinais), fenômeno este conhecido como substituição de sorotipos (*serotype replacement*). Essa alteração decorre da ocupação do nicho da nasofaringe por sorotipos não incluídos nas vacinas.⁶

Comparativo entre as vacinas pneumocócicas VPC10, 13 e 20.

Vacina	Empresa	Sorotipos
Vacina Pneumocócica Conjugada 10-valente (VPC10)	GSK	1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F e 23F
Vacina Pneumocócica Conjugada 13-valente (VPC13)	Pfizer	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F
Vacina Pneumocócica Conjugada 20-valente (VPV20)	Pfizer	8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F e 33F, além dos sorotipos contidos na VPC13

O FUTURO DAS VACINAS PNEUMOCÓCICAS

Há um desafio constante quando se busca uma melhor prevenção para as doenças pneumocócicas. O desenvolvimento de novas vacinas está focado, principalmente, na ampliação de cobertura para novos sorotipos, haja vista o fenômeno da substituição de sorotipos que determina um cenário epidemiológico dinâmico desse agente, o que pode gerar um benefício extra de impacto individual e social quando se fala de obtenção de imunidade coletiva. Assim, vacinas contemplando mais sorotipos (ou os emergentes) podem desempenhar importante papel no controle da doença. Neste cenário, o estudo com a nova vacina para a população pediátrica contemplando 20 sorotipos (VCP20) é extremamente desejável.


Os estudos de licenciamento de novas vacinas pneumocócicas conjugadas baseiam-se em dados de imunogenicidade e segurança, em que a vacina candidata deve demonstrar não inferioridade na resposta imune em comparação com a vacina já em uso, e um adequado perfil de segurança. Outro aspecto importante são os estudos de coadministração com as demais vacinas do calendário infantil, demonstrando não interferência na resposta imune quando aplicadas simultaneamente com as demais vacinas para a mesma idade. Na presente publicação, este estudo de fase 2, cego, randomizado, que envolveu 460 crianças, comparou a resposta imune da VPC20 para os sorotipos comuns à VPC13, demonstrando não inferioridade nos títulos médios geométricos bem como uma robusta resposta opsonofagocítica. A segurança e tolerabilidade da VPC20 foi consistente com a VPC13.

Em conclusão, a segurança e a tolerabilidade de uma série de quatro doses de VPC20 foram semelhantes à vacina amplamente utilizada (VPC13). A VPC20 provocou respostas robustas de IgG e funcionais contra todos os 20 sorotipos contidos na

vacina. Esses achados sugerem que a VPC20 pode expandir a proteção contra as doenças pneumocócicas e apoiar o desenvolvimento clínico da vacina para a população pediátrica.

A VPC20 recebeu, recentemente, autorização de uso nos Estados Unidos para adultos, e acreditamos que, em breve, deverá também ser recomendada para lactentes jovens a partir de 2 meses de idade naquele país – e possivelmente em vários outros.⁷

Vale ressaltar que, ainda que a eficácia das vacinas seja sempre avaliada em ensaios clínicos antes de sua aprovação regulatória, o seu impacto real pode ser maior ou menor que sua eficácia esperada devido a fatores indiretos, como as taxas de cobertura vacinal, proteção de rebanho e o fenômeno da substituição de sorotipos, além da variação natural da prevalência de sorotipos.^{8,9}

No Brasil, as Sociedades Brasileiras de Pediatria (SBP) e de Imunizações (SBIIm) recomendam, sempre que possível, o uso preferencial de vacinas de maior valência na imunização de crianças a partir de 2 meses de idade, devido ao seu maior espectro de proteção. Do ponto de vista da proteção individual, o esquema preconizado pelas sociedades médicas contempla três doses no primeiro ano (2-4-6 meses) e uma dose de reforço entre 12 e 15 meses de vida.^{10,11} 

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Pneumococcal disease. International travel and health. 2019 [acesso em 2022 jun 28]. Disponível em: <https://www.who.int/ith/diseases/pneumococcal/en/>
2. Weiser JN, Ferreira DM, Paton JC. Streptococcus pneumoniae: transmission, colonization and invasion. *Nat Rev Microbiol*. 2018;16(6):355-67.
3. Metcalf CJE, Ferrari M, Graham AL, Grenfell BT. Understanding Herd Immunity. *Trends Immunol*. 2015;36(12):753-5.
4. Henriques-Normark B, Tuomanen EI. The pneumococcus: epidemiology, microbiology, and pathogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013;3(7).
5. Agudelo CI, DeAntonio R, Castaneda E. Streptococcus pneumoniae serotype 19A in Latin America and the Caribbean

- 2010-2015: A systematic review and a time series analysis. *Vaccine*. 2018;36(32 Pt B):4861-74.
- Lewnard JA, Hanage WP. Making sense of differences in pneumococcal serotype replacement. *The Lancet Infect Dis*. 2019;19(6):e213-e20.
 - Kobayashi M, Farrar JL, Gierke R, Britton A, Childs L, Leidner AJ, et al. Use of 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Among U.S. Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71:109-17.
 - Schuck-Paim C, Taylor RJ, Simonsen L, Lustig R, Kürüm E, Bruhn CA, et al. Challenges to estimating vaccine impact using hospitalization data. *Vaccine*. 2017;35(1):118-24.
 - Shim E, Galvani AP. Distinguishing vaccine efficacy and effectiveness. *Vaccine*. 2012;30(47):6700-5.
 - Sociedade Brasileira de Pediatria. Calendário de Vacinação da SBP. Sociedade Brasileira de Pediatria. 2021:1-5.
 - Sociedade Brasileira de Imunizações. Recomendações da Sociedade Brasileira de Imunizações: calendário de vacinação. 2021-2022. 2020 [acesso em 2022 Jun 28]. Disponível em: <https://sbim.org.br/imagens/calendarios/calend-sbim-crianca.pdf>

