

SÉRIE ORIENTAÇÕES  
E RECOMENDAÇÕES  
FEBRASGO

Nº 13 • 2017



## PROGRAMA VACINAL PARA MULHERES

Programa vacinal para mulheres. - - São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), 2017. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO, no. 13/Comissão Nacional Especializada de Vacinas). vi, 170p.

1. Vacinas 2. Programa de vacinação 3. Saúde da mulher  
4. Imunização 5. Mulheres

ISBN 978-85-94091-00-0

NLM – WA115



Todo o conteúdo desta série está licenciado sob  
uma Licença Creative Commons.

Imagem da capa: Milena\_Bo/Shutterstock.com



## DIRETORIA DA FEBRASGO 2016 / 2019

**César Eduardo Fernandes**

*Presidente*

**Corintio Mariani Neto**

*Diretor Administrativo/Financeiro*

**Marcos Felipe Silva de Sá**

*Diretor Científico*

**Juvenal Barreto B. de Andrade**

*Diretor de Defesa e Valorização  
Profissional*

**Alex Bortotto Garcia**

*Vice-Presidente*

Região Centro-Oeste

**Flavio Lucio Pontes Ibiapina**

*Vice-Presidente*

Região Nordeste

**Hilka Flávia Barra do E. Santo**

*Vice-Presidente*

Região Norte

**Aginaldo Lopes da Silva Filho**

*Vice-Presidente*

Região Sudeste

**Maria Celeste Osório Wender**

*Vice-Presidente*

Região Sul



## COMISSÃO NACIONAL ESPECIALIZADA DE VACINAS

### **Presidente**

Júlio Cesar Teixeira

### **Vice-Presidente**

Cecília Maria Roteli Martins

### **Secretária**

Nilma Antas Neves

### **Membros**

Angelina Farias Maia

Aristóteles Maurício Garcia Ramos

Edison Natal Fedrizzi

Fábio Martins Laginha

Fabíola Zoppas Fridman

Giuliane Jesus Lajos

Isabella de Assis Martins Ballalai

Juarez Cunha

Márcia Fuzaro Terra Cardial

Paulo Sergio Vieira Naud

Renato de Ávila Kfourì

Susana Cristina Aidé Viviani Fialho

### **Como citar esta série:**

Programa vacinal para mulheres. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria; 2017. 170p. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO; no.13/Comissão Nacional Especializada de Vacinas).

# ORIENTAÇÕES E RECOMENDAÇÕES FEBRASGO

## PROGRAMA VACINAL PARA MULHERES

### Apresentação

O Brasil tem um dos programas vacinais mais abrangentes do mundo. Para 2017 são previstas mais de 66 milhões de pessoas vacinadas, atendendo todas as faixas etárias, adultos adolescentes, crianças e gestantes além de grupos em condições especiais.

No período gestacional, a transmissão perinatal representa uma das vias mais eficazes de transmissão de doenças, levando, frequentemente, à sequelas e óbitos. Muitas dessas doenças são passíveis de imunizações prévias e, portanto, evitáveis, e a vacinação possui a finalidade de proteção das gestantes e dos seus conceitos. Além da proteção materna crescente, a vacinação de mulheres grávidas é uma excelente oportunidade para proteção do bebê através da transferência de anticorpos passivamente, por via placentária ou através da amamentação.

Atualmente o Sistema Único de Saúde oferece 19 vacinas, atendendo todas aquelas recomendadas pela OMS. Outras vacinas, ainda não incorporadas ao SUS, também estão disponíveis no Brasil. Entretanto, muitas mulheres não aderem a esta prática, por causa das preocupações relacionadas com a segurança desta intervenção. Os procedimentos de vacinação são absolutamente seguros e como profissionais de saúde os ginecologistas e obstetras devem adotar a postura de educadores, pois através de ações educacionais as mulheres podem ser orientadas e ajudadas para futuramente ter uma gestação e puerpério mais saudável e de menor risco.

Por ser o ginecologista/obstetra o médico de referência para as mulheres, é interessante que nossos colegas tenham acesso às informações relativas a todas as vacinas recomendadas para suas pacientes, gestantes ou não, visando a maior proteção possível das mulheres contra doenças transmissíveis. Com isto em mente, a FEBRASGO, por meio de sua Comissão Nacional Especializada de Vacinas, apresenta esta Série de Orientações e Recomendações com textos escritos pelos nossos mais renomados especialistas, visando aumentar a proteção da mulher brasileira contra doenças infecciosas.



Marcos Felipe Silva de Sá  
Diretor Científico



César Eduardo Ferenandes  
Presidente



# SUMÁRIO

## CAPÍTULO 1

### RESPONSABILIDADE MÉDICA E ÉTICA EM VACINAÇÃO *MEDICAL AND ETHICAL RESPONSIBILITY IN IMMUNIZATION*

JÚLIO CÉSAR TEIXEIRA, ARISTÓTELES MAURÍCIO GARCIA RAMOS ..... 1

## CAPÍTULO 2

### CONCEITOS BÁSICOS E IMUNOLOGIA EM VACINAÇÃO *BASIC CONCEPTS AND IMMUNOLOGY IN VACCINATION*

NILMA ANTAS NEVES, RENATO DE ÁVILA KFOURI, JÚLIO CÉSAR TEIXEIRA ..... 6

## CAPÍTULO 3

### CALENDÁRIO DE VACINAÇÃO DA MULHER: RECOMENDAÇÕES FEBRASGO *IMMUNIZATION SCHEDULES FOR WOMEN: RECOMMENDATIONS OF FEBRASGO*

