

**SBIM**  
SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES

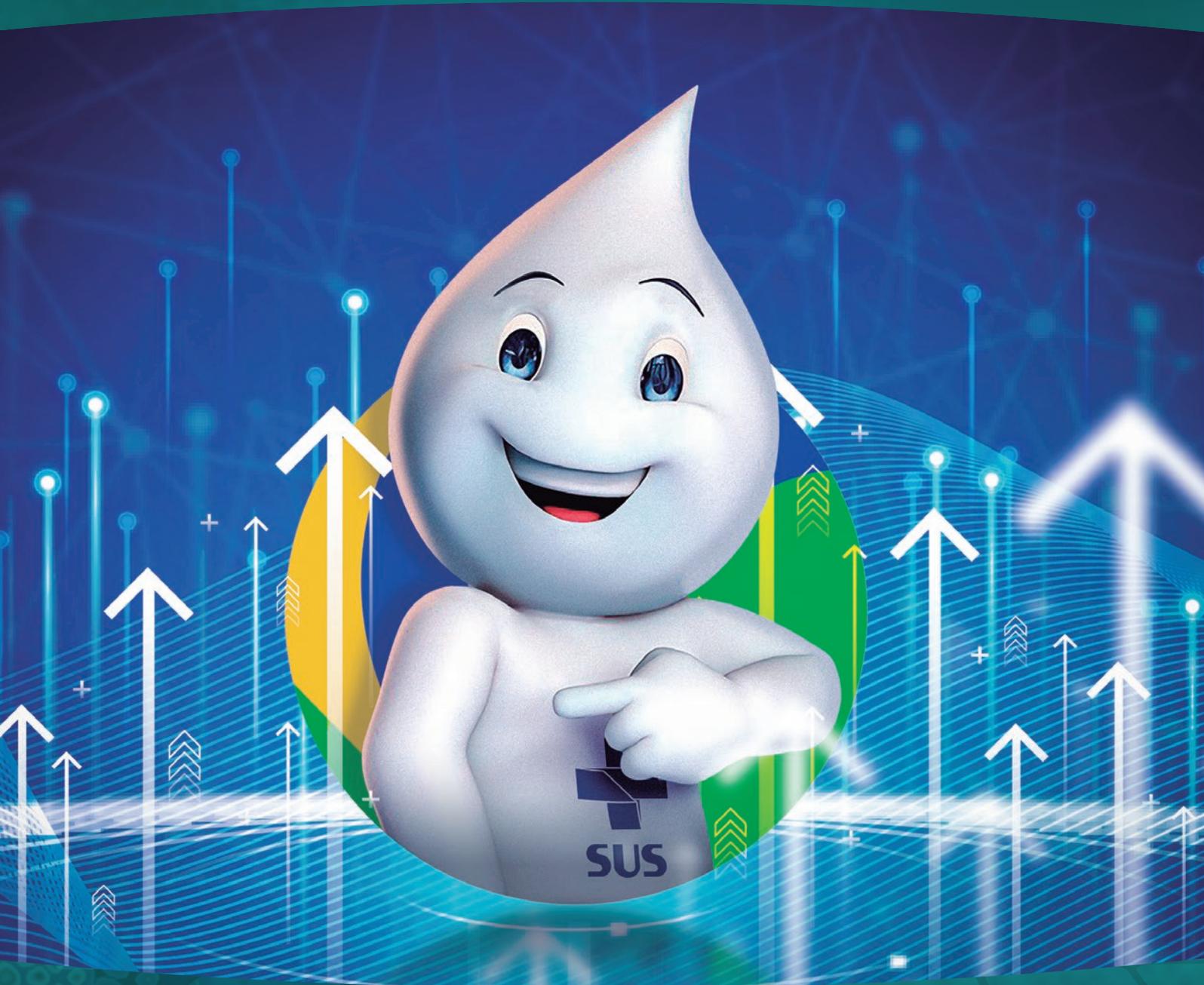
REVISTA



# imunizações

PUBLICAÇÃO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES

volume 17 número 1 SET/2024



## Presente e futuro

Nesta edição:  
ENTREVISTA | DENGUE | INFLUENZA  
VACINAS MENINGOCÓCICAS  
COBERTURA VACINAL INFANTIL

## 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

<b>EDITORIAL</b>	3
<b>PALAVRA DA PRESIDENTE</b>	5
<b>ENTREVISTA – Zé Gotinha: a história do personagem que se transformou em símbolo do SUS</b>	6
<b>ARTIGO ORIGINAL</b>	
Vacinas: uma nova estratégia a ser incorporada para o controle da dengue	14
Vacina meningocócica C conjugada de Bio-Manguinhos: história e desafios no desenvolvimento de uma vacina nacional	30
A problemática comportamental e sua relação com a queda da cobertura vacinal infantil no Brasil	35
<b>DO PONTO DE VISTA DO ESPECIALISTA</b>	
Novas opções de vacinas para influenza: o que esperar em um futuro próximo	45
<b>CALENDÁRIOS DE VACINAÇÃO</b>	
Vacinas rotavírus nos calendários da infância	50
Calendário de vacinação SBIm criança	56
<b>FALE COM O ESPECIALISTA</b>	60
<b>LEITURA RECOMENDADA</b>	
Prevenção de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> com a vacina meningocócica B: um estudo de coorte pareado no sul da Califórnia	62
<b>AGENDA</b>	64

## EXPEDIENTE

REVISTA IMUNIZAÇÕES SBIM

VOLUME 17 • NÚMERO 1 • SET / 2024

PUBLICAÇÃO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES

### CONSELHO EDITORIAL DA REVISTA IMUNIZAÇÕES

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

### MEMBROS:

Ana Catarina de Melo Araújo (PE)  
Analinia 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)  
Sônia Faria (SC)  
Tânia Petraglia (RJ)

### SEDE SBIM

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

### MAGIC RM COMUNICAÇÃO ESTRATÉGICA

[www.magic-rm.com](http://www.magic-rm.com)  
contato@magic-rm.com

### EDITOR E DIRETOR-GERAL:

Ricardo Machado (MTB 18370)

### DIRETORA DE ARTE E PRODUÇÃO GRÁFICA:

Silvia Fittipaldi

### EDITOR ASSISTENTE: Flávio Nogueira

### DIAGRAMADOR: Raphael Harrys

### REVISORA: Sonia Cardoso

Cód. ISSN: 2594-4185

Tiragem: 2.000 exemplares

## DIRETORIA (2023-2024)

<b>PRESIDENTE:</b>	Mônica Levi (SP)	<b>2ª SECRETÁRIA:</b>	Isabella Ballalai (RJ)
<b>VICE-PRESIDENTE:</b>	Renato Kfourri (SP)	<b>1ª TESOUREIRA:</b>	Mayra Moura (SP)
<b>1ª SECRETÁRIA:</b>	Flávia Bravo (RJ)	<b>2ª TESOUREIRO:</b>	Juarez Cunha (RS)

## COMISSÃO DE CAPACITAÇÃO E EDUCAÇÃO CONTINUADA

<b>PRESIDENTE:</b>	Isabella Ballalai (RJ)
<b>MEMBROS:</b>	Clebson Veríssimo (PB), Francieli Fantinato (DF), Juarez Cunha (RS), Maisa Kairala (SP), Mayra Moura (SP), Ricardo Becker Feijó (RS)

## COMISSÃO DE CULTURA E MEMÓRIA

<b>PRESIDENTE:</b>	Guido Levi (SP)
<b>MEMBROS:</b>	Gabriel Oselka (SP), Flávia Bravo (RJ), Mônica Levi (SP), Miriam Moura (SP)

## COMISSÃO DE ÉTICA

<b>PRESIDENTE:</b>	Guido Levi (SP)
<b>MEMBROS:</b>	Gabriel Oselka (SP), Evelin Plácido (SP), José Geraldo Leite Ribeiro (MG)

## COMISSÃO TÉCNICA PARA REVISÃO DOS CALENDÁRIOS VACINAIS

<b>PRESIDENTE:</b>	Juarez Cunha (RS)
<b>MEMBROS:</b>	Análiria Pimentel (PE), Ana Paula Neves Burian (ES), Claudia França Cavalcante Valente (DF), Eduardo Jorge da Fonseca Lima (PE), Eitan Berezin (SP), Flávia Bravo S. Nascentes da Silva (RJ), Gabriel Oselka (SP), Guido Levi (SP), Heloisa Ihle Garcia Gianberardino (PR), Isabella Ballalai (RJ), José Geraldo Leite Ribeiro (MG), Lauro Ferreira da Silva Pinto Neto (ES), Lily Yin Weckx (SP), Marco Aurélio Sáfadi (SP), Maria Angela Rocha (PE), Marta Heloisa Lopes (SP), Mayra Moura (SP), Melissa Palmieri (SP), Mônica Levi (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

<b>PRESIDENTE:</b>	Isabella Ballalai (RJ)
<b>MEMBROS:</b>	Juarez Cunha (RS), Mônica Levi (SP), Sônia Faria (SC), Robério Leite (CE)

## COMISSÃO DE CURSOS E EVENTOS

<b>PRESIDENTE:</b>	Renato Kfourri (SP)
<b>MEMBROS:</b>	Fátima Soares (SP), Flávia Bravo S. Nascentes da Silva (RJ), Maria Aparecida da Costa Neves (SP), Mayra Moura (SP), Sílvia Bardella (SP)

## COMISSÃO FISCAL

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

## COMISSÃO DE INFORMAÇÃO E ORIENTAÇÃO

<b>PRESIDENTE:</b>	Flávia Bravo (RJ)
<b>MEMBROS:</b>	Evelin Plácido (SP), Mirian Moura (SP), Juarez Cunha (RS), Mayra Moura (SP), Solange Dourado (AM)

## COMISSÃO DE IMUNIZAÇÕES DO VIAJANTE

<b>PRESIDENTE:</b>	Tânia Chaves (PA)
<b>MEMBROS:</b>	Ana Rosa dos Santos (DF), Mônica Levi (SP), Evelin Plácido (SP), Flávia Bravo S. Nascentes da Silva (RJ), Gustavo Dittmar (SP)

REVISTA

# imunizações

## EDITORIAL

O sucesso das campanhas de vacinação no Brasil vem de cada dose aplicada ao longo de todos esses anos. Não foi (nem é) um trabalho fácil. Um dos pilares da comunicação do PNI, que trouxe o lúdico e a informação desde a criança até os pais, é o nosso querido Zé Gotinha. Para conhecer a história desse herói, que nasceu desacreditado, IMUNIZAÇÕES conversou com seu criador, o desenhista, escultor, pintor e professor Darlan Rosa. Confira a trajetória deste ícone que transcendeu a campanha de vacinação e, hoje, “não é apenas o símbolo da vacinação, é o símbolo do SUS!”

A seção “Artigo original” traz três trabalhos robustos. No primeiro, Robério Leite analisa a nova estratégia de combate à dengue. “Obviamente, não temos ainda a vacina perfeita, mas os estudos clínicos conduziram a uma nova era no enfrentamento da dengue”.

Em seguida, a equipe de Bio-Manguinhos/Fiocruz relata histórias e desafios no desenvolvimento de uma vacina nacional: a meningocócica C conjugada (MenCC-Bio). Saiba mais sobre esse importante legado para a Saúde Pública do país, o qual gerou tecnologia que pode ser expandida para outros sorogrupos e um laboratório piloto habilitado para uso em outros processos de desenvolvimento de vacinas.

A queda da cobertura vacinal infantil no Brasil é analisada sob o viés comportamental por Luciana dos Santos. Seu estudo buscou compreender a relação entre a hesitação e as barreiras existentes no caminho que leva os indivíduos à decisão (ou não) de se vacinar. Para a autora “alcançar altas coberturas e homogeneidade vacinal tem demandado cada vez mais o uso de abordagens que desafiem os pressupostos do agente racional e que levem em consideração os comportamentos reais dos indivíduos”.

Rosana Richtman apresenta, na seção “Do ponto de vista do especialista”, um olhar atento para o futuro e o que esperar das novas opções de vacinas para influenza, infecção que é um perigoso agravamento à saúde, especialmente de pessoas mais vulneráveis.

Na seção “Calendário de vacinação”, Eduardo Jorge comenta a prevenção do rotavírus na infância, abordando as opções existentes, contraindicações, eventos adversos e o esquema vacinal ofertado pelo PNI.

Robério Leite, em “Leitura recomendada”, resenha estudo sobre a prevenção de *Neisseria gonorrhoeae* com 4CMenB. Análises prévias sugerem que a vacina confira proteção cruzada e, portanto, pode representar uma ferramenta potencial para o controle dessa IST.

E, em “Fale com o especialista”, selecionamos algumas respostas para as dúvidas que recebemos diariamente. Quem sabe uma delas não é a sua? Confira!

Aproveite a leitura!

Os editores

## DIRETORIAS DAS REGIONAIS

### DISTRITO FEDERAL

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

### ESPÍRITO SANTO

**PRESIDENTE:** Ana Paula Neves Burian  
**VICE-PRESIDENTE:** Carlos Urbano Gonçalves Ferreira Jr  
**SECRETÁRIA:** Martina Zanotti Carneiro Valentim  
**TESOUREIRA:** Euzanete Maria Coser  
**COMISSÃO FISCAL:** Lauro Ferreira da Silva Pinto Neto,  
Fernanda Jusan Fiorot e Carolina  
Frizzera Dias

### 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  
**COMISSÃO FISCAL:** Yara Maria Diniz Figueiredo,  
Marcia Cordeiro de Moraes Barbosa,  
Marisa Aparecida Mariano e Elaize Maria  
Gomes de Paula

### PARANÁ

**PRESIDENTE:** Heloisa Ilhe Garcia Gianberardino  
**VICE-PRESIDENTE:** Eliane Mara Cesário Maluf  
**SECRETÁRIO:** Kennedy Long Schisler  
**TESOUREIRA:** Andressa Hoinski  
**COMISSÃO FISCAL:** Elide Sbardelloto, Mariano Costa,  
Cristina de Oliveira Rodrigues e João Luís  
Gallego Crivellaro

### SÃO PAULO

**PRESIDENTE:** Eitan Berezin  
**VICE-PRESIDENTE:** Melissa Palmieri  
**1ª SECRETÁRIA:** Sílvia Helena Nogueira  
**2ª SECRETÁRIA:** Mildred Wintruff  
**1ª TESOUREIRA:** Evelin Plácido  
**2ª TESOUREIRA:** Sílvia Bardella  
**COMISSÃO FISCAL:** Paulo Falanghe e Mariana Araújo

## REPRESENTANTES REGIONAIS

**AMAZONAS** – Amanda Alecrim de Souza  
**BAHIA** – Rafaela Borges Rolim Barbosa  
**CEARÁ** – Robério Dias Leite  
**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 DE JANEIRO** – Tânia Cristina de Mattos Barros Petraglia  
**RIO GRANDE DO NORTE** – Antonia Maria da Silva Teixeira  
**RIO GRANDE DO SUL** – Ricardo Becker Feijó  
**RONDÔNIA** – Jéssica Kinaake Campana  
**SANTA CATARINA** – Sônia Maria de Faria

REVISTA

# imunizações

## PALAVRA DA PRESIDENTE

### Juntos, podemos mais

“Vacinação, uma vitória de todos”. O tema da XXVI Jornada Nacional de Imunizações, realizada de 18 a 20 de setembro de 2024 em Recife (PE), nos permite uma ampla reflexão sobre o importante papel das vacinas para um saudável desenvolvimento humano e social. Veja: não são poucos os êxitos obtidos pelos programas nacionais de imunização mundo afora. De Jenner à pandemia de covid-19 cabe um sem-número de feitos extraordinários que passam pelo combate à varíola, à febre amarela urbana, à poliomielite, por exemplo; e também pelo grande impacto na mortalidade por tétano neonatal e no aumento exponencial da expectativa de vida.

Todos os que têm mais de 50 anos em nosso país viveram a infância em um Brasil assolado por doenças que, desde a criação do Programa Nacional de Imunizações – o nosso PNI – foram sendo eliminadas ou controladas pela vacinação em massa. Em meio século, as intervenções da saúde pública usando esse instrumento nos possibilitaram um salto em qualidade de vida tão significativo a ponto de muitos que não conheceram a realidade anterior, que não conviveram com as mazelas de uma sociedade sem vacinas, não enxergarem hoje a importância de manter em dia a caderneta de vacinação.

A vacinação é uma vitória de todos porque sem a pesquisa científica e o desenvolvimento de vacinas não teríamos os programas e muito menos os calendários vacinais. Sem os programas e a ciência, que nos trouxe a possibilidade de desenvolvimento de vacinas para inúmeras infecções, não teríamos a democratização do acesso aos imunobiológicos. Sem o trabalho incansável dos profissionais que atuam na linha de frente, em hospitais, postos de saúde e clínicas de vacinação não chegaríamos aos quatro cantos de nosso país. Sem a adesão da população não teríamos cobertura vacinal. E sem cobertura vacinal não teríamos proteção coletiva, expondo aqueles que por algum motivo não podem ser vacinados a riscos ainda maiores de adoecimento.

É como coletividade que teremos condições de enfrentar a onda de negacionismo e de desinformação que fragiliza a certeza sobre a importância e a segurança das vacinas; que gera hesitação e recusa. Há dez anos seria impossível pensar que mesmo entre nós, médicos, enfermeiros e outros profissionais que atuam na saúde, encontraríamos indivíduos negando a ciência, que é a base da nossa atividade profissional.

Nestas páginas de *Imunizações*, você, prezado leitor/prezada leitora, encontra #InformaçãoDeVerdade, um suporte valioso no processo de reafirmação das imunizações como instrumento de preservação da vida. Mas apenas o acesso a pesquisas, a artigos, à literatura científica não é suficiente para voltarmos a ter um país aderente à vacinação.

Esforços estão sendo empreendidos pelo Ministério da Saúde, por nós da SBIm e outras instituições científicas, e pelas pessoas comprometidas com o conhecimento científico. A estes temos que somar a escuta atenta e empática, capaz de acolher cada indivíduo em dúvida, pois apenas assim conseguiremos entender a origem dos medos e oferecer o melhor argumento.

As vitórias obtidas por meio da vacinação são de todos; os esforços em prol da contínua valorização dos imunobiológicos também deve ser um compromisso de todos.

Contamos com você!

Um forte abraço. Faça uma ótima leitura.

Mônica Levi  
Presidente da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm)

# Zé Gotinha: a história do personagem que se transformou em símbolo do SUS



Darlan Rosa

Artista plástico brasileiro, conhecido pela criação do mascote de vacinação do Sistema Único de Saúde (SUS), o Zé Gotinha. Também é autor de esculturas expostas em espaços públicos no Brasil e no exterior.

Talvez você não conheça o trabalho do desenhista, escultor, pintor e professor Darlan Rosa, de 77 anos. Uma de suas obras, porém, é sucesso absoluto de Norte a Sul do país: o Zé Gotinha. Mineiro de Coromandel, com cerca de 60 esculturas espalhadas por espaços públicos no Brasil e no exterior, ele conta, em entrevista exclusiva à *Revista Imunizações*, que levou tempo para convencer o Ministério da Saúde a adotar sua criação. “Diziam que o Zé Gotinha não tinha carisma”, revela o pai do fofíssimo personagem, recém-promovido a símbolo do Sistema Único de Saúde (SUS).

## Revista Imunizações – Como surgiu a ideia de criar o personagem Zé Gotinha?

**Darlan Rosa** – De 1968 a 1971, tive um programa diário, ao vivo, na televisão em Brasília. Durava quatro horas e eu fazia tudo praticamente sozinho. Contava histórias e, ao mesmo tempo, as ilustrava. Desenhava uma cena a cada 30 segundos. No começo, a gente tinha que escrever a história e mandar para a censura. Então criei uns personagens para ficar mais fácil e poder testar os censores. Os roteiristas escreviam os textos, vamos dizer, sobre o primeiro transplante de coração do mundo, e eu usava um personagem para contar essa história. Deu certo! A censura passou a permitir que, em vez de enviar os roteiros antes, eu apresentasse a gravação do programa depois.

A partir daí, passei a inventar histórias na hora. As crianças pediam e eu criava, sempre com essa pegada educativa. Fiz campanha para a crian-

ça dormir mais cedo, para os adolescentes não começarem a fumar, para lavar as mãos antes da refeição. Até que, um dia, recebi a encomenda de desenvolver uma logomarca para a campanha da vacinação porque o Brasil tinha assinado com as Nações Unidas o compromisso de erradicar a poliomielite. A logo seria usada nos papéis, nos ofícios. Não tinha nada a ver com personagem. Tanto é que quando eu cheguei no Ministério da Saúde com o personagem, eles falaram: “nós não pedimos isso”. Bem, voltei para casa e coloquei o personagem, que ainda nem tinha o nome, andando em cima dos anos para o Brasil erradicar a pólio. Quando retornei ao Ministério, disse: “Agora é uma logomarca”.

### **Mesmo assim, ainda levaram dois anos para assumir o personagem, que era usado apenas como um selo no final da campanha. Por que essa demora?**

A área técnica do Ministério achava que não se podia usar fantasia com ciência. Eu tive vários opositores lá dentro e fui conversando com as pessoas, uma por uma, sabe? A essa altura, eu já estava trabalhando como consultor do Unicef e comecei a tentar convencer o time do Programa Nacional de Imunizações. Resolver essa questão de dentro pra fora. Um dia, sugeri fazer um concurso para dar nome ao personagem, testando a capacidade de mobilizar os cidadãos. Mas as agências realizaram testes de viabilidade do personagem e, claro, ele levou bomba. Era um negócio que as agências não queriam. Imagina, um funcionáriozinho, um desenhista metendo o bedelho onde não devia. Só que eu já havia me graduado em jornalismo e publicidade, já havia feito o programa de TV... Eu tinha background. Insisti com a ideia do concurso, mesmo com a agência de publicidade alegando que faltava carisma ao personagem.

### **E como você conseguiu reverter essa situação?**

Eles implicavam com o Zé Gotinha pelo fato de ele não ter mãozinha. Mas era de propósito, porque eu fiz um personagem muito simples, sem mão nem pezinho, porque eu queria que qualquer pessoa pudesse desenhá-lo. Naquela época, não tinha xerox disponível em qualquer lugar. No máximo, um mimeógrafo. Então as vacinadoras, poderiam fazer um cartaz com pincel atômico.

O Unicef apostava alto nessa ideia, ficou ali junto comigo. Quando o Ministério não quis, o Unicef me mandou, durante um ano, percorrer todos os estados brasileiros, as capitais, realizando umas oficinas para ensinar a desenhar o personagem. Fazíamos, inclusive, oficinas de silkscreen. Depois fizemos o concurso para dar nome ao personagem. E vieram 11 milhões de cartas!

### **Como foi o concurso?**

Ninguém estava preparado. Os Correios levavam as cartas de caminhonete, de Kombi, para os postos de saúde, para as secretarias municipais de saúde. Foi uma divulgação nacional, com um filmezinho. O bonequinho andava perto de um castelo. Aparecia uma fada e perguntava por que ele estava chorando se só fazia o bem... Ele respondia que era por não ter nome. Foi fantástico! Na época, as emissoras de TV tinham que divulgar os filmes do governo de graça. Ou seja: quando você fazia uma campanha, tinha 20, 30 inserções diárias, nacionalmente, de graça. Só que aí, a seleção começou a ficar muito difícil pelo volume de cartas. Descobriram, porém, que o nome Zé Gotinha estava recorrente. Talvez porque fosse o governo José Sarney. Detalhe: a única proibição nas regras do concurso era que não podia ser nome de gente. Tínhamos medo de ganhar um Zé e o próximo governo não assumir. Enfim, todos os estados man-

daram uma amostra dos nomes e fizemos um sorteio. Deu Zé Gotinha.

### **E o nome pegou mesmo.**

É curioso, mas o Collor (Fernando Collor de Mello, presidente que sucedeu José Sarney) deu uma força incrível para o personagem. Ele recebeu o Zé Gotinha na rampa do Palácio do Planalto. Aí, fizemos um filme com o personagem repetindo uma propaganda do governo, na qual o presidente pilotava avião, andava na selva. Foi assim que superamos o primeiro obstáculo: conseguir que o personagem passasse de um governo para o outro.

### **Nesse processo da rejeição até a aceitação, em que você peregrinou pelo país, divulgando, ensinando o desenho, estimulando seu uso e tal, em que momento sentiu que o Zé Gotinha havia chegado para ficar?**

É uma história bem interessante. Realizávamos duas campanhas por ano e um representante da imunização de cada estado recebia os fotolitos do cartaz para replicar. Cabia à agência de publicidade fazer as animações. Quando vimos os filmes... Bem, eu até gosto de terror, mas o resultado ficou bem ruim. Umas muletas, umas próteses, se mexendo, fazendo barulho... Parecia coisa de fantasma. E o texto? Era uma coisa assim: “se você não vacinar as suas crianças, elas não vão poder andar sem auxílio”. Uma coisa de terror, né? Quando apresentamos para o pessoal do Nordeste, eles falaram: “olha, ninguém conhece essas próteses.”

Mas, vamos lá: quando a agência apresentou os filmes, a rejeição foi forte. Até me lembro de um representante da imunização comentar que havia a expectativa de usar o “projeto do Darlan”, um projeto pelo qual todo mundo estava apaixonado e que podia ser adaptado a qualquer região. De minha parte, eu fazia uma chantagem [risos], porque, nessa época,

quase todos os vacinadores eram mulheres. Quando eu ia apresentar o Zé Gotinha eu falava assim: “olha, vocês precisam adotar essa criança, é o filho de vocês, têm que cuidar dele”. E elas levaram o negócio ao pé da letra.

Diante da rejeição, o pessoal das agências ficou muito bravo e decidiu que eu ia fazer os roteiros e eles pagariam. A trégua durou só uns dois anos. Não me lembro exatamente, mas um filme em desenho animado custava algo como US\$ 15 mil (o equivalente a cerca de R\$ 75 mil). E um filme ao vivo custava US\$ 5 mil (R\$ 25 mil nos dias de hoje).

As agências começaram a fazer lobby contra as animações, dizendo que eram muito caras. Recorri ao Unicef e eles me autorizaram a montar uma equipe. Contratei um profissional de animação e, com minhas três filhas, fizemos a maior parte das animações da época. Em casa, cada filme saía por uns US\$ 1 mil (R\$ 5 mil). E foi assim que o Zé Gotinha começou a se consolidar.

### **O personagem mudou muito desde seus primeiros desenhos? Foi uma decisão sua?**

Engraçado você perguntar isso. Vez ou outra, aparece alguém no Ministério dizendo que o personagem é antigo e que isso ou aquilo e tenta acabar com ele. Mas o Zé Gotinha segue firme e forte. Só que o desenho dele veio mudando. Eu aceito, porque em comunicação você tem que ir atualizando. Hoje ele tem uma estética Disney, que eu não gosto muito. Ele ganhou pés e mãos. Para se ter uma ideia, quando começaram os videogames, os personagens eram também sem mãozinhas... Mas é isso. Temos que aceitar a evolução da comunicação.