**# VACINAR
PARA NÃO
VOLTAR**

**PELA RECONQUISTA DAS ALTAS
COBERTURAS VACINAIS**

Saiba como fazer parte desta rede!
Acesse: sbim.org.br/prcv

Realização: **SBIM** SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES

Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos **Bio-Manguinhos**

Ministério da Saúde **FIOCRUZ** Fundação Oswaldo Cruz

SUS

Apoio: **OPAS** Organização Pan-Americana da Saúde

Organização Mundial da Saúde

Ministério da Saúde

Ruth Nussenzweig, uma pioneira na vacina da malária

A malária é uma doença parasitária descrita desde a antiguidade e conhecida do homem em quase todas as regiões do mundo. Apesar da prevenção medicamentosa disponível, ainda é, na atualidade, um gigantesco problema mundial de saúde pública, com sua transmissão ocorrendo em mais de cem países, em muitos dos quais representa sério obstáculo para o crescimento econômico e demográfico dos mesmos. Calcula-se que ocorram anualmente no mundo mais de 500 milhões de casos clínicos da doença, com um a três milhões de mortes, sobretudo em crianças e gestantes. A grande maioria dos óbitos, cerca de 95%, ocorre na África, onde predomina o *Plasmodium falciparum*, de longe o maior causador das formas graves da doença.

Sendo a profilaxia medicamentosa de difícil aplicação justamente nas áreas mais acometidas pela doença – em particular a África subsaariana –, a disponibilidade de uma vacina preventiva seria a melhor arma para o combate efetivo à malária. E há várias décadas cientistas têm procurado sua obtenção, porém com resultados muito pouco expressivos.

Recentemente, no entanto, surgiu uma luz no fim do túnel. Em 6 de outubro de 2021, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomendou a vacina (só para prevenção de infecções pelo *Plasmodium falciparum*) RTS,S (*Mosquirix*) para o uso amplo em crianças da África subsaariana, onde esse parasita causa a quase totalidade dos casos.

Embora se trate ainda de imunizante de efetividade reduzida, com apenas 30% de proteção contra a malária grave após esquema complexo de administração de quatro doses, seu uso em crianças de 6 a 17 meses de idade poderia evitar a morte de mais de 20 mil desse grupo etário por ano. E seu uso em associação com cuidados gerais (rede de proteção, repelentes) e quimioprofilaxia mensal poderia levar a resultados ainda mais animadores.



Guido Carlos Levi

Infectologista. Membro da Comissão Permanente de Assessoramento em Imunizações (CPAI-SP). Ex-diretor da SBlm.

Esta vacina começou a ser estudada em 1980, e contém uma proteína do *Plasmodium falciparum* associada a uma proteína do vírus da hepatite B para aumentar a resposta imune. Mas as pesquisas que levaram à obtenção desta vacina começaram, em realidade, bem antes. E quem dá início a essas investigações é uma pesquisadora com a vida intimamente ligada ao Brasil desde os 11 anos de idade: Ruth Sonntag Nussenzweig.

Ruth nasceu em Viena, em 20 de junho de 1928, numa família judaica, sendo ambos os pais médicos. Com a perseguição aos judeus, particularmente após a anexação da Áustria pela Alemanha, Ruth e sua família emigraram para cá em 1939.

A vocação para a pesquisa a levou à Faculdade de Medicina da USP, onde ingressou em 1948. Lá conheceu Victor Nussenzweig, também estudante de medicina, com quem começou a namorar no terceiro ano da faculdade. Victor era filiado ao Partido Comunista, e profundamente mergulhado em atividades políticas. Foi Ruth que o convenceu a dedicar-se mais à ciência, argumentando que através desta poderia trazer mais benefícios à população que pelo ativismo político.

O namoro inicial evoluiu para um casamento que durou a vida toda. Como viviam falando de ciência, acharam que o lugar mais adequado para seu casamento civil, em 1952, era a biblioteca da Faculdade de Medicina.

Tiveram três filhos, e sua parceria afetiva evoluiu também para uma parceria científica extremamente produtiva.

Ainda estudantes, Ruth e Victor começaram a pesquisar a transmissão da doença de Chagas por transfusão sanguínea, no Departamento de Parasitologia da USP, chefiado pelo lendário professor Samuel Pessoa, verdadeiro ícone em nosso país – e sua descoberta do poder da violeta de genciana em matar o parasita no sangue sem torná-lo tóxico representou um verdadeiro marco na segurança das transfusões de sangue.

Ruth e Victor se tornaram Professores Associados na USP, e ali desenvolviam suas pesquisas de doutorado. Em 1958, o casal viveu por dois anos na França, onde Ruth fez seu pós-doutorado no College de France. Voltando ao Brasil em 1960, ela foi trabalhar no Departamento de Microbiologia da Escola Paulista de Medicina, chefiado pelo Professor Otto Bier. Mas o casal percebeu que as condições para realização de suas pesquisas eram precárias no Brasil. Conseguiram, então, uma bolsa para a New York University, e foram para lá trabalhar por dois anos.