JÚLIO CÉSAR TEIXEIRA, CECÍLIA MARIA ROTELI-MARTINS, ISABELLA BALLALAI, RENATO DE ÁVILA KFOURI ..... 22

## CAPÍTULO 4

### PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) *HUMAN PAPILLOMAVIRUS (HPV)*

MÁRCIA FUZARO TERRA CARDIAL, CECÍLIA MARIA ROTELI-MARTINS, PAULO NAUD, FABÍOLA ZOPPAS FRIDMAN ..... 26

## CAPÍTULO 5

### DIFTERIA, TÉTANO E COQUELUCHE *DIPHTHERIA PERTUSSIS TETANUS VACCINATION*

JULIO CESAR TEIXEIRA, GIULIANE JESUS LAJOS, ARISTÓTELES MAURÍCIO GARCIA RAMOS ..... 40

## CAPÍTULO 6

### INFLUENZA *INFLUENZA*

EDISON NATAL FEDRIZZI, FABIO LAGINHA, JÚLIO CÉSAR TEIXEIRA ..... 51

## CAPÍTULO 7

### HEPATITES A E B *HEPATITIS A AND B*

CECÍLIA MARIA ROTELI-MARTINS, FABÍOLA ZOPPAS FRIDMAN, MÁRCIA FUZARO TERRA CARDIAL ..... 63

## CAPÍTULO 8

### SARAMPO, CAXUMBA, RUBÉOLA *MEASLES, MUMPS AND RUBELLA*

SUSANA CRISTINA AIDÉ VIVIANI FIALHO, GIULIANE JESUS LAJOS, FABIO LAGINHA, NILMA ANTAS NEVES ..... 75

## CAPÍTULO 9

### VARICELA E HERPES-ZÓSTER *CHICKENPOX AND SHINGLES*

ISABELLA BALLALAI, SUSANA CRISTINA AIDÉ VIVIANI FIALHO, GIULIANE JESUS LAJOS ..... 86

## **CAPÍTULO 10**

### **DOENÇAS MENINGOCÓCICAS**

#### **MENINGOCOCCAL DISEASES**

RENATO DE ÁVILA KFOURI, JÚLIO CÉSAR TEIXEIRA, EDISON NATAL FEDRIZZI ..... 94

## **CAPÍTULO 11**

### **DOENÇAS PNEUMOCÓCICAS**

#### **PNEUMOCOCCAL DISEASES**

RENATO DE ÁVILA KFOURI, FABIO LAGINHA, EDISON NATAL FEDRIZZI, JÚLIO CÉSAR TEIXEIRA..... 102

## **CAPÍTULO 12**

### **FEBRE AMARELA**

#### **YELLOW FEVER**

PAULO NAUD, JÚLIO CÉSAR TEIXEIRA, MÁRCIA FUZARO TERRA CARDIAL, FABIÓLA ZOPPAS FRIDMAN ..... 110

## **CAPÍTULO 13**

### **DENGUE**

#### **DENGUE FEVER**

ISABELLA BALLALAI, JÚLIO CÉSAR TEIXEIRA ..... 120

## **CAPÍTULO 14**

### **IMUNIZAÇÃO NA GRAVIDEZ, PUERPÉRIO E AMAMENTAÇÃO**

#### **IMMUNIZATION IN PREGNANCY, POSTPARTUM AND BREASTFEEDING**

GIULIANE JESUS LAJOS, SUSANA CRISTINA AIDÉ VIVIANI FIALHO, JÚLIO CÉSAR TEIXEIRA..... 128

## **CAPÍTULO 15**

### **IMUNIZAÇÃO EM MULHERES IMUNOCOMPROMETIDAS**

#### **IMMUNIZATION IN IMMUNOCOMPROMISED WOMEN**

FABIO LAGINHA, NILMA ANTAS NEVES, JÚLIO CÉSAR TEIXEIRA, SUSANA CRISTINA AIDÉ VIVIANI FIALHO ..... 139

## **CAPÍTULO 16**

### **VACINAÇÃO OCUPACIONAL**

#### **OCCUPATIONAL IMMUNIZATION**

ARISTÓTELES MAURÍCIO GARCIA RAMOS, ISABELLA BALLALAI, JÚLIO CÉSAR TEIXEIRA, CECÍLIA MARIA ROTELI-MARTINS ..... 145

## **CAPÍTULO 17**

### **IMUNIZAÇÃO DA VIAJANTE**

#### **IMMUNIZATION OF THE TRAVELER**

FABIÓLA ZOPPAS FRIDMAN, JÚLIO CÉSAR TEIXEIRA, MÁRCIA FUZARO TERRA CARDIAL, PAULO NAUD ..... 156

## **CAPÍTULO 18**

### **PROGRAMA NACIONAL DE IMUNIZAÇÕES (PNI) E CENTROS DE**

#### **REFERÊNCIA PARA IMUNOBIOLÓGICOS ESPECIAIS (CRIES)**

#### **NATIONAL IMMUNIZATION PROGRAM AND REFERENCE CENTERS FOR SPECIAL IMMUNOBIOLOGICS**

CECÍLIA MARIA ROTELI-MARTINS, ARISTÓTELES MAURÍCIO GARCIA RAMOS, ISABELLA BALLALAI, JÚLIO CÉSAR TEIXEIRA ..... 164



## CAPÍTULO 1

### RESPONSABILIDADE MÉDICA E ÉTICA EM VACINAÇÃO *MEDICAL AND ETHICAL RESPONSIBILITY IN IMMUNIZATION*

Júlio César Teixeira<sup>1</sup>

Aristóteles Maurício Garcia Ramos<sup>1</sup>

1. Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

2. Escola Superior de Ciências, Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Vitória, ES, Brasil.

#### Como citar:

Teixeira JC, Ramos AM. Responsabilidade médica e ética em vacinação. In: Programa vacinal para mulheres. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia; 2017. Cap. 1, p.1-5. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO; no.13/Comissão Nacional Especializada de Vacinas).

O brasileiro, de um modo geral, tem uma memória e condicionamento a utilizar vacinas, principalmente frente a situações de risco iminente e campanhas de vacinação, as quais ocorrem desde os anos sessenta com as primeiras campanhas de vacinação contra a pólio e erradicação da varíola. Progressivamente foi se estabelecendo o Programa Nacional de Imunizações (PNI) criado em 1973,<sup>(1)</sup> e o papel preponderante dos serviços de saúde básica e dos pediatras na consolidação da vacinação regular das crianças.

Enquanto havia um avanço progressivo no controle das doenças infantis, o Ginecologista e Obstetra participava sem muita consistência, apenas orientando a vacinação antitetânica em gestantes, principalmente na assistência do Sistema Público, visando o controle do tétano neonatal, conforme plano nacional elaborado em 1972.

Depois, somente no final dos anos 90 houve nova ação relacionada à nossa especialidade, agora utilizando a vacinação contra a rubéola, em adolescentes e adultos jovens procurando controlar as patologias ginecológicas, obstétricas e neonatais graves, como a Síndrome da Rubéola Congênita.

Parecia tudo estar fluindo coordenadamente e que o sucesso seria mantido. Mas, com a evolução, novos conhecimentos, novas vacinas e também novas doenças, os Ginecologistas e Obstetras ganharam um 'convite' a entrarem mais afundo no mundo das vacinas para o controle de doenças. Agora, com as vacinas contra HPV, que teve seus estudos clínicos maiores iniciados em 2000, e culminou com o licenciamento a partir de 2007.

As vacinas contra HPV licenciadas foram estudadas também na população brasileira e, com base nos resultados, existe uma previsão de controle do câncer de colo de útero muito promissora. Se não bastasse esse avanço significativo, tipo ‘encontrar a cura para um câncer’, no caso, câncer ginecológico, a pandemia de influenza H1N1 em 2009 identificou as gestantes como um grupo de risco para complicações e óbito, chamando a atenção dos Ginecologistas e Obstetras mais uma vez, agora para orientar suas gestantes à vacinação.

Na sequência, outra situação crítica, a epidemia de óbitos neonatais por coqueluche em 2011, reforçou a necessidade de nossa especialidade assumir seu papel na vacinação. Assim, a vacinação das gestantes foi revista e foi orientada a troca da vacina dT (dupla) indicada conforme o risco para tétano neonatal, para uma dose de dTpa (tríplice), tornando-a obrigatória em toda gestação, o que passou a acontecer oficialmente no Sistema Público no final de 2014, já demonstrando queda importante da mortalidade neonatal por coqueluche a partir de 2015. No Estado de São Paulo, de 50 óbitos registrados em 2013 por coqueluche abaixo de 1 ano, passou para 11 casos registrados em 2015 e quatro casos em 2016, embora em algumas regiões a vacinação da gestante não tenha atingido a cobertura ideal.<sup>(2)</sup>

Cabe ressaltar, que o recrudescimento da coqueluche, entre outros fatores, foi resultado da perda da imunidade adquirida por vacinas na infância contra a *Pertussis*, já que os reforços eram feitos com a vacina dT (dupla), tornando os adolescentes e adultos suscetíveis a manter a *Pertussis* circulando na população e, ao entrar em contato com crianças até 6 meses de idade, ainda não protegidas pela vacinação padrão, havia o risco de transmissão e evolução para casos graves. Assim, se por um lado, vacinar as gestantes propicia transferência de anticorpos ao recém-nascido protegendo-o, por outro lado, reforça a necessidade de se manter reforços periódicos por longo tempo a depender do agente infeccioso.

Os Ginecologistas e Obstetras são os principais médicos que têm acesso à população adulta em maior frequência, cabendo a esta especialidade papel importante na continuidade ao controle de graves doenças infectocontagiosas conseguidas na infância, através da vacinação. A responsabilidade do Ginecologista e Obstetra já está definida, não há como se esconder!

O Código de Ética Médica revisado em 2009 destaca a autonomia do médico e do paciente com relação à imunização, ressaltando a importância do diálogo na orientação médica ao paciente para que este possa tomar suas decisões.<sup>(3)</sup> Também, estabelece que o médico deve aprimorar continuamente seus conhecimentos para

utilizá-lo em benefício dos pacientes. Outra recomendação a se destacar é o respeito à prescrição ou tratamento de paciente determinados por outro médico, salvo em situação de indiscutível benefício para o paciente, devendo comunicar imediatamente o fato ao médico responsável.

A aplicação de vacinas não é um ato médico, mas a prescrição sim. Deve haver um momento a ser utilizado para informar e discutir com o paciente ou responsável a respeito de vacinas, além de orientar sobre os efeitos esperados, positivos e adversos. As vacinas indicadas fora do respectivo calendário de vacinação oficial necessitam de prescrição médica.<sup>(4)</sup>

Os estabelecimentos autorizados a administrar vacinas precisam seguir as normas técnicas do PNI e ANVISA. Destaca-se a necessidade de um médico responsável técnico por cada vacina aplicada no estabelecimento.<sup>(4)</sup>

A vacinação deve respeitar os calendários oficiais do Ministério da Saúde, da Associação Brasileira de Imunização (SBIIm) e, no caso das mulheres, do calendário oficial da FEBRASGO.