### **Qual foi sua principal inspiração para o Zé Gotinha?**

Em 1986, eu estava pesquisando o que poderia fazer com o personagem, quando me lembrei de uns

experimentos de um fotógrafo inglês chamado Eadweard J. Muybridge. Ele estudava o caminhar de crianças, adultos, animais. Isso em 1800. Mais de cem anos depois, quando peguei a coincidência, eu pirei. Foi daí que tive a ideia de fazer o boneco. E como ele serviria para ilustrar a campanha de vacinação da pólio, desenhei o personagem com duas gotinhas. Mas ele tratava de todas as vacinas já no primeiro filme, *Zé Gotinha contra o Perna de Pau*. Cada imunizante tinha uma cor. Inclusive, o filme do Plano Nacional de Imunizações era uma ciranda feita com Zé Gotinha.

Só tinha um problema: como transferir a gotinha para a agulha? Transformei a seringa numa nave e o Zé Gotinha ficava sentadinho lá dentro, como se fosse pular de paraquedas. Quando a seringa descia com a agulha, eles iam saltando para o braço das crianças. Aí você cria a associação do personagem, que era a gotinha da pólio, com o líquido das demais vacinas.

Hoje, a pólio é injetável, não tem mais gotinha. Mas prevalece o modelo de comunicação, associado genericamente às vacinas. Faz a passagem, numa boa, sem problema. É o poder da comunicação, bem estruturada, do personagem.

### **Ao longo das últimas décadas, imagino que você tenha reunido histórias até engraçadas ou emocionantes envolvendo o personagem.**

Ao longo desse processo, sempre houve interferência, uma leitura do personagem por parte da população. Houve alguns episódios bem tristes. Lembro que, por falta de recurso, uma vacinadora inventou de fazer o Zé Gotinha com um lençol. Parecia um fantasma. Outra vez, em Goiás, as pessoas associavam o personagem aos figurinos da procissão do Fogaréu.

### **Mas o personagem tem esse lado lúdico. Há pouco, viralizou um meme que era o corpo de um homem bem musculoso com a cabeça de Zé Gotinha.**

No governo passado, uma jornalista americana pegou uma imagem dessas do Zé Gotinha feita com lençol e postou no X [antigo Twitter]. Viralizou. Primeiro, na África do Sul, depois repercutiu na Europa, no Japão. Mas fiquei indignado. As pessoas começaram a me enviar. Abri uma conta nessa rede social e comecei a conversar com a moça. Expliquei que eu não tinha nenhuma prova, mas que, possivelmente, quem tinha postado a imagem era alguém contra a vacina e que quis, no momento da pandemia, desmerecer o personagem.

Ela foi muito simpática e fez uma outra postagem explicando tudo. Ainda disse a ela que podia publicar meu telefone, que eu estava à disposição para quem quisesse saber mais. E podiam perguntar em inglês, francês e espanhol, porque falo essas três línguas.

E também teve aquela sexta-feira, quando o filho do então presidente botou o Zé Gotinha com uma seringa na mão, em posição de fuzil, e escreveu: “nossa arma é a vacina”. Eu fiquei indignado. Estava na cozinha, pensando em como contra-atacar, e com medo de criar algum problema para mim, quando tocou o telefone. Era um jornal de Tóquio. Depois, foi o *Le Monde*, da França. E o *El País* da Espanha, o *New York Times*, um jornal e uma emissora de TV da Alemanha, uma rádio pública dos Estados Unidos...

Os veículos brasileiros também repercutiram. Uma página inteira na *Folha*, uma matéria de domingo assinada pela Mônica Bérghamo, entrevista com o Bial, duas reportagens na *GloboNews*...

Olha... o Zé Gotinha nunca teve uma popularidade tão grande. Aquela seringa tornou o personagem conhecido mundialmente. Foi um negócio impressionante.

### **E como está a sua relação com o atual governo?**

A atual ministra da Saúde, Nísia Trindade, é uma gracinha, sabe? Ela me chamou no Ministério para conversar. Conteí que havia escrito um livro atualizando a história do Zé Gotinha para os tempos modernos. Ela publicou o livro, que foi lançado na Bienal, no Rio de Janeiro.

### **Não há dúvidas de que o personagem guarda uma carga afetiva enorme.**

O PNI tinha uma unidade de educação e saúde. E a comunicação das campanhas ficava na assessoria de comunicação, que era o foco de resistência. Então, comecei a trabalhar com o pessoal de educação e saúde a seguinte ideia: “olha, daqui a 10, 15, 20 anos essas crianças que estão sendo vacinadas serão pais e mães. E nós estamos preparando as futuras mães e os futuros pais para a vacinação”.

Eles gostaram muito dessa ideia e começamos a usá-la em alguns materiais educativos. Nessa época, o Zé Gotinha era um ser sem forma, transparente, translúcido, era capaz de atravessar paredes, entrar no corpo humano, se multiplicar. E quando ele gritava “Vax” – denominação popular da vacina, naquela época –, se transformava no personagem que estava no posto de saúde. Ele tinha a missão de educar as crianças e os adultos sobre os benefícios da vacinação.

### **De onde vem o seu talento para as artes e essa afinidade com o universo infantil?**

Eu sou de Coromandel, Minas Gerais, e passei a adolescência em Patrocínio e, depois, em Uberlândia. Meu pai tinha uma marmoraria, chamada Ornatos. Era escultor, escrevia o nome nos túmulos, fazia de-

corações nas sepulturas, esculpia santos. Comecei a trabalhar com ele aos 9 anos. Aos 11, assumi toda essa parte visual da empresa. Depois trabalhei em outra marmoraria, em Uberlândia, de onde saí, em 1965, para trabalhar em uma emissora de TV local, uma das primeiras do interior. Lá, fiz um programa em que contava histórias para as crianças, uma espécie de teste para o programa de Brasília. De alguma forma, tenho aptidão para esse lado infantil.

Quando eu parei com o design e resolvi fazer escultura, criei um personagem, uma bola, porque as crianças gostavam. A garotada curti entrar nas minhas esculturas. E eu acabei fazendo um imenso parque de esculturas no CCBB [Centro Cultural Banco do Brasil] de Brasília. Já tem 15 anos, e as crianças, até hoje, brincam, escorregam... É um fenômeno. Não tem exposição do CCBB que supera o público do parque.

Depois do Zé Gotinha, passei 15 anos dando consultoria para o Unicef. Trabalhei em Genebra, nos Estados Unidos. Fiz um projeto na África que já completou 23 anos: é uma estrelinha, chamada Cuia. Estou fazendo uma consultoria para esse personagem, porque ficou tão famoso que as crianças passaram a chamar vacina de Cuia.

### **Ao longo de sua carreira, a forma de comunicar sobre as vacinas mudou muito, não? Lá atrás, ao que parece, esse assunto era muito mais trabalhado com os adultos.**

Exatamente. Com aquelas imagens assustadoras e tudo. E veio, então, essa percepção da importância de um personagem que pudesse sensibilizar as crianças. E, a partir disso, elas passaram a sensibilizar os pais.

### **Mas como lidar com esses pais que não levam os filhos para vacinar?**

Não adianta você tentar mudar os adultos que não aderem à vacina. Porque você tem que ir lá atrás fazê-los entender que a vacina é importante. Essas

campanhas de mudança de comportamento precisam acontecer na base.

Agora, quanto à questão da rejeição da vacina, eu acredito que cresceu muito com o advento da internet, das *fake news*.

### **Na sua opinião, quais são os principais fatores que têm contribuído para essa baixa cobertura vacinal que a gente vive hoje, depois de tanto sucesso do Programa Nacional de Imunizações?**

Primeiro, tivemos uma pandemia, que nos impedia de ir ao posto de saúde; era importante ficar em casa para se proteger. Além disso, havia outro problema, que até tratei com a ministra da Saúde: o Zé Gotinha não tinha presença nas redes sociais. E a comunicação maior, inclusive com os jovens, é feita nas redes sociais. Com isso, as *fake news* dominaram a narrativa. Mas, felizmente, isso mudou. O Ministério tem feito um trabalho muito bom com o perfil do Zé Gotinha, aproveitando o carisma dele nas redes sociais.

De maneira geral, penso que é preciso retomar a narrativa de diversas formas. Em minha época no Ministério, havia a preocupação de ficar o ano inteiro lembrando da vacinação de rotina. Precisamos de uma comunicação pesada e contínua. A campanha apenas captura quem ficou fora da vacina de rotina.

Por outro lado, não se consegue educar apenas com campanhas de comunicação. É preciso instruir toda a cadeia de saúde. Os médicos de família, os agentes comunitários... Todos precisam estar preparados para defender a necessidade de se tomar vacinas.

### **Como você avalia os desafios de haver uma comunicação mais adequada para as realidades de cada comunidade, ou de cada estado, de modo a dialogar mais efetivamente com essas populações?**

Olha, se você comparar... O Zé Gotinha de chapéu de vaqueiro pode fazer, no Nordeste, mais efeito do que o Zé Gotinha aqui em São Paulo, todo moderninho? É muito importante você usar a regionalização para falar a um público específico. Mas não dá para fazer campanhas regionais na TV ou nas redes sociais. Mas incentivar o uso dos valores culturais locais é da maior importância.

O Ministério da Saúde começou com isso e aí os estados foram atrás. Então, tem Zé Gotinha com cocar de índio, Zé Gotinha com chapéu de couro. Vi até o Zé Gotinha de Harry Potter.

### **Quais são os principais erros e acertos na sua avaliação da comunicação atual sobre vacinação?**

Não tenho acompanhado assim tão de perto. Mas vi que a ministra promoveu a volta do Zé Gotinha, inclusive com a Xuxa numa nave espacial passeando pelas cinco regiões do país.

### **Mas você acha que é eficiente? Acha que as crianças de hoje sabem quem é a Xuxa?**

Não, não sabem. Mas achei simpático ela ter feito isso e valorizar essa comunicação regional. Perfeito.

É preciso pensar que a comunicação deve atingir o público-alvo. Por exemplo, se, no seu condomínio você faz uma comunicação no grupo de WhatsApp

dos moradores, ela será muito mais eficiente, porque você vai falar com um grupo focado. E ainda tem a escola. O Ministério da Educação distribui livros didáticos na rede pública. Não poderia incluir um livro com conteúdo sobre as vacinas?

Por mais que a comunicação seja universal, a regionalização ainda funciona, tanto em termos de mídia quanto de conteúdo. Se você montar uma comunicação para Belém do Pará tendo como interface o Círio de Nazaré, evidentemente que o sucesso vai ser muito maior.

**Quando você começou com o Zé Gotinha, convivíamos com muitas doenças imunopreveníveis. Hoje, graças ao sucesso do PNI, a percepção geral é a de que não há mais riscos. Logo, por que vacinar? Você tem razão quando aponta que precisamos incentivar e intensificar a comunicação da vacinação de rotina. Mas qual é o diálogo que devemos estabelecer com a sociedade para convencê-la de que, sim, há um risco trazido pelas doenças que pode ser prevenido pela vacinação?**

Olha, eu acho que tem que se fazer um enfrentamento das *fake news*. Eu sei que é um trabalho muito grande, mas as plataformas têm que ser obrigadas a combater a desinformação. Com os algoritmos e a inteligência artificial, você é capaz de estabelecer uma cerca virtual em torno dessas comunicações. E as que

saírem, a plataforma pode dizer não, o cara é contra a vacina. É preciso ter instrumentos legais.

Além disso, dispomos de muitos recursos para passar a informação correta. Temos as salas de vacinação, as escolas. Na época em que trabalhei com divulgação no Ministério da Saúde, eu fazia muitas parcerias com as associações de bairro. Vale lembrar, ainda, da grande importância da comunicação boca a boca.

Você pode, por exemplo, criar o mês da vacina nas escolas e mandar material para as professoras fazerem palestras. Se a comunicação vem de uma pessoa que tem autoridade, ela é muito eficiente.

**Como é que você se sente vindo um personagem da saúde, como é o Zé Gotinha, se transformar em um ícone pop?**

A vida inteira eu tive consciência que esse personagem, e outros trabalhos afins que eu fiz no Ministério durante 15 anos, foram as coisas mais importantes que eu fiz. Hoje, na realidade, Zé Gotinha não é apenas o símbolo da vacinação, é o símbolo do SUS!

Hoje eu sou um artista plástico com certa visibilidade, pelo menos em Brasília. Mas se eu falar que eu sou o criador do Zé Gotinha, é muito mais importante do que toda a minha obra plástica, entende? Porque as minhas esculturas, todo mundo já viu, mas não sabe de quem é. Agora, o Zé Gotinha, o país inteiro sabe. E o país inteiro ama. 



## ATUALIZE SUAS INFORMAÇÕES E DESFRUTE DE BENEFÍCIOS EXCLUSIVOS DA SBIm



Na SBIm, valorizamos cada membro de nossa comunidade e queremos assegurar que você aproveite ao máximo todos os benefícios e recursos que oferecemos.

São necessários apenas 2 minutos.  
*Acesse [sbim.org.br](http://sbim.org.br)*

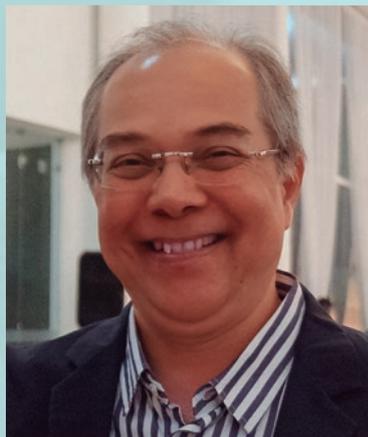
## ATENÇÃO

A SBIm alerta que o uso de seu logotipo sem a sua expressa autorização configura grave infração, sujeita a sanções legais.



# Vacinas: uma nova estratégia a ser incorporada para o controle da dengue

---



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

## INTRODUÇÃO

---

A infecção pelo vírus da dengue (DENV) em humanos é, na maioria das vezes, inaparente, mas pode se apresentar dentro de uma ampla gama de manifestações clínicas, desde febre leve até a síndrome do choque da dengue, que é potencialmente fatal. A imunidade desenvolvida após a infecção por um dos quatro tipos de DENV é permanente e tipo-específica (homóloga), e o risco de progressão para doença mais grave está, com maior probabilidade – mas não exclusivamente – associado à infecção secundária por tipos diferentes do vírus (heteróloga).

Ainda não existem agentes antivirais eficazes para combater a infecção por DENV e o tratamento, portanto, permanece de suporte. Até aqui, os esforços para reduzir a transmissão da dengue estão centrados no vetor, utilizando combinações de agentes químicos e biológicos contra os mosquitos *Aedes*, bem como de estratégias de identificação e eliminação dos locais de reprodução. Estas ações, no entanto, não têm conseguido conter a crescente incidência de epidemias de dengue e a rápida expansão da fronteira geográfica de transmissão dessa arbovirose. O advento das vacinas dengue, portanto, integrado às medidas de controle vetorial, constitui um avanço estratégico substancial para a redução do impacto da doença para a saúde humana, ao ampliar as possibilidades estratégicas de proteção coletiva e individual.<sup>1,2</sup>

## IMPACTO DA DOENÇA

---

Dentre as arboviroses, a dengue é a responsável pela maior carga de doença nos seres humanos, com uma estimativa de 10.000 mortes e 100 milhões de infecções sintomáticas por ano em mais de 125 países. Cerca de metade da população mundial vive hoje em áreas ambientalmente adequadas para a transmissão da dengue, que é intermediada pelos mosquitos da espécie *Aedes*, os quais proliferam em centros urbanos tropicais e subtropicais. A elevação das temperaturas, atribuída às alterações climáticas, o chamado aquecimento global, intensificou a preocupação de que a dengue se propague ainda mais em áreas já endêmicas, ao favorecer uma disseminação viral mais rápida, por meio da ampliação da sobrevivência dos vetores, bem como de sua capacidade de reprodução e do consequente incremento do número de picadas, o que conduz, em última análise, a períodos de transmissão mais longos e a um maior número de infecções humanas, muitas das quais poderão ser graves. Além disso, o aquecimento do planeta tende a exacerbar esta situação, permitindo maior propagação territorial dos vetores, tornando viável a transmissão em áreas geográficas antes consideradas de baixo risco ou consideradas livres de dengue nos diversos continentes.<sup>3-9</sup>

Para além do impacto sobre a saúde humana, as infecções por DENV representam também um enorme fardo econômico, estimado em U\$ 5,71 bilhões no ano de 2016. Um aumento substancial comparado com a estimativa de U\$ 1,51 bilhão, em 2013. Infelizmente, a perspectiva é de que continue a aumentar anualmente.<sup>10</sup>

O Brasil é um dos países mais afetados pela dengue, com mais de 1,5 milhão de casos notificados em 2019. Estimou-se que a doença representasse mais de 92.000 anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs), só em 2016. Este indicador corresponde a

uma taxa de 44,87 DALYs por 100.000 habitantes, o que representa um acréscimo de 4.015 vezes em relação ao estimado em 1990, colocando a dengue como a doença tropical negligenciada cuja carga mais aumentou nas últimas décadas no Brasil.<sup>11,12</sup>

Para piorar ainda mais essa situação, tem chamado a atenção o novo cenário de propagação da dengue, seja em latitudes mais ao sul, seja em áreas menos povoadas do Brasil, até recentemente livres da doença. Entre os anos de 2017 e 2022, 481 municípios detectaram pela primeira vez a transmissão comunitária de dengue, o que representa um contingente de 8,7 milhões de novos indivíduos em risco de desenvolver a doença. Só nos primeiros três meses do ano de 2022, foram incorporados 63 novos municípios com casos de dengue, metade deles na região Sul. Em comparação com períodos anteriores, a maior diferença é observada, principalmente, nos estados de Santa Catarina e Rio Grande do Sul, onde a taxa de novos municípios com dengue saltou de 1-2/ano para 10/ano em 2022. No geral, três fronteiras da expansão da doença estão claramente definidas no Brasil: o Sul, o Norte e o Nordeste do país, um fenômeno ligado às mudanças climáticas, à urbanização e à maior mobilidade das populações. A expansão na fronteira sul pode indicar também maior adequação climática dos mosquitos *Aedes*.<sup>13</sup>

## O DENV

---

DENV é um vírus envelopado, que consiste em um RNA de fita positiva, pertencendo ao gênero Flavivírus, da família *Flaviviridae*. O vírus maduro é constituído por três proteínas estruturais (o nucleocapsídeo [C], o envelope [E] e a membrana [M]) e sete proteínas não estruturais (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B e NS5). Estes componentes virais desempenham papéis significativos na replicação do genoma, na evasão e modulação do sistema

imunológico, na montagem do vírion e na síntese do genoma viral. São conhecidos quatro sorotipos antigenicamente distintos (DENV1, DENV2, DENV3 e DENV4), os quais compartilham entre si até 65% de seu genoma viral, situação que representa um grande desafio para o desenvolvimento de vacinas.<sup>14-17</sup>

A transmissão do DENV aos humanos se dá por intermédio de artrópodes, pela picada de um dos dois tipos de mosquitos que podem ser infectados: *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*. As células dendríticas (DCs) e os macrófagos são o alvo principal do vírus nos primeiros dias da infecção, seguindo-se uma viremia e a possibilidade de envolvimento de vários órgãos e sistemas.<sup>3,15-17</sup>

## IMUNOPATOLOGIA NA DENGUE

### Imunidade inata

A produção de interferons (IFNs) representa a primeira linha de defesa contra o DENV, com capacidade para controlar a replicação viral precoce nas células-alvo, estimulando a maturação das células dendríticas (DC) e a ativação dos linfócitos B e T e, conseqüentemente, promover uma resposta imune adaptativa. No entanto, o DENV tem várias estratégias para contornar a ação de IFN. Sabe-se ainda que mastócitos ativados na pele são as células responsáveis por iniciar o recrutamento de células citotóxicas, incluindo células natural killer (NK), células natural killer T (NKT) e células T CD8+. O recrutamento de células citotóxicas para o local da infecção contribui para a eliminação do vírus e limita a infecção nos gânglios linfáticos regionais de drenagem.<sup>18,19</sup>

Eventualmente, numa infecção secundária, uma vez ligado a anticorpos não neutralizantes, o DENV infecta células portadoras de receptores Fc $\gamma$  de maneira peculiar, conhecida como ampliação de doença

dependente de anticorpos (ADE). Nessa condição, ocorre regulação negativa da sinalização de receptor *toll-like* (TLR), causando a inibição da resposta antiviral mediada por IFN  $\alpha$  e  $\beta$ , daí resultando uma exacerbação da doença.<sup>20</sup>

### Imunidade adaptativa (células T)

As células T podem desempenhar tanto uma ação patológica, como protetora durante a infecção por DENV. As DCs infectadas pelo vírus apresentam o antígeno às células T CD8+ e CD4+ nos linfonodos de drenagem, onde começa a resposta imune adaptativa. Uma vez ativadas, as células T CD4+ fornecerão ajuda às células T CD8+, que serão, então, capazes de eliminar diretamente as células infectadas através do reconhecimento de uma variedade de proteínas do DENV, incluindo as proteínas não estruturais NS3 e NS1.2a. De fato, foi observada grande quantidade de células T CD4+ ativadas em casos assintomáticos de dengue, o que demonstra seu papel protetor. As células T CD8+ são direcionadas sobretudo contra proteínas não estruturais do DENV, enquanto as células T CD4+ são direcionadas para epítomos de envelope, capsídeo e NS1. No entanto, nas respostas de memória imunológica à infecção secundária por DENV, a presença de memória heteróloga e T CD4+ de reação cruzada específica para um sorotipo primário de DENV poderá exacerbar uma resposta imune patológica.<sup>21-23</sup>

Após a infecção por DENV, os anticorpos levam cerca de uma semana para se desenvolverem. Durante a infecção primária por determinado sorotipo de DENV, os anticorpos produzidos por esse sorotipo em geral resultam numa proteção duradoura contra esse sorotipo específico (homóloga), e numa proteção de curta duração contra outros sorotipos (heteróloga). No entanto, sabe-se que os anticorpos podem desempenhar um papel duplo no controle da infecção por DENV, podendo neutralizar ou, paradoxalmente, fa-

cilitar a entrada do vírus. Como esperado, anticorpos neutralizantes preexistentes podem impedir a ligação do DENV ao seu receptor natural na superfície celular, inibindo, assim, a entrada do vírus.

Contudo, os anticorpos da infecção heteróloga podem ter reatividade cruzada e facilitar a entrada do vírus, num processo conhecido como ADE. Este mecanismo permite que o vírus entre e escape do endossoma e siga um caminho semelhante ao da infecção primária, causando uma elevação da carga viral e, em última análise, uma ampliação da doença. Os complexos vírus-anticorpo, ao se ligarem às células que possuem FcR, como os macrófagos, os monócitos, as células B e os neutrófilos, por meio da interação entre a porção Fc do anticorpo e FcR na superfície celular, criariam uma sinapse imunológica, aumentando a ligação dos vírus às células.

Outro mecanismo possível para explicar ADE envolve a ativação da via clássica do complemento, com a vantagem de que os receptores do complemento (CRs) são amplamente expressos na maioria das células, enquanto os FcRs são expressos apenas nas células do sistema imunológico. Este complexo (vírus, anticorpos e complemento), ao se ligar aos receptores C1q (C1qR), facilitaria a endocitose ou a ligação do vírus aos receptores específicos do DENV. A explicação para os elevados números de células infectadas e de partículas virais após ADE foi demonstrada em um estudo indicando que os complexos imunes ligados ao DENV podem, por um lado, suprimir a resposta imune antiviral, regulando negativamente a produção de IL-12, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  e radicais de óxido nítrico (NO), e, por outro lado, aumentar a expressão de IL-6 e IL-10, promovendo assim a produção de partículas virais. Importante também é o fato de que ADE pode ocorrer não apenas em indivíduos infectados por dengue que já haviam tido contato com um sorotipo diferente do primeiro, mas também por infecção anterior por um outro flavivírus.