Em 1964, o casal fez nova tentativa de voltar ao Brasil. Mas a ditadura militar além de não oferecer incentivos a pesquisas mais avançadas, iniciou perseguições contra os considerados inimigos políticos. Além disso, alguns professores da Medicina da USP se aproveitaram do clima criado para colaborar na perseguição a colegas visando impedir a concorrência na ascensão na carreira universitária. Victor, com seu passado de esquerda, chegou a ser chamado pelos órgãos de repressão para prestar depoimento, felizmente sem maiores consequências. Porém, ficou evidente para Ruth e Victor que o Brasil daquela época não era local adequado para o desenvolvimento de suas pesquisas científicas.

Assim, no final do ano de 1964, retornaram aos Estados Unidos e se fixaram no New York Medical Center. Ruth lá desenvolveu uma carreira brilhante, tendo progredido de Professora Assistente para Professora Associada e, a seguir, Professora Plena em 1972. Em 1976 tornou-se Professora Titular e Chefe da Divisão de Parasitologia do Departamento de Microbiologia. Em 1984 era Professora Titular do Departamento de Parasitologia Médica e Molecular. Foi a primeira mulher brasileira a tornar-se membro da Academia de Ciências!


Ao voltar para Nova York, a cientista passou a dedicar-se a pesquisas no campo da malária. Em 1967, Ruth publica na prestigiosa revista *Nature* seu achado que demonstrava a possibilidade de imunizar roedores contra a malária por meio da irradiação dos esporozoítos do *Plasmodium*. Mais tarde, ela e Victor descobriram que a neutralização da infectividade dos esporozoítos expostos aos raios-X se devia a uma alteração em uma proteína de sua superfície, denominada CSP, e que esta poderia ser injetada por via intramuscular. A seguir, a vacina assim obtida foi investigada em macacos, depois em humanos adultos e mais tarde em crianças pequenas.

Os resultados dessas pesquisas iniciais demonstraram que a imunidade era tipo-específica, e então as investigações focaram nas tentativas de proteção contra o *Plasmodium falciparum*, causador das formas mais graves da malária, amplamente predominante na África e causador de elevada mortalidade, em especial em crianças nos primeiros anos de vida. Embora a eficácia fosse baixa, a proteção transitória e a necessidade de injeções repetidas causassem óbvio problema logístico, os resultados foram animadores para o prosseguimento das pesquisas. Estas se dirigiram à busca de vacinas subunitárias, com proteínas recombinantes ou peptídeos sintéticos.

A proteína descoberta por Ruth e Victor tornou-se a base da maioria das pesquisas com novas vacinas candidatas, desenvolvidas ou em desenvolvimento – inclusive da RTS,S agora licenciada.

Ruth recebeu inúmeras honrarias nos EUA, Inglaterra, Alemanha, Bélgica e aqui no Brasil. Recebeu prêmios da Organização Pan-Americana de Saúde e da Unesco. Foi agraciada com a Grã-cruz da Ordem Nacional do Mérito Científico no Brasil e tornou-se membro da Academia Brasileira de Ciências, juntamente com Victor.

Com a saúde debilitada após uma queda com fratura, Ruth faleceu em Nova York em 1º de abril de 2018, aos 89 anos, em decorrência de uma embolia pulmonar.

Victor também recebeu numerosos prêmios e honrarias, e aos 93 anos de idade continua vivendo nos Estados Unidos, onde é professor emérito da NYU. 

LEITURAS RECOMENDADAS

- Braithwaite S, Mendonça D, John T. Malaria vaccine breakthrough as promising trial rises hope of controlling disease. CNN World. [acesso em 2021 abr 23]. Disponível em: <https://edition.cnn.com/2021/04/23/uk/malaria-vaccine-oxford-intl-gbr/index.html>
- Chandramohan D, Zongo I, Sagara I, Cairns M, Yerbanga R-S, Diarra M e at. Seasonal Malaria Vaccination with or without Seasonal Malaria Chemoprevention. *N Engl J Med.* 2021; 385:1005-17.
- Correia T. Ruth e Victor Nussenzweig, uma história contra a malária. *Jornal GGN.* 2021 out 7.
- Ferreira M. Malária: Conceitos, etiologia e ciclo evolutivo. In: Veronesi R, Foccacia R. *Tratado de infectologia.* Atheneu, 3 ed. São Paulo, 2005.
- Hogan AB, Winskill P, Ghani AC. Estimated impact of RTS,S/AS01 malaria vaccine allocation strategies in sub-Saharan Africa: A modelling study. *PLOS Medicine.* 2020 Nov 30. [acesso em 2022 mai 25]. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003377>
- Instituto de Física de São Carlos. Morre Ruth Nussenzweig – referência mundial no combate à malária. *Portal IFSC. Notícias.* 2018 abr 4.
- Jokura T. Vacina contra a malária recomendada pela OMS para crianças da África é a primeira que protege humanos de um parasita. *Pesquisa Fapesp.* 2021; 309:63-5.
- Maxmen A. Cautions welcome for malaria vaccine: Scientists hail historic malaria vaccine approval – but point to challenges ahead. *Nature (News).* 2021 out 8. [acesso em 2022 mai 25]. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/d41586-021-02755-5>
- Piveta M. Ruth e Victor Nussenzweig: Uma química que deu certo. *Pesquisa Fapesp* 106, ed; 2004 dez. [acesso em 2022 mai 25]. Disponível em: <https://revistapesquisa.fapesp.br/uma-quimica-que-deu-certo>
- Tawil PL. *Epidemiologia.* In: Veronesi R, Foccacia R. *Tratado de infectologia.* Atheneu, 3 ed. São Paulo, 2005; 1589-98.
- Veronezi GMB. Celebrando Ruth Nussenzweig – a mulher que abriu caminhos para a vacina contra a malária. *Ciência pelos olhos delas.* 2019 ago 5.
- Wikipedia. Ruth Sonntag Nussenzweig. [acesso em 2022 mai 25]. Disponível em: https://pt.wikipedia.org/wiki/Ruth_Sonntag_Nussenzweig