Em 28 de outubro de 2010, foi publicada a Portaria nº 3.318 do Ministério da Saúde,<sup>(5)</sup> que instituiu em todo o território nacional o calendário básico de vacinação da criança, do adolescente e dos idosos. Portaria esta que, em seu artigo Art. 4º, define que as vacinas e períodos constantes no Calendário Básico de Vacinação da Criança, o Calendário do Adolescente e o Calendário do Adulto e Idoso são de caráter obrigatório com a finalidade de assegurar a proteção da saúde pública.

Por outro lado, considerando que o médico pode ser responsabilizado tanto por ações quanto por omissões,<sup>(4)</sup> qualquer recusa em relação às vacinas obrigatórias deverá ser documentada em prontuário e comunicada às autoridades sanitárias. No caso de crianças, deve ser comunicado o Conselho Tutelar ou o Juiz da Vara da Infância e da Juventude correspondente.<sup>(6)</sup>

Nesta linha de recomendações, o médico deve orientar as vacinas necessárias para cada paciente, seguindo as recomendações de entidades científicas reconhecidas,<sup>(7)</sup> independentemente de estarem ou não disponíveis gratuitamente no PNI. A decisão sobre ter possibilidade de pagar ou não pela vacina cabe ao paciente ou responsável.

Ao contrário, é considerada falta ética a sistemática contra indicação de vacinas obrigatórias pelo médico assistente.<sup>(6,8)</sup> Entretanto, ele está plenamente autori-

zado a emitir atestado isentando uma paciente da obrigação de se vacinar quando existem riscos, ou contraindicações específicas, para uma determinada paciente. A emissão do referido atestado, porém, não exime o profissional de responsabilidade sobre as consequências dessa permissão.<sup>(6,9)</sup>

O uso *off label* de uma vacina<sup>(10)</sup> é, por definição, o seu uso não autorizado por uma agência reguladora, o que não significa que é incorreto. Geralmente, a prescrição *off label* de vacinas é baseada em evidências já disponíveis, mas ainda não avaliadas pelos órgãos oficiais, situação citada pela própria ANVISA, ou seja, ela orienta a possibilidade de uso *off label* de acordo com evidências atuais a critério do médico. Tal prescrição, entretanto, corre por conta e risco do médico prescritor podendo, eventualmente, ser caracterizada como erro médico. A clínica de vacina deverá sempre confirmar a prescrição com o médico responsável, aplicar a vacina prescrita e reter a prescrição médica para sua documentação.<sup>(4)</sup>

Deve ser destacado outro ponto de responsabilidade das clínicas de vacinação, que é o correto armazenamento das vacinas que necessitam uma cadeia de frio com temperaturas específicas. Considera-se muito trabalhoso a manutenção das condições de armazenamento em deslocamentos ou locais sem o suporte adequado.<sup>(4,7)</sup> As regras estão disponíveis em [www.saude.gov.br/svs](http://www.saude.gov.br/svs).

Por final, ressalta-se a atuação da FEBRASGO criando o Calendário da Vacinação da Mulher em 2013,<sup>(11)</sup> e atualizado periodicamente. A intenção desse calendário é suprir a necessidade identificada pela FEBRASGO de chamar, orientar e aconselhar os Ginecologistas e Obstetras a assumirem seu importante papel nesse grandioso processo de cuidado individual e populacional através da vacinação.

## REFERÊNCIAS

1. Amato Neto V. Atualizações, orientações e sugestões sobre imunizações. São Paulo: Segmento Farma; 2011. Programa Nacional de Imunizações. p.1-7.
2. São Paulo (Estado). Coqueluche: Distribuição de casos no Estado de São Paulo de 2000 a 2017 [Internet]. São Paulo: Secretaria de Estado da Saúde; 2017 [citado 2017 Mai 20]. Disponível em: [http://saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/doencas-de-transmissao-respiratoria/coqueluche/dados/coqueluche\\_dados.pdf](http://saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/doencas-de-transmissao-respiratoria/coqueluche/dados/coqueluche_dados.pdf).

3. Conselho Federal de Medicina. Resolução n. 1931, de 17 de Setembro 2009. Código de Ética Médica [Internet]. Cap 1, Artigo 14. [citado 2017 Jun 24]. Disponível em: <http://portal.cfm.org.br/>.
4. Ballalai I. Manual prático de imunizações. São Paulo: A.C. Farmacêutica; 2013. 480p.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria n ° 3318 /MS, de 28 de outubro de 2010. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2010.
6. Machado GF, Oselka G. Responsabilidade e ética médica. In: Kfouri RA, Neves NA. Vacinação da mulher. Rio de Janeiro: Elsevier; 2016. Cap. 2. p.5-13.
7. Cunha J. Vacinas e imunoglobulinas: consulta rápida. Porto Alegre: Artmed; 2009. Cap. 6. p. 156.
8. Conselho Regional de Medicina (São Paulo). Parecer-consulta nº 42340/94. [Relator: Caio Rosenthal]. [Internet]. São Paulo: CRM; s.d. Disponível em <http://www.cremesp.com.br>.
9. São Paulo. Decreto Estadual de São Paulo nº12342 de 27 de setembro de 1978. Artigo 513. Diário oficial do Estado de São Paulo, 1978.
10. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Como a ANVISA vê o uso *off label* de medicamentos [Internet]. Brasília (DF): ANVISA; 2005. [citado 2017 Abr 26]. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/registro/registro\\_offlabel.htm](http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/registro/registro_offlabel.htm)
11. Neves NA. Vacinação da mulher: manual de orientação. São Paulo: FEBRASGO; 2013. 103p.

## CAPÍTULO 2

### CONCEITOS BÁSICOS E IMUNOLOGIA EM VACINAÇÃO *BASIC CONCEPTS AND IMMUNOLOGY IN VACCINATION*

Nilma Antas Neves<sup>1</sup>

Renato de Ávila Kfour<sup>2</sup>

Júlio César Teixeira<sup>3</sup>

1. Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, Brasil.

2. Sociedade Brasileira de Imunizações, São Paulo, SP, Brasil.

3. Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

#### Como citar:

Neves NA, Kfour RA, Teixeira JC. Conceitos básicos e imunologia em vacinação. In: Programa vacinal para mulheres. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria; 2017. Cap.2, p.6-21. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO; no.13/Comissão Nacional Especializada de Vacinas).

## RESUMO

A compreensão da proteção imune gerada por vacinas é um desafio complexo. Muitas das vacinas disponíveis foram desenvolvidas empiricamente, com pouco conhecimento sobre como ativam o sistema imune. O mecanismo inicial de proteção parece ser devido a indução de anticorpos antígeno-específico. Os determinantes da indução da memória imune são parâmetros da eficácia vacinal de longo prazo. O papel predominante das células B na eficácia das vacinas não invalidam a importância da resposta imune de células T. O objetivo desse capítulo é apresentar os principais conceitos relacionados a essas questões.

### Descritores

Vacinas; Imunização; Vacinação

## INTRODUÇÃO

Neste capítulo serão abordados os aspectos mais relevantes sobre as bases da imunologia em vacinação, o que certamente facilitará a compreensão dos capítulos específicos para as diversas vacinas e esperamos que desperte um grande interesse pelo “mundo das vacinas”.

As vacinas são definidas como produtos que produzem imunidade e, portanto, protegem o organismo contra as doenças. Representam substâncias biológicas seguras, com grandes benefícios para a saúde individual e coletiva. Dois termos são utilizados de maneira intercambiável: vacinação e imunização.

- **Vacinação** é a administração de micro-organismos infecciosos, seja morto ou vivo-atenuado, ou partes destes, com o intuito de induzir a formação de anticorpos e, com isso, prevenir uma infecção e as doenças relacionadas.
- **Imunização** é o processo pelo qual o indivíduo torna-se protegido contra uma doença.

