

Sua participação na Revista Imunizações

- **Cartas dos Leitores**

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

- **Fale com o Especialista**

Sua dúvida será respondida por um especialista da SBIm.

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

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

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

SUMÁRIO

EDITORIAL	3
PALAVRA DA PRESIDENTE	5
ENTREVISTA Imunidade celular <i>versus</i> vacinas	6
ARTIGO ORIGINAL Prevenção do herpes zóster: Quando indicar a vacinação? Vacina contra a malária	8 12
ARTIGO COMENTADO Effectiveness of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease in Brazil: A matched case-control study	19
KANTINHO DA ÉTICA – RESPOSTA – CAMPANHA DE VACINAÇÃO: EVENTOS ADVERSOS	22
DO PONTO DE VISTA DO ESPECIALISTA Pesquisa clínica no SUS: Uma abordagem de estudos com vacinas	24
ARTIGO DE REVISÃO Uso de antitérmico para alívio da dor e febre após a vacinação	28
CALENDÁRIO DE VACINAÇÃO DO HOMEM	32
FALE COM O ESPECIALISTA	34
LEITURA RECOMENDADA	37
AGENDA DE EVENTOS 2016	40

EXPEDIENTE

REVISTA IMUNIZAÇÕES SBIM
VOLUME 8 • NÚMERO 4 • DEZ/2015
PUBLICAÇÃO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES

CONSELHO EDITORIAL DA REVISTA IMUNIZAÇÕES

EDITORES: Guido Levi, Isabella Ballalai e Jacy Andrade

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

SEDE SBIM

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

MAGIC RM COMUNICAÇÃO ESTRATÉGICA

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

EDITOR E DIRETOR-GERAL:

Ricardo Machado (MTB 18370)

DIRETORA DE ARTE: Silvia Fittipaldi

DIAGRAMAÇÃO: Raphael Harrys

REVISORA: Sonia Cardoso

Cód. da publicação: 16111.12.15

Tiragem: 2.000 exemplares.

DIRETORIA (2015-2016)

PRESIDENTE:	Isabella Ballalai (RJ)
VICE-PRESIDENTE:	Renato Kfourri (SP)
1º SECRETÁRIO:	Guido Levi (SP)
2º SECRETÁRIO:	Juarez Cunha (RS)
1ª TESOUREIRA:	Mirian Moura (SP)
2ª TESOUREIRA:	Naomy Wagner (SP)

COMISSÃO DE ENSINO/ESPECIALIZAÇÃO

PRESIDENTE:	Ricardo Becker Feijó (RS)
MEMBROS:	Guido Levi (SP), Isabella Ballalai (RJ), Lily Yin Weckx (SP), Marta Heloisa Lopes (SP), Mirian Moura (SP), Renato Kfourri (SP)

COMISSÃO DE ÉTICA

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

COMISSÃO TÉCNICA PARA REVISÃO DOS CALENDÁRIOS VACINAIS E CONSENSOS

PRESIDENTE:	Monica Levi (SP)	
MEMBROS:	Analiria Pimentel (PE)	Marco Aurélio Sáfadi (SP)
	Cláudia Valente (DF)	Maria Angela Rocha (PE)
	Eitan Berezin (SP)	Marta Heloisa Lopes (SP)
	Flávia Bravo (RJ)	Mirian Moura (SP)
	Gabriel Oselka (SP)	Mônica de Araújo Álvares da Silva (DF)
	Guido Levi (SP)	Naomy Wagner (SP)
	Isabella Ballalai (RJ)	Regina Succi (SP)
	Jacy Andrade (BA)	Renato Kfourri (SP)
	José Geraldo Leite Ribeiro (MG)	Ricardo Becker Feijó (RS)
	Juarez Cunha (RS)	Rosana Richtmann (SP)
	Lily Yin Weckx (SP)	Silvia Bardella Marano (SP)
	Luiza Helena Falleiros (SP)	Tânia Petraglia (RJ)

COMISSÃO DE CURSOS E EVENTOS

PRESIDENTE:	Renato Kfourri (SP)
MEMBROS:	Flávia Bravo (RJ), Mayra Moura (RJ), Juarez Cunha (RS), Naomy Wagner (SP) e Silvia Bardella Marano (SP)

COMISSÃO FISCAL

PRESIDENTE:	Maria Aparecida da Costa Neves (SP)
MEMBROS:	Analiria Pimentel (PE), Guilhermina Giusti (SP), Lauro Pinto Neto (ES), Luiza Helena Falleiros Arlant (SP), Mayra Moura (RJ) e Normeide Pedreira (BA)

REVISTA

imunizações

EDITORIAL

O desenvolvimento de uma nova vacina para tuberculose e das vacinas para HIV e malária ainda constitui um desafio. O melhor entendimento dos mecanismos da resposta imunológica é chave para os avanços que desejamos, e é sobre esse tema a Entrevista com Esper Georges Kallás, infectologista e imunologista da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP).

Para complementar esse assunto, trazemos um Artigo original que aborda os atuais estágios no desenvolvimento de vacinas antimaláricas. Aproveite também para ampliar sua atualização com o artigo sobre quando indicar a vacinação contra o herpes zóster.

Em Do ponto de vista do especialista você encontra uma abordagem sobre vacinas e pesquisa clínica no SUS, e em Artigo comentado uma análise do estudo sobre a eficácia da vacina pneumocócica conjugada 10-valente na prevenção da doença pneumocócica invasiva no Brasil.

Na seção Calendário estão as indicações de vacinação para o homem e um artigo sobre o uso de antitérmico após a vacinação, para o alívio da dor e da febre. Em Kantinho da ética, leia os comentários da Comissão de Ética da SBIIm sobre eventos adversos registrados durante uma campanha de vacinação. Na seção Fale com o especialista você encontra respostas a dúvidas que também podem ser suas, e em Leitura recomendada o assunto é a epidemiologia da hepatite A.

Faça boa leitura!

Os editores

DIRETORIAS DAS REGIONAIS

DISTRITO FEDERAL

PRESIDENTE: Mônica de Araújo Álvares da Silva
VICE-PRESIDENTE: Cláudia França Cavalcante Valente
1ª SECRETÁRIA: Ana Rosa dos Santos
2ª SECRETÁRIA: Rosana Aparecida Campos Coelho
1ª TESOUREIRA: Flávia de Assis Silva
2ª TESOUREIRA: Deborah Maria Alves Gertrudes Tavares

ESPÍRITO SANTO

PRESIDENTE: Ana Paula Neves Burian Lima
VICE-PRESIDENTE: Lauro Ferreira da Silva Pinto Neto
SECRETÁRIA: Josefa Correia Batista
TESOUREIRA: Euzanete Maria Coser

MINAS GERAIS

PRESIDENTE: Jandira Aparecida Campos Lemos
VICE-PRESIDENTE: José Geraldo Leite Ribeiro
1º SECRETÁRIO: Argus Leão Araújo
2ª SECRETÁRIA: Márcia Cordeiro de Moraes Barbosa
1ª TESOUREIRA: Marilene Lucinda Silva
2ª TESOUREIRA: Tânia Maria Soares A. Caldeira Brant

PARAÍBA

PRESIDENTE: Maria do Socorro Ferreira Martins
VICE-PRESIDENTE: Paula Christianne Gomes Souto Maia
SECRETÁRIA: Wania Pereira Freire
TESOUREIRA: Gildenia Pinto dos Santos Trigueiro

PARANÁ

PRESIDENTE: Heloisa Ihle Giamberardino
VICE-PRESIDENTE: José Luis da Silveira Baldy
SECRETÁRIO: Alberto Calvet
TESOUREIRA: Eliane Cesário Maluf

RIO DE JANEIRO

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

SÃO PAULO

PRESIDENTE: Monica Levi
VICE-PRESIDENTE: Sílvia Bardella Marano
1ª SECRETÁRIA: Maria Zilda de Aquino
2ª SECRETÁRIA: Renata Fogaça
TESOUREIRA: Érika Camila Blasek

REPRESENTANTES REGIONAIS

BAHIA – Jacy Andrade
CEARÁ – Jocileide Sales Campos
GOIÁS – Marcelo Daher
MATO GROSSO DO SUL – Ana Carolina Nasser Penaforte
PARÁ – Consuelo Oliveira
PERNAMBUCO – Ana Catarina de Melo Araújo
RIO GRANDE DO SUL – Ricardo Becker Feijó
SANTA CATARINA – Sonia Faria

REVISTA

imunizações

PALAVRA DA PRESIDENTE

Em 2015 não foram poucos os acontecimentos que impactaram em maior ou menor grau nosso cotidiano. A crise econômica que assusta o Brasil também acomete outros países e, junto com as crises políticas e outras formas de disputa por poder, têm provocado deslocamentos em massa. Milhares de refugiados se somam, hoje, a milhões de turistas e viajantes de negócios nas rotas mundo afora. Sob a ótica das imunizações, essa realidade nos remete à emergência do aprofundamento das ações profiláticas da medicina de viagem, principalmente as de imunoprevenção.

Enquanto isso, nas Américas, alcançamos um feito importante: a erradicação da rubéola congênita, mas também assistimos ao ressurgimento de surtos de sarampo em países sem esse tipo de registro já há alguns anos, acometendo inclusive adultos. Em 25 de setembro, recebemos uma boa notícia: a OMS declarou a Nigéria livre da poliomielite. Mas no Afeganistão e Paquistão a doença não apenas persiste como as populações locais enfrentam problemas para acessar os programas de vacinação devido às guerras, prenunciando o ressurgimento de outras ameaças à saúde, já controladas ou quase controladas pela imunização.

No Brasil, comemoramos o início do programa de vacinação pública contra o HPV e a chegada das vacinas que protegem do herpes zóster e da meningite meningocócica B, mas enfrentamos a resistência à vacina que previne o câncer de colo do útero e a crise de desabastecimento que compromete o acesso a imunobiológicos de produção internacional e nacional, em alguns casos com sério risco de comprometimento de esquemas vacinais.

Esse sintético retrospecto possibilita constatar que vivemos momentos de grandes oportunidades, afinal, as crises sempre são propulsoras de mudanças e a SBIm está atenta, preparada e disposta a promover as melhores transformações. E tem seguido firme. Ao longo do ano, foram realizados diversos cursos presenciais e a distância; editados e reeditados guias, calendários, revista; estabelecidas novas parcerias com sociedades de especialidades médicas; lançadas duas campanhas de comunicação com a população e o portal familia.sbim.org.br; produzidos vídeos educativos; e promovido o intercâmbio de ideias e conhecimentos sobre imunizações acerca de todos os aspectos relevantes na atualidade.

Que venha 2016, porque novas ações já estão à espera desse novo ano. A SBIm segue acreditando no poder transformador do trabalho sério e ético, do esforço coletivo de pessoas comprometidas, que fazem seus propósitos profissionais se alinharem com os compromissos sociais que devemos assumir quando queremos uma sociedade melhor, mais justa, com mais saúde e qualidade de vida.

Um abraço e um próspero ano novo!

Isabella Ballalai

Presidente da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm)

Imunidade celular *versus* vacinas

As vacinas geram uma resposta do sistema imune, o que terá como resultado esperado a proteção contra as doenças imunopreveníveis. Esta resposta envolve não somente os linfócitos B com a produção de anticorpos, mas também a imunidade celular mediada pelos linfócitos T. A evolução dos conhecimentos da área de imunologia tem mostrado a importância da imunidade celular na resposta com anticorpos de alta afinidade e na manutenção da memória específica e de longa duração para os antígenos apresentados nas vacinas.

O desenvolvimento de algumas vacinas muito esperadas ainda constitui um desafio para os pesquisadores. São exemplos uma nova vacina para tuberculose e as vacinas para HIV e malária. O melhor entendimento dos mecanismos da resposta imunológica às vacinas poderá permitir uma nova geração de vacinas para doenças de grande prevalência na população mundial. Sobre esse assunto, confira a entrevista com Esper Georges Kallás.



Esper Georges Kallás

Infectologista e imunologista.
Professor associado da disciplina de
Imunologia Clínica e Alergia da Faculdade de
Medicina da USP e professor livre-docente
pela Faculdade de Medicina da USP.

Revista Imunizações – Quando falamos de resposta imune a vacinas, lembramos logo da produção de anticorpos pelos linfócitos B. Quais componentes da imunidade celular devem ter sua importância ressaltada na resposta imune às vacinas?

Esper Kallás – A resposta completa ainda não é conhecida. O que podemos afirmar é que vários componentes da resposta imune celular são fundamentais para a constituição da defesa induzida pela vacina. A princípio, citaria linfócitos T CD4+ e CD8+, células B. Entre os linfócitos T CD4+, as células T auxiliaadoras foliculares desempenham papel fundamental na constituição da defesa e de sua memória, já que é uma das populações mais precoces em resposta a uma vacinação.

Como os adjuvantes utilizados nas vacinas influenciam a resposta imune celular?

A palavra ‘adjuvante’ é derivada do latim *adjuvare*, que significa ‘ajudar’. Consiste em um agente que, dado junto com a vacina, ajuda no

desenvolvimento da resposta imune. Pretende-se, com tais agentes, aumentar títulos de anticorpos e prolongar o período em que os detectamos. Mas com o crescente desejo de incremento da resposta imune celular, já temos compostos que também possuem como objetivo auxiliar nesse braço da constituição de nossa defesa.