Nova vacina herpes zóster nos calendários SBIm

O herpes zóster (HZ) é causado pela reativação do vírus varicela-zóster, que pode ficar latente por anos no organismo. O vírus pode ser reativado quando há comprometimento da imunidade.

A imunossenescência, processo fisiológico gradual do envelhecimento de nosso sistema imunológico, implica maior suscetibilidade para doenças infecciosas e pode alterar a resposta às vacinas.

Apesar de poder atingir indivíduos de qualquer idade, a probabilidade de desenvolver HZ aumenta com o envelhecer, em especial a partir dos 50 anos. Quanto mais avançada a idade, maior é o risco da doença e de suas complicações, principalmente a neuralgia pós-herpética, caracterizada por dor de difícil controle e com duração de pelo menos 90 dias. De acordo com dados do Centro de Controle das Doenças (CDC), nos EUA, o risco estimado é de 50% em maiores de 85 anos.

Pessoas imunodeprimidas por doença ou tratamento também são mais vulneráveis ao aparecimento do HZ e costumam responder de modo menos robusto às vacinas. Nesse grupo estão, entre outros, indivíduos com câncer, com determinadas doenças (como imunodeficiências primárias), que vivem com HIV, que foram submetidos a transplantes de órgãos sólidos ou de células-tronco hematopoiéticas, ou fazem uso de medicamentos imunodepressores.

O QUE TRAZ A NOVA VACINA HZ?

Em outubro de 2017, a Shigrix® (GSK), uma nova vacina para HZ, foi aprovada nos Estados Unidos. Trata-se de uma vacina inativada, constituída da glicoproteína E recombinante – um antígeno importante do vírus varicela-zóster –, em combinação com o adjuvante AS01. Indicada para pessoas com imunocomprometimento a partir de 18 anos de idade e adultos com 50 anos ou mais, ela chegou ao Brasil em junho de 2022. Por enquanto, apenas nos serviços privados de imunização.

Nos estudos pivotais, a vacina herpes zóster recombinante (VZR) demonstrou mais de 90% de eficácia na prevenção do episódio agudo,



Isabella Ballalai

Pediatra. Vice-presidente da SBIm.
Presidente dos Grupos de Trabalho Imunizações da SOPERJ e CREMERJ.
Membro do Comitê Técnico Assessor em Imunizações do Programa Nacional de Imunizações (PNI).

mesmo entre idosos acima de 70 anos de idade, podendo chegar a 97%, dependendo do grupo, além de eficácia ainda maior para as complicações, como a citada neuralgia pós-herpética.

O fato de ser uma vacina inativada permitiu a inclusão de pessoas maiores de 18 anos imunodeprimidas nos ensaios clínicos. Já foram publicados estudos que demonstraram eficácia de 68,2% em pacientes transplantados de medula óssea e de 87,2% em pacientes com tumores hematológicos malignos. Esses resultados possibilitaram a nova recomendação, que representa um excepcional instrumento de prevenção contra o HZ para pessoas a partir de 18 anos com imunocomprometimento ou em outras situações de risco para HZ, como a diabete.

Quais as recomendações da SBIm?

Na atualização recente dos calendários da SBIm, a VZR se torna a vacina preferencialmente recomendada para a prevenção do HZ, como rotina para adultos a partir de 50 anos, idosos e pessoas imunodeprimidas a partir de 18 anos, nos seguintes esquemas de doses:

- Duas doses (0,5 mL, por via intramuscular), com intervalo de dois meses (0 e 2). Caso seja necessário alterar o esquema padrão, pode ser adotado um intervalo de até seis meses. O intervalo mínimo permitido é de quatro semanas entre as doses. Doses aplicadas com intervalos inferiores devem ser desconsideradas.

O uso simultâneo da vacina HZ inativada com as vacinas influenza, pneumocócicas e tríplice bacteriana acelular do tipo adulto (dTpa) foi estudado e mostrou-se seguro, sem qualquer interferência na resposta imune às vacinas.

Não há experiência de uso em gestantes até o momento, portanto, a vacinação não está recomendada como rotina. Entretanto, vacinas inativadas, recombinantes e de subunidade não representam quaisquer riscos para nutrizes ou seus bebês, de modo que, quando indicadas, podem ser usadas nessas situações.

Não há restrição à aplicação concomitante ao uso de antivirais, como aciclovir, famciclovir ou valaciclovir.

Algum cuidado especial para pacientes imunodeprimidos?