Assim, a circulação simultânea de outros arbovírus, como ocorre no Brasil, pode representar um complicador a mais para o desfecho das infecções por DENV nos indivíduos.<sup>24-26</sup>

Sabe-se, ainda, que concentrações elevadas de NS1 estão associadas à síndrome do choque da dengue, o que indica que a NS1 produzida em grande quantidade pelo DENV correlaciona-se com a gravidade da doença. O mecanismo proposto é de que NS1 se ligue às plaquetas via receptor TLR4, ativando-as, induzindo assim a expressão de sinalizadores que determinariam aumento da adesão às células endoteliais, bem como fagocitose por macrófagos, o que explicaria a trombocitopenia, frequentemente observada nas infecções por DENV. Por sua vez, a adesão às células endoteliais, ao induzir extravasamento vascular, poderia levar ao choque hipovolêmico e, também, promover uma tempestade de citocinas. Assim, a interação TLR4/NS1 desencadearia ativação, agregação e apoptose plaquetária.<sup>27</sup>

## APRESENTAÇÃO CLÍNICA DA DENGUE

Embora a maioria das infecções pelo DENV seja assintomática, pode ensejar grande variedade de manifestações clínicas, desde doença febril leve até doença grave e fatal. Quando a dengue é sintomática, após um período de incubação de três a sete dias, os sintomas começam repentinamente e seguem três fases: uma fase febril inicial, uma fase crítica, no período da defervescência, e uma fase final de recuperação espontânea.<sup>1,2</sup>

A fase inicial é caracterizada por temperatura elevada ( $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ ), acompanhada de dor de cabeça, vômitos, mialgia e dor articular, às vezes com erupção macular transitória. As crianças têm febre alta, mas geralmente são menos sintomáticas que os adultos durante esta fase da doença. Manifestações hemorrá-

gicas leves, como petéquias e hematomas, em especial nos locais de punção venosa, e fígado palpável são observadas com frequência. Os achados laboratoriais incluem trombocitopenia e leucopenia leves a moderadas, muitas vezes com elevação moderada dos níveis de aminotransferases hepáticas. Esta fase dura de três a sete dias, após os quais a maioria dos pacientes se recupera sem complicações.<sup>1,2</sup>

Numa pequena proporção de pacientes, entretanto, uma síndrome de extravasamento vascular sistêmico torna-se aparente na época da defervescência, evidenciada por hemoconcentração, hipoproteinemia, derrame pleural e ascite. Os sinais de alarme que prenunciam essa evolução incluem vômitos persistentes, dor abdominal cada vez mais intensa, hepatomegalia sensível, nível de hematócrito alto ou crescente, concomitante com uma rápida diminuição na contagem de plaquetas, derrames serosos, sangramento nas mucosas e letargia ou inquietação. As manifestações hemorrágicas são mais comuns durante este período crítico. A permeabilidade vascular alterada é de curta duração, revertendo de modo espontâneo para um nível normal após cerca de 48 a 72 horas, e é concomitante com a rápida melhora dos sintomas do paciente. Mais raramente, podem ocorrer outras manifestações graves, incluindo insuficiência hepática, miocardite e encefalopatia, muitas vezes com extravasamento plasmático mínimo associado.<sup>1,2</sup>

Na revisão do esquema de classificação da dengue pela Organização Mundial da Saúde (OMS) no ano de 2009, os pacientes passaram a ser classificados como portadores de dengue ou dengue grave. Aqueles que se recuperam sem maiores complicações são classificados como portadores de dengue, enquanto aqueles que apresentam qualquer uma das seguintes condições são designadas como dengue grave: extravasamento de plasma resultando em choque, acúmulo de líquido seroso suficiente para causar dificuldade

respiratória, ou ambos; sangramento intenso; e comprometimento grave de órgãos.<sup>1,2</sup>

Sabe-se que o risco de contrair dengue grave é maior quando ocorrem infecções sequenciais por DENV por dois tipos diferentes de vírus em um intervalo de tempo superior a 18 meses. Fatores de risco adicionais também apontados incluem condições genéticas e médicas preexistentes (obesidade, doenças renais e cardiovasculares, diabetes) e o sexo feminino.<sup>28-30</sup>

## ESTRATÉGIAS EXISTENTES PARA PREVENÇÃO DA DENGUE

Até o recente licenciamento das vacinas dengue, a única abordagem para controlar ou prevenir a transmissão do vírus era por meio de intervenções dirigidas ao mosquito vetor, para as quais a OMS recomenda a gestão integrada de diversas ações. Embora muitos estudos tenham mostrado reduções nos indicadores entomológicos após diferentes formas de controle vetorial, há poucos dados que demonstrem o impacto destas intervenções na incidência da dengue e na gravidade da doença. Algumas estratégias comuns visam impedir que os mosquitos tenham acesso aos habitats de postura de ovos, utilizando ações de gestão ambiental, dentre as quais: destinação de resíduos sólidos; remoção de habitats artificiais de mosquitos; cobertura, esvaziamento e limpeza semanal dos reservatórios de água doméstica; aplicação de inseticidas ou predadores apropriados em recipientes de armazenamento de água ao ar livre; uso de proteção pessoal e doméstica, como telas nas janelas, roupas de mangas compridas, materiais tratados com inseticidas ou repelentes, bobinas e vaporizadores; melhora da participação e mobilização comunitária para o controle sustentado dos vetores; e aplicação de inseticidas por meio de sprays espaciais, embora a emergência de resistência

a esses produtos químicos represente um problema crescente<sup>31</sup>

Mais recentemente, a utilização de mosquitos infectados pela bactéria *Wolbachia*, encontrada no ambiente e que é capaz de conferir resistência do *Aedes aegypti* à infecção pelo DENV, tem sido festejada e incorporada como uma nova opção no controle da dengue. Contudo, um programa de controle de vetores epidemiologicamente eficaz suprime a imunidade da população humana em relação ao vírus, o que, por sua vez, exige maior supressão da população de vetores para se chegar a um novo equilíbrio que impeça um surto. Esta relação de feedback entre a população de vetores e a imunidade humana destaca o desafio paradoxal do controle da dengue, que deverá ocorrer em qualquer local com décadas de controle bem-sucedido da dengue baseado em vetores, incluindo aqueles que usam *Wolbachia*.

Singapura, que tem um rígido sistema de controle vetorial há décadas, ainda assim vem apresentando epidemias recorrentes de dengue com maior frequência, o que constitui o chamado “paradoxo de Singapura”. A experiência naquele país destaca a necessidade global de novas estratégias de controle de vetores que sejam mais eficazes do que as abordagens clássicas, bem como de ferramentas de intervenção não baseadas em vetores, como as vacinas, as quais, ao aumentarem a imunidade da população, preencheriam essa lacuna paradoxal no controle da dengue. Outra consequência de um controle vetorial bem-sucedido é a possibilidade de deslocar demograficamente a dengue de uma doença pediátrica para uma doença de adultos jovens, reduzindo assim a mortalidade e a morbidade associadas à infecção de populações pediátricas vulneráveis. No entanto, uma redução adicional do controle vetorial no longo prazo pode fazer com que a dengue se desloque principalmente para os adultos mais velhos, nos quais as condições médicas preexistentes são comuns e, assim, resultar num au-

mento do risco de dengue grave, como aconteceu em Singapura.<sup>32,33</sup>

## DESAFIOS NO DESENVOLVIMENTO DE VACINAS DENGUE

A vacinação é considerada há muito tempo como parte fundamental de uma estratégia multifacetada capaz de reduzir a carga global da dengue. Durante mais de sete décadas, os cientistas vêm tentando conceber e desenvolver vacinas candidatas seguras e eficazes, ainda que os desafios tenham sido substanciais até aqui.<sup>34</sup>

Ao contrário de outras vacinas eficazes desenvolvidas contra outros flavivírus, como no caso da vacina febre amarela, o desenvolvimento de uma vacina dengue é particularmente complicado devido ao fato de o vírus possuir quatro sorotipos antígenicamente diferentes (DENV1, 2, 3 e 4), mas que também guardam semelhanças entre si. Uma vacina ideal contra a dengue deve ser eficaz contra todos os quatro sorotipos ao mesmo tempo. Como mencionado antes, anticorpos neutralizantes preexistentes podem impedir a ligação do DENV ao seu receptor natural na superfície celular, inibindo assim sua entrada nas células. No entanto, anticorpos de uma infecção heteróloga podem ter reatividade cruzada e facilitar o fenômeno conhecido como ADE. Estudo utilizando simulações moleculares descobriu que anticorpos contra DENV com maior reatividade cruzada estavam associados à ADE e que, portanto, uma vacina fracamente imunogênica poderia aumentar o risco de desenvolvimento de ADE. De fato, a proteção contra infecções graves dura cerca de dois anos depois da infecção primária, após os quais os níveis anticorpos neutralizantes caem e o risco de infecção sintomática e grave por dengue aumenta em decorrência de infecção heteróloga secundária.<sup>34-38</sup>

Outro desafio resulta das semelhanças estruturais entre o DENV e outros vírus membros da família *Flaviviridae*, como o vírus Zika (ZIKV), o vírus da febre amarela (YFV), o vírus da encefalite japonesa (JEV) e o vírus do Nilo Ocidental (WNV). A proteína E, estruturalmente conservada entre os flavivírus, é também a mais exposta contra a qual o sistema imunológico gera anticorpos para neutralizar o vírus. A proteína E consiste em três domínios funcionais e estruturalmente distintos: EDI, EDII e EDIII. Por exemplo, a proteína E do DENV compartilha mais de 50% de homologia com a proteína E do ZIKV, resultando em reatividade cruzada. Estudo realizado na população mexicana evidenciou a resposta de anticorpos de reação cruzada no soro de pacientes com DENV contra a proteína recombinante do envelope do ZIKV. Eles demonstraram que as amostras de soro dos pacientes infectados por DENV apresentam anticorpos de reação cruzada contra a proteína E do ZIKV, os quais podem mediar ADE ou neutralizar a infecção, a depender da concentração dos anticorpos.<sup>36,39</sup>

Outras dificuldades conhecidas para o desenvolvimento da vacina dengue são: a) ausência de um correlato imunológico validado de proteção; b) não existirem modelos animais para simular de forma abrangente a experiência humana de infecção/doença na dengue; c) indisponibilidade de um ensaio imunológico capaz de definir com precisão as respostas imunes específicas do tipo de DENV (homotípicas); d) a exigência de ensaios de eficácia muito grandes para demonstrar benefícios em diversas populações e desfechos clínicos. Apesar de todos esses empecilhos, estamos agora numa nova era de ensaios clínicos de vacinas dengue de fase 3 e de vacinas aprovadas.<sup>34</sup>

## VACINAS APROVADAS E EM DESENVOLVIMENTO

Atualmente, existem cinco tipos de vacinas dengue em desenvolvimento, incluindo vacinas de vírus vivos atenuados, de vírus inativados, de subunidades recombinantes, de vetor viral e de DNA. Entre eles, as vacinas de vírus vivos atenuados são as mais avançadas, pois foram extensivamente avaliadas em humanos. E, portanto, são o foco desta revisão.<sup>40</sup>

Uma vacina dengue ideal deve conferir proteção eficaz e equilibrada contra todos os quatro sorotipos de DENV para minimizar o risco de ADE. Para induzir este efeito protetor simultaneamente, a maioria das vacinas dengue utilizou uma formulação tetravalente contendo os mesmos alvos antigênicos, em geral as estruturas proteicas prM e E de cada um dos quatro sorotipos. Sabe-se, entretanto, que uma formulação tetravalente aumenta a dificuldade em induzir proteção equilibrada devido à competição antigênica – observada quando há diminuição da resposta imune a um ou mais antígenos, quando este é administrado em conjunto com mais antígenos imunodominantes.

Consequentemente, numa formulação tetravalente, é provável que a resposta imunitária seja desviada para o antígeno imunodominante, resultando numa eficácia protetora tendenciosa para determinado sorotipo e, portanto, desequilibrada. Diferenças intrínsecas entre a composição dessa formulação, tais como taxa de replicação do vírus e imunogenicidade, também podem distorcer a resposta imune resultante. Além disso, ADE emergiu como um desafio significativo no desenvolvimento de vacinas dengue. Devido ao fenômeno de ADE, a proteção incompleta contra todos os quatro sorotipos de den-

gue pode predispor os vacinados ao desenvolvimento de dengue mais grave, se esses indivíduos forem subsequentemente infectados por um sorotipo de DENV com proteção aquém da adequada.<sup>41</sup>

A OMS estabeleceu importantes recomendações a serem consideradas para avaliação da qualidade, segurança e eficácia das vacinas dengue tetravalentes vivas atenuadas. Até que um substituto ou correlato de proteção seja estabelecido, os principais ensaios de eficácia das vacinas precisarão ser realizados com base em desfechos clínicos. Assim, para obter aprovação, os ensaios de eficácia de vacinas dengue precisam especificar desfechos clínicos primários de dengue virologicamente confirmada, de qualquer gravidade, devido a qualquer sorotipo, e devem incluir grande quantidade de voluntários (10.000 a 20.000) para que possam apresentar um poder estatístico capaz de demonstrar a eficácia da vacina, o que demanda um tempo prolongado de observação e um investimento financeiro substancial.<sup>31,42</sup>

Ainda segundo a OMS, a avaliação clínica de uma vacina dengue tetravalente de vírus vivos atenuados candidata deve ser capaz de documentar: a) as respostas imunológicas induzidas pela vacina contra cada um dos quatro sorotipos de DENV de acordo com o status imunológico pré-vacinação; b) a eficácia da vacina para a prevenção da dengue sintomática de qualquer gravidade causada por qualquer sorotipo de DENV durante um período mínimo apropriado de observação (de preferência cinco anos), e de acordo com o estado imunológico da dengue pré-vacinação; c) perfil de segurança adequado de acordo com o estado imunológico pré-vacinação. Conforme descrito com mais detalhes na diretriz da OMS, devem ser reunidas evidências preliminares que demonstrem a ausência de um sinal significativo de que a resposta imunológica imediata e de longo prazo a uma vacina dengue candidata predisponha os indivíduos vacinados (ou um subconjunto) a um risco aumentado de dengue e/ou dengue grave

com infecções naturais subsequentes, em relação ao grupo-controle. Por fim, devem ser definidos marcadores substitutos ou correlatos imunológicos de proteção e/ou risco.<sup>31,42</sup>

## VACINA TETRAVALENTE DE VÍRUS VIVO ATENUADO CYD-TDV (DENGVAIXIA®)

No ano de 2015, a vacina tetravalente viva atenuada CYD-TDV do laboratório Sanofi-Pasteur foi a primeira vacina dengue licenciada em mais de 20 países, com base na segurança e eficácia demonstradas em dois ensaios de fase 3. A CYD-TDV usa a cepa vacinal da febre amarela (YF17D) como arcabouço e substituiu as regiões prM e E de YF17D pelas regiões prM e E dos quatro sorotipos de DENV (Figura 1). A CYD-TDV está licenciada em vários países onde a dengue é endêmica, com indicação de idade de 9 a 45 anos na maioria deles.

O licenciamento da CYD-TDV baseou-se em grande parte em dois ensaios clínicos paralelos de fase 3, envolvendo mais de 30.000 crianças em dez países onde a dengue é endêmica na Ásia e na América Latina. Além disso, um ensaio de fase 2b na Tailândia (CYD23/57) forneceu alguns dados de acompanhamento no longo prazo. A vacina foi avaliada utilizando um esquema de três doses com intervalos de seis meses. A eficácia da vacina (EV) situou-se entre 56,5% a 60,8%. A proteção específica contra DENV3 e DENV4 foi superior a 70%, enquanto a proteção contra DENV1 e DENV2 foi de 40-50%. Em vários ensaios clínicos de CYD-TDV na Ásia e na América Latina, destacou-se o fato de a vacina ter sido menos eficaz contra o DENV2. Uma possível razão para a baixa eficácia geral é a falta de proteínas não estruturais (NS) de DENV na formulação. A análise dos epítomos conservados nos quatro sorotipos de DENV revelou que a maioria deles está

localizada nas proteínas NS. A falta de anticorpos neutralizantes (nAb) e de respostas imunes das células T CD8+ contra as proteínas NS contribui potencialmente para a redução da proteção e durabilidade observadas na CYD-TDV. No entanto, a proteção desequilibrada contra DENV-2 não parece inteiramente esclarecida, uma vez que a mesma estrutura, a YF17D, foi usada para expressar prM e E de cada sorotipo de DENV, sugerindo menor expressão ou menor imunogenicidade de prM e E específica do DENV-2.<sup>31,43-46</sup>

Além do sorotipo de DENV, a EV também foi afetada pelo status sorológico basal. Embora tivesse sido demonstrado que a imunidade da vacina durava até quatro anos, constatou-se que o risco de hospitalização de alguns dos vacinados aumentava três anos após a vacinação entre indivíduos que não haviam sido infectados previamente pelo DENV. Em estudo que avaliou a segurança no longo prazo do CYD-TDV, observou-se que o risco relativo (RR) para hospitalização relacionada à dengue no terceiro ano de acompanhamento foi de 7,25 (1,15 – 313,80) para crianças de 2 a 5 anos, 0,63 (0,22 – 1,83) entre 6 e 11 anos e 0,25 (0,02 – 1,74) entre 12 e 14 anos. Quando os participantes foram divididos entre aqueles com idade < 9 anos e aqueles ≥ 9 anos, o RR para hospitalização foi de 1,58 (0,61 – 4,83) e 0,57 (0,18 – 1,86), respectivamente. Após reanálise dos dados de ensaios clínicos anteriores, concluiu-se que crianças soronegativas vacinadas com CYD-TDV entre 9 e 16 anos de idade tiveram um RR de 1,41 a 1,51 para hospitalização relacionada à dengue e um RR de 1,41 a 6,25 para dengue grave. Esse aumento no risco de hospitalização relacionada à dengue e doença grave em participantes soronegativos tinha tido início cerca de 18 meses após a última dose da vacina. Análises adicionais dos dados dos ensaios clínicos mostraram que o risco de hospitalização era ainda superior em receptores soronegativos que sofreram

uma infecção posterior por DENV2. Consequentemente, considerando um risco excessivo de dengue grave em indivíduos soronegativos para dengue que receberam a CYD-TDV, em comparação com indivíduos soronegativos não vacinados, e, ao mesmo tempo, a confirmação de proteção no longo prazo em indivíduos vacinados previamente soropositivos para dengue, a OMS, em 2018, revisou suas orientações sobre estratégias de vacinação contra dengue do ponto de vista da saúde coletiva, sugerindo que os países deveriam considerar a introdução da vacina dengue CYD-TDV somente se a minimização do risco entre indivíduos soronegativos pudesse ser garantida pela triagem pré-vacinação.<sup>47,48</sup>

Várias hipóteses foram sugeridas para tentar explicar o risco aumentado de hospitalização e doença grave em receptores soronegativos. Três tipos de anticorpos (anticorpos neutralizantes específicos de determinado sorotipo [nAb], anticorpos de reação cruzada e anticorpos neutralizantes amplos [bnAb]) podem ser induzidos pela infecção natural por DENV ou através da vacinação. Geralmente, os nAb sobrepõem-se aos anticorpos de reação cruzada, uma vez que se ligam a epítomos específicos do sorotipo e apenas neutralizam o sorotipo específico correspondente de DENV. Os nAb também parecem ser correlatos mais precisos de proteção na infecção humana por DENV. Por sua vez, os anticorpos de reação cruzada ligam-se, mas não neutralizam a infecção por DENV. Em vez disso, podem contribuir para o fenômeno de ADE, facilitando a invasão viral nas células. Já os bnAb reconhecem epítomos conservados em todos os quatro sorotipos de DENV, podendo neutralizá-los. No entanto, esses anticorpos são raros. Foi demonstrado que a CYD-TDV induziu predominantemente nAb para DENV4 em participantes soronegativos e, por outro lado, induzia bnAb e aumentava nAb de DENV preexistente em participantes soropositivos. Assim, em indivíduos soronegativos, a CYD-TDV

parece induzir uma resposta imune homotípica específica para DENV4, mimetizando uma primeira infecção. À medida que a imunidade protetora cruzada de curta duração diminui, os anticorpos anti-DENV4 mais duráveis predisõem os vacinados à ADE após uma infecção natural subsequente heterotípica por DENV. Conclui-se que, para viabilizar a adoção e melhorar a segurança da vacina CYD-TDV, são necessários testes de diagnóstico do status sorológico prévio da dengue. A exigência de comprovação de IgG anti-DENV sérica seria demorada e exigiria reagentes e instrumentos complexos, bem como treinamento de equipes de vacinação, além de poder não ter sensibilidade e especificidade suficientes, colocando indivíduos falsamente soropositivos em risco de dengue grave, caso fossem vacinados.<sup>41,49</sup>

Também foi postulado que a ausência de proteínas não estruturais de DENV na CYD-TDV poderia ter impossibilitado o desenvolvimento de imunidade celular protetora e/ou anticorpos anti-NS1. Além disso, ser mais jovem também foi proposto como fator de risco independente para dengue clinicamente aparente e mais grave. Infelizmente, o desenho do estudo dos ensaios de fase 3 e a disponibilidade limitada de amostras de sangue no início do estudo limitaram muito uma análise estratificada da segurança e eficácia da vacina de acordo com o status sorológico inicial para dengue. Para identificar participantes que haviam sido infectados ou não pelo DENV previamente, os pesquisadores testaram os voluntários um mês após a última dose da vacina, utilizando um ensaio de anticorpos anti-NS1. A ideia era que os receptores da vacina com sorologia negativa para dengue antes da inclusão no estudo não teriam anticorpos NS1, pois a vacina não contém proteínas NS1 específicas para dengue, apenas NS1 da vacina YF17D. Inversamente, os receptores da vacina com status sorológico previamente positivo para dengue, por terem sido naturalmente infectados, já teriam sido expostos à proteína NS1.<sup>34</sup>

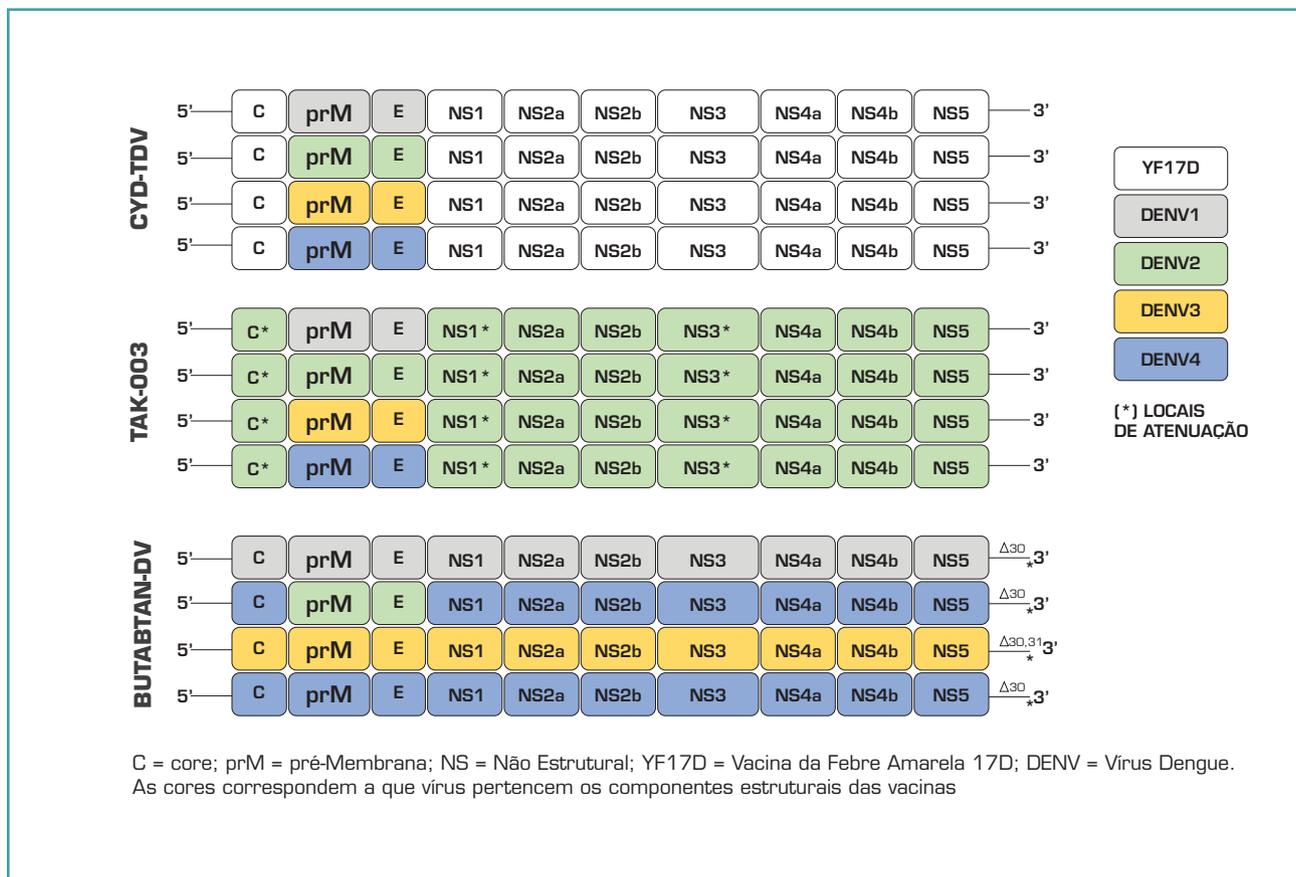
## VACINA TAK-003 (QDENGGA®)

Como esperado, após a experiência com a CYD-TDV, cada nova vacina dengue candidata passou a ser revisada com mais rigor quanto à segurança e eficácia em indivíduos imunes e não imunes à dengue, abrangendo ampla faixa etária de receptores, bem como quanto à sua capacidade de proteger contra todo o espectro clínico da doença, resultante da infecção por qualquer tipo de DENV. Passou-se a exigir também a demonstração de segurança e eficácia em mais de uma temporada de dengue. A vacina dengue TAK-003, do Laboratório Takeda, recebeu recentemente aprovação da Indonésia, da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) e da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), do Brasil, para uso de sua vacina de duas doses com intervalo de três meses em pessoas com 4 anos de idade a 60 anos ou mais, independentemente do estado imunológico basal contra a dengue.<sup>34</sup>

A vacina TAK-003 é baseada na estrutura do DENV2 PDK-53 (TDV-2), derivado da cepa do vírus DENV2 16681 de tipo selvagem, através de passagem em série em células renais de cães. Com esse processo de atenuação, o TDV-2 apresenta características distintas de sua cepa parental, tais como sensibilidade à temperatura, menor capacidade de replicação, atenuação da neurovirulência, bem como maior diversidade genética e menor *fitness* viral. Assim, tendo como base o TDV-2, modificado pela substituição dos seus genes prM e E pelos genes prM e E correspondentes das cepas de DENV1 16007 (TDV-1), DENV3 16562 (TDV-3) e DENV4 1036 (TDV-4), chegou-se à formulação da TAK-003, uma nova vacina dengue quimérica tetravalente, viva atenuada (Figura 1).<sup>41,50,51</sup>

A aprovação da TAK-003 baseou-se em dados de segurança, imunogenicidade e eficácia de 19 estudos clínicos de fases 1, 2 e 3 com mais de 28.000 parti-

**Figura 1.** Comparação das estruturas das vacinas dengue vivas atenuadas tetravalentes CYD-TDV, TAK-003 e Butantan-DV, com seus componentes genômicos e sítios de atenuação.



participantes, abrangendo ampla faixa etária. O objetivo primário do estudo de fase 3 foi a eficácia contra dengue confirmada virologicamente, de qualquer gravidade, causada por quaisquer dos tipos de DENV, em receptores previamente imunes ou não à dengue.

Após 12 meses da segunda dose, a eficácia da vacina foi de 80,2%. Num período de 18 meses de seguimento, a eficácia foi de 76,1% e de 66,2% em receptores imunes e não imunes à dengue, respectivamente. A eficácia contra hospitalização por dengue foi de 90,4% e de 85,9% contra a febre hemorrágica da dengue (FHD), de acordo com os critérios da OMS de 1997. A eficácia específica por sorotipo de DENV foi de 69,8% para DENV1, 95,1% para DENV2 e 48,9% para DENV3. A eficácia contra a FHD causada por qualquer um

dos tipos de DENV foi de 70,0% e contra a dengue grave, determinada por um comitê de análise de casos, foi de 70,2%.

Aos 54 meses de seguimento, a eficiência diminuiu para 61,2%, sendo de 64,2% em receptores imunes à dengue e de 53,5% em voluntários não imunes. A eficácia contra hospitalização por dengue foi de 84,1%. A eficácia específica para cada tipo de DENV em voluntários não imunes à dengue foi de 78,4% para DENV1 e de 100% para DENV2. Nesse grupo de não imunes previamente, não se demonstrou eficácia para DENV3 e, em função da ausência de quantidade de casos suficientes de infecções relacionadas ao DENV4, não foi possível calcular a eficácia para esse sorotipo específico. Já a eficácia para DENV3 nos participantes previamente imunes à dengue foi de 74%.