Poderia nos falar sobre o papel da célula Natural Killer na manutenção da memória às vacinas?

As células Natural Killer (NK) são uma população dentro dos linfócitos que participam da resposta imune inata. Possuem um complexo sistema de receptores e sinalização celular que ainda estamos procurando compreender. Sua função é a de reconhecer e vigiar as outras células, exigindo a apresentação de marcadores celulares, sinais de vitalidade e competência funcional. Dependendo da apresentação desses receptores (ou da combinação deles) por determinada célula, as células NK podem não fazer nada, liberar mediadores imunes ou mesmo matar a célula em questão, por processos de citotoxicidade. É, portanto, um vigilante permanente em nosso sistema, sem o qual não vivemos. Estudos recentes têm apontado para um potencial papel de memória imune que pode também estar presente nas células NK. Os mecanismos envolvidos ainda estão sob investigação.

A vacina HPV usa vetores de expressão, o que leva a uma resposta imune mais robusta. Este recurso irá facilitar o desenvolvimento de novas vacinas?

Várias outras vacinas candidatas exploram este mesmo mecanismo. Trata-se de microrganismos que são capazes de produzir os elementos desejados pela vacina.

Os imunobiológicos representam um dos maiores avanços da medicina moderna em promover a saúde da população mundial. Mas, um dos aspectos a ser melhorado pela vacinologia é a ma-


nutenção da proteção no longo prazo. O estímulo à imunidade celular pode melhorar este aspecto?

Sem dúvida. A imunidade no longo prazo já é observada com vários produtos em uso. Mas ainda é um grande desafio para vacinar contra certos agentes, como o vírus influenza. A indução de imunidade mais duradoura é componente fundamental para o sucesso de qualquer produto candidato a ser usado em larga escala.

A resposta humoral às vacinas pode ser mensurada por dosagens de anticorpos (correlatos de proteção) por diferentes métodos. Podemos medir a resposta imune celular? Isto já está estabelecido?

A resposta imune celular é mensurável, mas com técnicas muito mais laboriosas. Um exemplo já empregado há décadas é o teste de Mantoux, que fazemos no dia a dia para avaliar a exposição ao *Mycobacterium tuberculosis*. Porém, novos métodos vêm ganhando a prática clínica, com base na detecção da produção antígeno-específica de interferon gama. Para continuar no exemplo do *M. tuberculosis*, já usamos o Quantiferon Gold ou o TB-Spot, que empregam este princípio metodológico. Testes para avaliar resposta imune a outros patógenos já existem em laboratórios de pesquisa, mas ainda não foram incorporados à prática clínica em larga escala. Esses métodos empregam ensaios de Elispot, citometria de fluxo e proliferação linfocitária in vitro. Os desafios para trazê-los à prática clínica são a dificuldade técnica, padronização para assegurar reprodutibilidade e custo elevado.

Em que estágio estão as pesquisas de desenvolvimento de vacinas muito esperadas como da VSR e HIV?

Há vários produtos candidatos à vacina VSR que estão cursando fases avançadas de estudo clínico. Acho que teremos boas novidades em breve. Já para HIV, as notícias são menos otimistas. Vamos ter que esperar mais tempo. 

Prevenção do herpes zóster: Quando indicar a vacinação?



Normeide Pedreira, MD, PhD

Infectologista pediatra, doutora em Medicina e Saúde Humana, professora adjunta da Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS). Autora de *A criança passo a passo*.

Presidente da Sociedade de Pediatria de Feira de Santana (Sopefs/2013-2015). Vice-presidente da Sociedade Baiana de Pediatria (Sobape/ 2013-2015).

O vírus *Varicela zoster* (VVZ) pertence à ordem *Herpesvirales*, família *Herpesviridae*, subfamília *Alphaherpesvirinae*, gênero *Varicellovirus*, espécie *Human herpesvirus 3*.⁽¹⁾ É o agente etiológico da varicela (infecção primária), a qual cursa com vesículas generalizadas e atinge mucosas e o sistema reticuloendotelial. Este vírus permanece latente por toda a vida nos gânglios dorsais do indivíduo infectado, possibilitando a reativação e desenvolvimento do herpes zóster (HZ), com envolvimento de um a três gânglios sensoriais e vesículas unilaterais correspondentes ao dermatomo afetado.⁽²⁾

A maior parte da população mundial é infectada pelo VVZ, com alta soroprevalência aos 40 anos de idade em muitos países.⁽³⁻⁶⁾ O HZ acomete 15%-30% da população mundial, com incidência de 3,2-3,4 casos de HZ/1.000 pessoas-ano em países desenvolvidos. Nos Estados Unidos, a soroprevalência do VVZ em adultos após 40 anos é de 99,5%, com mais de um milhão de casos de HZ/ano,⁽⁷⁾ 70% em adultos com ≥ 50 anos^(2,8) e 10% a 25% dos casos são oftálmicos (100 mil a 250 mil indivíduos).⁽⁹⁾ No Brasil, 94,2% das pessoas são soropositivas para o VVZ, variando de 88,7% em Fortaleza (CE), a 99,5% em Curitiba (PR). Em São Paulo a soropositividade foi alta entre 1-3 anos de idade, aumentou até os 10 anos e manteve-se em torno de 90% até os 15 anos.⁽¹⁰⁻¹¹⁾

O risco de desenvolver HZ durante a vida é de 1:3,⁽²⁾ e é maior em indivíduos com câncer⁽¹²⁾ e infectados pelo HIV.⁽¹³⁾ O principal fator de risco para a doença é a idade (5ª a 8ª década de vida) e aos 85 anos cerca de metade dos indivíduos terá desenvolvido HZ,^(2,14) mas não é possível prever quem terá a doença e quando esta ocorrerá.⁽²⁾

O VVZ pode ser transmitido por via aérea até quatro dias antes das lesões da varicela e por contato com as vesículas. As lesões do HZ são menos contagiosas, mas podem transmitir o vírus e causar varicela em suscetíveis. No HZ disseminado a transmissão pode ser por contato e aerossol.⁽¹⁵⁾

Podem ocorrer pródromos por 1-5 dias, como dormência, prurido, sensação de queimação, cefaleia, fotofobia, mal-estar,^(2,16) dor e anormalidades sensoriais na região afetada,⁽¹⁷⁾ seguidos pelas vesículas. Em 40% dos casos há dor por mais de quatro dias antes das vesículas,⁽¹⁶⁾ as quais duram 7-10 dias, com resolução completa em 2-4 semanas.⁽²⁾

Os dermatômos supridos pelo nervo trigêmeo ou pelos gânglios sensoriais espinhais T1 até L2 são os mais acometidos e os torácicos mais afetados (cerca de 50% dos casos).⁽²⁾ Se envolve o ramo oftálmico do trigêmeo, ocorre o HZ oftálmico, com vesículas, edema e inflamação palpebral, podendo causar doença ocular crônica recorrente e perda visual parcial ou total em até 50% a 72% dos casos.^(2,18)

A principal complicação do HZ é a neuralgia pós-herpética (NPH),^(2,19) presente em 10% a 18% dos casos e definida como dor que persiste por 90 dias após regredirem as vesículas.^(2,16) Além de idade avançada, algumas características clínicas de HZ agudo são fatores de risco para NPH, como dor prodrômica, dor aguda e rash cutâneo severos e envolvimento oftálmico.⁽²⁰⁾ Outras complicações podem ocorrer, como cicatrizes cutâneas, superinfecção bacteriana, paralisias, encefalite e vasculopatia.⁽¹⁶⁾ Doença disseminada está associada a imunossupressão.⁽¹⁶⁾

Evidências sugerem que o HZ aumenta o risco para vasculopatia, particularmente o acidente vascular cerebral (AVC).⁽²¹⁻²³⁾ A ausência de tratamento antiviral e o tempo de infecção aumentam o risco em 63% no primeiro mês, 42% em 2-3 meses, 23% em 4-6 meses para o HZ de qualquer localização – para o HZ oftálmico o aumento do risco chega a

82%. Langan et al. sugerem que esse aumento de risco pode ser devido à disfunção endotelial, ruptura de placas ateromatosas e hipercoagulabilidade devido a intensa resposta inflamatória ou por dano às paredes arteriais.⁽²¹⁾

O tratamento com aciclovir ou derivados deve ser iniciado nas primeiras 72 horas das vesículas e mantido por sete a dez dias para imunocompetentes. Para a dor aguda associada ao HZ e a NPH podem ser usados analgésicos (narcóticos ou não), anticonvulsivantes e agentes tópicos, na dependência da intensidade e da resposta à analgesia. Alguns pacientes são refratários a esses tratamentos,⁽²⁾ o que torna a prevenção ainda mais importante.

Para a prevenção do HZ, deve-se isolar os doentes com precauções de contato, higienizar bem as mãos, proteger as lesões de varicela e de HZ e vacinar os suscetíveis. Os imunocomprometidos, bebês prematuros ou com baixo peso e gestantes, quando expostos, devem receber a imunoglobulina antivariçela zóster (VZIG), para evitar a infecção primária, já que não podem receber a vacina disponível.

Em 2006, o FDA aprovou nos EUA uma vacina contra o HZ (Zostavax, MSD) para adultos ≥ 60 anos. No Brasil, está recomendada a partir dos 50 anos, para prevenção do HZ, da NPH e da dor aguda e crônica associada ao HZ.⁽²⁾ É uma vacina atenuada, liofilizada, com a mesma cepa da vacina varicela (Oka/Merck), porém 14 vezes mais potente, contendo não menos de 19.400 UFP. Deve ser administrada por via subcutânea em dose única, ainda sem necessidade definida de reforço.⁽²⁴⁾ A imunogenicidade é alcançada em 1-2 semanas e a eficácia pode ser observada nas primeiras seis semanas.⁽²⁴⁾ Estudos de eficácia mostraram redução significativa de HZ em cerca de 70% entre 50-59 anos, 64% entre 60-69 anos de idade, e 38% para pessoas com ≥70 anos.^(25,26) A eficácia protetora contra NPH foi de 67% (IC 95%; 48-79%), semelhante nos indivíduos de 60-69 e ≥ 70 anos.⁽²⁶⁾ Apesar de a eficá-

cia da vacina estar reduzida em adultos ≥ 70 anos, o aumento do risco de HZ severo e a melhor eficácia da vacina na prevenção da NPH nestes idosos justificam a vacinação.

Os eventos adversos foram similares entre os grupos vacina (1,4%) e placebo (0,9%).⁽²⁴⁾ e leves em sua maioria, com resolução em 3-4 dias.⁽²⁶⁾ Eritema, dor, sensibilidade e edema no local da injeção foram muito comuns ($\geq 1/10$) e hematoma, prurido e calor no local foram eventos frequentes ($\geq 1/100$).⁽²⁾

Hipersensibilidade aos componentes da vacina, imunodeficiência primária e adquirida, terapêutica imunossupressora, tuberculose ativa e gravidez são contraindicações à vacina. Adicionalmente, a gravidez deve ser evitada durante um mês após a vacinação.⁽²⁾


CONSIDERAÇÕES PRÁTICAS PARA A VACINAÇÃO

Não se recomenda fazer sorologia para o VVZ previamente à vacinação,⁽²⁾ uma vez que a infecção primária não confere imunidade para o HZ e mesmo os indivíduos com histórico de HZ devem ser vacinados para evitar recorrências. Deve-se aguardar pelo menos um ano após o episódio de HZ para vacinar, apesar de não haver dados sobre o intervalo ideal.^(2,27)

O uso de aciclovir ou derivados deve ser suspenso 24 horas antes e reiniciado 14 dias após a vacinação.^(2,27) Os imunocompetentes que farão tratamento imunossupressor devem ser vacinados quatro semanas (ou pelo menos 14 dias) antes do início do tratamento.⁽²⁾ Corticoterapia cutânea, inalatória, sistêmica em doses baixas (≤ 20 mg/dia de prednisona ou equivalente por ≤ 2 semanas), ou de substituição (como na insuficiência suprarrenal) não contraindicam a vacina.⁽²⁾

Os indivíduos com doenças crônicas, como diabetes, hipertensão arterial sistêmica e outras, devem ser imunizados, salvo se houver contraindicação específica para sua condição.⁽²⁾

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar de os imunocomprometidos apresentarem maior risco para HZ, não devem receber a vacina atenuada. Novas vacinas estarão disponíveis em futuro próximo, com potencial uso para estes indivíduos. Encontram-se em estudos de fase III a vacina HZ/su, de subunidade (glicoproteína E do VVZ e sistema de adjuvante AS01_B), a qual já apresentou eficácia de 96,6% a 97,9% para reduzir risco de HZ em grupos de 50-59, 60-69 e ≥ 70 anos⁽²⁸⁾ e a vacina V212, inativada, em estudo para prevenir HZ e complicações em pessoas com tumores sólidos ou doenças hematopoiéticas malignas⁽²⁹⁾ e em pacientes em quimioterapia para tumor sólido, leucemia, linfoma e mieloma.⁽³⁰⁾ 

REFERÊNCIAS

1. Davison AJ, Eberle R, Ehlers B, Hayward GS, et al. The order Herpesvirales. Arch Virol. 2009;154(1):171-7.
2. Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2008;57(RR-5):1-30; quiz CE2-4.
3. O'Grady KA, Merianos A, Patel M, Gilbert L. High seroprevalence of antibodies to varicella zoster virus in adult women in a tropical climate. Trop Med Int Health. 2000;5(10):732-6.
4. Brisson M, Edmunds WJ, Law B, Gay NJ, et al. Epidemiology of varicella zoster virus infection in Canada and the United Kingdom. Epidemiol Infect. 2001;127(2):305-14.
5. Gabutti G, Rota MC, Guido M, De Donno A, et al. Seroepidemiology Group. The epidemiology of Varicella Zoster Virus infection in Italy. BMC Public Health. 2008; 8:372.
6. Kudesia G, Partridge S, Farrington CP, Soltanpoor N. Changes in age related seroprevalence of antibody to varicella zoster virus: impact on vaccine strategy. J Clin Pathol. 2002;55(2):154-5.
7. Rimland D, Moanna A. Increasing incidence of herpes zoster among veterans. Clin Infect Dis 2010;50:1000-5.