O esquema de vacinação é o mesmo recomendado para pessoas sem imunossupressão, mas algumas precauções devem ser observadas:

- pacientes transplantados de medula óssea: administrar a VZR de seis a 12 meses após o transplante. De preferência, dois meses antes da descontinuação da medicação antiviral;
- receptores de transplantes de órgãos sólidos: quando possível, admi-

nistrar a vacina antes do transplante – o intervalo mínimo entre as doses é de quatro semanas. Caso a vacinação prévia não seja viável, recomenda-se aguardar de seis a 12 meses após o procedimento, preferencialmente quando a dosagem de drogas imunossupressoras for baixa (somente de manutenção) e na ausência de doença do enxerto contra hospedeiro (rejeição);

- pacientes com câncer: quando possível, administrar a vacina antes do início da quimioterapia, tratamento com imunossupressores, radioterapia ou esplenectomia. Se não houver disponibilidade de tempo, vacinar no melhor momento para o paciente, quando a imunossupressão mais intensa tiver cessado;
- pacientes em uso de anticorpos monoclonais (anticélulas B, como rituximabe, por exemplo): a vacina deve ser administrada pelo menos quatro semanas antes da próxima dose;
- pacientes vivendo com HIV/Aids: pacientes que estiverem com níveis mais elevados de linfócitos CD4 e carga viral do HIV sob controle terão uma resposta imune melhor às vacinas em geral. O uso de antirretrovirais também melhora a resposta imune às vacinas. Por outro lado, pacientes com estado imune pior e infecção pelo HIV mais avançada têm maior risco de zóster. Nesses casos, cabe ao médico avaliar o melhor momento para a vacinação;
- pacientes com doenças autoimunes: quando possível, administrar a vacina antes de iniciar imunossupressão mais agressiva.


Quais as contraindicações?

Alergia: a vacina VZR não deve ser administrada a pessoas com histórico de reação alérgica grave, como anafilaxia, a qualquer um dos seus componentes.

Mesmo quem já teve a doença precisa se vacinar?

Sim. A vacina é recomendada mesmo para quem já teve a doença, desde que dentro dos grupos indicados, pois o risco de desenvolvimento de novo episódio de HZ não desaparece, ou seja, é possível ter novo episódio.

Quem tomou a vacina atenuada pode tomar a vacina inativada?

A SBIIm recomenda que sim. Desta forma, podem aumentar sua proteção, já que a vacina atenuada tem uma eficácia menor e uma duração de proteção relativamente curta (cerca de quatro anos). As pessoas previamente vacinadas com a vacina atenuada podem receber a nova vacina respeitando um intervalo mínimo de dois meses. 

CALENDÁRIO DE VACINAÇÃO SBIm ADULTO

Recomendações da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm) – 2022/2023



Os comentários devem ser consultados.

Para recomendações de vacinação para gestantes, consulte o Calendário de vacinação SBIm gestante.