As taxas cumulativas de eventos adversos graves foram semelhantes nos receptores de TAK-003 (4,0%) e placebo (4,8%) e consistentes com os eventos médicos esperados na população do estudo.<sup>34,52,53</sup>

Em setembro de 2023, o Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE) se reuniu e avaliou as informações disponíveis relativas à vacina TAK-003. Considerando que: a) em países endêmicos, foi demonstrada eficácia da vacina contra todos os quatro sorotipos de DENV em crianças (4 a 16 anos) previamente soropositivas para dengue e contra os sorotipos 1 e 2 em crianças previamente soronegativas para dengue; b) nas crianças previamente soronegativas para dengue, o estudo clínico da vacina não demonstrou eficácia para doença sintomática contra os sorotipos DENV3 e DENV4 e contra hospitalização devido ao sorotipo DENV3, e que houve muito poucos casos de hospitalizações associados ao DENV4 para avaliação da eficácia; o SAGE elaborou as seguintes recomendações:<sup>54</sup>

- Considerar a introdução da vacina em locais com elevada carga de dengue e elevada intensidade de transmissão para maximizar o impacto na saúde pública e minimizar qualquer risco potencial em pessoas soronegativas para dengue.
- Introdução da vacina para crianças entre os 6 e os 16 anos de idade. Nessa faixa etária, a vacina deve ser introduzida cerca de um a dois anos antes do pico de incidência de hospitalizações relacionadas à dengue específico por idade. Deve ser administrada em esquema de duas doses com intervalo de três meses entre elas.
- Que a introdução da vacina seja acompanhada por uma estratégia de comunicação bem concebida e pelo envolvimento da comunidade.
- Que sejam realizados estudos pós-autorização para estudar melhor a eficácia e segurança da vacina contra os sorotipos 3 e 4.

## VACINA BUTANTAN-DENGUE (BUTANTAN-DV)

A Butantan-DV, análoga à vacina estadunidense TV003, foi desenvolvida em parceria com a multinacional farmacêutica Merck Sharp Dome (MSD) e com apoio dos Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos (NIH). Em contraste com a utilização de um único vetor de estrutura comum nas formulações de CYD-TDV e TAK-003, os investigadores do NIH adotaram uma abordagem diferente no desenvolvimento de vacinas dengue tetravalentes vivas atenuadas. Eles criaram uma série de DENV atenuados, introduzindo deleções de nucleotídeos na região 3' não traduzida (UTR) e mutações adicionais em proteínas não estruturais. Seis vacinas candidatas monovalentes para DENV foram avaliadas em camundongos e primatas não humanos e, finalmente, quatro delas, que abrangem todos os quatro sorotipos, foram selecionadas para inclusão em uma formulação de vacina tetravalente (Figura 1).

O ensaio de fase 3 foi iniciado em 2016 e incluiu participantes com idades entre 2 e 59 anos que receberam dose única da vacina e foram acompanhados para avaliar a eficácia contra dengue, de qualquer gravidade, causada por qualquer um dos tipos de DENV. Participantes imunes e não imunes à dengue foram incluídos no estudo.

A eficácia geral foi de 79,6%, com os imunes à dengue apresentando valores maiores (89,2%) em comparação com os não imunes à dengue (75,3%). Os dados estão disponíveis apenas para DENV1 (89,5%) e DENV2 (69,6%) devido à baixa circulação dos tipos DENV3 e DENV4 durante o ensaio clínico. No entanto, na fase 2, foi demonstrado que 80% dos voluntários produziram anticorpos contra os quatro tipos, tendo sido a erupção cutânea o evento adverso mais frequente, observado em 16 dos 19 (84,5%) participantes do grupo que recebeu a Butantan-DV.

Dados específicos do tipo de DENV por status imunológico prévio para dengue revelaram maior eficácia contra DENV1 nos voluntários imunes à dengue (96,8%) em comparação com não imunes (85,5%) e achados semelhantes para DENV2: indivíduos imunes, 83,6% e não imunes, 57,9%. Não foram relatados casos graves ou com sinais clínicos de alerta.

O ensaio está sendo continuado em 2024, deixando em aberto a possibilidade de haver casos suficientes causados por DENV3 e DENV4 para obter uma visão mais clara do desempenho da vacina contra estes sorotipos.

Dos 16.235 voluntários que participaram do estudo, 10.259 receberam a vacina. Com relação à segurança, 21 dias após a vacinação, apenas três (menos de 0,1%) tiveram eventos adversos graves relacionados com a imunização. As reações adversas foram comparáveis entre os grupos placebo e vacina, exceto as reações sistêmicas esperadas, como febre e irritação da pele. A frequência de eventos adversos foi semelhante entre as três faixas etárias (2 a 6, 7 a 17 e 18 a 59 anos) e entre os participantes previamente expostos ou não à dengue. Esses dados não foram publicados na literatura científica revisada por pares, mas estão acessíveis no site do Instituto Butantan.<sup>34,55,56</sup>

## RESUMO DAS PRINCIPAIS DIFERENÇAS ENTRE VACINAS DENGUE VIVAS ATENUADAS

As diferenças na construção das vacinas dengue podem se traduzir em variantes qualitativas significativas nas respostas imunitárias após a vacinação (Figura 1). A maioria dos epítomos mais relacionados à imunidade humoral está localizada nos domínios da proteína E do DENV, enquanto os epítomos mais relacionados à imunidade celular estão localizados nas proteínas NS.

Em resumo, a CYD-TDV é baseada na estrutura da YF17D, com quimeras de DENV1, 2, 3, 4/YF17D feitas com a introdução dos genes prM e E do DENV em substituição aos genes prM e E da YF17D. Portanto, ela não contém proteínas NS de DENV. A vacina TAK-003 usa uma estrutura DENV2 atenuado para criar quimeras DENV1/2, 3/2 e 4/2 e, portanto, possui apenas proteínas NS do DENV2.

Por sua vez, a vacina Butantan-DV possui componentes de genoma completo DENV1, 3 e 4 com uma quimera DENV2/4 baseada em uma estrutura DENV4. Sendo assim, esta vacina possui proteínas NS de DENV1, DENV3 e DENV4, mas não de DENV2. Ainda não se sabe como essas diferenças importantes na construção dessas vacinas se traduzirão em eficácia ao longo dos anos de acompanhamento e na eficácia específica do tipo de DENV.<sup>34</sup>

## CONCLUSÕES

Com o advento de vacinas licenciadas, seguras e eficazes, chegamos num momento muito esperado e especial no avanço das estratégias de controle da dengue, com enorme potencial para a saúde pública e individual, sobretudo para os países endêmicos, como o Brasil. A melhor compreensão sobre quais grupos populacionais terão prioridade, a relação custo-benefício, quais estratégias de vacinação a serem adotadas, figuram, entre tantas outras, como questões desafiadoras colocadas na ordem do dia. Obviamente, não temos ainda a vacina dengue perfeita, assim como não temos a vacina perfeita para qualquer outra doença, mas os estudos clínicos conduziram a uma nova era no enfrentamento da dengue.

Sabemos que, idealmente, uma vacina dengue deveria: conferir proteção, com segurança, para todas as faixas etárias; ser capaz de prevenir infecções e doenças associadas a todos os fenótipos clinicamente relevantes de dengue, não apenas doenças graves, pois a

prevenção de formas mais leves de dengue não apenas reduziria a morbidade, mas também os gastos diretos com saúde e outros custos relacionados ao absenteísmo na escola e no trabalho; proteger os receptores independentemente do seu status de imunidade aos flavivírus no momento da vacinação; interromper a transmissão do vírus entre pessoas e mosquitos e conferir uma proteção durável, até que o receptor saia da janela de risco, adquirindo um perfil de imunidade homo e heterotípica, como o que é observado após duas infecções naturais por DENV.<sup>34</sup>

No momento, no entanto, dispomos de vacinas que demonstraram melhor eficácia para prevenir hospitalização ou formas mais graves de dengue, variáveis de acordo com o sorotipo de DENV e com o status de imunidade prévio para dengue. O que poderia ser interpretado como uma limitação, ainda assim tem o potencial para um grande impacto na saúde pública, em especial durante epidemias explosivas que esgotam com rapidez a capacidade de condução adequada dos casos pelos sistemas de saúde. Isto é particularmente verdadeiro em países de baixa e média renda, onde os recursos para os doentes críticos são escassos, ou em locais onde falta experiência na condução do tratamento de pacientes com quadros graves de dengue. Além disso, quando os leitos hospitalares não estão ocupados por pacientes com dengue, esses recursos podem ser alocados para outras necessidades de saúde pública. Mesmo uma vacina dengue que seja eficaz contra alguns, mas não todos os tipos de DENV, ainda pode cumprir um papel relevante no controle da dengue. Em muitas áreas endêmicas, os diferentes tipos de DENV predominam ou circulam concomitantemente por períodos variáveis. Deste modo, uma vacina que não aumente o risco de dengue para o receptor e que possa reduzir o risco de doenças causadas apenas por alguns dos tipos de DENV, ainda assim teria potencial para oferecer um benefício líquido geral para a saúde pública.<sup>34</sup>

A experiência recente com a vacinação durante a pandemia da Covid-19 tornou mais clara a compreensão dos imensos desafios de uma comunicação eficaz com o público, relativos às características e à capacidade de desempenho das novas vacinas, bem como a conquista de adesão maciça da população. Sob essa ótica, um quesito fundamental e crítico é o da segurança das vacinas dengue, algo que não pode ser considerado negociável. Além disso, a integração da vacinação com as demais estratégias já estabelecidas para minorar o impacto da doença é essencial para alcançar o controle sustentado da dengue. O desafio está lançado! 

## REFERÊNCIAS

1. Simmons CP, Farrar JJ, Nguyen VC, Wills B. Dengue. *N Engl J Med*. 2012; 366 (15): 1423-32. doi: 10.1056/NEJMra1110265.
2. World Health Organization (WHO). *Dengue: Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control – New Edition*. 2009. 147p. ISBN 978 92 4 154787 1. [acesso em 2024 Jul 28]. Disponível em: [https://reliefweb.int/report/world/dengue-guidelines-diagnosis-treatment-prevention-and-control?psafe\\_param=1&gad\\_source=1&gclid=CjwKCAjwv-2pBhB-](https://reliefweb.int/report/world/dengue-guidelines-diagnosis-treatment-prevention-and-control?psafe_param=1&gad_source=1&gclid=CjwKCAjwv-2pBhB-).
3. Stanaway JD, Shepard DS, Undurraga EA, Halasa YA, Coffeng LE, Brady OJ, et al. The global burden of dengue: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Infect Dis*. 2016; 16:712-3.
4. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, P. Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 2013; 496:504-7. doi: 10.1038/nature12060.
5. Murray NEA, Quam MB, Wilder-Smith A. Epidemiology of dengue: past, present and future prospects. *Clin. Epidemiol*. 2013; 5:299.
6. Senior, K. Vector-borne diseases threaten Europe. *Lancet Infect Dis*. 2008; 8: 531-2.
7. Brady OJ, Golding N, Pigott DM, Kraemer MUG, Messina JP, Reiner Jr RC, et al. Global temperature constraints on *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus* persistence and competence for dengue virus transmission. *Parasit. Vectors*. 2014;7:338.
8. Kraemer MUG, Reiner Jr RC, Brady OJ, Messina JP, Gilbert M, Pigott DM, et al. Past and future spread of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*. *Nat. Microbiol*. 2019;4:854-63.
9. Messina JP, Brady OJ, Golding N, Kraemer MUG, Wint GRW, Ray SE, et al. The current and future global distribution and population at risk of dengue. *Nat Microbiol*. 2019; 4: 1508-15. <https://doi.org/10.1038/s41564-019-0476-8>.
10. Hariharan D, Das MK, Shepard DS, Arora NK. Economic burden of dengue illness in India from 2013 to 2016: A systematic analysis. *Int J Infect Dis*. 2019;84S:S68-73. doi: 10.1016/j.ijid.2019. 01.010.

11. Siqueira Jr JB, Massad E, Lobão-Neto A, Kastner R, Oliver L, Gallagher E, et al. Epidemiology and costs of dengue in Brazil: a systematic literature review. *Int J Inf Dis*. 2022;122:521-8. doi: 10.1016/j.ijid.2022.06.050.
12. Martins-Melo FR, Carneiro M, Ramos Jr NA, Heukelbach J, Ribeiro ALP, Werneck GL, et al. The burden of Neglected Tropical Diseases in Brazil, 1990-2016: A subnational analysis from the Global Burden of Disease Study 2016. *PLOS Negl Trop Dis*. 2018; 12: e0006559.
13. Codeco CT, Oliveira SS, Ferreira DAC. Fast expansion of dengue in Brazil. *Lancet Reg Health Am*. 2022; 12: 100274. doi: 10.1016/j.lana.2022.100274. eCollection 2022 Aug.
14. Rodriguez-Barraquer I, Mier-y-Teran-Romero L, Schwartz IB, Burke DS, Cummings DA. Potential opportunities and perils of imperfect dengue vaccines. *Vaccine*. 2014; 32: 514-20. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.11.020.
15. Tremblay N, Freppel W, Sow AA, Chatel-Chaix L. The interplay between dengue virus and the human innate immune system: a game of hide and seek. *Vaccines*. 2019; 7: 145. doi: 10.3390/vaccines7040145.
16. Chong HY, Leow CY, Bakar AMA, Leow CH. Flavivirus Infection-A review of immunopathogenesis, immunological response, and immunodiagnosis. *Virus Res*. 2019; 274:197770. doi: 10.1016/j.virusres.2019.197770.
17. Rodenhuis-Zybert IA, Wilschut J, Smit JM. Dengue virus life cycle: viral and host factors modulating infectivity. *Cell Mol Life Sci*. (2010) 67:2773-86. doi: 10.1007/s00018-010-0357-z.
18. Aguirre S, Maestre AM, Pagni S, Patel JR, Savage T, Gutman D, et al. DENV inhibits type I IFN production in infected cells by cleaving human STING. *PLoS Pathog*. 2012;8:e1002934. doi: 10.1371/journal.ppat.1002934.
19. John ALS, Rathore AP, Yap H, Ng ML, Metcalfe DD, et al. Immune surveillance by mast cells during dengue infection promotes natural killer (NK) and NKT-cell recruitment and viral clearance. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011; 108: 9190-5. doi: 10.1073/pnas.1105079108.
20. Guzman MG, Harris E. Dengue. *Lancet*. 2015; 385: 453-65. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60572-9.
21. John ALS, Rathore AP. Adaptive immune responses to primary and secondary dengue virus infections. *Nat Rev Immunol*. 2019; 19: 218-30. doi: 10.1038/s41577-019-0123-x.
22. Mathew A, Kurane I, Rothman AL, Zeng LL, Brinton MA, Ennis FA. Dominant recognition by human CD8+ cytotoxic T lymphocytes of dengue virus nonstructural proteins NS3 and NS1. 2a. *J Clin Invest*. (1996) 98:1684-91. doi: 10.1172/JCI118964.
23. Simon-Loriere E, Duong V, Tawfik A, Ung S, Ly S, Casadémost I, et al. Increased adaptive immune responses and proper feedback regulation protect against clinical dengue. *Sci Transl Med*. 2017;9(405):eaal5088. doi: 10.1126/scitranslmed.aal5088.
24. Halstead SB. Neutralization and antibody-dependent enhancement of dengue viruses. *Adv Virus Res*. 2003; 60: 421-67. doi: 10.1016/S0065-3527(03)60011-4.
25. Tirado SMC, Yoon KJ. Antibody-dependent enhancement of virus infection and disease. *Viral Immunol*. 2003; 16: 69-86. doi: 10.1089/088282403763635465.
26. Chareonsirisuthigul T, Kalayanarooj S, Ubol S. Dengue virus (DENV) antibody-dependent enhancement of infection upregulates the production of anti-inflammatory cytokines, but suppresses anti-DENV free radical and pro-inflammatory cytokine production, in THP-1 cells. *J Gen Virol*. 2007; 88: 365-75. doi: 10.1099/vir.0.82537-0.
27. Chao CH, Wu WC, Lai YC, Tsai PJ, Perng GC, Lin YS, et al. Dengue virus nonstructural protein 1 activates platelets via Toll-like receptor 4, Leading to thrombocytopenia and hemorrhage. *PLoS Pathog*. (2019) 15:e1007625. doi: 10.1371/journal.ppat.1007625.
28. Anderson KB, Gibbons RV, Cummings DAT, Nisalak A, Green S, Libraty DH, et al. A shorter time interval between first and second dengue infections is associated with protection from clinical illness in a school-based cohort in Thailand. *J Infect Dis*. 2014; 209: 360-8.
29. Montoya M, Gresh L, Mercado JC, Williams KL, Vargas MJ, Gutierrez G, et al. Symptomatic versus inapparent outcome in repeat dengue virus infections is influenced by the time interval between infections and study year. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013; 7: e2357.
30. Sangkaew S, Ming D, Boonyasiri A, Honeyford K, Kalayanarooj S, Yacoub S, et al. Risk predictors of progression to severe disease during the febrile phase of dengue: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2021; 21: 1014-26.
31. World Health Organization (WHO). Dengue vaccine: WHO position paper, September 2018 - Recommendations. *Vaccine*. 2019; 37(35):4848-9. doi:10.1016/j.vaccine.2018.09.063.
32. Utarini A, Indriani C, Ahmad RA, Tantowijoyo W, Arguni E, Ansari MR, et al. Efficacy of Wolbachia-Infected Mosquito Deployments for the Control of Dengue. *N Engl J Med*. 2021;384(23):2177-86. doi: 10.1056/NEJMoa2030243.
33. Ho SH, Lim JT, Ong J, Hapuarachchi HC, Sim S, Ng LC. Singapore's 5 decades of dengue prevention and control—Implications for global dengue control. *PLoS Negl Trop Dis*. 2023; 17(6): e0011400. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0011400>.
34. Thomas SJ. Is new dengue vaccine efficacy data a relief or cause for concern? *NPJ Vaccines*. 2023; 8(1): 55. doi: 10.1038/s41541-023-00658-2.
35. Thomas SJ, Rothman AL. Trials and tribulations on the path to developing a dengue vaccine. *Am. J. Prev. Med*. 2015; 49: S334-44.
36. Izmirly AM, Alturki SO, Alturki SO, Connors J and Haddad EK. Challenges in Dengue Vaccines Development: Pre-existing Infections and Cross-Reactivity. *Front. Immunol*. 2020; 11:1055. doi: 10.3389/fimmu.2020.01055.
37. Ripoll DR, Wallqvist A, Chaudhury S. Molecular simulations reveal the role of antibody fine specificity and viral maturation state on antibody-dependent enhancement of infection in dengue virus. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019; 9:200. doi:10.3389/fcimb.2019.00200.
38. Katzelnick LC, Montoya M, Gresh L, Balmaseda A, Harris E. Neutralizing antibody titers against dengue virus correlate with protection from symptomatic infection in a longitudinal cohort. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016; 113:728-33. doi:10.1073/pnas.1522136113.
39. Montecillo-Aguado MR, Montes-Gómez AE, García-Cordero J, Corzo-Gómez J, Vivanco-Cid H, Mellado-Sánchez G, et al. Cross-reaction, enhancement, and neutralization activity of dengue virus antibodies Against Zika virus: a study in the

- mexican population. *J Immunol Res.* 2019;2019:7239347. doi: 10.1155/2019/7239347.
40. Yauch LE, Shresta S. Dengue Virus Vaccine Development. *Adv Virus Res.* 2014; 88:315-72. doi:10.1016/B978-0-12-800098-4.00007-6.
  41. Hou J, Ye W, Chen J. Current Development and Challenges of Tetravalent Live-Attenuated Dengue Vaccines. *Front Immunol.* 2022; 13: 840104. doi: 10.3389/fimmu.2022.840104.
  42. Vannice KS, Wilder-Smith A, Barrett ADT, Carrijo K, Cavaleri M, Silva A, et al. Clinical development and regulatory points for consideration for second-generation live attenuated dengue vaccines. *Vaccine.* 2018; 36(24):3411-17. doi:10.1016/j.vaccine.2018.02.062.
  43. Capeding MR, Tran NH, Hadinegoro SR, Muhammad Ismail HIHJ, Chotpitayasunondh T, Chua MN, et al. Clinical Efficacy and Safety of a Novel Tetravalent Dengue Vaccine in Healthy Children in Asia: A Phase 3, Randomised, ObserverMasked, Placebo-Controlled Trial. *Lancet.* 2014; 384(9951): 1358-65. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61060-6.
  44. Villar L, Dayan GH, Arredondo-Garcia JL, Rivera DM, Cunha R, Deseda C, et al. Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Children in Latin America. *N Engl J Med.* 2015; 372(2):113-23. doi: 10.1056/NEJMoa1411037.
  45. Aguiar M, Stollenwerk N. Dengvaxia Efficacy Dependency on Serostatus: A Closer Look at More Recent Data. *Clin Infect Dis.* 2018; 66(4):641-2. doi:10.1093/cid/cix882.
  46. Aguiar M, Stollenwerk N. Dengvaxia: Age as Surrogate for Serostatus. *Lancet Infect Dis.* 2018; 18 (3): 245. doi:10.1016/S1473-3099(17)30752-1.
  47. Sridhar S, Luedtke A, Langevin E et al. Effect of Dengue Serostatus on Dengue Vaccine Safety and Efficacy. *N Engl J Med.* 2018; 379 (4): 327-40. doi:10.1056/NEJMoa1800820.
  48. Hadinegoro SR, Arredondo-García JL, Capeding MR, Deseda C, Chotpitayasunondh T, Dietze R, et al. Efficacy and Long-Term Safety of a Dengue Vaccine in Regions of Endemic Disease. *N Engl J Med.* 2015; 373(13):1195-206. doi: 10.1056/NEJMoa1506223.
  49. Henein S, Swanstrom J, Byers AM, Moser JM, Shaik SF, Bonaparte M, et al. Dissecting Antibodies Induced by a Chimeric Yellow Fever-Dengue, LiveAttenuated, Tetravalent Dengue Vaccine (CYD-TDV) in Naive and DengueExposed Individuals. *J Infect Dis.* 2017; 215(3):351-8. doi:10.1093/infdis/jiw576.
  50. Butrapet S, Huang CY, Pierro DJ, Bhamarapravati N, Gubler DJ, Kinney RM. Attenuation Markers of a Candidate Dengue Type 2 Vaccine Virus, Strain 16681 (PDK-53), are Defined by Mutations in the 5' Noncoding Region and Nonstructural Proteins 1 and 3. *J Virol.* 2000; 74(7): 3011-9. doi:10.1128/jvi.74.7.3011-3019.2000.
  51. Bifani AM, Choy MM, Tan HC, Ooi EE. Attenuated Dengue Viruses are Genetically More Diverse Than Their Respective Wild-Type e Parents. *NPJ Vaccines.* 2021; 6(1):1-8. doi: 10.1038/s41541-021-00340-5.
  52. Biswal S, Reynales H, Saez-Llorens X et al. TIDES Study Group. Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Healthy Children and Adolescents. *N Engl J Med.* 2019; 381 (21): 2009-2019. doi: 10.1056/NEJMoa1903869.
  53. Biswal S, Borja-Tabora C, Martinez Vargas L, Velásquez H, Alera MT, Sierra V, et al. TIDES study group. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 4-16 years: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020; 395(10234):1423-33. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30414-1.
  54. World Health Organization (WHO). Highlights from the Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization of 25-29 September 2023. Session 2. Dengue. [acesso em 2024 Jul 28]. Disponível em: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/sage/2023/september/sage\\_sept2023\\_meeting\\_highlights.pdf?sfvrsn=5ac08c01\\_4&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/sage/2023/september/sage_sept2023_meeting_highlights.pdf?sfvrsn=5ac08c01_4&download=true).
  55. Kallas EG, Precioso AR, Palacios R, Thomé B, Braga PE, Vanni T, et al. Safety and immunogenicity of the tetravalent, live-attenuated dengue vaccine Butantan-DV in adults in Brazil: a two-step, double-blind, randomised placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20(7):839-50. doi:10.1016/S1473-3099(20)30023-2.
  56. Instituto Butantan. Portal do Butantan. Notícias. Butantan's dengue vaccine has 79.6% efficacy, partial results from 2-year follow-up show. Publicado em 16/12/2022. [acesso em 2022 Nov 5]. Disponível em: <https://butantan.gov.br/noticias/butantan%27s-dengue-vaccine-has-79.6-efficacy-partial-results-from-2-year-follow-up-show>.

# Vacina meningocócica C conjugada de Bio-Manguinhos: história e desafios no desenvolvimento de uma vacina nacional

Celia Menezes Cruz Marques  
Médica da Divisão de Vigilância em Saúde  
da Coordenadoria Geral de Atenção Primária  
em Saúde da Área Programática 3.2,  
Secretaria Municipal de Saúde do Rio de  
Janeiro/SMSRJ

Ewerton Alves  
Portela dos Santos  
Responsável pela Seção de Produção  
Médico-Científica (SEPMC) - DEAME,  
Bio-Manguinhos, Fiocruz, Rio de Janeiro/RJ

Raissa Coelho Andrade  
Analista de produção médico-científica,  
Bio-Manguinhos, Fiocruz, Rio de Janeiro/RJ

Maria Cristina  
Caetano Kuschnir  
Responsável pela Divisão  
Médico-Científica e de Gerenciamento de  
Dados (DIMEC) - DEAME, Bio-Manguinhos,  
Fiocruz, Rio de Janeiro/RJ. Professora  
associada do Departamento de Pediatria,  
Universidade do Estado do Rio de Janeiro/  
UERJ.

Ilva Alana Silveira  
Tecnologista Sênior em Saúde Pública do  
Laboratório de Tecnologia Recombinante,  
Bio-Manguinhos, Fiocruz, Rio de Janeiro/RJ

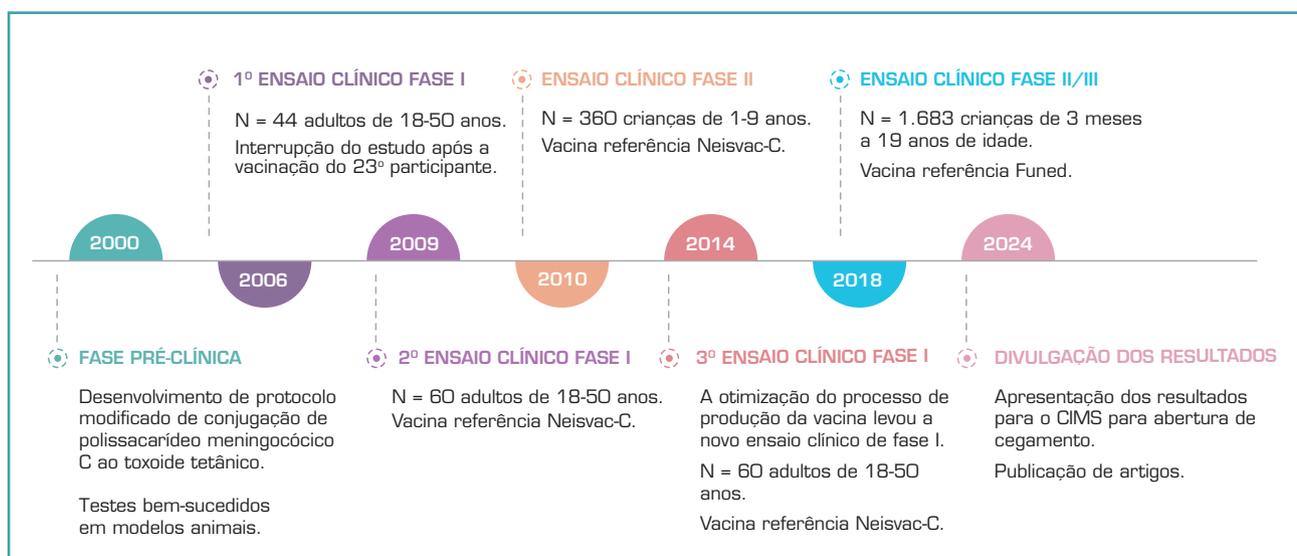
Maria de Lourdes  
de Sousa Maia  
Gestora do Departamento de  
Assuntos Médicos, Estudos Clínicos e  
Vigilância Pós-Registro (DEAME), Bio-  
Manguinhos, Fiocruz, Rio de Janeiro/RJ

O desenvolvimento de uma vacina – da bancada até a sua entrega nos serviços de saúde – é repleta de desafios, bem como momentos de grande satisfação para a instituição e seus pesquisadores. Trazemos o relato desses desafios e momentos relacionados à vacina meningocócica C conjugada de Bio-Manguinhos (MenCC-Bio).