8. Insinga RP, Itzler RF, Pellissier JM, Saddier P, Nikas AA. The incidence of herpes zoster in a United States administrative database. *J Gen Intern Med.* 2005;20(8):748-53.
9. Ragozzino MW, Melton LJ, Kurland LT, Chu CP, Perry HO. Population-based study of herpes zoster and its sequelae. *Medicine* 1982;61:310-6.
10. Yu AL, Costa JM, Amaku M, Pannuti CS, et al. Three year seroepidemiological study of varicella-zoster virus in São Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 2000;42(3):125-8.
11. Reis AD, Pannuti CS, de Souza VA. Prevalence of varicella-zoster virus antibodies in young adults from different Brazilian climatic regions. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2003;36(3):317-20.
12. Yenikomshian MA, Guignard AP, Haguinet F, LaCasce AS, et al. The epidemiology of herpes zoster and its complications in Medicare cancer patients. *BMC Infectious Diseases* (2015) 15:106.
13. Jansen K, Haastert B, Michalik C, Guignard A, et al. A and Brockmeyer NH. Incidence and risk factors of herpes zoster among hiv-positive patients in the german competence network for HIV/AIDS (KompNet): a cohort study analysis. *BMC Infectious Diseases* 2013, 13:372.
14. Schmader K. Herpes zoster in older adults. *Clin Infect Dis.* 2001;15;32(10):1481-6.
15. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Shingles Transmission—Herpes Zoster. Disponível em: <http://cdc.gov/shingles/about/transmission.html> Acesso: 11/07/2015.
16. Weaver BA. Herpes zoster overview: natural history and incidence. *J Am Osteopath Assoc.* 2009;109(6 Suppl 2):S2-6.
17. Gnann JW Jr, Whitley RJ. Clinical practice. Herpes zoster. *N Engl J Med.* 2002;347(5):340-6.
18. Shaikh S, Ta CN. Evaluation and management of herpes zoster ophthalmicus. *Am Fam Physician.* 2002;66(9):1723-30.
19. Van Seventer R, Sadosky A, Lucero M, Dukes E. A cross-sectional survey of health state impairment and treatment patterns in patients with postherpetic neuralgia. *Age Ageing.* 2006;35(2):132-7.
20. Forbes HJ, Thomas SL, Smeeth L, et al. A systematic review and meta-analysis of risk factors for postherpetic neuralgia. *Pain.* 2015 Jul 25.
21. Langan SM, Minassian C, Smeeth L, Thomas SL. Risk of stroke following herpes zoster: a self-controlled case-series study. *Clin Infect Dis* 2014;58:1497-503.
22. Breuer J, Pacou M, Gauthier A, Brown MM. Herpes zoster as a risk factor for stroke and TIA. A retrospective cohort study in the UK. *Neurology®* 2014;82:206-212.
23. Kang JH, Ho JD, Chen YH, Lin HC. Increased Risk of Stroke After a Herpes Zoster Attack A Population-Based Follow-Up Study. *Stroke.* 2009;40:3443-3448.
24. Circular aos Médicos (bula) da vacina zóster (atenuada). São Paulo; Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda., 2014.
25. Vermeulen JN, Lange JM, Tyring SK, Peters PH, Nunez M, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity after 1 and 2 doses of zoster vaccine in healthy adults ≥60 years of age. *Vaccine.* 2012 Jan 20;30(5):904-10.
26. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, et al; Shingles Prevention Study Group. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med.* 2005 Jun 2;352(22):2271-84.
27. National Advisory Committee on Immunization (NACI). Disponível em: <http://www.phac-aspc.gc.ca/naci-ccni/>. Acesso em 06/09/2015.
28. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, Chlibek R, for the ZOE-50 Study Group. Efficacy of an Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Vaccine in Older Adults. *n engl j med* 372;22 *nejm.org* 2015 may 28:2087-2096.
29. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Inactivated Varicella-zoster Vaccine (VZV) as a Preventative Treatment for Herpes Zoster (HZ) and HZ-related Complications in Adult Participants With Solid Tumor or Hematologic Malignancy (V212-011). Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01254630>. Acesso em 02/10/2015.
30. A trial looking at the V212 vaccine to prevent shingles in people having chemotherapy | Cancer Research UK. Disponível em: <http://www.cancerresearchuk.org/aboutcancer/findaclinicaltrial/atrial-lookingv212vaccinepreventshinglespeoplehavingchemotherapy>. Acesso em 02/10/2015.

Vacina contra a malária



Tânia do Socorro Souza Chaves, MD, PhD*
taniachaves@iec.pa.gov.br



Ricardo Luiz Dantas Machado, PhD*



Ana Maria Revoredo Ventura, MD, PhD*

*Laboratório de ensaios clínicos em malária, Seção de Parasitologia do Instituto Evandro Chagas. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. Belém, Pará.

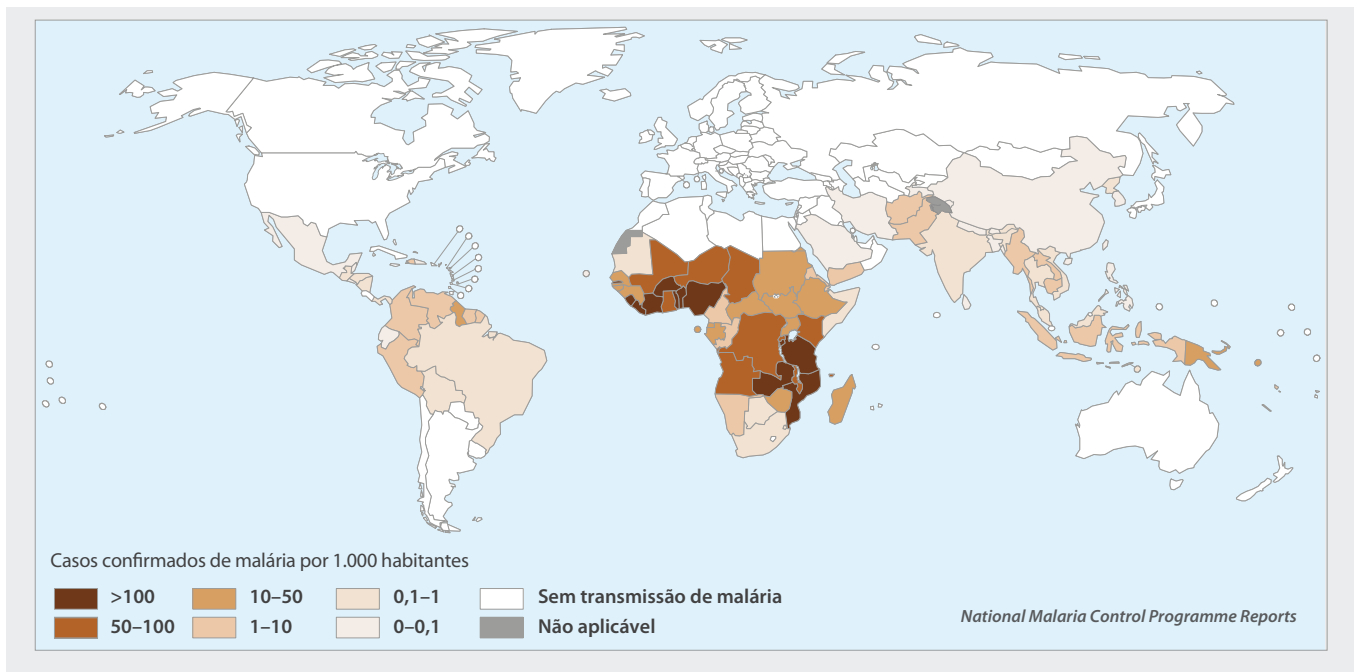
A última década foi marcada por enorme expansão no financiamento para implantação de programas de controle da malária nos países endêmicos. Progressos nas medidas de intervenção e controle da doença, como a distribuição de mosquiteiros impregnados de longa duração (MILD), borrifação intradomiciliar de inseticidas de efeito residual, expansão da rede de diagnóstico laboratorial, aumento do manejo clínico, quimioprofilaxia em situações especiais e o crescente investimento para o controle da doença, resultaram na redução da transmissão e do número de casos nas áreas de risco. Apesar das evidências da efetividade na implementação e dos avanços sobre as medidas de controle da malária, a doença é a mais prevalente das parasitoses. O impacto global dos danos socioeconômicos por ela causados ainda representa um grande problema de saúde pública nas áreas tropicais e subtropicais do mundo.

Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) mostram atualmente que 97 países apresentam transmissão ativa da malária (Figura 1). Estima que 3,3 bilhões de pessoas vivem sob o risco de serem infectadas ou se encontram na condição da doença estar em desenvolvimento. Em 2013, ocorreram 198 milhões de casos de malária (IC 124-283.000.000), com 584 mil mortes (IC 367.000-755.000) em todo o mundo. Isto significa que a cada 50 segundos uma pessoa acometida pela malária vai a óbito no planeta.

Cinco espécies do gênero *Plasmodium* são reconhecidas como agentes etiológicos da malária humana: *Plasmodium malariae*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium ovale* e *Plasmodium knowlesi* (conhecida como a quinta malária, recentemente detectada na Malásia). As espécies *P. vivax*, *P. falciparum* são as mais prevalentes de forma significativa e representam uma ameaça à saúde mundial.

Enquanto o *P. falciparum* é responsável pelas elevadas taxas de letalidade em todo o mundo, o *P. vivax* tem ampla distribuição geo-

Figura 1. Países com transmissão contínua de malária, 2013



gráfica, graças à sua habilidade de infectar os mosquitos *Anopheles* a baixas temperaturas. No Brasil, o *P. vivax* é responsável por aproximadamente 86% dos casos registrados, enquanto que o *P. falciparum* por cerca de 13% (podendo ser raro ou ausente em algumas áreas) e o *P. malariae* apresenta índices menores que 1%.

O *Plasmodium vivax* e o *Plasmodium falciparum* são as duas espécies alvo de investimento em pesquisas para o desenvolvimento de vacinas, com maior interesse de estudo dirigido ao *P. falciparum*. Há mais de 30 anos os pesquisadores se dedicam arduamente à investigação científica para o desenvolvimento de uma vacina eficaz no combate à malária, como forma de se obter mais uma ferramenta para o controle da doença, e finalmente sua erradicação.

Os relatos recentes sobre a emergência de cepas resistentes aos derivados de artemisinina e o aumento da resistência dos mosquitos aos inseticidas causam preocupação entre os estudiosos por

representar uma ameaça à disseminação de cepas de *Plasmodium* com perfil multidroga resistente, o que pode resultar na reversão da tendência de redução do cenário epidemiológico atual da malária. Estes fatos são incontestes para a urgência de uma vacina que previna a doença.

O conhecimento *per se* do ciclo evolutivo do parasito é um dos principais pontos de partida para compreender os possíveis alvos para o desenvolvimento das vacinas antimaláricas. Assim, os estudos em curso para o desenvolvimento dessas vacinas focam nos três estágios do ciclo do parasito: vacinas com atuação nas **formas pré-eritrocíticas** ou **vacinas bloqueadoras da infecção** (esporozoítos e/ou formas teciduais hepáticas); para as formas **assexuadas eritrocitárias** ou **modificadoras da doença** (merozoítos); e para as **formas sexuadas** ou **bloqueadoras da transmissão** (gametócitos) (Figura 2).