Vacinas	Esquemas e recomendações	Comentários	DISPONIBILIZAÇÃO DAS VACINAS	
			Gratuitas nas UBS*	Clínicas privadas de vacinação
<p>Triplíce bacteriana acelular do tipo adulto (difteria, tétano e coqueluche) – dTpa ou dTpa-VIP</p> <p>Dupla adulto (difteria e tétano) – dT</p>	<p>Atualizar dTpa independente de intervalo prévio com dT ou TT.</p> <p>Com esquema de vacinação básico completo: reforço com dTpa a cada dez anos.</p> <p>Com esquema de vacinação básico incompleto: uma dose de dTpa a qualquer momento e completar a vacinação básica com dT (dupla bacteriana do tipo adulto) de forma a totalizar três doses de vacina contendo o componente tetânico.</p> <p>Não vacinados e/ou histórico vacinal desconhecido: uma dose de dTpa e duas doses de dT no esquema 0 - 2 - 4 a 8 meses.</p> <p>Para indivíduos que pretendem viajar para países nos quais a poliomielite é endêmica: recomenda-se a vacina dTpa combinada à pólio inativada (dTpa-VIP). A dTpa-VIP pode substituir a dTpa.</p>	<ul style="list-style-type: none"> A dTpa está recomendada mesmo para aqueles que tiveram a coqueluche, já que a proteção conferida pela infecção não é permanente. O uso da vacina dTpa, em substituição à dT, objetiva, além da proteção individual, a redução da transmissão da <i>Bordetella pertussis</i>, principalmente para suscetíveis com alto risco de complicações, como os lactentes. Considerar antecipar reforço com dTpa para cinco anos após a última dose de vacina contendo o componente <i>pertussis</i> em adultos contactantes de lactentes. 	SIM, dT e dTpa para gestantes, puérperas e profissionais da saúde	SIM, dTpa e dTpa-VIP
Influenza (gripe)	<ul style="list-style-type: none"> Dose única anual. Em imunodeprimidos e em situação epidemiológica de risco, pode ser considerada uma segunda dose, a partir de 3 meses após a dose anual. 	<ul style="list-style-type: none"> Desde que disponível, a vacina influenza 4V é preferível à vacina influenza 3V, por conferir maior cobertura das cepas circulantes. Na impossibilidade de uso da vacina 4V, utilizar a vacina 3V. Se disponível, a vacina utilizada na última temporada no hemisfério Norte, poderá ser recomendada aos viajantes internacionais e brasileiros residentes nos estados do Norte do país, no período pré-estacional de influenza. 	SIM, 3V para adultos pertencentes a grupos de risco	SIM, 3V e 4V
Pneumocócicas	A vacinação entre 50-59 anos com VPC13 fica a critério médico.	<ul style="list-style-type: none"> Esquema sequencial de VPC13 e VPP23 é recomendado para adultos com algumas comorbidades (consulte os <i>Calendários de vacinação SBIm pacientes especiais</i>). 	NÃO	SIM
Herpes zóster	<p>Rotina a partir de 50 anos.</p> <p>Esquemas: Vacina atenuada (VZA) – dose única Vacina inativada (VZR) – duas doses com intervalo de 2 meses (0 - 2)</p>	<ul style="list-style-type: none"> A VZR é preferível pela maior eficácia e duração da proteção. A vacinação está recomendada mesmo para aqueles que já desenvolveram a doença. Intervalo entre quadro de HZ e vacinação: VZA - 1 ano; VZR - 6 meses ou após resolução do quadro, considerando a perda de oportunidade vacinal. VZR recomendada para vacinados previamente com VZA, respeitando intervalo mínimo de dois meses entre elas. Uso em imunodeprimidos: VZA é contraindicada; VZR é recomendada (consulte os <i>Calendários de vacinação SBIm pacientes especiais</i>). 	NÃO	SIM, VZA E VZR
Triplíce viral (sarampo, caxumba e rubéola)	<ul style="list-style-type: none"> Duas doses acima de 1 ano de idade, com intervalo mínimo de um mês entre elas. Para adultos com esquema completo, não há evidências que justifiquem uma terceira dose como rotina, podendo ser considerada em situações de risco epidemiológico, como surtos de caxumba e/ou sarampo. 	<ul style="list-style-type: none"> O uso em imunodeprimidos deve ser avaliado pelo médico (consulte os <i>Calendários de vacinação SBIm pacientes especiais</i>). 	SIM, duas doses até 29 anos; uma dose entre 30 e 59 anos	SIM
Hepatites A, B ou A e B	Hepatite A: duas doses, no esquema 0 - 6 meses.	<ul style="list-style-type: none"> Adultos não vacinados anteriormente e suscetíveis, devem ser vacinados para as hepatites A e B. A vacina combinada para as hepatites A e B é uma opção e pode substituir a vacinação isolada para as hepatites A e B. 	NÃO	SIM
	Hepatite B: três doses, no esquema 0 - 1 - 6 meses.		SIM	NÃO
	Hepatite A e B: três doses, no esquema 0 - 1 - 6 meses.		NÃO	SIM
HPV	Três doses: 0 - 1 a 2 - 6 meses.	<ul style="list-style-type: none"> Adultos mesmo que previamente infectados podem ser vacinados. 	NÃO	SIM
Varicela (catapora)	Para suscetíveis: duas doses com intervalo de um a dois meses.	<ul style="list-style-type: none"> O uso em imunodeprimidos deve ser avaliado pelo médico (consulte os <i>Calendários de vacinação SBIm pacientes especiais</i>). 	NÃO	SIM
Meningocócicas conjugadas ACWY ou C	Uma dose. A indicação da vacina, assim como a necessidade de reforços, dependerão da situação epidemiológica.	<ul style="list-style-type: none"> Na indisponibilidade da vacina meningocócica conjugada ACWY, substituir pela vacina meningocócica C conjugada. 	NÃO	SIM
Meningocócica B	<ul style="list-style-type: none"> A indicação dependerá da situação epidemiológica. Duas doses com intervalo mínimo de 1 mês (Bexsero®) ou 6 meses (Trumenba®). Não se conhece a duração da proteção conferida e, conseqüentemente, a necessidade de dose(s) de reforço. 	<ul style="list-style-type: none"> Para grupos de alto risco para doença meningocócica invasiva (DMI), os esquemas primários assim como a necessidade de reforços são diferentes. Consulte os <i>Calendários SBIm pacientes especiais</i>. Bexsero® licenciada até os 50 anos de idade. O uso acima dessa idade é <i>off label</i>. Trumenba® licenciada até os 25 anos. As duas vacinas não são intercambiáveis. 	NÃO	SIM
Febre amarela	<p>Recomendação do PNI: se recebeu a primeira dose antes dos 5 anos, indicada uma segunda dose. Se aplicada a partir dos 5 anos de idade em dose única.</p> <p>Recomendação da SBIm: como não há consenso sobre a duração da proteção conferida pela vacina; de acordo com o risco epidemiológico, uma segunda dose em outras idades pode ser considerada pela possibilidade de falha vacinal.</p>	<ul style="list-style-type: none"> É contraindicada em nutrízes até que o bebê complete 6 meses; se a vacinação não puder ser evitada, suspender o aleitamento materno por dez dias. O uso em imunodeprimidos e gestantes deve ser avaliado pelo médico (consulte os <i>Calendários de vacinação SBIm pacientes especiais</i> e/ou <i>Calendário de vacinação SBIm gestante</i>). 	SIM	SIM
Dengue	<ul style="list-style-type: none"> Licenciada para adultos até 45 anos. Recomendada apenas para adultos soropositivos para dengue. Esquema de três doses com intervalo de seis meses (0 - 6 - 12 meses). 	<ul style="list-style-type: none"> Contraindicada para adultos imunodeprimidos, gestantes e nutrízes. 	NÃO	SIM
Covid-19	Acesse os dados atualizados sobre a disponibilidade de vacinas e os grupos contemplados pelo PNI em: sbim.org.br/covid-19			

09/08/2022 • Sempre que possível, preferir vacinas combinadas • Sempre que possível, considerar aplicações simultâneas na mesma visita • Qualquer dose não administrada na idade recomendada deve ser aplicada na visita subsequente • Eventos adversos significativos devem ser notificados às autoridades competentes.