A vacinação é o ato da administração de uma vacina, enquanto a imunização representa o seu resultado. Como regra, quanto maior a semelhança entre o componente da vacina e o causador da doença natural ou tipo selvagem, melhor será a resposta imunológica à vacina, incluindo duração de proteção e indução de memória imune. Por exemplo, vacinas com bactérias ou vírus completos (atenuados) geralmente, são indicadas em dose única (ou apenas um reforço), enquanto que vacinas contendo partes de agentes infecciosos necessitam de mais doses e reforços periódicos.

## DEFINIÇÕES IMUNOLÓGICAS

Seguem abaixo, os termos ou definições mais utilizadas nos textos e referências sobre vacinas:<sup>(1)</sup>

- **Adjuvante:** substâncias adicionadas a uma vacina com objetivo de potencializar o estímulo do sistema imune pelo agente vacinal. Isto geralmente acontece através da promoção de uma resposta imune no local da aplicação da vacina resultando em incremento na apresentação dos antígenos e/ou promoção de sinais estimulatórios adicionais (imuno-moduladores). O adjuvante mais utilizado em vacinas é o Sal de Alumínio. O desenvolvimento de melhores adjuvantes tem sido um dos grandes desafios da indústria de vacinas no mundo, pois possibilitam maior duração de proteção vacinal ou, em casos de epidemias, permitem rápida produção de grandes quantidades de vacinas utilizando menos antígenos, mas com manutenção do potencial de proteção.
- **Afinidade:** a afinidade de um anticorpo se refere a tendência do anticorpo se ligar a um epítipo específico na superfície do antígeno. Trata-se da força de interação.

- **Anticorpos:** proteínas da família das imunoglobulinas, presentes na superfície dos linfócitos B e secretados em resposta a um estímulo antigênico.
- **Linfócitos B:** células originadas na medula óssea, que amadurecem nos tecidos linfoides secundários e são ativadas no baço ou linfonodos quando as imunoglobulinas da sua superfície se ligam a um antígeno. Neste ponto, se diferenciam em células secretoras de anticorpos (células plasmáticas) ou em células B de memória.
- **Proteína carreadora:** proteína que é usada para fabricação de vacinas glico-conjugadas (polissacarídeos+proteína). Essa proteína provê epitopos antigênicos para serem reconhecidos pelas células T CD4.
- **Linfócitos T de memória:** transitam através dos linfonodos, prontas para proliferação e produção de células efetoras em resposta a um antígeno específico.
- **Linfócitos T:** células originadas no timo amadurecem na periferia e são ativadas no baço ou linfonodos, quando: a) seu receptor se liga a um antígeno apresentado pela molécula do Sistema Principal de Histocompatibilidade (*Major Histocompatibility Complex – MHC*), b) há sinais coestimulatórios para suas funções citotóxicas (CD8) ou de apoio imune (CD4).
- **Imunogenicidade vacinal:** Capacidade de uma vacina em estimular o sistema imunológico gerando anticorpos, ou seja, uma soro-conversão. Aqui, o que conta é a quantidade de pessoas que produzem anticorpos após a vacinação. Em outras palavras: dizemos que a imunogenicidade de uma vacina é 100% quando absolutamente todas as pessoas vacinadas produzem anticorpos.
- **Eficácia vacinal:** Refere-se à capacidade da vacina de fornecer proteção, ou seja, à redução do risco de adoecimento em vacinados, comparativamente com não vacinados. O dado é obtido a partir da realização de estudos clínicos controlados. Quando se diz que tal vacina tem 95% de eficácia, se está afirmando que 95 de cem pessoas que foram vacinadas ficaram protegidas das doenças causadas pelos agentes representados na vacina. Estes estudos clínicos exploram os “melhores cenários” mostrando a proteção vacinal sob condições controladas e são comumente necessários antes de uma nova vacina ser licenciada. O resultado da eficácia é medido por parâmetros como - redução proporcional na taxa de ataque de doença entre os não vacinados e os indivíduos vacinados e isto pode mostrar o risco relativo de contrair a doença após o uso da vacina.



- **Efetividade vacinal:** Refere-se aos efeitos da utilização de uma vacina em termos populacionais, na vida real. Relaciona-se com a capacidade de uma vacina em reduzir o risco de determinada doença e o consequente impacto nos índices de saúde desta população.
- **Reatogenicidade:** É a capacidade de a vacina gerar reação adversa (ou colateral) no organismo, seja local ou sistêmica.
- **Evento adverso vacinal:** dos muitos eventos ou efeitos adversos imputados a uma vacina, apenas uma fração dos que ocorrem após a vacinação são relacionadas a elas. Muitos desses eventos são sinais ou sintomas intercorrentes que ocorrem em associação temporal com a vacinação, mas não causados por ela. Aumento da frequência ou intensidade habitual dos eventos adversos (“surto”) deve levar a uma investigação. Entre os eventos esperados, há aqueles relativamente triviais, como febre, dor, vermelhidão ou edema local, ou eventos mais graves, como convulsões febris, episódio hipotônico-hiporresponsivo, choque anafilático, etc.
- **Cobertura vacinal:** Esse termo refere-se ao percentual da população alvo que está vacinada. Quanto mais pessoas receberem determinada vacina, maior será a cobertura vacinal. A eliminação ou controle de qualquer doença imunoprevenível depende da obtenção desse índice de sucesso. Mas para a erradicação ou controle não basta apenas atingir altas coberturas vacinais, é preciso mantê-las até que o agente causador da doença esteja eliminado.
- **Falha vacinal:** Em uma minoria de pessoas a vacina pode não gerar imunidade efetiva, portanto, se expostas ao agente infeccioso, elas podem adoecer – daí o fenômeno ser denominado “falha vacinal”. Esta falha pode depender do tipo de vacina utilizada, da idade, da condição de saúde de quem a recebe, entre outros fatores. Por exemplo: pessoas com o sistema imunológico comprometido, seja em decorrência de doença ou tratamento médico, tendem a apresentar falhas na resposta imunológica. Por conta disso, os esquemas de vacinação podem incluir vacinas com dose maior ou número maior de doses. Outra situação está associada à própria vacina. Este é o caso do sarampo: uma única dose da vacina gera proteção em cerca de 95% das crianças, mas após duas doses, quase 100% ficam imunizadas. Atenção: as vezes, uma pessoa é exposta a um agente infeccioso pouco tempo antes de ser vacinada, e adoece. Esta situação não significa falha vacinal, mas sim uma consequência da infecção por vírus cujo período de incubação é mais curto

do que o tempo que a vacina necessita para gerar anticorpos (uma a duas semanas, em média).

- **Proteção coletiva ou de “rebanho”:** Trata-se do efeito obtido quando algumas pessoas não vacinadas são indiretamente protegidas pela vacinação da maioria da população, o que acaba beneficiando a saúde de toda a comunidade. É o mesmo que “proteção de grupo” ou “proteção de rebanho”. Comumente, as pessoas não vacinadas e beneficiadas indiretamente são aquelas muito novas para receber alguma vacina; têm algum problema que impede a vacinação; ou foram vacinados antes, porém, não produziram níveis ideais de anticorpos.
- **Vacinação de bloqueio:** É a vacinação feita com o objetivo de imunizar toda uma comunidade em caso de surto, visando impedir que apareçam novas ocorrências de determinada doença. Quando começam a acontecer registros de alguma doença em uma comunidade, em número fora do esperado, as autoridades de Saúde podem decidir vacinar toda esta comunidade para evitar que o agente infeccioso encontre mais pessoas desprotegidas e continue se espalhando. Um exemplo é a vacinação de bloqueio contra a doença meningocócica (meningite), cujo período de incubação é curto (muitas vezes de apenas três dias). Esta ação não impedirá a doença em pessoas que já foram contaminadas, mas protegerá aqueles que ainda não tiveram contato com a bactéria, mas convivem com os que estão doentes ou infectados, bloqueando a transmissão.
- **Vacinação pós-exposição:** É a vacinação feita com o objetivo de bloquear o adoecimento de uma pessoa que já foi infectada. Essa estratégia funcionará se soubermos quando o indivíduo entrou em contato com o portador da infecção e se houver tempo suficiente para a vacina estimular a proteção (uma a duas semanas, em média) antes de ser terminado o período de incubação do patógeno – o que varia para as diferentes doenças infecciosas.
- **Toxóide:** Exotoxina modificada, de forma a perder a toxicidade, ou seja, a capacidade de causar danos, mas que continua a estimular a formação de antitoxina quando administrada em um indivíduo.
- **Soropositivo:** Indivíduo cujo resultado da sorologia indica a presença de anticorpos e isso pode sugerir: que há uma infecção atual ou prévia, ou ainda, imunização anterior por vacina.