A doença meningocócica (DM) representa importante agravo de saúde pública no mundo, especialmente em países em desenvolvimento. A doença possui como principais manifestações clínicas a meningite e a meningococemia, associadas a elevada letalidade e risco de sequelas graves, incluindo as neurológicas e as amputações de membros. No Brasil, a DM é endêmica, com pico de casos ocorrendo durante o inverno, intercalados com surtos ocasionais. A maior incidência é observada em crianças menores de 5 anos de idade, sobretudo em menores de 1 ano.<sup>1</sup>

A doença é causada pela bactéria *Neisseria meningitidis*, dividida em 13 sorogrupos com base na composição polissacarídica de sua cápsula. Seis deles (A,B,C,W,X,Y) são responsáveis pelo maior número dos casos de DM, sendo a vacinação com sorogrupo específica uma das principais medidas de prevenção e controle. A história epidemiológica no Brasil demonstra alternância nos sorogrupos mais prevalentes conforme a onda epidêmica em questão: 1) de 1920 a 1925 e 1945 a 1951: sorogrupo A; 2) de 1971 a 1977: sorogrupos C e A; 3) de 1988 a 2002: sorogrupos B e C. Destas, a epidemia que surgiu na década de 1970 foi a mais catastró-

**Figura 1.** Linha do tempo demonstrando o desenvolvimento da vacina meningocócica C conjugada de Bio-Manguinhos desde sua fase pré-clínica até a finalização de seu ensaio de fase II/III.



fica.<sup>2</sup> Nesse período, Bio-Manguinhos passou a produzir a vacina meningocócica polissacarídica A e C, a partir de um acordo de transferência de tecnologia com o Instituto Mérioux, da França. Porém, devido à baixa imunogenicidade das vacinas meningocócicas polissacarídicas em menores de 2 anos, e à sua capacidade de induzir tolerância imunológica após inoculação repetida, houve uma tendência à substituição desses imunizantes por vacinas de polissacarídeos conjugados a proteínas, capazes de induzir memória imunológica em lactentes.

Entre 2002 e 2010, ocorreu uma nova transição do sorogrupo B para o sorogrupo C como principal causador da doença meningocócica no Brasil, que permanece sendo o mais associado à DM atualmente (71,1%), seguido pelos sorogrupos B (19,9%) e W (6,3%).<sup>1-4</sup> Como resposta, em 2010, o Brasil se tornou o primeiro país da América Latina a introduzir a vacina meningocócica conjugada do sorogrupo C (MenC) em seu programa de imunização de rotina, utilizando a vacina meningocócica C da Fundação Ezequiel Dias

(Funed). A MenC foi introduzida para lactentes, aos 3 e 5 meses, com dose de reforço aos 12 meses de idade. Crianças de 12 a 23 meses de idade, sem o esquema básico, recebiam dose única. O programa universal de vacinação infantil com MenC provou ser uma estratégia custo-efetiva, com decréscimo nos casos de doença meningocócica pelo sorogrupo C desde sua implementação, e estabilidade nos casos por sorogrupos B e W.<sup>1</sup> A incidência de DM em menores de 1 ano passou de 13,49/100.000 no período pré-vacinação (2005 a 2009) para 6,54/100.000 pós-vacinação (2011 a 2018). Posteriormente, a vacinação foi ampliada para adolescentes entre 12 e 13 anos a partir de 2017, e entre 11 e 14 anos a partir de 2018.<sup>1</sup> No calendário atual do Programa Nacional de Imunizações (PNI), a vacina ofertada para os adolescentes é a ACWY. A vacina meningocócica C é disponibilizada somente para lactentes ou crianças até 4 anos de idade que não conseguiram receber as doses do seu esquema básico, e é dependente de importações, através de uma parceria entre a Funed e a Novartis/GSK.

Bio-Manguinhos (Fiocruz) vem trabalhando na produção de uma vacina conjugada própria contra o meningococo C (MenCC-Bio), como parte de um projeto nacional de desenvolvimento de vacinas contra a doença meningocócica (B e C) iniciado na década de 1990, do qual participaram também o Instituto Adolfo Lutz e o Instituto Butantan. A obtenção de uma vacina própria eficaz contra o meningococo C, conjugada ao toxoide tetânico, atende à estratégia de garantir sustentabilidade e autossuficiência à política de vacinação, facilitando a expansão da faixa etária alvo da vacinação na rotina dos serviços públicos de saúde pelo PNI.

O estudo pré-clínico da MenCC-Bio foi iniciado pelo Laboratório de Tecnologia Bacteriana (Lateb, Bio-Manguinhos) em 2000, em colaboração com o Center for Biologics Evaluation and Research (FDA, Bethesda, EUA). A vacina foi produzida por meio de um protocolo modificado de conjugação por aminação reductiva, baseado na reação química entre o polissacarídeo meningocócico C oxidado com periodato e o toxoide tetânico (TT) ativado por hidrazida como proteína carreadora. As adaptações no método de conjugação reduziram o tempo de reação, facilitando o aumento da escala de produção.

Estudos pré-clínicos em camundongos demonstraram a segurança, estabilidade e potente imunogenicidade da vacina, com indução de altos títulos de anticorpos bactericidas. Com esses resultados, a patente americana foi concedida em 2015.<sup>5</sup>

Os resultados pré-clínicos promissores deram suporte ao início dos ensaios de fase I, na Unidade de Ensaios Clínicos para Imunobiológicos (UECI, Bio-Manguinhos, Fiocruz, Rio de Janeiro). O estudo teve início em janeiro de 2006, sendo interrompido em maio do mesmo ano, após a vacinação do 23º voluntário, devido à ocorrência de eventos adversos cutâneos, principalmente locais com intensidade acima do esperado, embora nenhum dos eventos fosse

considerado grave. Após análise pelo Comitê Independente de Monitoramento de Dados, foi consensual que a reatogenicidade ocorreu devido a títulos muito elevados de anticorpos contra tétano que os voluntários (funcionários da Fundação Oswaldo Cruz) apresentavam antes da vacinação, acarretando fenômenos de vasculite por complexo imune tipo Arthus. A pequena amostragem não permitiu conclusões precisas quanto à imunogenicidade.

Por conta desses achados, foi necessária a realização de um segundo estudo clínico de fase I, iniciado em 2009, também na UECI, no qual foram incluídos apenas participantes com  $< 5$  UI/mL de anticorpos antitetânicos. O estudo contou com 60 adultos saudáveis, de ambos os sexos, com idade entre 18 e 50 anos. Trinta participantes receberam a MenCC-Bio. Nos demais foi aplicada a vacina de referência Neisvac-C®, do laboratório Baxter. Ambas foram bem toleradas, sem relatos de eventos adversos graves, permitindo o avanço do estudo para sua fase subsequente.<sup>6</sup>

O ensaio clínico de fase II, realizado em 2010 no ambulatório do Centro de Saúde Escola Germano Sinval Faria da Escola Nacional de Saúde Pública/Fiocruz, teve como público-alvo crianças de 1 a 9 anos de idade, das quais 240 receberam a vacina em teste e 120 receberam a vacina de referência Neisvac-C®, nas mesmas doses que no estudo de fase I. O estudo transcorreu sem que fossem observados eventos adversos graves, com perfil de reatogenicidade semelhante entre os grupos.<sup>7</sup>

Por sugestão do Comitê Independente de Monitoramento de Segurança (CIMS), foi realizada uma extensão ao protocolo inicial em 2012, com revacinação das crianças, que ocorreu, em média, um ano após a primeira dose. A indução de títulos de anticorpos mais elevados na revacinação comprovou o efeito booster de ambas as vacinas, mais evidente em menores de 5 anos. Os dados mostraram que a MenCC-Bio é segura e induz memória imunológica.

Com base nos resultados dos estudos clínicos de fase II em crianças, o processo de fabricação da vacina meningocócica C conjugada foi otimizado para adequação do fluxo de produção e qualidade. A matéria-prima polissacarídica passou a ser obtida com uma nova metodologia de purificação, mais rápida e com maior rendimento. Já a toxina tetânica utilizada como proteína carreadora passou a ser fornecida pelo Instituto de Tecnologia do Paraná (Tecpar). Além disso, a taxa de conjugação foi otimizada com a perspectiva de melhoria da resposta imunológica ao polissacarídeo.

Tais alterações justificaram a realização de novo estudo clínico de fase I, conduzido na UECE/Fiocruz em 2014, com 60 indivíduos adultos saudáveis,

tendo a Neisvac-C® também como vacina referência. Novamente, não foi observado evento adverso grave e o perfil de segurança foi semelhante entre os grupos. A MenCC-Bio demonstrou soroproteção e soroconversão equivalentes à vacina referência.

Os ensaios clínicos da vacina MenCC-Bio (três de fase I e um de fase II) envolveram um total de 503 participantes. A demonstração de segurança, o perfil de reatogenicidade e imunogenicidade satisfatórios deram subsídios para a realização do estudo de fase II/III na faixa etária alvo da vacina, considerado pivotal para o seu licenciamento junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Além disso, foi evidenciada a custo-efetividade do escalonamento da produção da vacina, sem alterações significativas das suas caracterís-

**Quadro 1.** Centros de Pesquisa participantes dos ensaios clínicos da vacina MenCC-Bio.

Centro de Pesquisa	Localidade	Fase de Pesquisa	Ano de Início
Unidade de Ensaios Clínicos em Imunobiológicos - UECE	Rio de Janeiro	1ª Fase I	2006
Unidade de Ensaios Clínicos em Imunobiológicos - UECE	Rio de Janeiro	2ª Fase I	2009
Centro de Saúde Escola Germano Sinval Faria - ESNP	Rio de Janeiro	Fase II	2010
Unidade de Ensaios Clínicos em Imunobiológicos - UECE	Rio de Janeiro	Fase II (Booster)	2012
Unidade de Ensaios Clínicos em Imunobiológicos - UECE	Rio de Janeiro	3ª Fase I	2014
Unidade de Ensaios Clínicos em Imunobiológicos - UECE	Rio de Janeiro	Fase II / III	2018
Clínica da Família Sônia Maria Ferreira Machado	Rio de Janeiro - Santíssimo	Fase II / III	2018
CMS Heitor Beltrão	Rio de Janeiro - Tijuca	Fase II / III	2018
CMS Lincoln de Freitas Filho	Rio de Janeiro - Santa Cruz	Fase II / III	2018
CMS Waldyr Franco	Rio de Janeiro - Bangu	Fase II / III	2018
Policlínica José Paranhos Fontenelle	Rio de Janeiro - Penha	Fase II / III	2018
PSF Parque Esperança	Duque de Caxias	Fase II / III	2018
PSF Taquara	Duque de Caxias	Fase II / III	2018
UBS Jardim Sumaré	São João de Meriti	Fase II / III	2018
UMS Marambaia	Belém - PA	Fase II / III	2018
CSE Marco - UEPA	Belém - PA	Fase II / III	2018

ticas.<sup>8</sup> Dados adicionais comprovando a estabilidade da vacina no controle físico-químico e biológico por diferentes métodos foram publicados posteriormente.<sup>9</sup>

Assim, em 2018, a MenCC-Bio chegou à reta final do seu desenvolvimento clínico. O ensaio de fase II/III teve como instituições proponentes a UECI, a Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro (SMSRJ) e a Universidade do Estado do Pará (Uepa).

O estudo randomizado e duplo-cego contou com tamanho amostral (N) de 1.683 participantes, divididos em três estratos etários: 1) 11 a 19 anos (N=625); 2) 1 a 10 anos (N=771); 3) menores de 1 ano de idade (N=287). Os participantes foram recrutados em 11 centros de Saúde no estado do Rio de Janeiro (incluindo a capital fluminense, Duque de Caxias e São João do Meriti) e em Belém do Pará. O estudo comparou a imunogenicidade e a reatogenicidade da vacina de Bio-Manguinhos em relação à vacina adsorvida meningocócica C (conjugada - CRM197) produzida pela Fundação Ezequiel Dias (Funed), incluída no atual calendário vacinal das crianças pelo PNI.

Após as grandes adversidades impostas pela pandemia de covid-19, os trabalhos de campo foram finalizados e os resultados das análises laboratoriais de imunogenicidade e os de reatogenicidade, de cada um dos três estratos etários estudados, foram apresentados ao CIMS, sendo considerados adequados para esta etapa do desenvolvimento clínico. Na mesma data, foi realizada a quebra do cegamento. Os resultados detalhados de reatogenicidade e imunogenicidade estão em fase final de elaboração.

O desenvolvimento da vacina meningocócica C conjugada deixa um importante legado para a Saúde Pública nacional. O processo de produção em escala industrial gerou uma tecnologia que pode ser expandida para outros sorogrupos de meningococo, e um laboratório piloto que pode ser usado para outros processos de desenvolvimento de vacinas. Além disso, ficou evidente o alcance do trabalho colaborativo,

que possibilitou a superação de desafios durante a condução do estudo, como foi a pandemia de covid-19. A capacidade de união e a competência das equipes envolvidas tornaram possível a transformação de um produto potencial desde a bancada até a escala de produção industrial. 

## REFERÊNCIAS

1. Nunes AA, Abreu AJL, Cintra O, Cintra MACT, Coelho EB, Barros ENC. Meningococcal disease epidemiology in Brazil (2005-2018) and impact of MenC vaccination. *Vaccine*. 2021;39(3):605-16. doi:10.1016/j.vaccine.2020.11.067
2. Batista RS, Gomes AP, Gazineo JLD, Miguel PSB, Santana LA, Oliveira L, et al. Meningococcal disease, a clinical and epidemiological review. *Asian Pac J Trop Med*. 2017;10(11):1019-29. doi:10.1016/j.apjtm.2017.10.004
3. Silveira IAFB, Bastos RC, Neto MS, Laranjeira AP, Assis EF, Fernandes SAR, et al. Characterization and immunogenicity of meningococcal group C conjugate vaccine prepared using hydrazide-activated tetanus toxoid. *Vaccine*. 2007;25(41):7261-70. doi:10.1016/j.vaccine.2007.07.037
4. Presa JV, Almeida RS, Spinardi JR, Cane A. Epidemiological burden of meningococcal disease in Brazil: A systematic literature review and database analysis. *Int J Infect Dis*. 2019;80:137-46. doi:10.1016/j.ijid.2019.01.009
5. Jessouroun E, Silveira IAFB, Bastos RC, Frasch CE, Lee CHR, et al. Process for preparing polysaccharide-protein conjugates. United State Patent Number US9173931. 2015.
6. Martins RM, Barbosa GG, Maia MLS, Engstrom E, Camacho LAB, Périssé ARS, et al. Phase I study of a meningococcal C strain 2135 conjugate vaccine. In: 17th International Pathogenic Neisseria Conference. 2010:169. [acesso em 2024 Jun 12]. Disponível em: [https://neisseria.org/ipnc/2010/IPNC\\_2010\\_abstracts.pdf](https://neisseria.org/ipnc/2010/IPNC_2010_abstracts.pdf)
7. Engstrom EM, Martins RM, Leal MLM, Sepúlveda CS, Camacho LAB, Silveira IAF, et al. Phase II clinical study of a Brazilian meningococcal C conjugate vaccine. In: 18th International Pathogenic Neisseria Conference. 2012:283. [acesso em 2024 Jun 12]. Disponível em: [https://neisseria.org/ipnc/2012/IPNC\\_2012\\_abstracts.pdf](https://neisseria.org/ipnc/2012/IPNC_2012_abstracts.pdf)
8. Bastos RC, Souza IM, Silva MN, Silva FP, Figueira ES, Leal ML, et al. Brazilian meningococcal C conjugate vaccine: scaling up studies. *Vaccine*. 2015;33(35):4281-7. doi:10.1016/j.vaccine.2015.03.097
9. Bastos RC, Corrêa MB, Souza IM, Silva MN, Pereira DSG, Martins FO, et al. Brazilian meningococcal C conjugate vaccine: physicochemical, immunological, and thermal stability characteristics. *Glycoconj J*. 2018;35(1):3-13. doi:10.1007/S10719-017-9787-2

# A problemática comportamental e sua relação com a queda da cobertura vacinal infantil no Brasil

---

## RESUMO

---

O presente artigo baseia-se na dissertação, de caráter interdisciplinar, defendida no âmbito do Programa de Pós-Graduação em Direito da Universidade Federal do Ceará, intitulada “Comportamento, vacinação e direito à saúde: o uso de insights comportamentais como ferramenta complementar para o combate à redução vacinal infantil no Brasil”. Mais especificamente, este estudo visa compreender a relação entre a existência de barreiras comportamentais e a queda da cobertura vacinal infantil no Brasil, bem como de que forma essas barreiras têm contribuído para os baixos índices de cobertura vacinal infantil no cenário nacional. Ao final, concluiu-se que várias barreiras comportamentais têm contribuído significativamente para a baixa adesão vacinal, sendo recomendável um maior enfoque quanto à utilização de estratégias e soluções comportamentais a fim de combater tais problemas e fortalecer as ações de vacinação infantil.

**Palavras-chave:** hesitação vacinal, vacinação infantil, barreiras comportamentais.



Luciana Rêgo dos Santos

Advogada. Assessora Jurídica na Secretaria Municipal da Saúde de Fortaleza. Mestre em Direito pela Universidade Federal do Ceará.

## INTRODUÇÃO

O Brasil tem presenciado as vacinas serem vítimas de seu sucesso. A erradicação e o controle de diversas doenças imunopreveníveis diminuí a percepção de risco das pessoas frente a essas enfermidades. Porém, de forma paradoxal, também houve o aumento da preocupação dos indivíduos em relação à segurança e confiabilidade das vacinas, levando à recusa e a atrasos vacinais, bem como à consequente diminuição da cobertura vacinal e ao ressurgimento de surtos de doenças preveníveis por vacinas.

Nacionalmente, os baixos índices de cobertura vacinal são preocupantes, mais ainda quando se trata das vacinas infantis, voltadas para as crianças de até 5 anos. A busca por altas e homogêneas coberturas vacinais no Brasil deve ser prioridade, a fim de alcançar a concretização de preceitos básicos insculpidos na Constituição Federal de 1988, tais como o acesso igualitário e universal à saúde, especialmente no que se refere à saúde coletiva e infantil.

Combater a baixa cobertura vacinal e a heterogeneidade no Brasil se mostra como um desafio complexo que requer uma ação conjunta e alinhada por parte da sociedade e do governo. Desde 2016, o Brasil tem enfrentado a queda significativa nas taxas de coberturas vacinais na infância.

Por diversas vezes, estudos sobre hesitação vacinal se concentram principalmente na confiança das vacinas e do sistema que as administra. Porém, é importante salientar que inúmeros fatores influenciam no comportamento do indivíduo. O caminho para a vacinação encontra-se repleto de barreiras, estando dentre elas as: I) estruturais (problemas relacionados ao custo, ao acesso e à infraestrutura precária); II) de informação (desinformação, falta de informação adequada e complexidade da informação); e III) comportamentais (inércia, esquecimento, erros de percepção, incidência de vieses e heurísticas etc.).

A identificação dessas barreiras é indispensável para a formulação de estratégias que venham a promover maior adesão à vacina e, conseqüentemente, maior cobertura vacinal. Superar os óbices incidentes na vacinação infantil demanda uma compreensão exata e aprofundada sobre o contexto envolvido, não devendo se limitar apenas à identificação de barreiras estruturais e de informação, de modo que também devem ser levadas em consideração a detecção e a análise de barreiras comportamentais.

Diversos fatores desempenham importante papel no comportamento vacinal. A tomada de decisão sobre a vacinação pode ser influenciada por pensamentos e sentimentos, sendo importante a identificação de uma variedade de fatores sociopsicológicos, especialmente para o enfrentamento da problemática relacionada à hesitação vacinal no Brasil.

### I. Métodos

A presente pesquisa baseia-se na dissertação, de caráter interdisciplinar, defendida no âmbito do Programa de Pós-Graduação em Direito da Universidade Federal do Ceará, intitulada “Comportamento, vacinação e direito à saúde: o uso de insights comportamentais como ferramenta complementar para o combate à redução vacinal infantil no Brasil”. Mais especificamente, objetivamos compreender a relação entre a existência de barreiras comportamentais e a queda da cobertura vacinal infantil no Brasil, de forma a examinar como estas barreiras, identificadas perante o contexto nacional, contribuem para essa redução.

Tal estudo possui, ainda, natureza descritiva, sendo desenvolvido por meio da abordagem qualitativa, conforme o método dedutivo, e realizado pelo método de pesquisa bibliográfica e documental.

A fim de compreender mais a fundo a problemática da cobertura vacinal infantil no Brasil foi

realizada revisão bibliográfica para identificação das barreiras à vacinação infantil. Para isso, procedeu-se uma busca na base de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), do Google Acadêmico e dos Periódicos Capes, utilizando-se os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Cobertura Vacinal; Recusa de vacinação; Esquema de Imunização; Criança. O cruzamento dos descritores foi realizado por meio do operador booleano “AND”, e o período da pesquisa foi de fevereiro a março de 2022.

Os critérios de inclusão definidos para a seleção das publicações foram os seguintes: artigos científicos gratuitos publicados na íntegra no período de 2015 a 2021, em inglês ou português, nos quais a pesquisa tenha sido realizada no Brasil e envolvido pais ou responsáveis de crianças entre 0 e 5 anos de idade, bem como tenham sido abordadas questões relativas aos motivos da hesitação vacinal, não vacinação ou atraso vacinal de seus dependentes.

Como critérios de exclusão foram estabelecidos: publicações que não fossem artigos científicos, artigos publicados fora do período mencionado, artigos de revisão de literatura, teses, dissertações e monografias, artigos em duplicidade, bem como pesquisas não realizadas no Brasil. Também foram excluídos aqueles que, apesar de apresentarem os descritores selecionados, não abordavam diretamente a temática proposta.

## II. Resultados

Como resultado da busca foram encontrados ao todo 1.251 artigos, sendo 244 resultados advindos da base de dados BVS; 87 da base de Periódicos Capes; e 920 da base de dados Google Acadêmico. Da análise dos 244 artigos encontrados na base de dados BVS, dos quais o título e o resumo foram lidos em sua totalidade, somente sete artigos foram selecionados e lidos integralmente, porém, nenhum se adequou aos critérios de inclusão estabelecidos por este estudo. Na base de Periódicos Capes foram encontrados 87 resultados, dos quais o título e o resumo foram lidos em sua totalidade. Desses resultados, 21 artigos foram selecionados e lidos integralmente. Contudo, apenas quatro artigos se enquadraram nos critérios de inclusão deste estudo.

A pesquisa feita na base de dados Google Acadêmico gerou 920 resultados, dos quais todos os títulos foram lidos, e 40 artigos foram selecionados para leitura de resumos. Após a leitura dos resumos, 17 artigos foram lidos integralmente, e nove artigos foram considerados como relevantes, haja vista estarem em consonância com os critérios de inclusão previamente estabelecidos. O resultado final da pesquisa realizada constituiu-se, portanto, por 13 artigos científicos, todos eleitos pelos critérios de inclusão e exclusão estipulados. Desses, quatro foram encontrados na base de dados Periódicos Capes e nove no Google Acadêmico, conforme demonstrado no Quadro 1.

**Quadro 1.** Obras analisadas

	<b>Autor / Título / Periódico / Ano</b>	<b>Base de Dados</b>
1	Slendak MS, Camargo MEB, Burg MR. A importância da vacinação: a opinião dos pais de crianças de 0 a 5 anos. Brazilian Journal of Health Review. 2021.	Periódicos Capes
2	Cavalcante AKM, de Paula WA, Quirino CAS, Souza GLA, Almeida SMO. A não continuidade do esquema vacinal em crianças cadastradas em unidades de estratégia saúde da família. Revista de Enfermagem UFPE On Line. 2015.	Google Acadêmico
3	Fernandes ACN, GKRO, Araújo Telma ME, Moreira-Araújo RSR. Análise da situação vacinal de crianças pré-escolares em Teresina (PI). Revista Brasileira de Epidemiologia. 2015.	Periódicos Capes
4	Brown AL, Sperandio M, Turssi CP, Leite RMA, Berton VF, Succi RM, et al. Confiança e hesitação vacinal no Brasil. Cadernos de Saúde Pública. 2018.	Periódicos Capes
5	Couto MT, Barbieri CLA. Cuidar e (não) vacinar no contexto de famílias de alta renda e escolaridade em São Paulo, SP, Brasil. Ciência & Saúde Coletiva. 2015.	Google Acadêmico
6	Siewert JS, Clock D, Mergner PG, Rocha PFA, Rocha MDHA, Alvarez AM. Motivos da não adesão de crianças à campanha de vacinação contra a influenza. Cogitare Enfermagem. 2018.	Periódicos Capes
7	Macedo LN, Gomes MM, Madureira MLL, Lemos NB, Lucinda LMF, Araújo STH. Atraso vacinal no município de Barbacena (MG): contextualizando o problema. Revista Interdisciplinar de Estudos Experimentais-Animais e Humanos Interdisciplinary Journal of Experimental Studies. 2017.	Google Acadêmico
8	Pereira AM, Ivo OP. Causas do atraso do calendário vacinal em menores de 2 anos. Revista enfermagem contemporânea. 2016.	Periódicos Capes
9	Silveira MD, Zillmer JGV, Casarin ST, Soares ER, Morástico A. Motivos para o atraso no calendário vacinal de crianças em uma unidade básica de saúde no Sul do Brasil. Revista de Atenção à Saúde. 2016.	Google Acadêmico
10	Carneiro SG, Ribeiro TT, Strapasson JF, Trindade Cardoso MD. Avaliação da cobertura vacinal em crianças de 2 meses a 5 anos na estratégia saúde da família. Revista de Atenção Primária a Saúde. 2015.	Google Acadêmico
11	Marques FC, Oliva VL, Sampaio CA. A dor necessária da vacinação e suas nuances - Percepções de familiares. Revista Enfermagem atual in derme. 2019.	Google Acadêmico
12	Barros MGM, Santos MCS, Bertolini RPT, Pontes Netto VB, Andrade MS. Perda de oportunidade de vacinação: aspectos relacionados à atuação da atenção primária em Recife, Pernambuco, 2012.	Google Acadêmico
13	Araújo MCG, Silva LF, Balduino LS, Porto TNRS, Martins VS, Carvalho DP, et. al. Fatores que interferem no cumprimento do calendário vacinal na infância. Revista Eletrônica Acervo Saúde. 2020.	Google Acadêmico

Fonte: Elaboração própria.