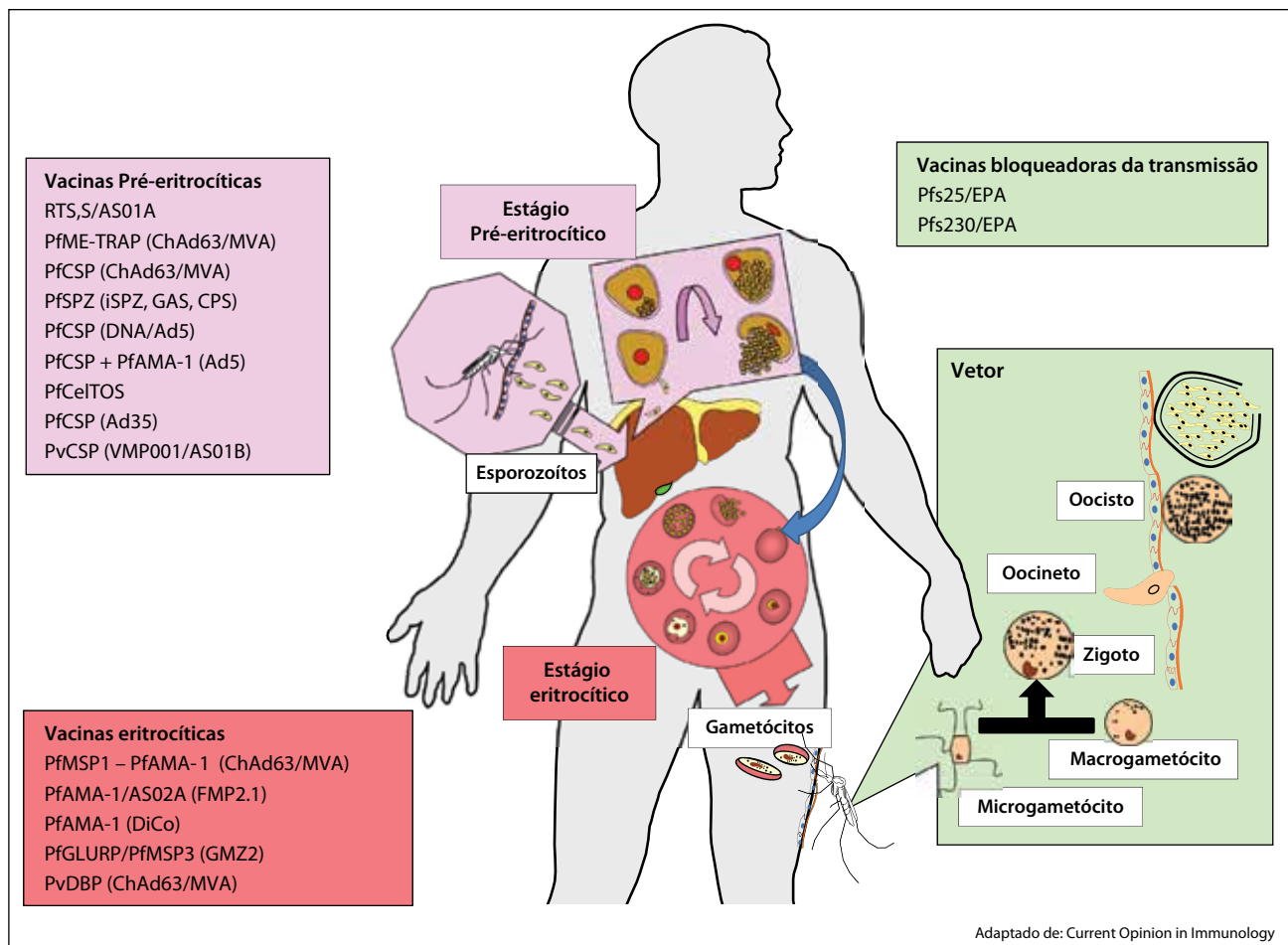
Uma eficaz **vacina bloqueadora da infecção** impediria a infecção do hospedeiro e, conseqüentemente, bloquearia o desenvolvimento das parasitemias

assexuadas (responsáveis pela doença) e sexuadas (responsáveis pela transmissão). O efeito biológico direto desta vacina candidata (no vacinado) corresponderia à prevenção completa ou parcial da infecção, uma vez ocorrida a exposição. Estas vacinas, quando aplicadas em grande escala, seriam capazes de interromper a transmissão da malária, independentemente do grau da endemicidade da região, e assim o resultado esperado seria um efeito indireto.

As **vacinas modificadoras da doença** evitariam as formas graves e ajudariam a reduzir o tempo de

duração dos sintomas, pois limitariam a multiplicação dos merozoítos. O mecanismo de ação dessas vacinas seria a indução de uma imunidade parcial semelhante à adquirida naturalmente em áreas de alta endemicidade, portanto, evitaria as formas graves com o desfecho de reduzir a morbimortalidade da doença nas áreas endêmicas. Já as **vacinas bloqueadoras da transmissão** não protegeriam o homem da infecção ou doença, mas evitariam a fertilização dos gametócitos no vetor com consequente bloqueio da transmissão.

Figura 2. Vacinas candidatas para malária em ensaios clínicos



Representação esquemática dos maiores estágios do ciclo do Plasmodium, e o estágio das vacinas candidatas e suas respectivas fases de desenvolvimento (Pf, vacina contra Plasmodium falciparum; Pv: vacina contra o Plasmodium vivax). Adaptado de Alberto Moreno & Chester Joyner, 2015.

Vamos! Com toda
segurança, cuidado e na
temperatura certa!

Oba!
Vamos viajar!



Embalagens
certificadas
para o **transporte e**
acondicionamento de vacinas.



www.imunosul.com.br



Porto Alegre
Rua Silva Jardim, 408



Campinas -Av. Sen.
Antonio Lacerda Franco, 735



[/imunosul](https://www.facebook.com/imunosul)



0800 606 4004

Imunosul

PLASMODIUM VIVAX

Apesar da importância da carga da malária *vivax* no mundo e seu espectro, no que diz respeito às formas hipnozoítas responsáveis pelas recaídas, os estudos para a obtenção de uma vacina contra o *P. vivax* encontram-se ainda nas fases I e II – diferente dos avanços nos estudos de ensaios clínicos para uma vacina eficaz contra o *Plasmodium falciparum*, que somam 12 registros, sendo alguns em fase III.

O desenvolvimento de vacinas para *P. vivax* não tem acompanhado os avanços com estudos de ensaios clínicos das vacinas para o *P. falciparum* devido a limitações biológicas (por exemplo, a ausência de um sistema de cultura *in vitro*) e a variabilidade antigênica. Por outro lado, ainda é necessário uma melhor compreensão dos mecanismos envolvidos na formação dos hipnozoítos no fígado, e de que modo as recaídas ocorrem, para que se possa desenvolver correlatos de proteção essenciais na avaliação da eficácia de uma vacina candidata. Neste contexto, uma vacina contra o *P. vivax* estaria relacionada à intervenção imunológica no desenvolvimento do parasito, no hospedeiro humano ou no vetor.

Vários esforços têm sido direcionados para a identificação e caracterização antigênica de diferentes antígenos do *P. vivax*, entre eles os pré-eritrocíticos, como a proteína circunsporozoítica (CSP), as proteínas do estágio sanguíneo como a proteína de superfície do merozoíto 1 (MSP-1), o antígeno de membrana apical 1 (AMA-1) e a proteína de ligação Duffy (DBP) um antígeno do merozoíto que interage com o grupo sanguíneo Duffy na superfície do eritrócito.

Recentemente, vários autores tem considerado a CSP do *P. vivax* como o principal alvo para o desenvolvimento de uma vacina recombinante para a malária, haja vista que os peptídeos sintéticos desta proteína induzem uma elevada e específica resposta imune humoral, semelhante à induzida pela infecção natural do hospedeiro humano à malária. Cita-se como exemplo, o ensaio pré-clínico com a proteína recombinante “*P. vivax* malaria protein 001” (VMP001). Esta proteína incorpora as regiões amino e carboxi-terminal completas da proteína CSP e uma porção da região repetitiva, a qual contém duas formas alélicas (VK210 e VK247) da CSP expressas em *Escherichia coli*.

Uma proteína quimérica, imunogênica em camundongos e macacos *Rhesus*, bem como a formulação em adjuvantes das proteínas MP001/Montanide 720 e CpG

10104 induziram imunidade protetora em macacos *Aotus nancymae*. Estes animais apresentaram 66,7% de imunidade esterilizante quando experimentalmente desafiados com esporozoítos do *P. vivax*, e uma eficácia protetora correlacionada com anticorpos antiVK210 e antiVK247.

Além disso, ensaios clínicos de fase 1 e 2 têm sido realizados ainda tendo esta vacina como candidata em que foram utilizadas formulações com adjuvante da proteína AS01B. Tais resultados, porém, ainda não estão disponíveis (CTRN: NCT01157897).

Outra candidata à vacina para a malária *vivax* baseia-se na interação entre a DBP e o receptor Duffy no eritrócito (DARC), uma etapa crítica no processo de invasão eritrocítica. Outra vacina com base em um vetor como carreador da região imunogênica utilizando a DBP do *P. vivax* (ChAd63) e MVA está atualmente sendo avaliada em ensaios clínicos (CTRN: NCT01816113).

PLASMODIUM FALCIPARUM

Este artigo discutirá brevemente os resultados da vacina candidata ao enfrentamento da malária *falciparum*, a **RTS,S/AS01**, já em estudos mais avançados de fase III e cujo alvo de ação é a fase pré-eritrocítica do ciclo do *Plasmodium*. Esta vacina é baseada nos componentes antigênicos da proteína de superfície do esporozoíto do *P. falciparum*, conhecida como proteína circunsporozoítica (CSP). O antígeno recombinante desta vacina inclui: a região central repetitiva (R) da CSP, a região terminal carboxilada da CSP, que contém epítomos T, fundido com o antígeno de superfície (S) do vírus da hepatite B (HBsAg). Para melhorar a reatividade celular, a proteína é formulada em AS01 – uma emulsão em água e óleo (sistema adjuvante lipossomal).

Os estudos de eficácia com a vacina RTS,S/AS01 estão em andamento há cinco anos, e embora os estudos ainda não tenham observado as taxas elevadas de eficácia, os resultados são animadores. Os resultados sobre eficácia e segurança de fase III foram conduzidos em 11 ensaios locais, de sete países (Burkina Faso, Gâmbia, Gana, Quênia, Malawi, Moçambique e Tanzânia) com diferentes intensidades de transmissão da malária.

No total, o ensaio incluiu 6.537 participantes de 6 a 12 semanas e 8.923 lactentes de 5 a 17 meses recebendo a vacina RTS,S/AS01 ou a vacina controle (antimeningo-

gocócica para as crianças menores e antirrábica para as maiores). A proteção contra a malária observada 14 meses após a primeira dose foi de 55,8% entre as crianças na faixa etária entre 5 a 17 meses, enquanto a eficácia contra a forma grave da doença foi de 34,8% nos dois grupos etários em um seguimento de 11 meses.

Curiosamente, a taxa de maior eficácia da vacina foi observada nas áreas de menor incidência da malária, o que sugere que a imunidade imunomediada por ela induzida seja evanescente. Portanto, o ideal é que esta vacina seja utilizada em regiões em que as estratégias de controle da doença, como o uso de MILD e outras medidas de controle vetorial, estejam muito bem consolidadas e com ações contínuas nas áreas malarígenas.

Com relação à ocorrência dos eventos adversos foi possível observar uma frequência similar entre os dois grupos vacinados. Entre os eventos adversos ao longo dos quatro anos de estudos, a dor e o edema no local da aplicação, e febre baixa, foram os de maior ocorrência, semelhante aos eventos adversos que também são observados com outras vacinas.

Entre as crianças de 5 a 17 meses, a taxa de convulsão generalizada foi de 1,04/1.000 doses (95% CI, 0,62-1,64). Está em curso o estudo que avaliará a quarta dose da vacina com novos adjuvantes, como, por exemplo, o adenovírus como vetor, no papel de recombinante.

Recente publicação por Penny e cols. (2015) avaliou o período de tempo de proteção para a vacina RTS/S contra a infecção e contra doença por malária, nos diversos países em que vem sendo sistematicamente avaliada.


Estes autores observam, ao empregar modelos matemáticos com elementos probabilísticos (modelos estocásticos), uma eficácia de proteção de 65% contra a infecção, em lactentes de 6 a 12 semanas de vida, e de 91% em crianças de 5 a 17 meses, com a primeira dose da vacina. Entretanto, estas taxas de proteção decrescem de forma exponencial, em torno de 7,2 meses, nos lactentes do primeiro grupo (de 6 a 12 semanas de vida). Já na coorte do segundo grupo etário (de 5 a 17 meses), a predição para este declínio é bifásica (uma queda rápida, seguida por uma queda mais lenta), com tempo médio similar (7,2 meses).

Estes modelos estimam uma retomada da proteção, com a dose *booster*, para uma eficácia de 50% a 55% em ambas as coortes. Desse modo, os autores concluem que as observações dos ensaios clínicos com a vacina RTS/S/AS01, de acordo com os diferentes locais e períodos de

tempo em que está sendo avaliada, promovem uma estimativa razoavelmente precisa de sua proteção contra a infecção e contra a doença clínica. Por este modelo matemático, parece que o declínio da eficácia se estabelece de modo mais rápido contra a doença do que contra a infecção malaríca, considerando a maior prevalência da doença de acordo com a faixa etária.

Apesar dos importantes avanços alcançados, o desenvolvimento de uma vacina antimalárica eficaz continua sendo um dos maiores desafios para os pesquisadores que lidam com a doença. Vários fatores concorrem para o sucesso de uma vacina antimalárica eficaz, especialmente:

1. a complexidade do ciclo evolutivo do parasito com seus diversos estágios de vida durante os quais se apresentam múltiplos antígenos com variabilidade importante;
2. o tamanho e a plasticidade do genoma do *Plasmodium* (23 milhões de bases de DNA, organizados em 14 cromossomos nucleares e dois extranucleares, com cerca de cinco mil genes);
3. a identificação de antígenos que induzam uma resposta imune adequada no hospedeiro;
4. a complexidade dos mecanismos imunológicos envolvidos para atingir uma proteção adequada; e
5. a necessidade de desenvolvimento de adjuvantes que intensifiquem a resposta imune às vacinas (a maioria das subunidades proteicas são parcialmente imunogênicas requerendo adjuvantes potentes).