## TIPOS DE IMUNIZAÇÃO

A imunização pode ser ativa ou passiva:<sup>(2)</sup>

- **Imunização passiva** é a que se consegue por meio da administração de anticorpos, isto é, as imunoglobulinas. As imunoglobulinas ditas heterólogas são anticorpos obtidos do plasma de animais, em geral equinos, previamente vacinados, e as imunoglobulinas homólogas são anticorpos obtidos do plasma de seres humanos. O emprego das imunoglobulinas confere maior rapidez de proteção. Existem disponíveis para aplicação as imunoglobulinas contra raiva, varicela, tétano e hepatite B. As mesmas possuem efeito por cerca de três a seis meses, devendo ser administradas em ambiente hospitalar. As imunoglobulinas não afetam a função das vacinas inativadas. No entanto, vacinas com componentes vivos-atenuados devem ser postergadas após aplicação de imunoglobulinas, pois estas inativam também os agentes vacinais atenuados.
- **Imunização ativa** é a que se consegue por meio das vacinas. Esta representa produto farmacêutico que contém um ou mais (combinada) agentes imunizantes, em diversas formas biológicas, como: bactérias ou vírus vivos atenuados; vírus inativados e bactérias mortas; componentes purificados e/ou modificados dos agentes causadores das doenças. Em situações de exposição a determinado agente infectante, em casos de pessoas suscetíveis (não vacinadas), devemos observar o tempo de incubação do agente para então se tomar uma conduta adequada. Se o período de incubação da doença for curto, deve-se empregar as imunoglobulinas, pois não haverá tempo necessário para formação de anticorpos. No entanto, quando o tempo de incubação da doença é maior do que o tempo necessário para se gerar resposta imune adequada, com produção de anticorpos, pode-se empregar a vacinação de bloqueio (vacina pós-exposição) ao invés da administração de imunoglobulinas. Pode-se utilizar este último tipo de estratégia em casos de hepatites A e B, varicela e sarampo.

## TIPOS DE VACINAS

As vacinas podem ser compostas por agentes vivos ou não vivos:<sup>(3)</sup>

- **Vacinas “vivas”** são constituídas de micro-organismos vivos atenuados, obtidas por meio da seleção de cepas naturais, selvagens, e atenuadas por meio de preparo em meios de cultura especiais. São exemplos, a vacina oral contra

poliomielite, sarampo, caxumba, rubéola e febre amarela. O agente permanece vivo e multiplica-se no hospedeiro. Provocam infecção similar à doença, gerando grande capacidade protetora com apenas uma dose e imunidade a longo prazo, possivelmente por toda a vida. A repetição das doses visa cobrir falhas da vacinação anterior.

• **Vacinas “não vivas”** são obtidas a partir de:

- Microrganismos inteiros inativados por meios físicos ou químicos, como o formaldeído; perdem a capacidade infecciosa mantendo suas propriedades protetoras. Exemplos: vacina celular contra a coqueluche e a vacina inativada contra a poliomielite.
- Produtos tóxicos dos microrganismos, também inativados. Como exemplos as vacinas contra o tétano e a difteria.
- Subunidades ou fragmentos de micro-organismos. Como exemplos alguns tipos de vacina contra a influenza.
- Componentes dos micro-organismos responsáveis pela agressão infecciosa e proteção. Os componentes tóxicos são inativados, por exemplo, vacina acelular contra a coqueluche.
- Engenharia genética, onde um gene do micro-organismo que codifica uma proteína importante é inserido no genoma de um vetor vivo que, ao se multiplicar, produzirá grandes quantidades do antígeno protetor. Como exemplo as vacinas contra a hepatite B e Papilomavirus humano.
- Polissacarídeos extraídos da cápsula de micro-organismos invasivos (pneumococo e meningococo). São menos imunoestimulantes e a sua proteção é de poucos anos. Estes polissacarídeos não estimulam a imunidade celular timo-dependente e assim, não promovem proteção para crianças menores de 2 anos de idade.
- Glicoconjugadas, os componentes polissacarídeos são conjugados a proteínas, como exemplo toxóide tetânico, toxina diftérica avirulenta, proteína de membrana externa de meningococo. Cria-se um complexo antigênico capaz de provocar respostas imunológicas timo-dependentes, sendo as mais adequadas. São exemplos as vacinas conjugadas contra *Haemophilus influenzae* do tipo B, contra o pneumococo e contra o meningococo de tipo C.

## COMPOSIÇÃO DAS VACINAS

Uma vacina contém o agente imunizante, proteínas ou outros componentes originados dos meios de cultura utilizado, cultura de células, bem como os componentes a seguir especificados:<sup>(4)</sup>

- Líquido de suspensão – em geral é água destilada ou solução salina fisiológica.
- Conservantes, estabilizadores e antibióticos – substâncias em pequena quantidade, tais como mercuriais e antibióticos, além de outras necessárias para se evitar o crescimento de contaminantes como as bactérias e fungos. Estabilizadores, considerados como nutrientes, são utilizados para vacinas que possuem micro-organismos vivos atenuados.
- Adjuvantes - substâncias que potencializam a resposta imunológica, podendo ser compostos naturais ou sintéticos. Seu uso é particularmente importante quando o antígeno possui baixa imunogenicidade, que é o caso das vacinas que contêm micro-organismos inativados ou apenas seus componentes. Contendo um adjuvante, uma vacina provoca resposta imune de maior intensidade e duração, mais rápida, mesmo com pequena quantidade de antígenos. Considera-se que a melhor resposta imunológica conferida pelos adjuvantes seria devido aos mesmos produzirem uma inflamação local aumentando o contato do antígeno com as células relacionadas ao sistema imune. Mais especificamente, há formação de depósito de antígeno liberando-o mais lentamente e prolongando assim sua interação com o macrófago; aumento da velocidade e duração da resposta imunológica; modulação da avidéz, da especificidade, do isotipo e da distribuição de subclasses de anticorpos; estimulação da imunidade mediada por células; indução da imunidade nas mucosas e aumento da resposta em indivíduos imunologicamente imaturos ou senis. Os adjuvantes mais frequentemente utilizados são o hidróxido de alumínio e o fosfato de alumínio, embora fosfato de cálcio e emulsões em óleo também são usados. Por outro lado, estas substâncias em geral, podem causar reações de hipersensibilidade e alergias.

## CONTEÚDO DAS VACINAS

Podemos diferenciar as vacinas em combinadas e conjugadas:<sup>(5)</sup>

- **Vacinas combinadas:** são aquelas que contêm no mesmo frasco vários tipos diferentes de agentes, como por exemplo, a vacina tríplice viral contra

o sarampo, caxumba e rubéola e a tríplice bacteriana contra difteria, tétano e coqueluche (DTP). Podem, também, ser misturadas no momento da aplicação, conforme recomendações específicas do laboratório produtor, como, por exemplo, a vacina tetravalente, na qual se mistura a vacina DTP com a vacina do hemófilo conjugado.

- **Vacinas conjugadas:** são aquelas em que um produto imunologicamente menos potente, por exemplo, um polissacarídeo, é unido a um outro produto imunologicamente mais potente, por exemplo, uma proteína, conseguindo-se dessa maneira que o primeiro produto adquira características de potência imunológica que antes não possuía. Exemplos são as vacinas conjugadas contra o hemófilo, o pneumococo e o meningococo C. As proteínas usadas para a conjugação, entre elas o toxóide tetânico, toxina diftérica avirulenta, proteína de membrana externa de meningococo, estão presentes em mínimas concentrações e não conferem proteção às respectivas doenças. Uma vacina conjugada pode ser combinada à outra vacina.