Objetivando traçar um panorama do contexto e agrupar as barreiras identificadas nos 13 artigos selecionados, foi editado um quadro no qual as referidas barreiras foram classificadas em quatro tipos, quais sejam: 1) estruturais; 2) de informação; 3) comportamentais; e 4) outras limitações. Vale ressaltar que,

para proceder à referida classificação, foram desconsideradas as barreiras que estavam repetidas e as que faziam referência a um mesmo fato. Ao final, 37 barreiras incidentes na vacinação infantil foram verificadas e classificadas conforme o disposto no Quadro 2.<sup>1</sup>

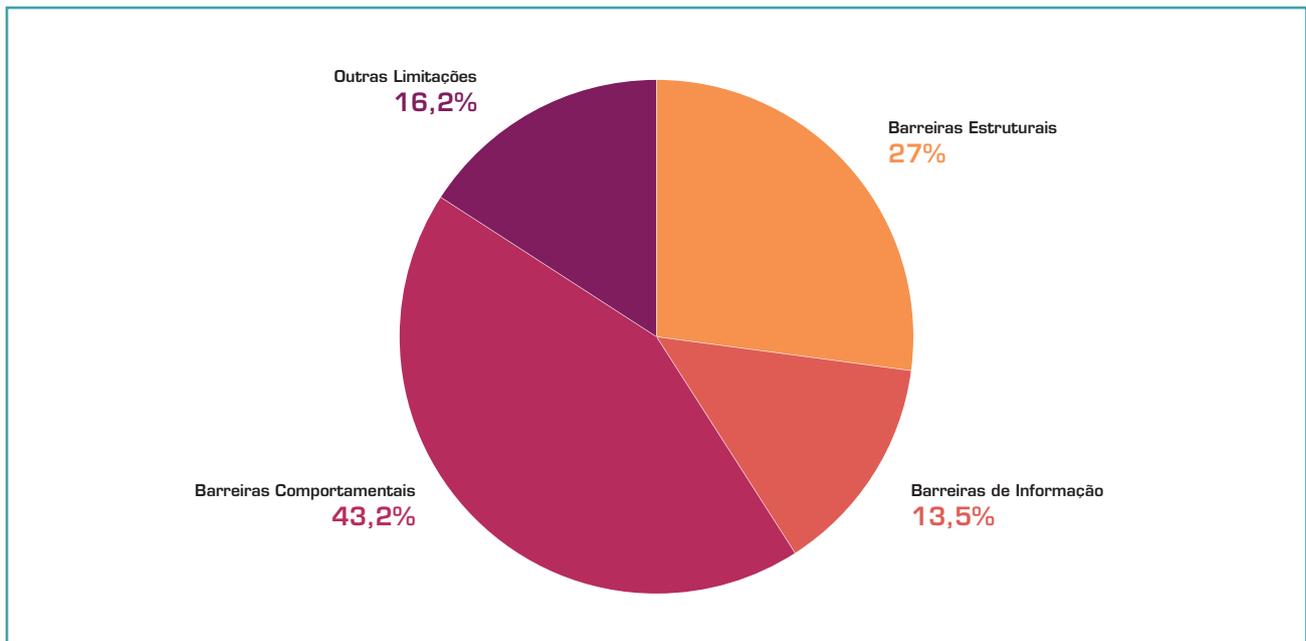
**Quadro 2.** Classificação das barreiras incidentes na vacinação infantil

Barreiras Estruturais	Barreiras de Informação	Barreiras Comportamentais	Outras Limitações
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Falta de vacina (9)</li> <li>2. Distância entre UBS e a casa (3)</li> <li>3. Horário de atendimento (3)</li> <li>4. Dificuldade de acesso ao Posto/Acessibilidade (3)</li> <li>5. Falta de tempo (3)</li> <li>6. Falta de água (2)</li> <li>7. Dificuldade em levar a criança para vacinar em razão do trabalho (1)</li> <li>8. Falta de profissional para aplicar o imunobiológico (1)</li> <li>9. Erro do vacinador (1)</li> <li>10. Inadequado funcionamento de um núcleo de imunização (1)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Complexidade do calendário de vacinação (1)</li> <li>2. Não sabia da campanha (1)</li> <li>3. Desconhecimento (1)</li> <li>4. Falta de informação correta por alguns profissionais de saúde (1)</li> <li>5. Dúvidas sobre a composição e o mecanismo de ação das vacinas (1)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Esquecimento (7)</li> <li>2. Medo de eventos adversos (5)</li> <li>3. Sentimento de piedade/pena (4)</li> <li>4. Falta de interesse (3)</li> <li>5. Descuido/Displicência (2)</li> <li>6. Não achar que a vacina fosse eficaz/eficiente (2)</li> <li>7. Não achar a vacina segura (1)</li> <li>8. Vacina não é necessária (1)</li> <li>9. Falta de confiança no profissional (1)</li> <li>10. Outra pessoa disse que seu filho teve uma reação ruim (1)</li> <li>11. Outras crenças/medicina tradicional (1)</li> <li>12. Noção de que a doença está eliminada/controlada no Brasil ou a doença é leve (1)</li> <li>13. Espera pela campanha (1)</li> <li>14. Temor materno relacionado ao ato da vacinação de seu filho (1)</li> <li>15. Crença no estilo de vida saudável como protetor de doenças e preditor de saúde (1)</li> <li>16. Desconfiança quanto ao ganho financeiro e interesse comercial das indústrias farmacêuticas (1)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Adoecimento da criança (8)</li> <li>2. Outros motivos (7)</li> <li>3. Não recomendação pelo profissional de saúde (2)</li> <li>4. Necessidade de DTP acelular (1)</li> <li>5. Criança fora da faixa etária para vacinação (1)</li> <li>6. Problemas pessoais (1)</li> </ol>

Fonte: Elaboração própria.

Observações: os números inseridos entre parênteses representam a quantidade de artigos em que a barreira foi citada, levando-se em consideração os 13 estudos selecionados.

<sup>1</sup> Cabe salientar que a referida classificação foi adaptada com base na obra *The Little Jab Book: 18 behavioral science strategies for increasing vaccination uptake*, publicado pelo Busara Center for Behavioral Economics, Common Thread, Save the Children International. 2021.

**Figura 1.** Classificação das barreiras identificadas

Fonte: Elaboração própria.

Após procedida a análise dos artigos selecionados, constatou-se que 27% (10) se caracterizaram como barreiras estruturais; 13,5% (5) como barreiras de informação; 43,2% (16) como barreiras comportamentais; e 16,2% (6) se enquadraram em outras limitações, conforme demonstrado pela Figura 1.

Conforme constatado, a maior parte das barreiras analisadas caracteriza-se como comportamentais, fato que indica a necessidade de aprofundamento do debate acerca da referida problemática, especialmente para que possa haver a elaboração de subsídios científicos que venham a auxiliar a formulação e o desenvolvimento de projetos voltados para o fortalecimento da vacinação infantil no Brasil.

Dessa forma, passemos então à análise das barreiras comportamentais identificadas neste estudo.

### III – Discussão

Como se percebe, o esquecimento está em primeiro lugar dentre as barreiras comportamentais

encontradas nos estudos analisados. Isso corrobora o constatado em diversos estudos realizados anteriormente no Brasil (Ramos, et al., 2010; Colombe; Fossa, 2011; Carnero, et al., 2013), nos quais o esquecimento foi considerado um dos principais fatores para a baixa cobertura vacinal infantil. Interessante lembrar que essa barreira pode atingir muitos estágios do processo de vacinação, desde a conferência do calendário vacinal até o comparecimento no posto para que a criança venha a tomar as doses das vacinas.

O esquecimento é, inclusive, uma das causas da lacuna entre a intenção e o comportamento, já que muitas vezes as pessoas têm a intenção de vacinar seus filhos, mas não o fazem em razão do esquecimento. Esse fato pode ser explicado em razão de a criança permanecer por vários meses sem receber vacinas, gerando a percepção de tranquilidade, levando os pais à distração quanto à aplicação dos demais imunobiológicos (Ramos et al., 2010).

O medo de eventos adversos também esteve entre os problemas comportamentais mais evidenciados nos artigos analisados. O medo ainda foi associado ao temor materno em relação ao ato em si de vacinação do filho, e não somente em face dos efeitos colaterais. Segundo Brewer et al. (2017), pensamentos e sentimentos podem influenciar a vacinação, estando correlacionadas a essa proposição as avaliações de risco (que incluem risco percebido, preocupação, arrependimento antecipado e medo), bem como a confiança (que envolve atitudes positivas e negativas em relação à vacinação e as atitudes em relação aos provedores e aos sistemas de vacinação) e a motivação (que inclui intenções, hesitação, vontade e aceitabilidade).

Questões relacionadas à confiança e à motivação também foram verificadas nos estudos brasileiros analisados, sendo relatados como fatores para não vacinação: a desconfiança quanto ao ganho financeiro e ao interesse comercial das indústrias farmacêuticas na vacinação; não achar que a vacina fosse eficaz/eficiente ou segura; falta de confiança no profissional da saúde; falta de interesse; e descuido/displícência.

Além disso, o sentimento de piedade/pena também foi constatado como uma das barreiras comportamentais mais verificadas. Esse sentimento está intimamente correlacionado com a heurística do afeto, a qual pode ocasionar reações emocionais rápidas e intuitivas durante a tomada de decisão na vacinação infantil (Slovic et al., 2007), podendo levar à não aplicação da vacina em razão daquele sentimento. Assim, estados de humor podem vir a interferir em julgamentos, de forma a prevalecer sobre decisões deliberadas, podendo, até mesmo, ser contrários aos próprios interesses.

Muitas vezes, as decisões sobre a vacinação infantil levam os pais ao dilema de proporcionar a proteção de seus filhos contra futuras doenças versus submetê-los a um procedimento que causa sofrimento de curto prazo e que pode ocasionar efeitos colaterais (Sturm

et al., 2005). O viés da omissão demonstra força entre os pais não vacinadores. Para eles, é preferível optar por um ato omissivo ao invés de uma atitude comissiva – que possa trazer riscos à saúde da criança – de modo a se sentirem menos responsáveis e menos culpados em razão da conduta omissiva adotada.

No estudo realizado por Couto e Barbieri (2015), ficou constatado que entre os casais não vacinadores a vacina é relacionada ao risco e à ameaça à saúde do filho. As autoras ressaltaram, ainda, que “para os vacinadores, proteger é vacinar os filhos; para os vacinadores tardios ou seletivos, proteger é singularizar caso a caso; e, por fim, nos casais não vacinadores, proteger é evitar os riscos oriundos da vacinação” (Couto, Barbieri, 2015, p. 109-110).

Ademais, no referido estudo, foi constatado que os casais favoráveis à vacinação se sentiam confortáveis e expressavam sentimento de dever cumprido e responsabilidade parental em face da vacinação de seus filhos. Já os pais contrários à vacinação (total ou parcialmente), manifestaram preocupação em relação ao julgamento social pela escolha da não vacinação, de forma a ameaçar, em especial, a reputação materna de “boa mãe” (Couto, Barbieri, 2015). Tal fato demonstra a relevância da autoimagem para o ser humano, bem como que fatores externos – tais como as expectativas de outros indivíduos – também podem influenciar a autopercepção e o comportamento e um indivíduo (Ariely, 2012).

Outro aspecto identificado dentre as barreiras comportamentais à vacinação foi o fato de outra pessoa reportar que o filho teve uma reação ruim à vacina, causando uma resistência por parte dos responsáveis em vacinar os filhos. Não raro, conversas com familiares, amigos e membros da rede social sobre as atitudes de vacinação podem moldar o comportamento vacinal das pessoas. Dessa forma, verifica-se que processos sociais também podem influenciar o ato de imunização (Brewer et al., 2017).

Atualmente, a internet proporciona maior interatividade entre os indivíduos, havendo um amplo compartilhamento de pontos de vista e experiências pessoais. Por consequência, as redes sociais apresentam significativa interferência no comportamento vacinal, podendo ser consideradas como uma teia de relações e interações entre pessoas, onde seres humanos tendem a conhecer e se associar a outros com os mesmos interesses, inclusive em relação à vacinação (Brewer et al., 2017).

A vacinação se mostra como uma atividade inerentemente social, pois se encontra inserida no contexto das interações humanas. Há uma tendência, portanto, em replicar o que pessoas ao redor fazem, tendo em vista que o comportamento da maioria é percebido como cursor indicativo de ações “corretas” ou “desejáveis”. Assim, em lugares onde existem altas taxas de vacinação, vacinar é a norma social (BIT, 2020).<sup>2</sup>

Fator que também chamou a atenção nos resultados encontrados na análise realizada foi a incidência de questões relacionadas à complacência, estando presentes noções de que a doença está eliminada/controlada no Brasil ou que a doença é leve; e o entendimento de que a vacina não é necessária. O sucesso das ações de vacinação, portanto, ocasionou em algumas pessoas a falsa sensação de que não há mais necessidade de vacinar seus filhos, principalmente em face de doenças controladas ou já eliminadas no país.

Ligado a este tipo de comportamento, pode ser percebida a incidência do excesso de confiança e do viés do otimismo (Luoto; Carman, 2014; Sharot, 2011, p. R941), principalmente quando pais acreditam que seus filhos não contrairão doenças preveníveis por vacinas pois, em suas concepções, seria muito

improvável que essas doenças viessem a acometê-los.

A adoção da medicina tradicional, acreditar no estilo de vida saudável como protetor de doenças e preditor de saúde e outras crenças também se revelaram como fatores comportamentais que contribuem para a baixa adesão à vacinação infantil no Brasil. Comumente, tais elementos estão ligados ao argumento de que a imunidade gerada pela doença é superior à gerada pela vacina e à resistência em face da administração de substâncias químicas e doenças em um organismo saudável (Couto, Barbieri, 2015).

Conforme exposto, seres humanos tendem a se esforçar para serem consistentes com suas cognições, crenças e ações (Festinge, 1962; Nickerson, 1998). Sendo assim, indivíduos que manifestem opiniões desfavoráveis à vacinação são mais propensos a buscar conteúdos contrários à vacina. Neste passo, importante lembrar que a dissonância cognitiva e a sobrecarga de informação podem dificultar a tomada de decisão, já que seres humanos têm preferências por escolhas simples. Logo, a existência de muitas informações e opiniões conflitantes, bem como a necessidade de fazer muitas escolhas, podem ocasionar entraves na tomada de decisão e em possíveis mudanças de comportamentos (WHO, 2019).

Assim, é comum que erros de percepção ocorram em razão de crenças ou opiniões imprecisas. Isso pode advir da desinformação, ou mesmo de práticas cotidianas/culturais de uma comunidade, podendo vir a causar medo, resistência ou falta de confiança na vacinação infantil (Busara et al., 2021).

Ademais, a espera pela campanha de vacinação foi indicada como outro fator comportamental que levou à não vacinação ou ao atraso vacinal infantil no cenário nacional. Essa atitude encontra-se direta-

2 Segundo *The Behavioural Insights Team*, as normas sociais podem ser conceituadas como valores, ações e expectativas de determinada sociedade ou grupo (BIT, 2020).

mente atrelada ao viés do status quo, pois, em razão do esforço cognitivo envolvido, indivíduos tendem a ficar inertes quando necessitam fazer uma opção. Nesse caso, a falta de determinação também não pode ser esquecida, já que indivíduos subestimam sua capacidade de seguir comprometidos com algo, sendo frequentemente tentados a fazer uma escolha mais fácil (Busara et al., 2021), como, por exemplo, não levar o filho para vacinar.

Por fim, importa registrar que muitos dos fatores constatados por esta pesquisa corroboraram os resultados encontrados no estudo qualitativo, realizado no período de novembro de 2019 a maio de 2020 pelo Unicef, que tinha como objetivo avaliar os fatores econômicos, sociais, culturais e da política de saúde relacionados à redução das coberturas vacinais de rotina em crianças menores de 5 anos no Brasil (Unicef, 2020).

#### IV – Considerações finais

O ato de se vacinar (ou decidir pela vacinação de alguém) pode aparentar ser um comportamento simples, corriqueiro, que está presente na vida de muitos cidadãos. Porém, a vacinação é mais que isso; é resultado de uma série complexa de comportamentos e envolve diversas barreiras e vários atores sociais.

Apesar de algumas barreiras serem estruturais e informacionais, a maioria das barreiras detectadas neste estudo está ligada ao comportamento. Por consequência, aspectos emocionais podem vir a causar interferências consideráveis na tomada de decisão dos pais perante a vacinação infantil, motivo pelo qual indivíduos acabam fazendo uso de heurísticas e vieses para facilitar o processamento de informações sobre a vacinação, bem como para acomodar influências emocionais incidentes envolvendo aquela tomada de decisão.

Assim, alcançar altas coberturas e homogeneidade vacinal tem demandado cada vez mais o uso de abordagens que desafiem os pressupostos do agente racional e que levem em consideração os comportamentos reais dos indivíduos. Desse modo, é recomendável que estratégias e soluções comportamentais sejam utilizadas no fortalecimento e complemento das ações de vacinação, haja vista que, para além dos diversos problemas incidentes na vacinação, grande número de barreiras relacionadas ao comportamento encontra-se interferindo na adesão à vacinação de crianças menores de 5 anos, de modo a influenciar na expressiva redução das taxas de cobertura vacinal infantil no Brasil. 

#### REFERÊNCIAS

- Ariel YD. The honest truth about dishonesty: how we lie to everyone - especially ourselves. New York, NY: Harper Collins Publishers, 2012.
- Brewer NT, Chapman GB, Rothman AJ, Leask J, Kempe A. Increasing vaccination: putting psychological science into action. *Psychol Sci Public Interest*. 2017 Dec;18(3):149-207. doi: 10.1177/1529100618760521.
- Busara Center for Behavioral Economics, Common Thread, Save the Children International. The Little Jab Book: 18 behavioral science strategies for increasing vaccination uptake. 2021. [acesso em 2023 Fev 15]. Disponível em: <https://resourcecentre.savethechildren.net/document/little-jab-book18-behavioral-science-strategies-increasing-vaccination-uptake/>.
- Carneiro SG, Ribeiro TT, Strapasson JF, Cardoso MDT. Avaliação da cobertura vacinal em crianças de 2 meses a 5 anos na estratégia saúde da família. *Cadernos UniFOA, Volta Redonda*, 2013;8(22):63-72.
- Colombe RM, Fossa AM. Oportunidades perdidas para a vacinação de menores de 1 ano. In: Universidade Metodista de Piracicaba (Unimep). Anais do 19º Congresso de Iniciação Científica. 2011.
- Couto MT, Barbieri CLA. Cuidar e (não) vacinar no contexto de famílias de alta renda e escolaridade em São Paulo, SP, Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2015; 20:105-14.
- Festinger L. A theory of cognitive dissonance. Redwood City: Stanford University Press, 1962.
- Luoto J, Carman KG. Behavioral economics guidelines with applications for health interventions. Technical Note N°. IDB-TN-665. 2014.

Nickerson RS. Confirmation Bias: A Ubiquitous Phenomenon in Many Guises. *Review of General Psychology*. 2 ed. 1998; 2:175-220.

Ramos CF, Paixão JGM, Donza FCS, Silva AMP, Caçador DF, Dias VDV, et al. Cumprimento do calendário de vacinação de crianças em uma unidade de saúde da família. *Revista Pan-Amazônica de Saúde*. 2010; 1(2):55-60.

Sharot T. The optimism bias. *Current biology*. 2011; 21(23):R941-R945.

Slovi P, Finucane ML, Peters E, MacGregor DG. The affect heuristic. *Eur J Oper Res*. 2007; 177(3):1333-52.

Sturm LA, Mays RM, Zimet GD. Parental beliefs and decision making about child and adolescent immunization from polio to sexually transmitted infections. *J Dev Behav Pediatr*. Filadélfia, 6 ed. 2005; 26: 441-52.

The Behavioural Insights Team (BIT). Increasing vaccine uptake in low- and middle-income countries: opportunities for

behavioural insights research. 2020. [acesso em 2023 Fev 17]. Disponível em: <https://www.bi.team/publications/increasing-vaccine-uptake-in-low-and-middle-income-countries/>.

Unicef. Redução das coberturas vacinais em crianças menores de 5 anos. Estudo qualitativo sobre os fatores econômicos, sociais, culturais e da política de saúde relacionados à redução das coberturas vacinais de rotina em crianças menores de cinco anos. Brasília, 2020. [acesso em 2023 Fev 16]. Disponível em: <https://www.unicef.org/brazil/relatorios/estudo-sobre-reducao-das-coberturas-vaciniais-em-criancas-menores-de-5-anos>.

World Health Organization (WHO). WHO commemorates the 40th anniversary of smallpox eradication. 2019. [acesso em 2023 Fev 16]. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/13-12-2019-who-commemorates-the-40th-anniversary-of-smallpox-eradication>.



# Novas opções de vacinas para influenza: o que esperar em um futuro próximo

**I**nfluenza ou gripe é uma infecção do trato respiratório causada pelo vírus influenza, que acomete milhões de pessoas anualmente ao redor do mundo. Na visão desta especialista de infectologia, que convive e atende pacientes com quadros clínicos que vão de leves a severos, muitas vezes, necessitante de hospitalização e cuidados intensivos, a influenza é um perigoso agravo à saúde, especialmente de pessoas mais vulneráveis (idosos, por exemplo), que correm mais risco de desenvolver doença grave e são, paradoxalmente, as que respondem pior aos estímulos da vacinação.

No mundo inteiro, as epidemias anuais de influenza podem causar de 3 a 5 milhões de casos graves da doença, e 290 a 650 mil mortes por causas respiratórias,<sup>1</sup> com custos diretos e indiretos superiores a 11 bilhões de dólares anuais, nos EUA.<sup>2</sup> Outras consequências são os altos níveis de absenteísmo e de perda de produtividade, além da sobrecarga dos serviços de saúde durante o pico da doença.<sup>1</sup> A maioria das mortes nos países desenvolvidos envolve indivíduos com 65 anos de idade ou mais.<sup>1</sup>

Embora a influenza seja primariamente considerada uma infecção do trato respiratório, com significativa mortalidade por causas respiratórias, evidências sugerem um impacto adicional devido a consequências mais amplas da doença, dentre as quais estão: eventos cardiorrespiratórios, exacerbação de condições crônicas subjacentes, maior suscetibilidade a infecções bacterianas, declínio funcional, e interferências na gestação. É importante destacar que tais consequências contribuem para o aumento do risco de hospitalização e de morte.<sup>3</sup> O reconhecimento dos impactos



Rosana Richtmann

Médica infectologista do Instituto de Infectologia Emílio Ribas (SP); coordenadora do Serviço de Infectologia do Grupo Santa Joana (SP); diretora do Comitê de Imunização da Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI).

diretos e indiretos do vírus da influenza, portanto, é essencial para se estabelecer e planejar medidas preventivas nas diferentes subpopulações potencialmente afetadas por esse agente infeccioso.<sup>3</sup> (Figura 1)

Segundo dados da literatura e vivência pessoal, a infecção pelo vírus influenza pode representar um gatilho para diferentes condições, contribuindo para o incremento da mortalidade, do risco de morte e/ou das complicações decorrentes de outras condições clínicas.<sup>3</sup>

Sendo assim, é importante questionar se precisamos de vacinas mais protetoras para a população vulnerável e o que podemos esperar de um futuro próximo.

**Figura 1.** Impactos direto e indireto do vírus influenza na saúde humana



AVC - Acidente vascular cerebral; DPOC - Doença pulmonar obstrutiva crônica.

Adaptado de: *Centers of Disease Control and Prevention. Frequently Asked Questions about Estimated Flu Burden. 2021.*<sup>4</sup>

## PREVENÇÃO

A forma mais efetiva de prevenção da influenza é a vacinação.<sup>1</sup> Para adultos saudáveis, a vacina protege contra a doença, apesar da variabilidade antigênica.<sup>1</sup> Para idosos, embora possa ser menos efetiva na prevenção da doença, ela reduz a gravidade dos casos e a incidência de complicações e morte.<sup>1</sup> A vacinação é especialmente importante para indivíduos de

alto risco para complicações e morte e para aqueles que vivem ou cuidam de indivíduos mais vulneráveis.<sup>1</sup>

Tais fatos evidenciam a real necessidade de vacinas mais efetivas contra a influenza exatamente nesta população mais vulnerável. Hoje temos vacina de alta dosagem chamada *high dose* e comercialmente conhecida por Efluelda®. Este imunizante tem características específicas para induzir melhor resposta e consequente melhor proteção para a população acima de 60 anos. Assim como as demais vacinas influenza quadrivalentes, é composta por quatro cepas de vírus – definidas anualmente de acordo com a orientação da OMS – cultivadas em ovos de galinha embrionados, o que resulta em quantidades mínimas de ovoalbumina na formulação.

A quantidade de antígenos, no entanto, é quatro vezes maior do que a presente nas vacinas quadrivalentes de dose padrão: 60 microgramas de hemaglutinina A (HA) de cada uma das quatro cepas de influenza, em vez de 15 microgramas para cada uma. A característica permite maior proteção para a população a partir de 60 anos de idade, cuja resposta vacinal é pior em função da imunossenescência e das doenças crônicas.

Os estudos clínicos da Efluelda® demonstraram 24,2% de eficácia incremental quando comparada à vacina de dose padrão. Uma meta-análise, que avaliou dados colhidos ao longo de dez temporadas de gripe, demonstrou que a vacina de alta dose oferece benefícios de proteção além da gripe, como redução de 27% na hospitalização por pneumonia e de 18% nas internações por eventos cardiorrespiratórios.<sup>5,6,7</sup>

Em relação aos efeitos adversos mais comuns, evidenciados durante os estudos clínicos, foram leves e transitórios e incluíram dor; vermelhidão no local da injeção; cefaleia; mialgia; mal-estar. Os estudos de licenciamento das vacinas quadrivalentes no Brasil não demonstraram maior incidência de eventos adversos, tanto locais quanto sistêmicos, quando comparados com a vacina trivalente. E o perfil de segurança é o mesmo.<sup>8</sup>

A vacina de alta dose está disponível no Brasil desde o início de 2023, porém, somente na rede privada. Creio que esta vacina poderá ser incorporada ao Programa Nacional de Imunizações (PNI) para grupos específicos, a depender de novos estudos de custo-efetividade.