Em outubro de 2015, o Grupo Consultivo Estratégico de Especialistas (SAGE), da OMS, recomendou a **implementação de um piloto** com a **quarta** dose da vacina **RTS,S/AS01** em locais com diferente intensidade de transmissão da malária, como parte da avaliação da eficácia e segurança, sobretudo em crianças menores de 5 anos, já que esta ainda é a população mais atingida pelas formas graves e óbito pela doença. O sucesso desta vacina poderá mudar os rumos de um dos problemas mais antigos que continuam a afetar a saúde pública mundial. 

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

- Abdulla S, Oberholzer R, Juma O, et al. Safety and immunogenicity of RTS,S/AS02D malaria vaccine in infants. *N Engl J Med* 2008;359:2533-44.
- Arevalo-Herrera M, Castellanos A, Yazdani SS, Shakri AR, Chitnis CE, Dominik R, Herrera S: Immunogenicity and protective efficacy of recombinant vaccine based on the receptor-binding domain of the *Plasmodium vivax* Duffy

- binding protein in Aotus monkeys. *Am J Trop Med Hyg* 2005, 73:25-31.
- Arevalo-Herrera M, Herrera S: Plasmodium vivax malaria vaccine development. *Mol Immunol* 2001, 38:443-455.
- Barbedo MB, Ricci R, Jimenez MCS, Cunha MG, Yazdani SS, Chitnis CE, Rodrigues MM, Soares IS: Comparative recognition by human IgG antibodies of recombinant proteins representing three asexual erythrocytic stage vaccine candidates of Plasmodium vivax. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2007, 102:335-339.
- Beeson JG, Crabb BS. Towards a vaccine against Plasmodium vivax malaria. *Plos Med* 2007, 4:1862-1864.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Situação epidemiológica da malária no Brasil, 2000 a 2011. *Bol Epidemiol.* 2013; 44(1):1-16.
- Gutiérrez UM. Vacinas antimaláricas. (97.7). In: Veronesi-Focaccia. Tratado de infectologia. 4.ed. São Paulo: Atheneu, 2009. p.1789-1792.
- Herrera S, Bonelo A, Perlaza BL, Fernandez OL, Victoria L, Lenis AM, Soto L, Hurtado H, Acuna LM, Vélez JD, Palacios R, Chen-Mok M, Corradin G, Arevalo-Herrera M: Safety and elicitation of humoral and cellular responses in Colombian malaria-naive volunteers by a Plasmodium vivax circumsporozoite protein-derived synthetic vaccine. *Am J Trop Med Hyg* 2005, 73:3-9.
- Herrera S, Corradin G, Arevalo-Herrera M: An update on the search for a Plasmodium vivax vaccine. *Trends Parasitol* 2007, 23:122-128.
- King CL, Michon P, Shakri AR, Marcotty A, Stanicic D, Zimmerman PA, Cole-Tobian JL, Mueller I, Chitnis CE: Naturally acquired Duffy-binding protein-specific binding inhibitory antibodies confer protection from blood-stage Plasmodium vivax infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008, 105:8363-8368.
- Lumsden JM, Pichyangkul S, Srichairatanakul U, Yongvanichit K, Limsalakpetch A, Nurmukhambetova S, Klein J, Bertholet S, Vedvick TS, Reed SG et al.: Evaluation of the safety and immunogenicity in rhesus monkeys of a recombinant malaria vaccine for Plasmodium vivax with a synthetic Toll-like receptor 4 agonist formulated in an emulsion. *Infect Immun* 2011, 79:3492-3500.
- Melissa A. Penny, Peter Pemberton-Ross, Thomas A. Smith. The time-course of protection of the RTS,S vaccine against malaria infections and clinical disease. *Malar J* (2015) 14:437.
- Moreno A, Joyner C. Malaria vaccine clinical trials: what's on the horizon. *Current Opinion in Immunology*, 2015, 35:98-106.
- Múfalo BC, Gentil F, Bargieri DY, Costa FT, Rodrigues MM, Soares IS: Plasmodium vivax apical membrane antigen-1: comparative recognition of different domains by antibodies induced during natural human infection. *Microbes Infect* 2008, 10:1266-1273.
- Olotu A, Lusingu J, Leach A, et al. Efficacy of RTS,S/AS01E malaria vaccine and exploratory analysis on anti-circumsporozoite antibody titres and protection in children aged 5-17 months in Kenya and Tanzania: a randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2011;11:102-9. [Erratum, *Lancet Infect Dis* 2011;11:159.]
- Penny MA, Maire N, Studer A, Schapira A, Smith TA: What should vaccine developers ask? Simulation of the effectiveness of malaria vaccines. *Plos One* 2008, 3: e3193. doi:10.1371/journal.pone.0003193.
- Rodrigues MH, Rodrigues KM, Oliveira TR, Cômodo AN, Rodrigues MM, Kocken CH, Thomas AW, Soares IS: Antibody response of naturally infected individuals to recombinant Plasmodium vivax apical membrane antigen-1. *Int J Parasitol* 2005, 35:185-192.
- RTS,S Clinical Trials Partnership. Efficacy and safety of RTS,S/AS01 malaria vaccine with or without a booster dose in infants and children in Africa: final results of a phase 3, individually randomised, controlled trial. *Lancet* 2015; 386: 31-45
- Soares IS, Levitus G, Souza JM, Del Portillo HA, Rodrigues MM: Acquired immune responses to the N- and C-terminal regions of Plasmodium vivax merozoite surface protein 1 in individuals exposed to malaria. *Infect Immun* 1997, 65:1606-1614.
- The Rts SCTP: Efficacy and safety of the RTS,S/AS01 malaria vaccine during 18 months after vaccination: a Phase 3 Randomized Controlled Trial in Children and Young Infants at 11 African Sites. *PLoS Med* 2014, 11:e1001685.
- The RTS,S Clinical Trials Partnership. A Phase 3 Trial of RTS,S/AS01 Malaria Vaccine in African Infants. *N Engl J Med* 2012;367:2284-95.
- The RTS,S Clinical Trials Partnership. First results of phase 3 trial of RTS,S/AS01 malaria vaccine in African children. *N Engl J Med* 2011;365:1863-75.
- Vilai CS, Looareesuwan S, Good MF: Analysis of circumsporozoite protein-specific immune responses following recent infection with Plasmodium vivax. *Am J Trop Med Hyg* 2004, 71:29-39.
- Wertheimer SP, Barnwell JW: Plasmodium vivax interaction with the human Duffy blood group glycoprotein: identification of a parasite receptor-like protein. *Exp Parasitol* 1989, 69:340-350.
- World Health Organization (WHO). Guidelines for the treatment of malaria. 3 ed. Geneva: WHO, 2015. Disponível em: www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241549127/en/2015.
- Yadava A, Hall CE, Sullivan JS, Nace D, Williams T, Collins WE, Ockenhouse CF, Barnwell JW: Protective efficacy of a Plasmodium vivax circumsporozoite protein-based vaccine in aotus nancyanae is associated with antibodies to the repeat region. *PLoS Negl Trop Dis* 2014, 8:e3268.
- Yadava A, Sattabongkot J, Washington MA, Ware LA, Majam V, Zheng H, Kumar S, Ockenhouse CF: A novel chimeric Plasmodium vivax circumsporozoite protein induces biologically functional antibodies that recognize both VK210 and VK247 sporozoites. *Infect Immun* 2007, 75:1177-1185.38.

SITES CONSULTADOS (ACESSO EM 26/10/2015)

<http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/october/en/>
<http://malariaivaccine.org/files/MVI-GSK-FAQ-FINAL-web.pdf>

Effectiveness of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease in Brazil: A matched case-control study



Gabriel Oselka

Professor associado (aposentado) do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da USP. Presidente da Comissão de Ética da SBlm.

Lancet Respir Med. 2014 Jun;2(6):464-71. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70060-8. Epub 2014 Apr 10.

Domingues CM, Verani JR, Montenegro Renoier EI, de Cunto Brandileone MC, Flannery B, de Oliveira LH, Santos JB, de Moraes JC; Brazilian Pneumococcal Conjugate Vaccine Effectiveness Study Group.

BACKGROUND

In March 2010, Brazil introduced the ten-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV10), which was licensed based on non-inferiority of immunological correlates of protection compared with the seven-valent vaccine. The schedule comprised three primary doses at ages 2 months, 4 months, and 6 months, and a booster dose at age 12 months. A single catch-up dose was offered for children aged 12-23 months at the time of introduction. We assessed PCV10 effectiveness against invasive pneumococcal disease in Brazilian children.

METHODS

Invasive pneumococcal disease, defined as isolation of *Streptococcus pneumoniae* from blood, cerebrospinal fluid, or another normally sterile site, was identified in children age-eligible for at least one PCV10 dose through laboratory-based and hospital-based surveillance in ten states in Brazil from March 1, 2010, until Dec 31, 2012. We aimed to identify four age-matched and neighbourhood-matched controls for each case. We used conditional logistic regression and calculated PCV10 effectiveness as $(1 - \text{adjusted matched odds ratio}) \times 100\%$ for vaccine-type and vaccine-related serotypes (ie, in the same serogroup as a vaccine serotype).

FINDINGS

In 316 cases (median age 13.2 months, range 2.6-53.1) and 1219 controls (13.3 months, 2.6-53.1), the adjusted effectiveness of an age-appropriate PCV10 schedule was 83.8% (95% CI 65.9-92.3) against vaccine serotypes, and 77.9% (41.0-91.7) against vaccine-related serotypes. Serotype-specific effectiveness was shown for the two most common vaccine serotypes-14 (87.7%, 60.8-96.1) and 6B (82.8%, 23.8-96.1)-and serotype 19A (82.2%, 10.7-96.4), a serotype related to vaccine serotype 19F. A single catch-up dose in children aged 12-23 months was effective against vaccine-type disease (68.0%, 17.6-87.6). No significant effectiveness was shown against non-vaccine serotypes for age-appropriate or catch-up schedules.

INTERPRETATION

In the routine immunisation programme in Brazil, PCV10 prevents invasive disease caused by vaccine serotypes. PCV10 might provide cross-protection against some vaccine-related serotypes.

FUNDING

Brazilian Ministry of Health, Pan-American Health Organization, and US Centers for Disease Control and Prevention.

COMENTÁRIO

Há alguns anos, uma das deficiências (poucas) do nosso Programa Nacional de Imunizações (PNI) era a relativa falta de adequadas avaliações do impacto e da efetividade das ações que desenvolvia. Felizmente, as deficiências em nossos sistemas de vigilância epidemiológica e a falta de estudos planejados especialmente para avaliar o impacto e a efetividades das vacinas utilizadas estão sendo pouco a pouco superadas.

O artigo de Domingues e cols. é um excelente exemplo de como são importantes a vigilância epidemiológica e a execução de um estudo extremamente bem planejado e conduzido para avaliação de efetividade.

Os resultados do estudo são – para utilizar uma palavra muito cara ao mestre de tantos de nós, o Prof. Vicente Amato Neto – auspiciosos.


Estudos que avaliam a efetividade de uma vacina, isto é, como é seu comportamento nas condições reais de seu uso no dia a dia, são particularmente importantes se confirmam o que se esperava a partir de eventuais estudos de eficácia (em condições de estudo controladas pelos pesquisadores). É o que ocorreu com a vacina VCP10 no Brasil.

A efetividade verificada por Domingues e cols. foi de 83,8% (IC 95%:65,9-92,3%) para sorotipos vacinais e 77,9% (41-91,7%) para sorotipos vacinais relacionados. Um achado especialmente interessante (e inesperado) foi a efetividade contra o sorotipo vacinal relacionado 19A (82,2%, IC95%: 10,7-96,4%). Esse dado, confirmado posteriormente em estudos na Finlândia⁽¹⁾ e Canadá,⁽²⁾ já determi-

nou mudança nas indicações da bula da vacina na União Europeia.

Outro dado muito interessante do estudo foi a efetividade demonstrada nas crianças que receberam apenas duas doses (89,9%:64,1 a 96,6%); nas que receberam ao menos três doses a efetividade foi de 95,4% (78,1 a 99%).

Por outro lado, a eficácia da vacina VCP10 foi demonstrada em estudo controlado, randomizado, duplo-cego, levado a efeito na Argentina, Colômbia e Panamá.⁽³⁾ O objetivo foi avaliar a eficácia na prevenção de pneumonia bacteriana adquirida na comunidade. Cerca de 24 mil crianças receberam a VCP10 ou vacina hepatite A (esquema: três doses e um reforço no segundo ano de vida). Com um seguimento de 22 meses, a eficácia vacinal foi 22% (IC95%:7,7, 34,2%) para a prevenção de pneumonia bacteriana adquirida na comunidade (ou seja, qualquer pneumonia provavelmente bacteriana e não apenas pneumocócica). O resultado é semelhante ao obtido com as vacinas conjugadas 7 e 13-valentes.