## PROTEÇÃO MEDIADA POR VACINAS

A imunidade de longo prazo é conferida pela indução de células imunes de memória que, ao serem expostas ao antígeno, devem ser rapidamente reativadas em células efectoras de resposta imune e ser suficientemente efetivas. Os efetores imunes induzidos pelas vacinas são, essencialmente, os anticorpos produzidos pelos Linfócitos B, capazes de se ligar especificamente a uma toxina ou patógeno.<sup>(6)</sup> Outros potenciais efetores são os Linfócitos T citotóxicos (CD8) que, reconhecendo e eliminando as células infectadas ou secretando citocinas antivirais específicas, podem limitar a disseminação do agente infeccioso. A geração e manutenção das respostas dos Linfócitos B e T-CD8 é garantida pelos sinais promovidos pelos Linfócitos T-Helper (Th, CD4), que são subdivididos em Th1 e Th2. Esses efetores são controlados por células T regulatórias.<sup>(6)</sup> A maioria dos antígenos e das vacinas estão relacionados as respostas celulares T e B, ou seja, com respostas humoral e celular. As células T (CD4) são requeridas para a maioria das respostas por anticorpos, enquanto os anticorpos influenciam de forma significativa na resposta das células T aos patógenos intracelulares.<sup>(7)</sup>

A natureza da vacina exerce uma influência direta no tipo predominante de resposta imune. Polissacarídeos capsulares estimulam resposta de células B. A

conjugação de polissacarídeos bacterianos com uma proteína carreadora (vacinas conjugadas) provê antígenos peptídeos estranhos que são apresentados ao sistema imune e ocorre o recrutamento de células T-CD4 (resposta de anticorpos T-dependente).<sup>(8)</sup> O padrão da resposta T-dependente, que pode ser desencadeado por um toxóide, uma proteína ou vacinas de vírus inativado ou atenuado é indução de uma alta afinidade dos anticorpos e de memória.

A maioria das vacinas disponíveis promovem proteção mediada por produção de anticorpos séricos altamente específicos, do tipo IgG. No entanto, a indução de efetores imunes seja anticorpos, células ou citocinas, não significa que esses representem marcadores ou correlatos de proteção vacinal. Os anticorpos induzidos pelas vacinas são produzidos por plasmócitos, oriundos da diferenciação de linfócitos B, em interação com células apresentadoras de antígenos. Os linfócitos B têm origem e amadurecem na medula óssea, apresentando em sua superfície moléculas de imunoglobulinas, os anticorpos, capazes de fixar um único antígeno específico. Quando uma célula B encontra pela primeira vez um antígeno para o qual está pré-determinada, começa a se proliferar rapidamente, gerando células B de memória e células B efectoras, ou plasmócitos, que produzirão as imunoglobulinas específicas.

Como regra geral, as vacinas “vivas” promovem proteção mais completa e duradoura, necessitando um menor número de doses. Isso se deve à penetração do agente nas células do hospedeiro, com intensa replicação e apresentação de epítopos tanto pelas moléculas do MHC de classe I, quanto de classe II, ativando respostas imunológicas muito mais completas e potentes. Além da imunidade inespecífica, ativa a imunidade humoral e a celular, com produção de imunoglobulinas de diversas classes, inicialmente IgM e depois, IgG. Também induz memória duradoura, com uma única dose, à semelhança das doenças naturais correspondentes. Quando administradas por via mucosa, induzem imunidade secretora na porta de entrada natural. A desvantagem deste tipo de vacina está no risco de provocar doença em pacientes com imunocomprometimento grave.

Com as vacinas inativadas, a memória imunológica é, em princípio, mais fraca, necessitando de reexposição periódica aos mesmos antígenos para se tornar adequada; há necessidade de mais de uma dose para boa proteção e obtenção de memória. A primeira exposição ao antígeno sensibiliza o organismo com produção de anticorpos predominantemente da classe IgM. A segunda exposição, induz resposta mais rápida de anticorpos com a participação dos linfócitos de memória, passando a predominar agora os anticorpos da classe IgG. No caso de antígenos polissacarídicos, a resposta imunológica induz predominantemente a formação de

IgM, mesmo após repetição das doses, com pouca produção de IgG. Cabe esclarecer, entretanto, que muitas das vacinas “não vivas” são imunógenos potentes e conferem proteção de longa duração.

**Limitação da proteção em idosos:** As respostas imunes celular e humoral diminuem com o avançar da idade, causando aumento na frequência e severidade das infecções e também uma diminuição da resposta protetora após vacinação. Pacientes idosos têm menor resposta as vacinas proteicas, com diminuição da magnitude e persistência dos anticorpos. A qualidade dos anticorpos (especificidade e afinidade) também está comprometida com o avançar da idade.<sup>(9)</sup>

**Determinantes da duração da resposta de anticorpos:** Alguns determinantes relacionados a manutenção da resposta imune de anticorpos tem sido descrito em pacientes saudáveis. A natureza da vacina tem papel crucial, porque somente as vacinas de vírus vivo atenuado induzem resposta imune persistente por várias décadas. Em contraste, as vacinas com antígenos polissacarídeos têm o menor tempo de duração da resposta imune, sendo necessárias doses de reforço após alguns anos.<sup>(10)</sup>

O esquema vacinal também tem interferência na duração da resposta de anticorpos. Assim, um intervalo mínimo de três semanas entre 2 doses primárias permite um adequado estímulo antigênico para ambas vacinas. E um intervalo mínimo de quatro meses entre a vacinação primária e o reforço permite a maturação da afinidade das células B de memória.<sup>(11)</sup>

Sabe-se também, que a imaturidade imune presente nos primeiros meses de vida e a imunossenescência que ocorre com o avançar da idade limitam a indução de células plasmáticas duradouras.<sup>(12)</sup> Outros fatores também diminuem a imunidade, tais como as carências nutricionais, as doenças crônicas descompensadas, tais como o *Diabetes mellitus*, insuficiência renal, doenças imunológicas congênitas ou adquiridas, uso de medicamentos imunodepressores, e asplenia anatômica ou funcional.

## PROCEDIMENTOS GERAIS DE IMUNIZAÇÃO

A administração das vacinas pode ocorrer pelas vias intradérmica, intramuscular, subcutânea ou intranasal, podendo também ser por meio de escarificação. Para cada vacina (composição e imunogenicidade) há uma via de administração recomendada, que deve ser obedecida rigorosamente. O não cumprimento da via ade-



quada pode resultar em menor proteção ou aumento na frequência de eventos adversos. A via intramuscular é a indicação para a maioria das vacinas (quadríceps anterolateral nas crianças e deltoide para os adultos).<sup>(13)</sup> Não devemos utilizar a região glútea, devido ao risco de aplicação em tecido gorduroso e consequentemente, menor efeito imunológico. As vacinas que contêm adjuvantes, por exemplo, a tríplice bacteriana difteria-tétano-coqueluche (DTP), se forem aplicadas por via subcutânea podem provocar abscessos. Vacinas que devem ter aplicação por via subcutânea são aquelas contra febre amarela, varicela, a tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola) e Herpes-zóster.

## INTERVALO ENTRE AS DOSES

A maioria das vacinas requer mais de uma dose para desenvolverem imunidade. Devido a memória imunológica produzida a cada dose, intervalos entre doses maiores do que os recomendados não têm impacto negativo em relação as vacinas, tanto vivas quanto inativadas.<sup>(13)</sup> Portanto, no caso de retomada do esquema vacinal após uma interrupção ou atraso, não há necessidade de reiniciar todo o esquema. Vacina dada, vacina computada.

Ao contrário, a administração de doses de vacinas em intervalos mais curtos do que os intervalos mínimos definidos, pode resultar em menor resposta imune e deve ser evitada.<sup>(13)</sup>

## APLICAÇÃO DE VACINAS DIFERENTES

Em relação ao momento para aplicação de vacinas diferentes, sabe-se que vacinas inativadas não interferem com a resposta do sistema imune a outras vacinas, inativadas ou vivas.<sup>(13)</sup> Assim, uma vacina inativada pode ser administrada simultaneamente ou a qualquer momento antes ou depois de outra vacina inativada ou viva. Ao contrário, a administração de duas vacinas vivas diferentes e com um curto intervalo pode inibir a resposta imune a segunda vacina.<sup>(14)</sup> Desta forma, preconiza-se que diferentes vacinas vivas possam ser administradas no mesmo dia ou após um intervalo de quatro semanas.<sup>(13)</sup>

A administração de duas ou mais vacinas no mesmo momento é muito utilizada e deve, preferencialmente, ser realizada em diferentes locais (braços diferentes) ou no mesmo braço com uma distância de 3 cm entre os locais da injeção.<sup>(15)</sup>

Na falta de vacina de determinado laboratório da primeira dose, é possível para as demais doses que seja utilizada a mesma vacina produzida por outro laboratório.<sup>(16)</sup> A definição de intercambialidade entre vacinas de diferentes laboratórios é mais difícil de ser definida para doenças sem ter um correlato de anticorpos de proteção definido.