Desde que os vírus da influenza pandêmica e zoonótica surgiram, nos últimos 20 anos, e algumas destas viroses resultaram em alta mortalidade em humanos, faz-se necessária uma vacina universal contra uma gama de vírus influenza e que ofereça proteção abrangente – as atuais vacinas sazonais fornecem proteção para cepas específicas, sendo menos eficazes contra as que são incompatíveis.

A rápida mudança antigênica nos vírus influenza resultou em vigilância demorada e incerteza na eficácia da proteção vacinal. Os estudos mais recentes sobre a vacina gripe universal focam no domínio de antígenos conservados das glicoproteínas de superfície viral e proteínas internas para fornecer proteção mais ampla. Após o desenvolvimento de tecnologias avançadas de vacinas, várias estratégias e plataformas estão sendo exploradas para gerar uma robusta imunidade de proteção cruzada.

Portanto, vacinas com novas plataformas apresentam um potencial real de induzir respostas imunes humorais e celulares, que conferem proteção contra ampla gama de vírus influenza emergentes, seja de reservatórios aviários ou animais. As vacinas influenza candidatas devem fornecer imunidade homossubtípica (imunidade contra vírus do mesmo subtipo, ou seja, a vacina H1 protege contra vírus H1) e imunidade heterossubtípica (imunidade contra diferentes subtipos virais, ou seja, a vacina H1 protege contra vírus H5, H7...)<sup>9</sup>

Olhando para o futuro, teremos novas vacinas influenza, vacinas genéticas baseadas na tecnologia de RNA mensageiro (RNAm), a mesma utilizada no desenvolvimento das vacinas covid-19. Tais imunizantes requerem apenas as sequências genéticas dos vírus, o que permite uma fabricação mais rápida e flexível, levando a uma melhor correspondência de cepas e à oportunidade potencial de melhorar a eficácia das vacinas influenza atuais.

Outra expectativa, porém para um futuro um pouco mais distante, será o desenvolvimento de uma vacina universal. Este avanço já está em estudos e, sem dúvida, será um enorme passo para obtermos proteção contra qualquer tipo de vírus influenza, independente de sazonalidade.<sup>10</sup>



## REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Influenza (Seasonal) [Internet]. World Health Organization: WHO; 2018. [acesso em 2022 Dez 6]. Disponível em: [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)).
2. National Foundation for Infectious Diseases. Flu (Influenza). Reviewed September 2022. [acesso em 2022 Dez 6]. Disponível em: <https://www.nfid.org/infectious-diseases/influenza-flu/>.
3. Macias AE, McElhaney JE, Chaves SS, Nealon J, Nunes MC, Samson SI, et al. The disease burden of influenza beyond respiratory illness. *Vaccine*. 2021 Mar 15;39 Suppl 1:A6-A14.
4. Centers of Disease Control and Prevention. Frequently Asked Questions about Estimated Flu Burden. Last reviewed on: 21 Oct. 2021. [acesso em 2023 Jan 8]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/flu/about/burden/faq.htm>.
5. DiazGranados CA, Dunning AJ, Kimmel M, Kirby D, Treanor J, Collins A, et al. Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2014; 371:635-45. doi: 10.1056/NEJMoa1315727.
6. Chang LJ, Meng Y, Helene Janoszyk H, Landolfi V. Safety and Immunogenicity of High-Dose Quadrivalent Influenza Vaccine in Adults  $\geq 65$  Years of Age: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *Vaccine*. 2019 Sep 16;37(39):5825-34. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.08.016.
7. US Food and Drug Administration (FDA). (2020). Package Insert: Fluzone High-Dose Quadrivalent. Sanofi Pasteur. [acesso em 2023 Jan 8]. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/132238/download>.
8. Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm). Nota técnica: Vacinas influenza no Brasil em 2023. [acesso em 2023 Jan 8]. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/files/notas-tecnicas/nt-sbim-vacinas-influenza-brasil-2023-at.pdf>
9. Wang WC, Sayedahmed EE, Sambhara S, Mittal SK. Progress towards the Development of a Universal Influenza Vaccine. *Viruses*. 2022; 14(8):1684. doi.org/10.3390/v14081684
10. Hu L, Lao G, Liu R, Feng J, Long F, Peng T. The race toward a universal influenza vaccine: Front runners and the future directions. *Antiviral Research*. 2023; 210(105505). ISSN 0166-3542. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2022.105505>

# Vacinas rotavírus nos calendários da infância



Eduardo Jorge da Fonseca Lima

Médico pediatra. Doutorado em Saúde Materno-Infantil. Coordenador da pós-graduação lato sensu do IMIP. Representante da SBIm em Pernambuco.

Luainy Diniz Ferraz

Residente do terceiro ano de Pediatria do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira-IMIP.

Luiza Lyra Cabral

Residente do terceiro ano de Pediatria do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira-IMIP.

O rotavírus é um dos principais agentes etiológicos de gastroenterite em todo o mundo, tendo um impacto particularmente significativo em regiões com recursos limitados. Grande parte das crianças será infectada até os 5 anos de idade.

Entre as crianças com menos de 2 anos de idade, a gastroenterite é a segunda causa mais comum de doença infecciosa, ficando atrás apenas das doenças respiratórias. Neste grupo etário, a rotavirose é ainda uma das causas mais comuns de mortalidade no mundo, devido à diarreia grave.

Atualmente, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), apesar da ampla utilização de vacinas em todo o mundo, a infecção por esse agente ainda é a causa mais comum de diarreia, sendo responsável por cerca de 600 mil mortes por ano e 40% das hospitalizações por gastroenterites. Atinge tanto países ricos como em desenvolvimento, sendo, portanto, uma questão mundial com grande impacto na mortalidade e morbidade infantil.

Em 2009, a OMS recomendou a inclusão das vacinas rotavírus nos programas de vacinação em todo o mundo. Atualmente, elas fazem parte do programa em mais de 112 países. A OMS estabeleceu uma rede mundial de vigilância sentinela de doenças diarreicas bacterianas invasivas e de rotavírus.

No Brasil, existem duas vacinas disponíveis: a Rotarix; GlaxoSmith-Kline – adotada pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI) desde 2006 – contém a cepa monovalente do sorotipo P1A[8]G1, administrada em duas doses, aos 2 e 4 meses de idade; e a RotaTeq®/Merck, disponível na rede privada, com antígenos de cinco cepas recombinantes de rotavírus humano/bovino: G1, G2, G3, G4 e P1A[8]. Essa vacina é preconizada no calendário da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm), por ampliar proteção que oferece de sorotipos, com esquema de três doses, aos 2, 4 e 6 meses de idade.

As vacinas são uma estratégia fundamental para reduzir a carga das doenças diarreicas, junto a medidas como o estímulo ao aleitamento materno, a melhoria do saneamento e o tratamento precoce e adequado, com sais de reidratação oral.

Inúmeros estudos de efetividade das vacinas rotavírus têm demonstrado, em diferentes cenários epidemiológicos, grande redução de hospitalizações e óbitos relacionados a este agente.

## IMUNOGENICIDADE

---

As infecções primárias e secundárias pelo rotavírus têm o potencial de desencadear a produção de anticorpos das classes IgG, IgM e IgA no soro, saliva e secreções intestinais. A proteína VP6 é reconhecida como a mais imunogênica, estimulando principalmente a produção de IgA na mucosa intestinal. Por outro lado, as proteínas VP7 e VP4 estimulam a produção de anticorpos séricos neutralizantes, proporcionando uma proteção específica para cada genótipo (homotípica). Embora a infecção natural possa conferir proteção significativa contra infecções, ela pode não ser duradoura.

A Rotarix foi objeto de estudo em 63.225 crianças em 11 países da América Latina e Finlândia. Dentre elas, 36.673 receberam doses da vacina, enquanto 31.552 receberam placebo aos 2 e 4 meses de idade. A eficácia da vacina na gastroenterite severa e hospitalização foi de 85%.

Em relação à Rotateq, estudo conduzido por Vesikari et al., na Finlândia e nos Estados Unidos, incluiu 69.274 crianças, metade das quais recebeu as três doses da vacina e a outra parcela recebeu placebo. O estudo demonstrou uma redução de 96% nas hospitalizações e de 93% nas visitas à urgência devido ao rotavírus em comparação com o grupo placebo.

Observamos também imunidade heterotípica, em que anticorpos direcionados a uma cepa podem oferecer uma proteção cruzada contra outras cepas. Este conhecimento é importante pois, além de explicar a proteção cruzada da vacina monovalente contra cepas diferentes da cepa vacinal, também reduz a preocupação de que as vacinas atuais não protejam contra cepas não presentes nas vacinas e possam induzir à seleção de genótipos, principalmente quando se consideram países de baixa e média renda, onde há maior diversidade de cepas e circulação simultânea de várias cepas, e a imunidade protetora heterotípica torna-se mais necessária.

Em dezembro de 2021, uma revisão sistemática e meta-análise de 31 estudos realizados entre o período de 2006 e 2020 avaliou a eficácia de Rotarix (RV1) e Rotateq (RV5) contra cepas homotípicas e heterotípicas em países de alta, média e baixa renda.

Nos países de alta e média renda, a eficácia da RV1 foi aproximadamente 10-16% menor contra cepas heterotípicas, enquanto a eficácia da RV5 foi de cerca de 6 a 3% menor contra cepas parcialmente heterotípicas. No entanto, os dados foram limitados em países de baixa renda, pois apenas dois estudos foram incluídos nesta análise. Importante destacar que as flutuações temporais e regionais de cepas podem ocorrer independentemente da vacinação.

### Eventos adversos das vacinas rotavírus

Os eventos adversos mais comuns das vacinas rotavírus são irritabilidade, febre, vômito e diarreia, o que pode ser também atribuído às vacinas que são aplicadas simultaneamente no calendário preconizado para as crianças. Também não é incomum o surgimento de pequena quantidade de sangue nas fezes, por alguns dias. Na fase de pesquisa clínica, cerca de 1.400 crianças foram estudadas, em diversos estados estadunidenses. Não houve diferença nos eventos adversos para os dois tipos de vacinas rotavírus.

### Vacinas de rotavírus X intussuscepção

Em 1999, a vacina RotaShield®/Pfizer, primeira licenciada no mercado estadunidense contra o rotavírus, teve seu uso suspenso após a detecção de aumento de casos de invaginação (intussuscepção) intestinal – na fase de vigilância pós-comercialização. Como consequência, aumentou-se o rigor nos testes clínicos pré e pós-comercialização das novas vacinas rotavírus.

Estudo de vigilância pós-vacinação de Patel e colaboradores, em 2011, demonstrou aumento do risco de invaginação intestinal na primeira semana após a vacinação no México e observou possível risco após a segunda dose no Brasil. Ainda assim, a vacina preveniu em torno de 80 mil hospitalizações e 1.300 mortes a cada ano nos dois países, o que leva a concluir que sua efetividade supera um eventual risco de invaginação intestinal ou morte. Outro fator constatado por Fernandes e colaboradores foi que o número de casos de intussuscepção em 2007 (n = 26) e 2008 (n = 19) não ultrapassou a média anual (31, faixa de 24-42) durante os anos-base de 2001-2005.

## ESQUEMA VACINAL

---

Por meio do Programa Nacional de Imunizações (PNI), o Ministério da Saúde (MS) oferece a vacina monovalente rotavírus humano G1P1 [8] atenuada (Rotarix – RV1) em duas doses – no segundo e quarto mês de vida, com intervalo mínimo entre aplicações de 30 dias. A primeira dose pode ser administrada a partir de 6 semanas de idade, mas o limite máximo para início da vacinação é 3 meses e 15 dias de idade. A segunda dose deve ser administrada até o limite máximo de idade de 7 meses e 29 dias. Se a criança regurgitar, cuspir ou vomitar após a vacinação, não repetir a dose.

A vacina pentavalente (RotaTeq – RV5), disponível na rede privada, é recomendada em três doses, aos 2, 4 e 6 meses. Da mesma forma, a primeira dose deverá ser administrada no máximo até 3 meses e 15 dias e a terceira dose em até 7 meses e 29 dias. O intervalo entre as doses, na rotina, é de dois meses, podendo ser de, no mínimo, quatro semanas.

Não utilizar as vacinas em crianças hospitalizadas. Em caso de suspeita de imunodeficiência ou recém-nascidos cujas mães fizeram uso de biológicos imunossupressores durante a gestação, a vacina está contraindicada. A intercambialidade não é recomendada na rotina e os esquemas devem ser completados com a mesma vacina. No entanto, se não houver informação sobre a vacina utilizada para a primeira dose ou ela não estiver disponível, a vacinação do lactente não deve ser adiada e o esquema poderá ser completado com o produto disponível. Nesse caso, um total de três doses de vacina rotavírus deve ser administrado.

### Contraindicações

Na maioria dos casos, as contraindicações na pediatria são temporárias, sendo considerada absoluta a vacinação que aumenta o risco de uma reação grave. No entanto, como existe limite máximo de idade para administração da primeira dose (3 meses e 15 dias), muitos lactentes acabam perdendo a oportunidade de vacinação contra o rotavírus.

A vacinação está contraindicada nas seguintes situações:

- Suspeita de imunodeficiência severa: imunodeficiência comum variada (SCID).
- Antecedente de invaginação intestinal.
- Reação alérgica grave a uma dose anterior da vacina. Somente relacionada RV1, histórico de alergia ao látex.
- Malformações congênitas intestinais.

- Doenças gastrointestinais crônicas.
- Doença gastrointestinal aguda grave.

Falsas contraindicações:

- Uso com outras vacinas vivas atenuadas – as vacinas rotavírus podem ser administradas com outras vacinas, inclusive de vírus vivo atenuado, sem comprometer sua eficácia.
- Prematuro – não há contraindicação. Devem ser vacinados na idade cronológica.
- Crianças que vivem com imunocomprometidos e grávidas.
- Alergia à proteína do leite de vaca.

## CONCLUSÕES

---

A rotavirose é uma das causas mais comuns de mortalidade em crianças no mundo, em função da diarreia grave.

A introdução da vacina nos programas nacionais de imunização produziu grande impacto na redução das taxas de hospitalização por diarreia e complicações por rotavirose.

O genótipo G3P[8] foi o mais prevalente durante os dois anos: 83,7% em 2018 e 65,5% em 2019.

Os últimos dados epidemiológicos mostraram que o genótipo mais prevalente do rotavírus no Brasil é o G3.

As vacinas rotavírus são seguras e os benefícios com a proteção das vacinas GERV severas e morte excedem os riscos de complicações como a intussuscepção intestinal.

## OBRAS CONSULTADAS

- Centers for Disease Control and Prevention. Advisory Committee on Immunization Practices: vaccines for children program vaccines to prevent rotavirus gastroenteritis. [acesso em 2024 Jul 22]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vaccines-for-children/downloads/0608-rotavirus-508.pdf>
- Aliabadi N, Antoni S, Mwenda JM, Weldegebriel G, Biey JNM, Cheikh D, et al. Global impact of rotavirus vaccine introduction on rotavirus hospitalisations among children under 5 years of age, 2008–16: findings from the Global Rotavirus Surveillance Network. *Lancet Glob Health* [Internet]. 2019 Jul 1;7(7):e893-903.
- Cates JE, Amin AB, Tate JE, Lopman B, Parashar U. Do Rotavirus Strains Affect Vaccine Effectiveness? A Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2021 Sep 21;40(12):1135-43.
- Centers for Disease Control and Prevention. Addition of History of Intussusception as a Contraindication for Rotavirus Vaccination. *MMWR*. October 21, 2011; 60(41): 1427. [acesso em 2024 Jul 22]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6041a5.htm>.
- Centers for Disease Control and Prevention. Addition of Severe Combined Immunodeficiency as a Contraindication for Administration of Rotavirus Vaccine. *MMWR*. June 11, 2010;

- 59(22):687-8. [acesso em 2024 Jul 22]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5922a3.htm>.
- Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. 14th Edition (2021). [acesso em 2024 Jul 22]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/pinkbook/hcp/table-of-contents/index.html>
- Centers for Disease Control and Prevention. Sustained Decrease in Laboratory Detection of Rotavirus after Implementation of Routine Vaccination – United States, 2000-2014. *MMWR*. April 10, 2015;64(13):337-42. [acesso em 2024 Jul 22]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6413a1.htm>
- Centers for Disease Control and Prevention. Rotavirus Vaccine Safety. [acesso em 2024 Jul 22]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/vaccinesafety/vaccines/rotavirus-vaccine.html>.
- Costa I, Linhares AC, Cunha MH, Tuboi S, Argüello DF, Justino MC, et al. Sustained Decrease in Gastroenteritis-related Deaths and Hospitalizations in Children Less Than 5 Years of Age After the Introduction of Rotavirus Vaccination: A Time-Trend Analysis in Brazil (2001-2010). *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(6):e180-90.
- Carmo GM, Yen C, Cortes J, Siqueira AA, Oliveira WK, Cortez-Escalante JJ, et al. Decline in Diarrhea Mortality and Admissions after Routine Childhood Rotavirus Immunization in Brazil: A Time-Series Analysis. *PLoS Med*. 2011 apr;8(4):e1001024.
- Fernandes EG, Leshem E, Patel M, Flannery B, Pellini AC, Veras MA, et al. Hospital-based surveillance of intussusception among infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2016;92:181-7.
- Glass RI, Tate JE, Jiang B, Parashar U. The Rotavirus Vaccine Story: From Discovery to the Eventual Control of Rotavirus Disease. *J Infect Dis*. 2021 Sep 30;224(Supplement\_4):S331-42.
- Heaton PM, Goveia MG, Miller JM, Offit P, Clark HF. Development of a pentavalent rotavirus vaccine against prevalent serotypes of rotavirus gastroenteritis. *J Infect Dis*. 2005;192 Suppl 1:S17-21.
- Lee B. Update on rotavirus vaccine underperformance in low- to middle-income countries and next-generation vaccines. *Hum Vaccin Immunother*. 2020 Dec 17;1-16.
- Leshem E, Lopman B, Glass R, Gentsch J, Bányai K, Parashar U, et al. Distribution of rotavirus strains and strain-specific effectiveness of the rotavirus vaccine after its introduction: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2014 Sep;14(9):847-56.
- Luchs A, Timenetsky MCST. Group A rotavirus gastroenteritis: post-vaccine era, genotypes and zoonotic transmission. *Einstein (São Paulo)*. 2016 Jun;14(2):278-87.
- Offit PA, Clark HF. RotaTaq: a pentavalent bovine-human reassortant rotavirus vaccine. *Pediatr Ann*. 2006;35(1):29-34.
- Opri R, Zaroni G, Caffarelli C, Bottau P, Caimmi S, Crisafulli G, et al. True and false contraindications to vaccines. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2018 Jan;46(1):99-104.
- Patel MM, López-Collada VR, Bulhões MM, De Oliveira LH, Bautista Márquez A, Flannery B, et al. Intussusception risk and health benefits of rotavirus vaccination in Mexico and Brazil. *N Eng J Med*. 2011;364:2283-92.
- Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm). *Calendário de Vacinação da Criança*. [acesso em 2024 Jul 22]. Disponível em: <https://sbim.org.br/calendarios-de-vacinacao>
- Sociedade Brasileira de Pediatria. *Calendário de Vacinação 2023*. [acesso em 2024 Jul 22]. Disponível em: <https://www.sbp.com.br/imprensa/detalhe/nid/calendario-de-vacinacao-da-sbp-Atualizacao-2023/>
- Sun ZW, Fu Y, Lu HL, Yang RX, Goyal H, Jiang Y, et al. Association of Rotavirus Vaccines with Reduction in Rotavirus Gastroenteritis in Children Younger Than 5 Years: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials and Observational Studies. *JAMA pediatr*. 2021;175(7):e210347.
- Velasquez-Portocarrero DE, Wang X, Cortese MM, Snider CJ, Anand A, Costantini VP, et al. Head-to-head comparison of the immunogenicity of RotaTaq and Rotarix rotavirus vaccines and factors associated with seroresponse in infants in Bangladesh: a randomised, controlled, open-label, parallel, phase 4 trial. *Lancet Infect Dis [Internet]*. 2022 Aug 9;
- Velázquez FR. Protective effects of natural rotavirus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(3 Suppl):S54-6.
- Yen C, Healy K, Tate JE, Parashar UD, Bines J, Neuzil K, et al. Rotavirus vaccination and intussusception - Science, surveillance, and safety: A review of evidence and recommendations for future research priorities in low and middle income countries. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(10):2580-9.

## Calendários de vacinação

### CALENDÁRIO DE VACINAÇÃO SBIm CRIANÇA

Recomendações da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm) – 2024/2025



VACINAS	DO NASCIMENTO AOS 2 ANOS DE IDADE									
	Ao nascer	1 mês	2 meses	3 meses	4 meses	5 meses	6 meses	7 meses	8 meses	9 meses
BCG ID <sup>(1)</sup>	Dose única									
Hepatite B <sup>(2)</sup>	Três ou quatro doses, dependendo da vacina utilizada									
Rotavírus <sup>(3)</sup>		Duas ou três doses, dependendo da vacina utilizada								
Tríplice bacteriana (DTPw ou DTPa) <sup>(4)</sup>			1ª dose		2ª dose		3ª dose			
<i>Haemophilus influenzae b</i> <sup>(5)</sup>			1ª dose		2ª dose		3ª dose			
Poliomielite (vírus inativados) <sup>(6)</sup>			1ª dose		2ª dose		3ª dose			
Pneumocócicas conjugadas <sup>(7)</sup>		Duas ou três doses, dependendo da vacina utilizada								
Meningocócicas conjugadas ACWY ou C <sup>(8)</sup>				1ª dose		2ª dose				
Meningocócica B <sup>(9)</sup>				1ª dose		2ª dose				
Influenza (gripe) <sup>(10)</sup>							NA PRIMOVACINAÇÃO DE MENORES			
Febre amarela <sup>(11)</sup>										1ª dose
Hepatite A <sup>(12)</sup>										
Tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola) <sup>(13,15)</sup>										
Varicela (catapora) <sup>(14,15)</sup>										
HPV <sup>(16)</sup>										
Vacina tríplice bacteriana acelular do tipo adulto (dTpa) <sup>(4)</sup>										
Dengue <sup>(17)</sup>										
Covid-19 <sup>(18)</sup>							Acesse os dados atualizados sobre a os grupos contemplados pelo PN em:			
Anticorpo monoclonal específico contra o VSR (Nirsevimab) <sup>(19)</sup>	Dose única para ≤ 1 ano na primeira sazonalidade. Na segunda sazonalidade, para grupos de risco.									

25/08/2024

- Sempre que possível, considerar aplicações simultâneas na mesma visita
- Ver Nota Técnica sobre recuperação de doses em atraso: [sbim.org.br/images/files/notas-tecnicas/nt-sbim-recuperacao-doses-atrasadas-pandemia-v2.pdf](https://sbim.org.br/images/files/notas-tecnicas/nt-sbim-recuperacao-doses-atrasadas-pandemia-v2.pdf)
- Eventos adversos significativos devem ser notificados às autoridades competentes.

Os comentários numerados devem ser consultados.

			DOS 2 A <10 ANOS					DISPONIBILIZAÇÃO DAS VACINAS	
12 meses	15 meses	18 meses	24 meses	4 anos	5 anos	6 anos	9 anos	Gratuitas nas UBS*	Clínicas privadas de vacinação
								SIM	SIM
								SIM	SIM, isolada e combinadas**
								Vacina monovalente	SIM, vacina pentavalente
	REFORÇO			REFORÇO				Penta de células inteiras e Tríplice de células inteiras	Penta e hexa acelulares e DTPa-VIP
	REFORÇO							Penta de células inteiras	SIM, penta e hexa acelulares
	REFORÇO							VIP três doses aos 2, 4 e 6 meses e um reforço aos 15 meses	Penta e hexa acelulares, DTPa-VIP e dTpa-VIP
REFORÇO								SIM, VPC10 nas UBS e VPC13 nos CRIE para algumas indicações	SIM, VPC20, VPC15, VPC13
REFORÇO				REFORÇO				menC para menores de 5 anos e menACWY para 11 a 14 anos	menC e menACWY
REFORÇO								NÃO	SIM
DE 9 ANOS: DUAS DOSES COM INTERVALO DE UM MÊS. APÓS, DOSE ÚNICA ANUAL.								3V para menores de 5 anos e grupos de risco	3V e 4V
				2ª dose				SIM	SIM
1ª dose		2ª dose						SIM, dose única aos 15 meses (até menores de 5 anos)	SIM, isolada e combinada**
1ª dose	2ª dose							SIM	SIM
1ª dose	2ª dose							Duas doses (aos 15 meses e entre 4 e 6 anos)	SIM
							Duas doses	SIM, HPV4 – uma dose para meninas e meninos de 9 a 14 anos.	HPV9
							REFORÇO	NÃO	SIM, dTpa e dTpa-VIP
				Qdenga®, em duas doses, independente de contato prévio com o vírus da dengue. Dengvaxia®, em três doses, somente para soropositivos para dengue.				NÃO	SIM
disponibilidade de vacinas e <a href="http://gov.br/saude/pt-br/assuntos/coronavirus">gov.br/saude/pt-br/assuntos/coronavirus</a>								SIM para 6 meses a 4 anos	NÃO
								NÃO	SIM

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

\* UBS – Unidades Básicas de Saúde

\*\* Vacinas Hepatite B combinadas: HEXA acelular e Twinrix (hepatite A/B), a partir de 1 ano de idade.

# CALENDÁRIO DE VACINAÇÃO SBIm CRIANÇA [CONTINUAÇÃO]

Recomendações da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm) – 2024/2025

### COMENTÁRIOS

**1. BCG ID:** deverá ser aplicada o mais precocemente possível, em recém-nascidos com peso maior ou igual a 2.000 g. Em casos de histórico familiar, suspeita de imunodeficiência ou RNs cujas mães fizeram uso de biológicos durante a gestação, a vacinação poderá ser postergada ou contraindicada (consulte os *Calendários de vacinação SBIm pacientes especiais*). A revacinação com BCG não é recomendada mesmo para crianças que não desenvolveram cicatriz vacinal, pela ausência de evidências de que a repetição traga benefício adicional.

Quando solicitado teste de triagem de erros inatos do sistema imune, adiar vacinação até avaliação do resultado.