Essas comprovações da eficácia e efetividade da vacina 10-valente, somadas aos dados da literatura sobre imunogenicidade e efetividade com o uso de um esquema 2+1 (duas doses aos 2 e 4 meses de idade e uma dose de reforço após um 1 de idade), levaram o PNI a adotar este esquema (2+1), que é também sugerido pela Organização Mundial da Saúde,⁽⁴⁾ para a rotina do Programa, a partir de 2016. 

REFERÊNCIAS

1. Jokinen J, Rinta-Kokko H, Siira L, et al. Impact of ten-valent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in Finnish children – a population – based study. PLoS ONE 10 e 0120290.
2. Deceuninck G, De Serres G, Boulianne N, et al. Effectiveness of three pneumococcal conjugate vaccines to prevent invasive pneumococcal disease in Quebec, Canada. Vaccine 2015;33:2684-89.
3. Tregnaghi MW, Sáez-Llorens X, López P, et al. Efficacy of pneumococcal nontypable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PhiD-CV) in young Latin-American children: a double-blind, randomized controlled trial. PLoS Medicine 2014; 11: e 1001657.
4. World Health Organization. Pneumococcal vaccine. WHO position paper. Weekly Epidem Rec 2012; 87: 129-44.

Resposta – Campanha de vacinação: Eventos adversos

NA EDIÇÃO ANTERIOR, APRESENTAMOS AS SEGUINTE QUESTÕES:

CASO 1 – Após a primeira semana de campanha são registrados eventos adversos moderados/graves (reações alérgicas), com frequência maior do que a esperada – principalmente em crianças alérgicas à proteína do leite de vaca.

CASO 2 – Boa parte das vacinas adquiridas para essa campanha vem de laboratório estrangeiro, aprovada pela OMS (Organização Mundial da Saúde) e largamente utilizada em outros países.

E PERGUNTAMOS:

1. Alertar a população inteira, por meio da mídia, sobre esses possíveis eventos adversos?
2. Alertar somente os alérgicos, identificados pela anamnese pré-vacinal?
3. Descartar a vacina estrangeira com o consequente prejuízo?

COMENTÁRIOS DA COMISSÃO DE ÉTICA DA SBIM

As campanhas de vacinação envolvem situações éticas relacionadas com a coletividade e precisam ser amplamente discutidas, em especial diante da possibilidade de ocorrência de efeitos adversos graves, o que requer o estabelecimento de políticas públicas específicas para o contingenciamento dos problemas.

Na situação apresentada, o dilema central são as implicações entre as esferas individual e coletiva, considerando-se os indivíduos que vão receber a vacina e que estarão expostos aos riscos vacinais – contribuindo, porém, para a proteção da coletividade, incluindo aqueles que recusam a vacinação.

É inegável que a ocorrência de eventos adversos pode causar pânico e comprometer a implantação de um programa de sucesso no controle das doenças imunopreveníveis. Se há possibilidade de evitá-los a partir da triagem de pessoas suscetíveis, essa medida deve sempre ser adotada. Portanto, realizar a anamnese pré-vacinal é o ideal. Contudo, como esse procedimento nem sempre é possível em situações de campanha, deve-se planejar a melhor forma de informar e orientar adequadamente a população.

A mídia, quando bem informada, é sempre uma boa alternativa para a disseminação de conteúdos ‘de massa’ e os porta-vozes devem estar preparados para comunicar de forma educativa, sem provocar o alarmismo que contribuirá para a recusa de vacinas.

Portanto, os profissionais da Saúde precisam estar bem preparados tecnicamente e saber tratar do tema com profissionalismo, transparência e ética, de modo a orientar adequadamente quanto aos riscos e benefícios da vacinação.

Pesquisa clínica no SUS: Uma abordagem de estudos com vacinas



Maria de Lourdes de S. Maia

Mestre em Pesquisa Clínica pelo Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas/Fiocruz. Especialista em Saúde Pública pela Escola Nacional de Saúde Pública Ensp/Fiocruz. Graduada em Medicina pela Universidade Federal da Paraíba (UFPB). Coordenadora da Assessoria Clínica do Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos/Fiocruz).

Até meados do século XVIII, a pesquisa científica era uma atividade eminentemente amadora e, a partir da segunda metade do século XIX, passou a dispor de métodos reconhecidos como válidos por uma determinada comunidade de detentores de saber, tornando-se, assim, uma atividade acadêmica realizada nos grandes centros de estudos universitários. Mas é no século XX que se dá a grande fusão entre universidade e indústria, formando o complexo científico-industrial-tecnológico. Neste processo, a pesquisa clínica, e em especial os ensaios para o desenvolvimento de novos medicamentos, métodos diagnósticos, preventivos e terapêuticos, tornaram-se, definitivamente, uma atividade técnico-científica.⁽¹⁾

Por definição, pesquisa clínica, ensaio clínico ou estudo clínico são os vários termos utilizados para designar qualquer pesquisa conduzida em seres humanos com o objetivo de descobrir ou confirmar os efeitos clínicos; farmacológicos; qualquer outro efeito farmacodinâmico do medicamento experimental; identificar qualquer reação adversa; estudar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção para verificar sua segurança; eficácia. Estas análises poderão contribuir para o registro ou a alteração deste(s) produto(s) junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).⁽²⁾

As diretrizes para as Boas Práticas Clínicas foram publicadas em 1976, na Conferência Internacional sobre Harmonização de Requisitos Técnicos para Registro de Fármacos para Uso em Humanos (ICH). É um padrão de qualidade científica e ética internacional para desenho, realização, registro e relato de estudos com a participação de humanos. A conformidade com este padrão oferece garantia pública de que os direitos, segurança e bem-estar dos participantes da pesquisa estarão protegidos e compatíveis com os princípios que têm origem na Declaração de Helsinque; e que os dados do estudo clínico são confiáveis.⁽⁴⁾

No Brasil, o fluxo de avaliação ética e regulatória é bem definido. Todos os ensaios clínicos são primeiramente avaliados por um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), além de, se necessário, uma segunda avaliação pela Comissão

Nacional de Ética em Pesquisa (Conep). Apenas após a avaliação ética, os projetos são submetidos à avaliação pela Anvisa, seguindo o que regulamenta a Resolução RDC n. 9, de 20 de fevereiro de 2015.

Uma vez aprovada pelas instâncias ética e regulatória, inicia-se a pesquisa clínica. A classificação de fases dos estudos proposta pelo ICH no Guia ICH E8 (Considerações Gerais para Pesquisa Clínica), baseia-se no objetivo do estudo (farmacologia humana, terapêutico exploratório, terapêutico confirmatório e uso terapêutico). Por outro lado, o desenvolvimento de medicamento, tradicionalmente, consiste em quatro fases distintas, I, II, III e IV e não precisa, necessariamente, seguir uma sequência (ver Figura 1).

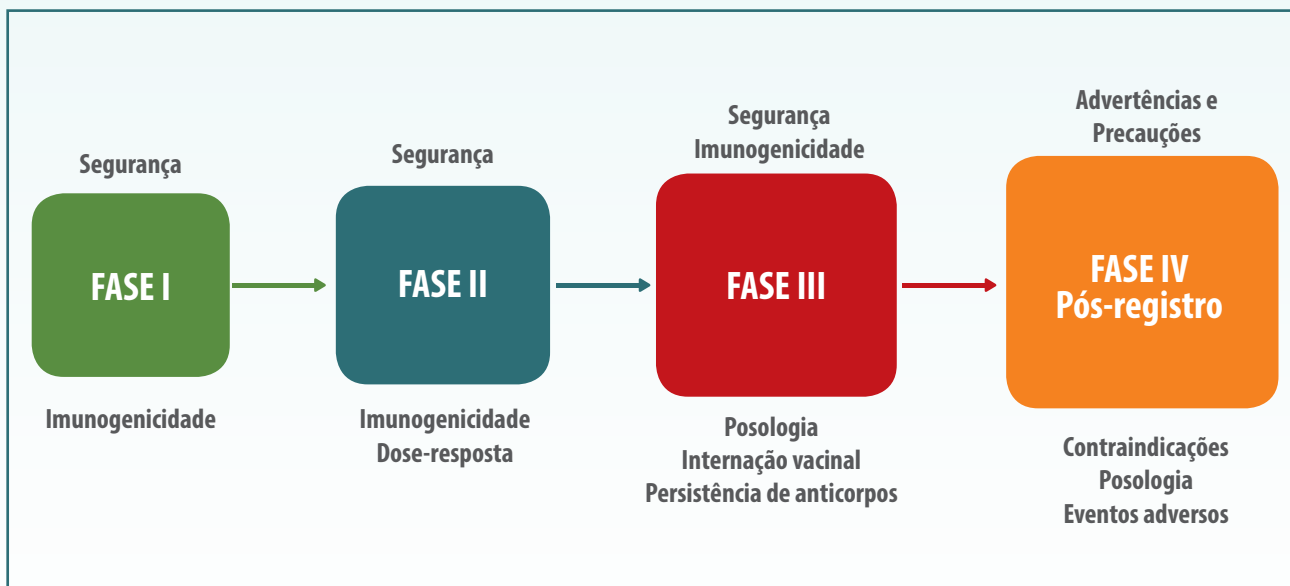
Na Fase I, avalia-se segurança (avaliações clínicas e laboratoriais). Em geral são estudos abertos e com voluntários saudáveis, caracterizados pelo pequeno número de indivíduos (10-100). A Fase II ainda trata de estudo de segurança, mas com outros objetivos, como dose-resposta, imunogenicidade, dosagem, etc. Geralmente, são ensaios controlados, randomizados e duplo-cego, que tipicamente envolvem entre 100-500 indivíduos. Os estudos de Fase III ocorrem na população-alvo. Avaliam segurança, imunogenicidade e persistência de anticorpos. São ensaios controlados, randomizados e duplo-cego em grupo de 1.000 a 5.000 indivíduos. Por fim, os estudos de Fase IV, que incluem vigilância pós-registro, estudos de segurança para eventos raros e de efetividade (como a vacina funciona na prática) que apresentam tamanho amostral variado (com indivíduos vacinados na rotina de imunização).

Em essência, qualquer estudo clínico necessita de uma estrutura específica, equipe multidisciplinar e local onde são executadas as atividades relacionadas a ele (Centro de Pesquisa). Tais atividades devem, obrigatoriamente, ser realizadas de acordo com princípios éticos que têm origem na Declaração de Helsinque. Essa declaração estabelece as normas éticas para a condução das pesquisas com seres humanos, baseando-se nos direitos, na segurança e no bem-estar dos mesmos.⁽³⁾

Para sua execução é necessário o envolvimento de uma equipe multidisciplinar que inclui um médico investigador, subinvestigador, coordenador do estudo clínico, pacientes, CEP, órgãos regulatórios do Ministério da Saúde e patrocinador (por exemplo: indústria farmacêutica). Pode-se utilizar, nessa atividade, uma Organização Representativa de Pesquisa Clínica (em inglês Clinical Research Organizations, CROs), sempre com o estabelecimento de parcerias públicas e/ou privadas, ainda mais em se tratando de patrocinadores públicos, como por exemplo, Bio-Manguinhos/Fiocruz.

Com absoluta certeza, o mundo contemporâneo nos impõe vários desafios, como aumentar a incorporação do conhecimento científico e tecnológico em novos processos e produtos capazes de atender à diversidade sociogeográfica do país e, em consequência, à realidade brasileira. Coloca-se aqui, portanto, a oportunidade de encontrar formas de superação, além das já criadas pelo Ministério da Saúde, como a criação da Rede Nacional de Pesquisa Clínica, que impulsionem a realização de pesquisa clínica no país.

Figura 1. Características das fases da pesquisa clínica



REFERÊNCIAS

1. Garrafa V; Lorenzo C. Helsinque 2008: redução de proteção e Interesses Privados de maximização. Rev. Assoc. Med. Bras., São Paulo, v. 55, n. 5, 2009.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada n. 9. Regulamento para a Realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. Brasília: 2015.
3. Bedit RK. Manual do Centro de Pesquisa. São Paulo: Dendrix; 2010.
4. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. E6 Guideline. Good Clinical Practice. Geneva, Switzerland, July 17, 1997.

Uso de antitérmico para alívio da dor e febre após a vacinação

Declaração de conflitos de interesse do autor: O texto original foi escrito a pedido da Johnson & Johnson do Brasil e publicado em material publicitário de Tylenol®.



Isabella Ballalai

Presidente da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm).