## **HIPERSENSIBILIDADE AOS COMPONENTES VACINAIS**

As reações de hipersensibilidade após vacinação podem ser locais ou sistêmicas e podem variar em intensidade, com leves sintomas locais até anafilaxia. O início das reações adversas pode ser imediato ou tardio. A anamnese pré-vacinação e observação pós-vacinal são importantes ações visando evitar complicações graves. Por exemplo, a proteína do ovo é um dos constituintes de vacinas preparadas com ovos embrionados de galinhas, como febre amarela, e pode ser a causa de reações anafiláticas em pessoas com história de alergia grave após ingestão de ovo.

## **CONTRAINDICAÇÕES**

As contraindicações para vacinação estão na bula das diversas vacinas, e podem diferir das recomendações de Associações Médicas ou Comitês Regulatórios. Duas contraindicações são comuns a todas as vacinas: reação anafilática a vacina ou a algum componente vacinal e doença febril aguda moderada a severa.

Gestação: o risco de alterações fetais após vacinação é considerado teórico. Assim, não existem evidências científicas de riscos para a gestante ou feto após vacinação com vírus inativado, vacinas bacterianas ou toxóides.<sup>(17)</sup> Enquanto que as vacinas vivas têm risco teórico para o feto e devem ser evitadas na gestação.

Os casos de imunossupressão por doença ou medicação e a gestação são contraindicações para uso das vacinas vivas.<sup>(18)</sup> O uso de corticoides sistêmicos em pacientes saudáveis pode suprimir o sistema imune, embora não se sabe a dosagem e o tempo necessários para essa supressão. Na prática, utiliza-se contraindicar vacinação em geral, principalmente as vacinas vivas, para pessoas recebendo altas doses de corticoides (20mg/dia de prednisona, por 14 dias), mas que podem ser vacinadas logo após descontinuarem a medicação. Se doses maiores ou mais prolongadas, prefere-se administrar a vacina viva após 1 mês do final da corticoterapia.<sup>(18)</sup>

Puerpério: todas as vacinas, com exceção da vacina da febre amarela, podem ser administradas sem restrição às puérperas. A vacina da febre amarela pode ser administrada nas lactantes, quando o benefício for superior ao risco, mas com suspensão da lactação por 10 dias se o recém-nascido for menor que 6 meses.<sup>(19,20)</sup>

## REFERÊNCIAS

1. Moura MM, Silva LJ, Kfoury RA. Bases imunológicas das imunizações. In: Amato Neto V. Atualizações, orientações e sugestões sobre imunizações. São Paulo: Segmento Farma; 2011. p. 57-62.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2006. 188p.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Understanding how vaccines work [Internet]. USA: CDC; 2016. [last updated May 4, 2016, cited 2017 June 24]. Available from: <http://www.cdc.gov/vaccines/hcp/patient-ed/conversations/downloads/vacsafe-understand-color-office.pdf>
4. Resende FC, Passold J, Ferreira SI, Zanetti CR, Lima HC. Adjuvantes de vacinas: possibilidades de uso em seres humanos ou animais. Rev Bras Alerg Imunopatol. 2004; 27(3):116-24.
5. Campaner AB, Speck NM. Bases imunológicas da vacinação. In: Neves NA, Kfoury RA. Vacinação da mulher. Rio de Janeiro: Elsevier; 2016. Cap. 3. p.15-22.
6. Bacchetta R, Gregori S, Roncarolo MG. CD4 regulatory T cells: mechanisms of induction and effector function. Autoimmun Rev. 2005; 4(8):491-6.
7. Igietsme JU, Eko FO, He Q, Black CM. Antibody regulation of T cell immunity: implications for vaccine strategies against intracellular pathogens. Expert Rev Vaccines. 2004;3(1):23-34.
8. Lockhart S. Conjugate vaccines. Expert Rev Vaccines. 2003; 2(5):633-48. Review.
9. Hainz U, Jenewein B, Asch E, Pfeiffer KP, Berger P, Grubeck-Loebenstein B. Insufficient protection for healthy elderly adults by tetanus and TBE vaccines. Vaccine. 2005;23(25):3232-5.

- 10.** Bernasconi NL, Traggiai E, Lanzavecchia A. Maintenance of serological memory by polyclonal activation of human memory B cells. *Science*. 2002;298(5601):2199-202.
- 11.** Northdurft HD, Dietrich M, Zuckerman JN, Knobloch J, Kern P, Vollmar J, et al. A new accelerated vaccination schedule for rapid protection against hepatitis A and B. *Vaccine*. 2002;20(7-8):1157-62.
- 12.** Ahman H, Kayhty H, Vuorela A, Leroy O, Eskola J. Dose dependency of antibody response in infants and children to pneumococcal polysaccharides conjugated to tetanus toxoid. *Vaccine*. 1999;17(20-21):2726-32.
- 13.** Kroger AT, Atkinson WL, Marcuse EK, Pickering LK; Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2006;55(RR-15):1-48. Erratum in: *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2006;55(48):1303. *Pediatrics*. 2007;119(5):1008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2007;56(11):256.
- 14.** Petralli JK, Merigan TC, Wilbur JR. Action of endogenous interferon against vaccinia infection in children. *Lancet*. 2(7409):401-5.
- 15.** Bergeson PS. Immunization in the deltoid region. *Pediatrics*. 1990; 85(1):134-5.
- 16.** Bush LM, Moonsammy GL, Boscia JA. Evaluation of initiating a hepatitis B vaccination schedule with one vaccine and completing it with another. *Vaccine*. 1991; 9(11):807-9.
- 17.** Koren G, Pastuszak A, Ito S. Drugs in pregnancy. *N Engl J Med*. 1998; 338(16):1128-37.
- 18.** American Academy of Pediatrics. Immunization in special clinical circumstances. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan J. *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 27th ed. Illinois: American Academy of Pediatrics; 2006. p.67-103.
- 19.** Brasil. Ministério da Saúde. Nota Informativa 143. Recomendações da vacinação da febre amarela, após a declaração da Organização Mundial da Saúde [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2016. [citado 2017 Jun 24]. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/14/Nota-Informativa-143-Febre-Amarela-Site-A-a-Z.pdf>

**20.** Brasil. Ministério da Saúde. Nota Informativa Nº. 94/2017. Orientações e indicação de dose única da vacina febre amarela [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2017 [citado 2017 Jun 24]. Disponível em: [http://www.crmes.org.br/images/noticias/nota\\_informativa\\_94-2017-orientacoes\\_vacina\\_febre\\_amarela\\_dose\\_unica.pdf](http://www.crmes.org.br/images/noticias/nota_informativa_94-2017-orientacoes_vacina_febre_amarela_dose_unica.pdf)

## **CAPÍTULO 3**

### **CALENDÁRIO DE VACINAÇÃO DA MULHER: RECOMENDAÇÕES FEBRASGO *IMMUNIZATION SCHEDULES FOR WOMEN: RECOMMENDATIONS OF FEBRASGO***

**Júlio César Teixeira<sup>1</sup>**

**Cecília Maria Roteli-Martins<sup>2</sup>**

**Isabella Ballalai<sup>3</sup>**

**Renato de Ávila Kfour<sup>3</sup>**

1. Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.
2. Associação Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia, São Paulo, SP, Brasil.
3. Sociedade Brasileira de Imunizações, São Paulo, SP, Brasil.

#### **Como citar:**

Teixeira JC, Roteli-Martins CM, Ballalai I, Kfour RA. Calendário de vacinação da mulher: recomendações FEBRASGO. In: Programa vacinal para mulheres. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia; 2017. Cap. 3, p. 22-5. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO; no.13/Comissão Nacional de Vacinas).