**2. Hepatite B:** a) Aplicar a primeira dose nas primeiras 12 horas de vida. b) O esquema de quatro doses pode ser adotado quando é utilizada uma vacina combinada que inclua a vacina hepatite B. c) Se mãe HBsAg+, administrar também HBIG o mais precocemente possível (até sete dias após o parto).

**3. Vacina rotavírus monovalente:** duas doses, idealmente aos 2 e 4 meses de idade. Vacina rotavírus pentavalente: três doses, idealmente aos 2, 4 e 6 meses de idade. Para ambas as vacinas, a primeira dose pode ser feita a partir de 6 semanas de vida e no máximo até 3 meses e 15 dias, e a última dose até 7 meses e 29 dias. Se a criança cuspir, regurgitar ou vomitar após a vacinação, não repetir a dose. Se alguma dose na série for RV5 ou desconhecida, aplicar três doses. Não utilizar em crianças hospitalizadas. Em caso de suspeita de imunodeficiência ou RNs cujas mães fizeram uso de biológicos durante a gestação, a vacina pode estar contraindicada e seu uso deve ser avaliado pelo médico (consulte os *Calendários de vacinação SBIm pacientes especiais*).

**4. Tríplice bacteriana:** o uso da vacina acelular (DTPa) é preferível ao de células inteiras (DTPw) pois os eventos adversos associados com a sua administração são menos frequentes e intensos. O reforço dos 4 a 6 anos pode ser feito com DTPa-VIP, dTpa-VIP, DTPa ou DTPw. O reforço seguinte deverá ser feito com a vacina tríplice acelular do tipo adulto (dTpa), cinco anos após, preferencialmente entre 9 e 11 anos.

**5. Hib:** recomenda-se o reforço aos 15-18 meses, principalmente quando for utilizada vacina Hib nas formulações combinadas com tríplice bacteriana acelular (DTPa) na série primária. Não é recomendada vacinação de rotina para crianças saudáveis a partir de 5 anos de idade, independente do passado vacinal.

**6. Poliomielite:** a partir do segundo semestre de 2024 o PNI alterou o esquema da vacina pólio para quatro doses: aos 2, 4, 6 meses e um único reforço aos 15 meses de idade. Todas as doses de vacina pólio, tanto primárias como a de reforço, com a vacina inativada – VIP. A VIP poderá ser administrada para crianças menores de 5 anos em atraso com o esquema vacinal.

**7. Pneumocócicas conjugadas:** a SBIm, com o intuito de ampliar a proteção para sorotipos adicionais, recomenda no esquema básico e no reforço, preferencialmente, as vacinas VPC20 ou VPC15. Na impossibilidade, utilizar a VPC13. Independente da VPC utilizada, sempre no esquema 3+1 para os que iniciam até os 6 meses de idade. O PNI recomenda na rotina a VPC10 no esquema 2+1. Nos CRIE, algumas comorbidades têm critério para terceira dose de VPC10 aos 6 meses de idade (3+1) e em outras,

como por exemplo imunodepressão, disponibiliza a VPC13, também no esquema 3+1. ([Consultar Manual do CRIE](#)). Crianças menores de 6 anos com esquema completo ou incompleto de VPC10 podem se beneficiar com dose(s) adicional(is), preferencialmente, com as vacinas VPC20 ou VPC15. Na impossibilidade, utilizar a VPC13. Respeitar a recomendação de bula para cada idade de início e o intervalo mínimo de quatro a oito semanas em relação à dose anterior da VPC10.

Crianças saudáveis com esquema completo com a VPC13 não necessitam revacinar com a VPC20 ou VPC15, exceto se forem de maior risco para doença pneumocócica invasiva – DPI. Nessas situações, está indicada a complementação com a VPC20 ou o esquema sequencial com a VPP23.

As vacinas VPC20, VPC15 e VPC13 são intercambiáveis em qualquer momento do esquema vacinal.

**8. Meningocócicas conjugadas ACWY/C:** a SBIm recomenda preferencialmente a vacina MenACWY pela maior abrangência de sorogrupos. O PNI oferece a Vacina MenC para crianças. Diferentes vacinas meningocócicas ACWY estão licenciadas no Brasil e os esquemas e idades de licenciamento variam conforme o fabricante. Crianças vacinadas com MenC podem se beneficiar com o uso da MenACWY e, nesse caso, deve ser respeitado intervalo mínimo de um mês da última dose de MenC. Para proteção adequada dos três sorogrupos adicionais, deve-se adotar o esquema recomendado pelo fabricante para a idade do início, independente da vacinação prévia com MenC. A SBIm recomenda um segundo reforço da vacina MenACWY para crianças entre 5-6 anos de idade (ou cinco anos após a última dose) pela diminuição dos títulos de anticorpos protetores observada após esse período com todas as vacinas meningocócicas conjugadas.

**9. Meningocócica B:** pode ser usada a partir de 2 meses de idade, idealmente iniciando com uma dose aos 3 meses, outra aos 5 meses e uma dose de reforço entre 12 e 15 meses (esquema 2+1). Crianças de 12 a 23 meses devem receber duas doses com intervalo de dois meses entre elas com uma dose de reforço entre 12 e 23 meses após esquema primário. A partir dos 24 meses de idade: duas doses com intervalo mínimo de um a dois meses entre elas – não foi estabelecida ainda a necessidade de dose(s) de reforço. Em grupos de alto risco para doença meningocócica, consulte os *Calendários de vacinação SBIm pacientes especiais*.

**10. Influenza:** é recomendada para todas as crianças a partir dos 6 meses de idade. Quando administrada pela primeira vez em crianças menores de 9 anos, aplicar duas doses com intervalo de 30 dias. Em imunodeprimidos e em situação epidemiológica de risco, pode ser considerada uma segunda dose, a partir de três meses após a dose anual. Se a composição da vacina disponível for concordante com os vírus circulantes, poderá ser recomendada aos viajantes internacionais para o hemisfério Norte e/ou brasileiros residentes nos estados do Norte do país no período pré-temporada de influenza.

**11. Febre amarela:** Duas doses: aos 9 meses e aos 4 anos de idade. Recomendação do PNI: se recebeu a primeira dose antes dos 5 anos de idade, indicada uma segunda dose, independentemente da idade atual; se aplicada a partir dos 5 anos: dose única. Recomendação da SBIm: como há possibilidade de falha vacinal mesmo para quem receber a primeira dose a partir dos 5 anos, a SBIm recomenda uma segunda dose dez anos após. Contraindicada para imunodeprimidos, mas se o risco de adquirir a doença superar os riscos potenciais da vacinação, o médico deve avaliar seu uso (consulte os *Calendários de vacinação*

*SBIIm pacientes especiais*). Recomenda-se que crianças menores de 2 anos de idade, sempre que possível, não recebam as vacinas febre amarela e tríplice viral no mesmo dia, respeitando-se um intervalo de 30 dias entre elas. Essa vacina pode ser exigida para maiores de 9 meses de vida para emissão do CIVP, atendendo exigências sanitárias de alguns destinos internacionais. Neste caso, deve ser aplicada até dez dias antes de viajar.

**12. Hepatite A:** para crianças a partir de 12 meses de idade não vacinadas para hepatite B no primeiro ano de vida, a vacina combinada hepatites A e B na formulação adulto pode ser considerada para substituir a vacinação isolada (A ou B) com esquema de duas doses (0-6 meses).

**13. Sarampo, caxumba e rubéola:** para crianças 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. Em situação de risco para o sarampo – por exemplo, surto ou exposição domiciliar – a primeira dose deve ser aplicada a partir de 6 meses de idade. Nesses casos, a aplicação de mais duas doses após a idade de 1 ano ainda será necessária. Veja considerações sobre o uso da vacina tetraviral (SCRV) no item 15. O uso em imunodeprimidos deve ser avaliado pelo médico (consulte os *Calendários de vacinação SBIIm pacientes especiais*).

**14. Varicela:** é considerada adequadamente vacinada a criança que tenha recebido duas doses da vacina após 1 ano de idade. Em situação de risco – por exemplo, surto de varicela ou exposição domiciliar – a primeira dose pode ser aplicada a partir de 9 meses de idade. Nesses casos, a aplicação de mais duas doses após a idade de 1 ano ainda será necessária. Veja considerações sobre o uso da vacina tetraviral (SCRV) no item 15. O uso em imunodeprimidos deve ser avaliado pelo médico (consulte os *Calendários de vacinação SBIIm pacientes especiais*).

**15. Tetraviral (SCRV):** Aos 12 meses, na mesma visita, aplicar a primeira dose da tríplice viral e varicela em administrações separadas (SCR + V) ou com a vacina tetraviral (SCRV). A segunda dose de tríplice viral e varicela, preferencialmente com vacina tetraviral, pode ser administrada a partir dos 15 meses de idade, mantendo intervalo de três meses da dose anterior de SCR, V ou SCRV.

**16. HPV:** Duas vacinas estão disponíveis no Brasil, HPV4 e HPV9. A SBIIm, com o intuito de ampliar a proteção para os tipos adicionais, recomenda, sempre que possível, o uso preferencial da vacina HPV9 em duas doses, assim como a revacinação daqueles anteriormente vacinados com HPV2 ou HPV4. Na impossibilidade do uso de HPV9, a HPV4 deve ser recomendada e está disponível gratuitamente nas UBS para meninas e

meninos de 9 a 14 anos em dose única.

- Não vacinados anteriormente: duas doses de HPV9 (0-6 meses);
- Vacinados com uma dose de HPV4:
  - duas doses de HPV9 (0-6 meses), respeitando o intervalo de seis meses da 1ª dose de HPV4;
  - na falta de HPV4, a aplicação de uma dose de HPV9 é segura, no entanto, completa a proteção apenas para os quatro tipos comuns às duas vacinas, desde que respeitado intervalo de seis meses.
- Completamente vacinados com HPV2 ou HPV4: duas doses (0-6 meses) de HPV9, respeitando intervalo de um ano da última dose de HPV2 ou HPV4.

**17. Dengue:** Qdenga<sup>®</sup> é preferencial independente de contato prévio com o vírus da dengue em crianças a partir de 4 anos de idade, no esquema de duas doses com intervalo de três meses entre elas (0-3 meses). Dengvaxia<sup>®</sup> é recomendada a partir de 6 anos de idade, soropositivas para dengue, três doses com intervalo de seis meses entre elas (0-6-12 meses). Ambas são contraindicadas para crianças imunodeprimidas.

**18. Covid-19:** Recomendada pelo PNI para crianças de 6 meses até menores de 5 anos de idade. Esquema de doses dependendo da vacina utilizada. Ver <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/coronavirus>

**19. Nirsevimabe:** Existem duas maneiras de proteger a criança das infecções causadas pelo VSR: a vacinação da gestante ou a administração do anticorpo monoclonal – Nirsevimabe – na criança. Ambas as estratégias são eficazes. Não recomendado para lactentes saudáveis < 1 ano cuja mãe foi vacinada contra VSR durante a gestação. Porém, muitas crianças de alto risco necessitarão as duas estratégias:

- Mãe vacinada com menos de 14 dias antes do parto
- RN de alto risco (doença pulmonar crônica da prematuridade com necessidade de suporte médico, imunocomprometimento grave, fibrose cística, cardiopatias congênitas não corrigidas, Síndrome de Down)

Recomendado na segunda sazonalidade para todas as crianças <2 anos de alto risco (mesmas acima).

Esquema Nirsevimabe: Dose única IM, de 50 mg para crianças com peso inferior a 5 kg e 100 mg para ≥ 5 kg. Na segunda sazonalidade, recomendado apenas para crianças com maior risco descritas acima, na dose de 200 mg, independente do peso. Pode ser coadministrado com as vacinas do calendário da faixa etária.

**Ver Nota Técnica sobre recuperação de doses em atraso:** [sbim.org.br/images/files/notas-tecnicas/nt-sbim-recuperacao-doses-atrasadas-pandemia-v2.pdf](https://sbim.org.br/images/files/notas-tecnicas/nt-sbim-recuperacao-doses-atrasadas-pandemia-v2.pdf) (Acesso em 08.mar.2023)

Vacinas combinadas pertussis	Composição vacinal					
	Difteria	Tétano	Coqueluche	Hib	Hepatite B	Poliomielite
Tríplice bacteriana infantil de células inteiras (DTPw)	x	x	Células inteiras	–	–	–
Pentavalente de células inteiras (DTPw-HB-Hib)	x	x	Células inteiras	x	x	–
Pentavalente acelular (DTPa-VIP-Hib)	x	x	Acelular	x	–	x
Hexavalente acelular (DTPa-HB-VIP-Hib)	x	x	Acelular	x	x	x
Tetravalente pediátrica acelular (DTPa-VIP)	x	x	Acelular	–	–	x
Tríplice bacteriana adulto acelular (dTpa)	x	x	Acelular	–	–	–
Tetravalente adulto acelular (dTpa-VIP)	x	x	Acelular	–	–	x

Respondidas por:  
**Diretoria da SBIm**

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

**Criança que já iniciou o esquema com VPC13 pode dar sequência em seu esquema com a VPC15 ou VPC20 ou será preciso reiniciar o esquema recomendado para idade em que recebe a primeira dose destas vacinas?**

**R.:** A intercambialidade entre a VPC13 e as vacinas VPC15 e VPC20 foi avaliada por ensaios clínicos que compararam a quantidade de anticorpos estimulada por esquemas com intercâmbio de dose em qualquer ponto do esquema vacinal. O ensaio concluiu que a imunogenicidade após término do esquema (ou seja, após a dose de reforço) em todas as possibilidades analisadas foi adequada. Assim, a intercambialidade está respaldada cientificamente em qualquer ponto do esquema vacinal, bastando dar continuidade com as doses necessárias para completar o esquema recomendado para a idade.

Já quanto à intercambialidade com VPC10, deve-se adotar o esquema completo indicado para a idade em que inicia a vacinação, tanto com VPC13 como com VPC15 ou VPC20, para adequada proteção contra os sorotipos adicionais não compartilhados com essa vacina.

**Qual a escolha entre VPC15 e VPC13 na vacinação pneumocócica de crianças, adultos com comorbidades e idosos?**

**R.:** A SBIm recomenda as duas sem preferência entre elas. O incremento de proteção oferecido pela VPC15, neste momento, é de cerca de apenas 2%, de acordo com nossos dados de vigilância de sorotipos responsáveis por DPI. A escolha, nos calendários de rotina, deve ser do paciente ou seus responsáveis e do médico assistente.

É preciso ressaltar que, para o idoso e os pacientes com comorbidades de risco para DPI, quando se utilizam as vacinas VPC13 ou VPC15, é indicado esquema sequencial com a vacina pneumocócica polissacarídica (VPP23). Nesses casos, uma dose da VPP23 está recomendada com intervalo de dois a 12 meses após a administração da dose da vacina conjugada.

**Há vantagem em recomendar dose de reforço com a vacina VPC15 para aqueles que estão com seus esquemas pneumocócicos completos?**

**R.:** A SBIm, hoje, não recomenda reforço de VPC15 na rotina para quem tem esquema completo com VPC13, pois o incremento de proteção seria de apenas 1% a 2% (a depender da faixa etária). A decisão de uma dose suplementar de VPC15, no entanto, é uma decisão que pode

ser compartilhada entre o paciente (ou seus responsáveis) e o médico assistente.

Por outro lado, para quem tem esquema completo com VPC10, uma dose suplementar com VPC15 (ou VPC13), para crianças entre 2 e 5 anos de idade ou para pacientes com comorbidades de qualquer idade, trará benefícios, visto que ampliará a proteção para os sorotipos 19A e 3, que são os mais frequentes nas doenças pneumocócicas invasivas em nosso país, segundo dados disponíveis de vigilância de sorotipos.

**Posso completar com a vacina Qdenga® esquema iniciado com uma ou duas doses da vacina Dengvaxia®? Se sim, qual o intervalo entre as doses?**

**R.:** A SBIm não recomenda a intercambialidade como rotina. A orientação da Nota Técnica conjunta da SBIm/SBI/SBMT, como regra, é completar o esquema com a mesma vacina. Isto se deve à ausência de dados de segurança e eficácia sobre a intercambialidade entre essas vacinas.

No entanto, na indisponibilidade da vacina ou situações de interrupção de esquema prévio com Dengvaxia®, a SBIm sugere aplicar esquema completo da Qdenga® de duas doses com o intervalo habitual de 90 dias. Como ainda não há dados, não é possível determinar o espaço ideal entre a última dose de Dengvaxia® e a primeira dose de QDenga, mas pode ser considerado intervalo de seis meses, o mesmo utilizado entre doses da Dengvaxia®.

Além disso, também não existem dados de segurança e eficácia com novo esquema de QDenga® após esquema completo de Dengvaxia®.

Você pode ler a íntegra da Nota Técnica “Vacinação contra dengue – Perguntas e respostas mais frequentes” em: <https://sbim.org.br/images/files/notas-tecnicas/perguntas-respostas-qdenga-230714.pdf>.

**Qual deve ser o intervalo recomendado para se vacinar contra a herpes-zóster após a melhora clínica da doença?**

**R.:** Como a Shingrix® é inativada, não é necessário intervalo mínimo entre o quadro clínico e a vacinação. Ainda assim, a SBIm sugere, pela raridade de recorrência da doença em curto prazo, que ela seja realizada a partir de seis meses após um episódio agudo de herpes-zóster. O que não impede de, considerando o risco de perda de oportunidade vacinal e a critério médico, recomendá-la logo após a resolução do quadro.

Quanto à vacina atenuada (Zostavax®), é necessário intervalo de um ano. 

## Prevenção de *Neisseria gonorrhoeae* com a vacina meningocócica B: um estudo de coorte pareado no sul da Califórnia



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

Referência: Bruxvoort KJ, Lewnard JA, Chen LH, Tseng HF, Chang J, Veltman J, et al. Prevention of *Neisseria gonorrhoeae* With Meningococcal B Vaccine: A Matched Cohort Study in Southern California. *Clin Inf Dis*. 2023; 76 (3), 1: e1341-49. doi.org/10.1093/cid/ciac436.

A gonorreia é uma infecção sexualmente transmissível (IST) comum, causada pela bactéria *Neisseria gonorrhoeae*. Além de um aumento expressivo de casos na última década, a doença está adquirindo resistência crescente aos antibióticos orais disponíveis, particularmente penicilinas, tetraciclina e fluoroquinolonas, deixando a ceftriaxona como a principal alternativa terapêutica.

As preocupações relativas ao aumento da resistência à azitromicina, bem como aspectos relacionados à farmacocinética, levaram a atualizações nas diretrizes de tratamento de IST do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) estadunidense, seja a terapia dupla com ceftriaxona e azitromicina ou, alternativamente, uma dose mais elevada de ceftriaxona isoladamente. No entanto, a emergência de resistência a esta substância e a existência de poucos antibióticos alternativos em desenvolvimento sublinham a necessidade crítica de novas estratégias de saúde pública para a prevenção e controle da gonorreia.

Assim, uma vacina eficaz contra a gonorreia poderia simultaneamente possibilitar a prevenção da infecção, reduzir o uso de antibióticos e mitigar a seleção de linhagens resistentes de *N. gonorrhoeae*. Contudo, os esforços de desenvolvimento de uma vacina têm sido desafiadores, uma vez que os correlatos da proteção imune são pouco compreendidos. Além disso, a reinfeção é comum e poucos estudos forneceram evidências de proteção adquirida naturalmente contra a gonorreia.

Estudos observacionais na Nova Zelândia e na Noruega sugeriram que vacinas meningocócicas B com antígenos baseados em vesículas de membrana externa (OMV) podem ser protetoras contra gonorreia e hospitalização relacionada a esta infecção. A plausibilidade biológica deste achado é apoiada pelo fato de que o meningococo e o gonococo compartilham de 80% a 90% de seus genomas. Alguns antígenos de OMV incluídos na vacina meningocócica recombinante do sorogrupo B (4CMenB) são geneticamente semelhantes aos OMV de *N. gonorrhoeae*. Entre eles está, por exemplo, o antígeno de ligação à heparina de *Neisseria*, um componente da vacina 4CMenB, que é expresso na superfície do gonococo e pode contribuir para a proteção cruzada.

Outras proteínas imunogênicas de OMV que são altamente conservadas em ambas as espécies de *Neisseria* também poderiam servir como alvos potenciais para novas vacinas gonorreia. Assim, as vacinas meningocócicas baseadas em OMV poderiam expor o hospedeiro a diversos antígenos celulares que se assemelham aos expressos pelo gonococo, em contraste com as vacinas conjugadas com polissacarídeos, que têm como alvo os antígenos polissacarídeos A, C, W e Y, exclusivos dos meningococos.

No entanto, estudos observacionais são limitados e sujeitos a viesamentos. Portanto, a demonstração de resultados semelhantes em cenários epidemiológicos distintos pode reforçar a veracidade das evidências obtidas até aqui.

Para determinar se a vacinação com a 4CMenB estava associada a menor risco de desenvolvimento de gonorreia, os autores desse estudo retrospectivo usaram os registros eletrônicos de saúde de uma grande coorte de adultos jovens (15 a 30 anos, média de 18 anos, sendo 55% mulheres) conveniados ao sistema de saúde suplementar Kaiser Permanente Southern California (KPSC). Entre 2016 e 2020, foram comparados 6.641 vacinados com 4CMenB, pareados com 26.471 vaci-

nados somente com a meningocócica polissacarídica conjugada ACWY (MenACWY).

Durante o acompanhamento, as taxas de incidência de gonorreia por 1.000 pessoas-ano (intervalos de confiança [IC] de 95%) foram de 2,0 (1,3 – 2,8) para vacinados com 4CMenB e de 5,2 (4,6 – 5,8) para aqueles que receberam exclusivamente a MenACWY. Em análises ajustadas, as taxas de gonorreia foram 46% mais baixas entre os vacinados do primeiro grupo (razões de risco [HR], 0,54; IC 95%, 0,34 – 0,86), enquanto as taxas de infecções por *Chlamydia*, que não sofre interferência da vacina, foram semelhantes entre os dois grupos de vacinados (HR, 0,98; IC 95%, 0,82 – 1,17).

Ao restringir as análises somente aos beneficiários de vacinas meningocócicas e ao controlar fatores de risco importantes, como características de comportamento sexual, histórico de diagnóstico de IST, utilização de cuidados de saúde e fatores clínicos e sociodemográficos, esse estudo supera algumas das limitações dos trabalhos observacionais anteriores, nos quais não estava disponível o acesso a dados abrangentes provenientes dos registros eletrônicos detalhados de saúde. Dessa forma, reduziram-se as chances de vieses afetando os resultados, inerentes aos estudos observacionais.

## CONCLUSÃO

Em consonância com estudos observacionais prévios, o trabalho em análise sugere que a vacina 4CMenB pode conferir proteção cruzada contra a gonorreia e, portanto, representar uma ferramenta potencial para o controle dessa IST.

Estudos randomizados e controlados em andamento poderão trazer, em breve, evidências mais robustas sobre sua eficácia contra a gonorreia. Algo fundamental no cenário atual da emergência de resistência da *N. gonorrhoeae* aos antimicrobianos. Com esses resultados, quem sabe, seja incluída mais uma indicação clínica significativa para essa vacina. 

# 2024

## OUTUBRO

### 3 A 5

77° CONGRESSO INTERNACIONAL SABARÁ-PENSI DE SAÚDE INFANTIL  
São Paulo - SP  
Informações: [7congresso-sabara-pensi.institutopensi.org.br](http://7congresso-sabara-pensi.institutopensi.org.br)

### 12 A 14

FRONTIERS IN IMMUNOLOGY RESEARCH NETWORK  
14<sup>TH</sup> INTERNATIONAL CONFERENCE  
Massachusetts - EUA  
Informações: [conferences-firn.com](http://conferences-firn.com)

### 16 A 20

ID WEEK 2024  
Boston - EUA  
Informações: [idweek.org/](http://idweek.org/)

### 22 A 26

41° CONGRESSO BRASILEIRO DE PEDIATRIA  
Florianópolis - SC  
Informações: [sbp.com.br/especiais/eventos/41-congresso-brasileiro-de-pediatria](http://sbp.com.br/especiais/eventos/41-congresso-brasileiro-de-pediatria)

### 24 A 26

4<sup>TH</sup> IVC - INTERNATIONAL VACCINES CONGRESS  
Baltimore - EUA  
Informações: [vaccinescongress.com](http://vaccinescongress.com)

## NOVEMBRO

### 7 A 9

XXV CONGRESSO BRASILEIRO DE ONCOLOGIA CLÍNICA  
Rio de Janeiro - RJ  
Informações: [congressosboc.com.br](http://congressosboc.com.br)

### 14 A 16

IX CONGRESSO NORTE/NORDESTE DE INFECTOLOGIA  
Belém - PA  
Informações: [infectologia.org.br/event/ix-congresso-norte-nordeste-de-infectologia](http://infectologia.org.br/event/ix-congresso-norte-nordeste-de-infectologia)

### 22 A 23

VI ENCONTRO SBIM DE IMUNIZAÇÕES DO CEARÁ  
Fortaleza - CE  
Informações: em breve

### 22 A 25

MEDTROP 2024  
São Paulo - SP  
Informações: [medtrop.com.br](http://medtrop.com.br)

### 27 A 29

18° CONGRESSO BRASILEIRO DE PNEUMOLOGIA PEDIÁTRICA  
Porto Alegre - RS  
Informações: [sbp.com.br/especiais/eventos/18o-congresso-brasileiro-de-pneumologia-pediatria](http://sbp.com.br/especiais/eventos/18o-congresso-brasileiro-de-pneumologia-pediatria)

### 29

VI ENCONTRO DE IMUNIZAÇÃO EM PACIENTES ESPECIAIS  
Brasília - DF  
Informações: em breve

## DEZEMBRO

### 7

IV JORNADA DE IMUNIZAÇÕES DO MATO GROSSO DO SUL  
Campo Grande - MS  
Informações: em breve

# 2025

## MAIO

### 26 A 30

43ª REUNIÃO ANUAL ESPID (SOCIEDADE EUROPEIA DE DOENÇAS INFECCIOSAS PEDIÁTRICAS)  
Bucareste - Romênia (presencial e online)  
Informações: [espidmeeting.org](http://espidmeeting.org)

## AGOSTO

### 17 A 22

19<sup>TH</sup> INTERNATIONAL CONGRESS OF IMMUNOLOGY  
Viena - Áustria  
Informações: [iuis2025.org](http://iuis2025.org)

## NOVEMBRO

### 17 A 21

WONCA WORLD CONFERENCE 2025  
Lisboa - Portugal  
Informações: [globalfamilydoctor.com/Conferences/WONCAWorldConference2025.aspx](http://globalfamilydoctor.com/Conferences/WONCAWorldConference2025.aspx)



*26 anos*



SOCIIDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES

Juntos pelas  
imunizações, por  
mais saúde e  
qualidade de vida!

com  
você  
e por  
você