Algumas vacinas podem estar especialmente recomendadas para pacientes com comorbidades ou em outra situação especial. Consulte os *Calendários de vacinação SBIm pacientes especiais*.

* UBS – Unidades Básicas de Saúde

Respondidas por:
Diretoria da SBIm

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

Quem já tomou a vacina atenuada herpes zóster (Zostavax®) pode tomar a inativada (Shingrix®)? Basta uma dose para completar o esquema ou deve tomar o esquema de duas doses da Shingrix®?

R.: Pessoas vacinadas previamente com a vacina atenuada podem receber a vacina inativada, respeitando-se um intervalo mínimo de dois meses.

Para obter a alta proteção prevista para a vacina inativada, é necessário o esquema completo de duas doses, com intervalo mínimo de dois meses. A dose anterior da vacina atenuada não pode ser considerada como primeira dose do esquema.

Após o quadro de herpes zóster (HZ) recente deve-se esperar um ano para tomar a vacina inativada (Shingrix®), como recomendação para a vacina atenuada (Zostavax®)?

R.: Assim como a vacina atenuada, a inativada também está recomendada para pacientes que já apresentaram quadro de HZ.

Não é preciso aguardar um ano, exatamente por ser inativada e sem interferência de anticorpos gerados pelo quadro de HZ. Entretanto, pela raridade de recorrência em curto prazo, a vacinação pode ser realizada a partir de seis meses após o episódio agudo, mas esse prazo pode ser encurtado, para evitar o risco de perda de oportunidade para a vacinação.

Há necessidade de intervalo entre vacinas covid e outras vacinas rotineiras?


R.: Para crianças a partir de 3 anos, adolescentes, adultos e idosos, não há necessidade de intervalo e as vacinas podem ser aplicadas no mesmo momento ou com qualquer intervalo, antes ou depois.

A possibilidade de administração concomitante é uma importante estratégia durante as campanhas de multivacinação, pois contribui para uma menor perda de oportunidade vacinal e, conseqüentemente, para melhores coberturas vacinais, tanto para as aplicadas em campanha como para as contempladas no Calendário Vacinal, otimizando também o uso de recursos públicos.

O que faz da variante Ômicron motivo de preocupação?

R.: A variante apresenta uma série de mutações, algumas preocupantes e que exigem vigilância rigorosa em função da maior capacidade de transmissão. Essa maior transmissibilidade se reflete no crescimento do número de casos no Brasil e em outros países mas, como esperado, os casos severos ocorrem principalmente em não vacinados, o que confirma a importância da vacinação.

Ademais, desde sua identificação, surgiram várias sublinhagens da variante Ômicron, algumas delas ainda mais transmissíveis quando comparada à anterior.

Importante salientar que, até o momento, isso não se refletiu no risco de severidade da doença, na eficácia das vacinas e no diagnóstico laboratorial, bem como na eficácia dos tratamentos atuais. 

Eficácia da vacina contra a infecção persistente por HPV 16/18

UM ESTUDO DE COORTE MULTICÊNTRICO, PROSPECTIVO, DEZ ANOS APÓS UMA, DUAS E TRÊS DOSES DE VACINA HPV QUADRIVALENTE EM MENINAS NA ÍNDIA

Em 8 de abril de 2010, o governo indiano suspendeu a vacinação contra o papilomavírus humano (HPV), de modo que os ensaios clínicos tiveram que ser interrompidos. Diante dessa dificuldade, os autores vislumbraram a oportunidade de converter o estudo que havia sido previamente desenhado para ser randomizado de coorte, com o intuito de comparar a eficácia de diferentes esquemas vacinais da HPV quadrivalente em meninas adolescentes naquele país. Assim, o objetivo foi revisado para avaliar a eficácia de dose única da vacina em comparação com duas e três doses na proteção contra a infecção persistente por HPV 16 e 18 dez anos após a vacinação.

No estudo original, randomizado, meninas solteiras com idade entre 10 e 18 anos haviam sido recrutadas em nove centros em toda a Índia e, aleatoriamente, designadas para duas ou três doses da HPV quadrivalente. Com a suspensão do recrutamento e da vacinação, o estudo foi transformado em estudo de coorte prospectivo longitudinal, e as participantes foram alocadas em quatro coortes com base no número de doses de vacina recebidas por protocolo: coorte de duas doses (vacina recebida nos dias 1 e 180 ou posterior), coorte de três doses (dias 1, 60 e 180 ou posterior), coorte de duas doses (dias 1 e 60 ou posterior) e coorte de dose única. As participantes foram acompanhadas ano a ano.

Amostras cervicais foram coletadas de participantes 18 meses após o casamento ou seis meses após o primeiro parto, o que tivesse ocorrido primeiro, para avaliar infecções incidentes e persistentes por HPV.