A febre é um dos eventos adversos sistêmicos mais comuns envolvidos na vacinação de crianças e, assim como as manifestações no local de aplicação (dor, rubor e edema), é parte da manifestação do processo inflamatório esperado na pós-vacinação.^(1,2)

Quando a febre se deve à vacinação, o quadro em geral é benigno e auto-limitado. Febre alta com duração de mais de 24 horas ou que se inicia após as primeiras 24 horas da vacinação, deve ser avaliada com cuidado devido à possibilidade de infecção não relacionada à vacina.⁽¹⁾

Grande parte das vacinas recomendadas para o primeiro ano de vida são vacinas inativadas. O principal motivo é que, nesta fase, a criança ainda mantém os anticorpos maternos. Algumas dessas vacinas contêm adjuvante que potencializa o efeito inflamatório com o objetivo de induzir resposta imunológica mais robusta.⁽³⁾

As vacinas tríplex bacterianas, sobretudo a de células inteiras (DTPw) e as vacinas pneumocócicas conjugadas 10-valente e 13-valente (VPC10 e VPC13), não raro causam febre e manifestações locais (dor, rubor e edema).⁽¹⁾

Estima-se que 35% a 60% das crianças que receberem DTPw, DTPa, ou vacinas combinadas a elas, apresentarão manifestações locais e que mais de 30% delas apresentarão febre baixa a moderada nas primeiras 24-72 horas (habitualmente, entre três e 12 horas), principalmente quando da aplicação da primeira dose. Febre alta ocorre mais raramente, com incidência de até 17 casos/mil doses aplicadas da vacina DTPw-HB/Hib e de três casos/mil doses aplicadas da DTPa e suas combinações.⁽¹⁾

Em relação às vacinas pneumocócicas conjugadas (VPC10 e VP13), estima-se que, em média, 30% a 40% das crianças vacinadas apresentarão dor, vermelhidão e edema locais e que 10% delas apresentarão febre.⁽¹⁾

USO DE PARACETAMOL PARA CONTROLE DA FEBRE APÓS A IMUNIZAÇÃO

Uma questão importante é a discussão sobre o uso de antitérmicos para controle da febre causada pelas vacinas. Embora a febre seja parte do processo inflamatório normal após a imunização, drogas antipiréticas profiláticas às vezes são recomendadas para dissipar as preocupações de febre alta e a possibilidade de convulsão febril.

Estudos comprovam que o uso profilático do paracetamol é eficaz na redução da incidência da febre após a vacinação. Um deles foi desenvolvido na República Tcheca,⁽⁴⁾ envolvendo 459 crianças divididas em dois grupos: o que não recebeu doses profiláticas de paracetamol (GSPP, n=233) e o que recebeu doses de paracetamol a cada seis ou oito horas nas primeiras 24 horas após a vacinação (GPP, n= 226). As crianças de ambos os grupos receberam as seguintes vacinas: VPC10; vacina tríplice bacteriana acelular combinada às vacinas hepatite B, poliomielite inativada e *Haemophilus influenzae* tipo b (DTPa-VHB- VIP/Hib); e a vacina rotavírus oral monovalente.⁽⁴⁾

Febre alta (> 39,5°C) foi incomum (1% nos dois grupos para a dose da primovacinação e 1% e 2% na dose de reforço no GPP e GSPP, respectivamente). Febre baixa e/ou moderada foram, de modo significativo, menos comuns no GPP, tendo ocorrido após a primovacinação em 42% das crianças no GPP e 66% no GSPP e, após a dose de reforço, em 36% no GPP e 58% no GSPP.⁽⁴⁾

No entanto, nesse estudo, ao avaliarem a imunogenicidade das vacinas no GPP e no GSPP observou-se prejuízo para o GPP. O uso de paracetamol profilático, provavelmente por inibir a resposta inflamatória, interferiu na resposta imunológica das crianças do GPP, em especial para as vacinas DTPa-VHB-VIP/Hib e VPC10, com redução do nível de anticorpos obtidos.⁽⁴⁾

Resultados de diminuição da imunogenicidade da vacina relacionada ao uso profilático de antitérmico também já foram relatados em adultos que receberam a vacina hepatite B.⁽⁵⁾ Entretanto, esta imunogenicidade reduzida não necessariamente prejudicaria a eficácia clínica das vacinas, mas, no caso das vacinas pneumocócicas conjugadas, poderia trazer prejuízos na redução de colonização e portanto, na imunidade de rebanho desejada.⁽¹⁾

Diante desses resultados, a recomendação passou a ser a de evitar o uso profilático de paracetamol (e outros antipiréticos ou analgésicos) e apenas recomendar o uso desses medicamentos para tratamento clínico da febre manifestada após a aplicação das vacinas.

Dessa forma, a Comissão Permanente em Imunizações da Secretaria de Estado de Saúde São Paulo, por exemplo, passou, em 2009, a recomendar muita cautela com o uso profilático rotineiro de antipiréticos e anti-inflamatórios em crianças por ocasião da vacinação. Deve-se sempre avaliar o risco benefício. É indicado apenas para crianças com história pessoal e familiar de convulsão e naquelas que tenham apresentado febre > 39,5°C ou choro incontrolável após a dose anterior da vacina tríplice bacteriana, uma das mais reatogênicas do calendário.

As análises post-hoc, realizadas em estudos clínicos prévios, mostraram que o paracetamol interfere, de forma máxima, na resposta vacinal se administrado antes ou durante a vacinação. Quando utilizado de forma terapêutica para ocorrência de febre, seu efeito não parece ser importante, uma vez que a resposta inflamatória inicial já foi estabelecida.⁽⁶⁾

A revisão de literatura que incluiu 2.579 citações, 13 RCTs e 5.077 crianças⁽⁶⁾ concluiu que:

- O uso profilático de antipirético reduz significativamente as reações febris na primovacinação e nas doses de reforço.
- Existem diferenças estatísticas significativas na resposta humoral.
- No entanto, o grupo que recebeu antitérmico profilático alcançou níveis protetores de anticorpos.
- Não se observou diferença na diminuição das taxas de carreamento para o Hib ou pneumococos.
- Existe redução significativa das reações locais após a primovacinação, mas não após as doses de reforço.


No entanto, os estudos recentes com a nova vacina meningocócica B (4CMenB), que também avaliaram o uso de paracetamol profilático tanto com o objetivo de verificar a eficácia na redução da febre pós-vacina, como de avaliar a interferência desse tratamento na resposta imunológica à vacina, demonstraram eficácia na redução da febre e possível não interferência na imunogenicidade do imunobiológico.

Durante os ensaios clínicos, foram muito comuns reações locais e sistêmicas em crianças que receberam 4CMenB. A febre foi a reação sistêmica mais comum em crianças com idades entre 2 e 12 meses. Entre os lactentes, as reações sistêmicas, incluindo febre (baixa, moderada e alta) foram mais comuns quando a 4CMenB foi aplicada nas mesmas datas que as vacinas DTPa-VHB-VIP/Hib e VPC7, do que quando a 4CMenB foi aplicada isoladamente.

Diante desses fatos, alguns órgãos, como o Australian Technical Advisory Group on Immunisation (Atagi), recomendam o uso profilático de paracetamol quando da aplicação da vacina 4CMenB em crianças menores de 2 anos de idade, a fim de reduzir a probabilidade e a severidade da febre após essa imunização. A recomendação é a de administrar paracetamol (15 mg/kg por dose), 30 minutos antes da vacinação (ou tão logo possível), independentemente da presença de febre, e dar continuidade com mais duas doses de paracetamol com intervalo de seis horas.⁽⁷⁾

A Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm) recomenda, no calendário vacinal da criança, a aplicação da vacina 4CMenB aos 3, 5 e 7 meses, para evitar a concomitância com as demais vacinas e, dessa forma, reduzir a probabilidade de febre. O uso de antitérmico profilático deve ser considerado em situações especiais.

CONCLUSÕES

- Vacinas não raramente causam febre.
- O uso de paracetamol profilático diminui significativamente a ocorrência de febre e reações locais. Entende-se que esse medicamento interfere na resposta inata reduzindo os sinais inflamatórios locais, fundamentais para uma resposta humoral robusta.
- O uso de paracetamol profilático antes da vacinação não interfere de modo igual na imunogenicidade de todas as vacinas.
- O uso profilático do paracetamol pode acarretar prejuízo na imunogenicidade de algumas vacinas, ainda sem correlação de perda de proteção.
- Observa-se interferência maior na imunogenicidade de vacinas conjugadas e de toxoides, que precisam de interações entre células B e T e as células dendríticas.
- O consenso, hoje, é evitar, de modo geral, o uso profilático de paracetamol antes da aplicação de vacinas.
- Diante dos resultados com a nova vacina 4CMenB, recomenda-se, nesse caso específico, considerar o uso profilático de paracetamol. 

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação. 3 ed. Brasília, 2014.
2. Marcy SM, Kohl KS, Dagan R, Nalin D, Blum M et al. Fever as an adverse event following immunization: case definition and guidelines of data collection, analysis, and presentation. *Vaccine* 22 (2004) 551–556.
3. Ballalai I. Manual prático de imunizações. São Paulo: A. C. Farmacêutica, 2013.
4. Prymula R, Siegrist MC, Chlibek R, Zemlickova H, Vackova M et al. Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children: two open-label, randomised controlled trials. *The Lancet*. Volume 374, Oct 2009.
5. Doedée AMCM, Boland GJ, Pennings JLA, Klerk A, Berbers GAM, et al. Effects of Prophylactic and Therapeutic Paracetamol Treatment during Vaccination on Hepatitis B Antibody Levels in Adults: Two Open-Label, Randomized Controlled Trials. Published: June, 2014. DOI:10-1371/journal.pone.0098175.
6. Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI). Statement Advice for immunisation providers regarding the use of Bexsero. Page last updated: 20 April 2015. Disponível em <http://immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/atagi-advice-bexsero>. Acesso em 02/09/2015.

CALENDÁRIO DE VACINAÇÃO DO HOMEM

Recomendações da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm) – 2015/2016

Vacinas	Esquemas e recomendações
Tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola)	É considerado protegido o homem que tenha recebido duas doses da vacina tríplice viral acima de 1 ano de idade, e com intervalo mínimo de um mês entre elas.
Hepatites A, B ou A e B	Hepatite A: duas doses, no esquema 0 - 6 meses.
	Hepatite B: três doses, no esquema 0 - 1 - 6 meses.
	Hepatite A e B: três doses, no esquema 0 - 1 - 6 meses.
HPV	Vacina HPV6,11,16,18: três doses, no esquema 0 - 1 a 2 - 6 meses.
Tríplice bacteriana acelular do tipo adulto / Difteria, tétano e coqueluche	<p>Atualizar dTpa independente de intervalo prévio com dT ou TT.</p> <p>Com esquema de vacinação básico para tétano completo: reforço com dTpa a cada dez anos.</p> <p>Com esquema de vacinação básico incompleto: uma dose de dTpa a qualquer momento e completar a vacinação básica com uma ou duas doses de dT (dupla bacteriana do tipo adulto) de forma a totalizar três doses de vacina contendo o componente tetânico.</p> <p>Para homens que pretendem viajar para países nos quais a poliomielite é endêmica recomenda-se a vacina dTpa combinada à pólio inativada (dTpa-VIP).</p> <p>A dTpa-VIP pode substituir a dTpa.</p>
Varicela (catapora)	Para suscetíveis: duas doses com intervalo de um a dois meses.
Influenza (gripe)	Dose única anual.
Meningocócica conjugada ACWY	Uma dose. A indicação da vacina, assim como a necessidade de reforços, dependerão da situação epidemiológica.
Meningocócica B	Dois doses com intervalo de um mês.
Febre amarela	Uma dose para residentes ou viajantes para áreas de vacinação (de acordo com classificação do MS e da OMS). Se persistir o risco, fazer uma segunda dose dez anos após a primeira. Pode ser recomendada também para atender a exigências sanitárias de determinadas viagens internacionais. Em ambos os casos, vacinar pelo menos dez dias antes da viagem.
Pneumocócicas	Recomendadas para homens a partir de 60 anos e portadores de risco aumentado para DPI. Esquema sequencial das vacinas pneumocócicas (ver <i>Calendário SBIIm de vacinação do idoso</i> e os <i>Calendários de vacinação SBIIm pacientes especiais</i>).
Herpes zóster	Recomendada para homens a partir de 60 anos de idade, dose única. (ver <i>Calendário de vacinação SBIIm idoso</i>).

25/08/2015 • Sempre que possível, preferir vacinas combinadas • Sempre que possível, considerar aplicações simultâneas na mesma visita • Qualquer dose não administrada na idade recomendada deve ser aplicada na visita subsequente • Eventos adversos significativos devem ser notificados às autoridades competentes • Algumas vacinas podem estar especialmente recomendadas para pacientes portadores de comorbidades ou em outra situação especial. Consulte os *Calendários de vacinação SBIIm pacientes especiais*.