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

Referência: Basu P, Malvi SG, Joshi S et al. Vaccine efficacy against persistent human papillomavirus (HPV) 16/18 infection at 10 years after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol.* 2021 Nov;22(11):1518-29. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00453-8. Epub 2021 Oct 8. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2022 Jan;23(1):e16. PMID: 34634254; PMCID: PMC8560643


As participantes casadas foram rastreadas para câncer do colo do útero quando atingiram 25 anos de idade (como controles, foram recrutadas mulheres não vacinadas da mesma idade). A eficácia da vacina contra infecções persistentes por HPV 16 e 18 (desfecho primário) foi analisada para as que receberam dose única e comparada com as que receberam duas e três doses, após ajuste para desequilíbrio na distribuição de potenciais fatores de confusão entre as coortes não vacinadas e vacinadas.

As participantes vacinadas foram incluídas no estudo entre os anos de 2009 e 2010, ocasião em que foi suspensa a vacinação, e acompanhadas por uma média de nove anos. Dessas, 4.348 receberam três doses, 4.980, duas doses (0 e 6 meses) e 4.949, uma única dose. A eficácia da vacina contra infecção persistente por HPV 16 e 18 para o desfecho primário foi de 95,4% (IC 95% 85,0 – 99,9) na coorte de dose única (2.135 mulheres avaliadas), 93,1% (IC 95% 77,3 – 99,8) na coorte de duas doses (1.452 mulheres avaliadas) e 93,3% (IC 95% 77,5 – 99,7) naquelas que receberam três doses (1.460 mulheres avaliadas). Portanto, o estudo demonstrou que uma única dose da vacina HPV quadrivalente ofereceu proteção semelhante àquela fornecida por duas ou três doses contra a infecção persistente por HPV 16 e 18, os genótipos responsáveis por quase 70% dos cânceres cervicais.

A alta eficácia da dose única de uma vacina HPV contra a infecção persistente pelos HPV 16/18 já havia sido previamente sugerida por uma análise post-hoc combinada do estudo Costa Rica Vaccine e do estudo PATRICIA, porém, com um número bem menor de participantes recebendo dose única (n=292). Os principais pontos fortes desse novo estudo são o grande número de participantes que receberam dose única, a presença daquelas que receberam duas e três doses, pertencentes à mesma faixa etária, e o acompanhamento sistemático ao longo de muitos anos.

A duração da proteção conferida pela vacina HPV é uma grande preocupação do ponto de vista da saúde pública, pois as meninas vacinadas permanecerão em risco de serem infectadas por décadas. As concentrações de anticorpos em receptoras de dose única estabilizam 18 a 24 meses após a vacinação e permanecem em um nível superior ao observado após a infecção natural pelo menos por uma década, o que explica a proteção duradoura observada no estudo. A justificativa para que a dose única da vacina seja capaz de conferir forte e sustentada proteção parece ser explicada biologicamente pelo fato de que os epítomos repetitivos nas partículas semelhantes a vírus promovem a indução eficiente das células plasmáticas de vida longa através do engajamento multivalente dos receptores de células B, de modo que mesmo títulos de anticorpos consideravelmente baixos podem sim neutralizar o vírus.

Esses resultados são animadores, considerando-se que quase a metade dos países de baixa e média renda não conseguiu introduzir a vacinação contra o HPV e muitos países não podem arcar com o preço de US\$ 4,50 por dose, negociado pela Global Alliance for Vaccines and Immunizations (GAVI). A crise de saúde criada pela pandemia da covid-19 e a canalização de recursos para adquirir vacinas contra o SARS-CoV-2 complicaram ainda mais essa situação.

Outro estudo de modelagem mostrou que uma dose única de vacina HPV, mesmo com eficácia um pouco menor, mas com cobertura mais alta, poderia ter maior efeito em nível populacional do que duas doses. A imunidade coletiva criada na população por meio de elevadas coberturas vacinais poderia compensar qualquer diminuição da proteção conferida por dose única ao longo do tempo em nível individual. Em conjunto, essas informações apontam para que a eliminação do câncer do colo do útero se torne mais acessível. 

2022

SETEMBRO

7 A 10

XXIV JORNADA NACIONAL DE IMUNIZAÇÕES SBIm
São Paulo – SP
Informações: <https://jornadasbim.com.br/>

12 A 14

16th VACCINE CONGRESS
Lago Garda – Itália
Informações: elsevier.com/events/conferences/vaccine-congress

OUTUBRO

11 A 14

WORLD VACCINE CONGRESS EUROPE 2022
Barcelona – Espanha
Informações: terrapinn.com/conference/world-vaccine-congress-europe

19 A 23

IDWeek 2022
Washington (DC) – EUA
Informações: idweek.org/

NOVEMBRO

5

VII JORNADA BAIANA DE IMUNIZAÇÕES
Salvador – BA
Informações: sbim.org.br/eventos

12

IV ENCONTRO DE IMUNIZAÇÕES EM PACIENTES ESPECIAIS
Online
Informações: sbim.org.br/eventos

13 A 16

57° CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA
DE MEDICINA TROPICAL (MEDTROP)
Belém – PA
Informações: sbim.org.br/eventos

16 A 18

XVII CONGRESO INTERNACIONAL
DE INFECTOLOGIA PEDIÁTRICA (CEIP 2022)
Cali - Colômbia
Informações: WhatsApp: +57 3113036885
e-mail: evento@mncoordinacionlogistica.com

DEZEMBRO

1

WEBMEETING VACINAS COVID-19
Online
Informações: sbim.org.br/eventos



Calendários
de Vacinação
SBIm

2022
2023

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



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