20-59
anos

Comentários	DISPONIBILIZAÇÃO DAS VACINAS	
	Gratuitas na rede pública	Clínicas privadas de vacinação
Contraindicada para imunodeprimidos.	SIM, uma dose até os 49 anos	SIM
<ul style="list-style-type: none"> Homens não imunizados anteriormente para as hepatites A e B devem ser vacinados. A vacina combinada para as hepatites A e B é uma opção e pode substituir a vacinação isolada para as hepatites A e B. 	NÃO	SIM
	SIM	SIM
	NÃO	SIM
<ul style="list-style-type: none"> A vacina HPV6, 11, 16, 18 está licenciada e recomendada para meninos e jovens de 9 a 26 anos de idade. Entretanto, homens com mais de 26 anos também podem ser beneficiados com a vacinação, sendo seu uso <i>off label</i> nessa faixa etária e ficando a critério médico sua indicação. 	NÃO	SIM
<ul style="list-style-type: none"> A vacina está recomendada mesmo para aqueles que tiveram a coqueluche, já que a proteção conferida pela infecção não é permanente. O uso da vacina dTpa, em substituição à dT, objetiva, além da proteção individual, a redução da transmissão da <i>Bordetella pertussis</i>, principalmente para suscetíveis com alto risco de complicações, como os lactentes. Considerar antecipar reforço com dTpa para cinco anos após a última dose de vacina contendo o componente pertussis em adultos contactantes de lactentes. 	SIM dT	SIM dTpa
Uso em imunodeprimidos – Consultar os <i>Calendários de vacinação SBlm pacientes especiais</i> .	NÃO	SIM
Desde que disponível, a vacina influenza 4V é preferível à vacina influenza 3V, por conferir maior cobertura das cepas circulantes. Na impossibilidade de uso da vacina 4V, utilizar a vacina 3V.	SIM, para grupos de risco	SIM
<ul style="list-style-type: none"> Considerar seu uso avaliando a situação epidemiológica. Na indisponibilidade da vacina meningocócica conjugada ACWY, substituir pela vacina meningocócica C conjugada. 	NÃO	SIM
Considerar seu uso avaliando a situação epidemiológica.	NÃO	SIM
Contraindicada para imunodeprimidos. Quando os riscos de adquirir a doença superam os riscos potenciais da vacinação, o médico deve avaliar sua utilização.	SIM	SIM
<ul style="list-style-type: none"> A VPC13 está licenciada a partir dos 50 anos de idade, ficando a critério médico sua recomendação nessa faixa etária. A VPP23 está disponível gratuitamente nos Cries para homens portadores de algumas comorbidades. 	NÃO	SIM
<ul style="list-style-type: none"> Vacina licenciada a partir dos 50 anos. Recomendada mesmo para aqueles que já apresentaram quadro de herpes zóster. Nesses casos, aguardar o intervalo de um ano, entre o quadro agudo e a aplicação da vacina. Em caso de pacientes com história de herpes zóster oftálmico, não existem ainda dados suficientes para indicar ou contraindicar a vacina. Uso em imunodeprimidos: a vacina não deve ser empregada em indivíduos com estados de imunodeficiência primária ou adquirida ou em uso de terapêuticas em posologias consideradas imunossupressoras. 	NÃO	SIM

Respondidas por:

Renato Kfoury, vice-presidente da SBIIm.

Gostaria de saber se é permitido fazer o reforço de 15 meses com a vacina hexavalente, na falta da pentavalente.

R: Uma dose adicional da vacina hepatite B não traz prejuízos ao indivíduo que a recebe. O tema deve ser discutido com a família, apresentando possíveis alternativas.

Gostaria de saber se há obrigatoriedade de o profissional da área da Saúde receber uma dose da vacina sarampo, caxumba e rubéola após os 20 anos de idade, independentemente de haver registro de uma ou duas doses na carteira de vacinação.

R: Como preconizam os calendários da SBIIm, é considerado protegido contra essas três doenças o indivíduo que recebeu duas doses da vacina tríplice viral acima de 1 ano de idade, com intervalo mínimo de um mês entre elas. Essa recomendação vale inclusive para profissionais da Saúde.

Respondidas por:

Juarez Cunha, membro da Comissão Técnica para Revisão dos Calendários Vacinais da SBIIm.

Há algum informe técnico sobre alergia a proteína do leite de vaca (APLV) e vacinação?

R: Especificamente sobre a APLV e vacinas, não encontramos nada na literatura. Em novembro de 2014, após episódios desse tipo de reação alérgica em crianças que receberam a vacina tríplice viral na campanha do Ministério da Saúde, emitimos, em conjunto com a Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), Nota Técnica que está disponível no site da SBIIm, na seção “Notas e Informes Técnicos” com o título *Campanha de Vacinação – Nota aos Médicos – Vacina Triviral* (<http://goo.gl/MrkGTQ>).

Sobre esse assunto e outros relacionados com alergia e imunologia, você pode consultar o recém-lançado *Guia de imunização SBIIm/Asbai – asma, alergia e imunodeficiências*. A publicação está disponível para download gratuito também no site da SBIIm, na seção “Publicações – Guias”.

Gostaria de saber se a vacina ACWY pode ser aplicada a partir de 15 meses, pois o pediatra a indicou, porém, tenho conhecimento de que a idade mínima é 2 anos. A minha dúvida se deve ao fato de esta vacina ter sido incluída no calendário há pouco tempo e eu ainda não ouvi falar muito sobre ela.

R: Existem duas vacinas meningocócicas conjugadas ACWY aprovadas para uso no Brasil. A vacina da Pfizer (Nimenrix®) está licenciada pela Anvisa a partir de 1 ano de idade. Já a vacina da Novartis (Menveo®) está licenciada a partir dos 2 anos de idade. A SBIIm recomenda que o reforço dos 15 meses seja feito preferencialmente com a vacina ACWY.

ATENÇÃO

Na edição de setembro (v. 8, n. 3, 2015) o leitor perguntou:

“Para pessoas com indicação das duas vacinas pneumocócicas (13 e 23), qual deve ser administrada primeiro e qual o intervalo ideal entre elas?”

Devido a mudanças nas orientações do CDC e da SBIIm, ocorridas após o fechamento da mencionada edição, publicamos aqui a resposta atualizada.

R: Deve-se aplicar primeiro a pneumocócica 13, o que vai gerar melhor resposta imune. Sobre o intervalo, não há estudos que definam o tempo ideal nesta situação. A nova orientação do CDC é de que este intervalo seja de 12 meses entre as doses, com mínimo de dois meses. A SBIIm, no calendário 2015/2016, passou a recomendar o intervalo de seis a 12 meses entre as doses. Cabe salientar que em pessoas de alto risco para a doença, como os imunodeprimidos, recomenda-se o intervalo mínimo de dois meses. Se a pessoa já recebeu a vacina pneumocócica 23 antes, sugerimos um ano de intervalo para aplicar a pneumocócica 13.

Respondida por:

Juarez Cunha, membro da Comissão Técnica para Revisão dos Calendários Vacinais da SBIIm.

Hepatitis A: epidemiology in resource-poor countries

O vírus da hepatite A (VHA) tem distribuição mundial, causa em geral doença autolimitada, sendo responsável por cerca de 126 milhões de casos no mundo e 35 mil mortes anualmente.

A infecção é transmitida sobretudo pela via fecal-oral, e doença sintomática, grave e mesmo a morte acontecem na maioria das vezes em indivíduos mais velhos. São descritos dois vírions do VHA, um envelopado e outro não envelopado – este último não detectável em imunoenaios que utilizam detecção de anticorpos anti-VHA.

Os genótipos I-III infectam apenas humanos. A genotipagem e o sequenciamento viral possibilitam a identificação da origem de epidemias pelo VHA. A dose viral infectante parece ser baixa, pois mesmo em países com bom nível de higiene pessoal a disseminação interpessoal é bastante eficiente. Outra forma importante de transmissão são alimentos e água. A transmissão por sangue e derivados não é frequente hoje.

Uma infecção assintomática, oligossintomática ou quadros clínicos com manifestações extra-hepáticas podem ocorrer, como artralgias, vasculite cutânea, síndrome de Guillian-Barré, mielopatia, mononeurite, meningoencefalite com ou sem evidência de hepatite. Contudo, não acontecem a doença crônica e as sequelas no longo prazo, como a cirrose, por exemplo.

A presença de icterícia é mais frequente na infância tardia, nos adolescentes e adultos. Em qualquer dessas manifestações clínicas, a resposta imune robusta se desenvolve com proteção de longo prazo.

A infecção pelo VHA é caracterizada por três padrões epidemiológicos: endemicidade alta, baixa e intermediária. Entre os anos de 1990 e 2005, com o desenvolvimento socioeconômico em regiões mais pobres por meio da melhoria das condições higiênicas, houve um aumento da média de idade para soroconversão ao VHA, com aumento paradoxal da morbimortalidade, incluindo sua forma fulminante e transplante de fígado secundário a infecção pelo VHA em alguns países, como Argentina e Brasil. Extrapolando esses dados para 2015 e utilizando itens de inquéritos sorológicos, os autores chamam a atenção para o fato de a heterogeneidade epidemiológica do VHA persistir nos dias atuais, com áreas de endemicidade alta, intermediária e baixa num mesmo país.

A imunização ativa e passiva estão disponíveis para o VHA. A vacina tem efetividade comprovada, produz proteção de longa duração e seu custo é menos elevado que o da imunoglobulina, que pode ser utilizada tanto na situação pré ou pós-exposição, na maioria das vezes, em indivíduos que apresentam condição imunossupressora de saúde.

Apesar de o esquema de vacinação ser de duas doses, experiências como a da Argentina – que utilizou apenas uma dose – têm se mostrado bem-sucedidas e mudado o padrão epidemiológico do VHA, desde que as coberturas vacinais sejam elevadas e a vigilância epidemiológica adequada.

Este esquema de apenas uma dose pode favorecer a implantação de vacinação universal na infância para o VHA.

Por Jacy Andrade

Infectologista, membro da Comissão Técnica para Revisão dos Calendários Vacinais e Consensos da SBIm.

Referência:

Rakesh Aggarwal and Amit Goel. Current Opinion Infectious Diseases, v. 28, n. 5, october 2015: 488-496.

2016

MARÇO

2 A 5

17TH INTERNATIONAL CONGRESS ON INFECTIOUS DISEASES

Hyderabad – Índia
Informações: www.isid.org/igid

12 A 15

14^º CONGRESSO PAULISTA DE PEDIATRIA

São Paulo – SP
Informações: www.spsp.org.br/site/ASP/agenda.asp?id=1185

ABRIL

9 A 12

26TH EUROPEAN CONGRESS OF CLINICAL MICROBIOLOGY AND INFECTIOUS DISEASES (ECCMID)

Istambul – Turquia
Informações: www.eccmid.org

13 A 16

XI CONGRESO DE LA SOCIEDAD LATINOAMERICANA DE NEUMOLOGIA PEDIÁTRICA | XV CONGRESO LATINOAMERICANO DE FIBROSIS QUÍSTICA | XV CONGRESSO BRASILEIRO DE PNEUMOLOGIA PEDIÁTRICA

Florianópolis – SC
Informações: <http://goo.gl/CH5Vzl>

MAIO

10 A 14

34TH ANNUAL MEETING OF THE EUROPEAN SOCIETY FOR PAEDIATRIC INFECTIOUS DISEASES (ESPID)

Brighton – Inglaterra
Informações: www.espid2016kenes.com

JUNHO

1 A 4

IX CONGRESSO GAÚCHO DE ATUALIZAÇÃO EM PEDIATRIA

Porto Alegre – RS
Informações: www.gauchopediatria.com.br

20 A 30

ISPPD - INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON PNEUMOCOCCI & PNEUMOCOCCAL DISEASE

Glasgow – Escócia (Reino Unido)
Informações: www.isppd2016.kenes.com

AGOSTO

25 A 27

XXI CONGRESSO PAULISTA DE OBSTETRÍCIA E GINECOLOGIA

São Paulo – SP
Informações: Sogesp - (11) 3884-7100

OUTUBRO

11 A 15

XXXVIII CONGRESSO BRASILEIRO DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA | XI CONGRESSO LUSO-BRASILEIRO DE PNEUMOLOGIA | XIV CONGRESSO BRASILEIRO E ENDOSCOPIA RESPIRATÓRIA

Rio de Janeiro – RJ
Informações: eventos@sbpt.org.br | 0800 61 6218

13 A 15

15^º CONGRESSO BRASILEIRO DE ENSINO | 10^º CONGRESSO BRASILEIRO DE PESQUISA EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE | 3^º CONGRESSO BRASILEIRO DE MÉDICOS RESIDENTES | 3^º ENCONTRO DE LIGAS DE PEDIATRIA

Brasília – DF
Informações: www.sbp.com.br

22 A 24

27^º CONGRESSO BRASILEIRO DE MEDICINA DO EXERCÍCIO E DO ESPORTE (CBMEE)

São Paulo – SP
Informações: <http://congressomedicinadoesporte.com.br>

NOVEMBRO

2 A 5

19^º CONGRESSO BRASILEIRO DE INFECTOLOGIA PEDIÁTRICA

Fortaleza – CE
Informações: <http://goo.gl/nkllmr>

17 A 20

10^º CONGRESSO HIV/AIDS | 3^º CONGRESSO DE HEPATITES VIRAIS

João Pessoa – PB
Informações: <http://goo.gl/gGvxyb>



ACREDITAR É LEGAL!

O Certificado de Acreditação é o reconhecimento da excelência dos profissionais, das instalações da clínica, de sua organização administrativa e funcional e da obediência à legislação pertinente em vigência no Brasil.

Informe-se sobre o Programa de Acreditação de Serviços Privados de Imunização Humana (SPIH), da SBIm, e venha fazer parte de um grupo seletivo de clínicas de vacinação.

Acesse e conheça o edital:

www.sbim.org.br/acreditacao-de-clinicas

Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm)

Rua Luís Coelho 308 / 5º andar, Cj 54
São Paulo – SP – 01309-902
Tel: 11 3255-5674 – Fax: 11 3255-9659
secretaria@sbim.org.br
www.sbim.org.br