## Calendário de Vacinação da Mulher: recomendações FEBRASGO 2017/2018

VACINA	ESQUEMA BÁSICO <sup>1</sup>	9-19 ANOS		20-59 ANOS		≥60 ANOS		GESTANTE <sup>3,4</sup>	SUS UBS <sup>5*</sup>
		DOSES PRÉVIAS	CONDUTA	DOSES PRÉVIAS	CONDUTA	DOSES PRÉVIAS	CONDUTA		
<b>Tríplice viral</b> (sarampo, caxumba, rubéola)	2 doses (intervalo >30 d)	0 ou 1 2	Completar Vacinação	0 ou 1 2	Completar Vacinação	<i>Indicada em epidemias ou a critério médico (surto, viagens)</i>	Contraindicada	Contraindicada	X
<b>Hepatite A</b>	2 doses (0-6 meses)	0 ou 1 2	Completar Vacinação	0 ou 1 2	Completar Vacinação	<i>Baixa prevalência de suscetíveis. Vacinar, mesmo esquema, se sorologia (-)</i>	Sem risco teórico Preferir vacinar fora da gestação		C
<b>Hepatite B<sup>5</sup></b>	3 doses (0-1-6 meses)	0, 1 ou 2 3	Completar Vacinação	0, 1 ou 2 3	Completar Vacinação		Recomendada <sup>6*</sup>		X/C
<b>Hepatite A e B</b>	3 doses (0-1-6 meses) <i>Em ≤15 anos 2 doses (0-6 m)</i>	0, 1 ou 2 3	Completar Vacinação	0, 1 ou 2 3	Completar Vacinação		Ver Hepatite A		
<b>HPV 16-18</b>	3 doses (0-1-6 meses)	0, 1 ou 2 2 ou 3 (dependendo da idade)	Completar Vacinação	0, 1 ou 2 3	Completar Vacinação		Contraindicada		
	2 doses (0-5 a 13 m)	0 ou 1 2	Completar Vacinação	→ Esquema alternativo para idade 9 a 14 anos e não imunossuprimidas					
<b>HPV 6-11-16-18</b>	3 doses (0-2-6 meses)	0, 1 ou 2 3	Completar Vacinação	0, 1 ou 2 3	Completar Vacinação	→ Licenciada para mulheres até 45 anos e homens até 26 anos	Contraindicada		X
	2 doses (0-6 a 12 m)	0 ou 1 2	Completar Vacinação	→ Esquema alternativo para idade 9 a 14 anos e não imunossuprimidos, ambos sexos					X
<b>Varicela (catapora)</b> <i>Indicada se história negativa</i>	2 doses (intervalo 1 a 3 m) (Se <13 a = 3 m)	0 ou 1 2	Completar Vacinação	0 ou 1 2	Completar Vacinação	Não é rotina. Avaliar se houver exposição e história negativa	Contraindicada		C

continua....

...continuação

VACINA	ESQUEMA BÁSICO <sup>1</sup>	9-19 ANOS		20-59 ANOS		>60 ANOS		GESTANTE <sup>2,4</sup>	SUS UBS*
		DOSES PRÉVIAS	CONDUTA	DOSES PRÉVIAS	CONDUTA	DOSES PRÉVIAS	CONDUTA		
Herpes zóster	1 dose	Contraindicada		A critério médico a partir de 50 anos		0	1 dose	Contraindicada	
Se doença prévia, aguardar 12 meses									
Influenza (3V ou 4V)	Dose anual		Dose anual		Dose anual		Dose anual	Recomendada	X
Dupla (dT) ou Tríplice bacteriana (dTpa)	3 doses (0-2-6 meses) Reforço cada 10 anos	Completo (3 doses)	Reforço com dTpa cada 10 anos	Completo (3 doses)	Reforço com dTpa cada 10 anos	Completo (3 doses)	Reforço com dTpa cada 10 anos	Recomendada 1 dose de dTpa após 20 semanas de IG em cada gestação	X
acelular do “adulto” (difteria, tétano, coqueluche)		Incompleto 0, 1 ou 2	1 dose de dTpa e completar com dT	Incompleto 0, 1 ou 2	1 dose de dTpa e completar com dT	Incompleto 0, 1 ou 2	1 dose de dTpa e completar com dT	Se 0, 1 ou 2 doses prévias: completar 30-60 dias entre doses, sendo 1 dose de dTpa após 20 semanas de IG	
Meningocócica Conjugada (C)	1 dose	0	1 dose	Dose única	Epidemias ou a critério médico	Dose única	Epidemias ou a critério médico	Indicada apenas em situações de risco epidêmico	X
Considerar reforço a cada 5 anos em imunocomprometidas e asplênicas									
Meningocócica Conjugada (ACWY)	1 dose e 1 reforço após 5 anos	a partir de 11 anos	1 dose e 1 reforço	Dose única	Epidemias ou a critério médico	Dose única	Epidemias ou a critério médico	Indicada apenas em situações de risco epidêmico	
Considerar uma dose (reforço) em vacinadas contra tipo C									
Meningocócica recombinante (B)	2 doses (0-1 a 2m)	0 ou 1 2	Completar Vacinação	Licenciada até 50 anos; indicada para grupos de risco, epidemias e viagens para regiões de alta endemicidade		Não indicada		Vacina inativada. Pode ser utilizada considerando risco por comorbidades ou epidemiológico	
Pneumocócicas (VPC13 e VPP23) <sup>5</sup>	Esquema sequencial (vide idade ≥60a)	Não indicada		Para portadores de algumas comorbidades A critério médico entre 50 e 59 anos	Epidemias ou a critério médico	Iniciar com 1 dose da VPC13 Após 6-12m: 1 dose de VPP23 Com 5 anos: 1 dose de VPP23		Pode ser feito em gestantes de risco para doença pneumocócica invasiva	X/C

continua....



...continuação

VACINA	ESQUEMA BÁSICO <sup>1</sup>	9-19 ANOS		20-59 ANOS		>60 ANOS		GESTANTE <sup>3,4</sup>	SUS UBS*
		DOSES PRÉVIAS	CONDUTA	DOSES PRÉVIAS	CONDUTA	DOSES PRÉVIAS	CONDUTA		
<b>Febre amarela</b> <sup>6</sup>	1 dose (Proteção após 7-10 dias)	0	1 dose	0	1 dose	0	1 dose	Contraindicada (Possível utilização em situação de alto risco, em não vacinadas. Não amamentar 10 dias)	X
<b>Dengue</b>	3 doses (0-6-12 meses)	0, 1 ou 2	Completar Vacinada	0, 1 ou 2	Completar Vacinada	Não indicada em idosos	Contraindicada		

Informações adicionais:

1. Esquema básico: os intervalos entre doses citados são o tempo ideal para ser garantida uma resposta imune adequada. De um modo geral, não existe “tempo máximo” entre doses e assim, vacinas dadas sempre são computadas e não repetidas. Se não houver informação, considerar como não realizada. Em caso de necessidade de antecipação das doses, intervalos mínimos devem ser respeitados e variam para cada vacina.
2. Sempre que houver história de reação anafilática prévia ou alergia grave relacionada a componentes da vacina, contraindicam novas doses.
3. Nenhuma vacina do quadro é contraindicada no puerpério, com exceção da vacina febre amarela durante o período de lactação por 6 meses.
4. As vacinas SRC, Varicela, Febre Amarela, Herpes zoster e Dengue, a princípio, são contraindicadas para imunossuprimidos ou na gestação por conter componentes vivos. Avaliar indicações específicas nos capítulos correspondentes.
5. Hepatite B: vacinação em imunocomprometidas e renais crônicas: utilizar dose dobrada, 4 doses (0, 1, 2, 6-12 meses). Sorologia anual e reforços podem ser necessários para esses grupos quando Anti HBs <10 mU/ml. Sorologia 30-60 dias após 3ª dose está indicada para grupos específicos.
6. Febre amarela: para quem vive ou vai se deslocar para áreas de vacinação de acordo com classificação do MS e da OMS. Reações anafiláticas graves em doses anteriores também contraindicam novas doses.

\* SUS/UBS - Disponibilização:

→ 'X': significa disponível no sistema público, embora haja variação da disponibilização por vacina e faixa etária conforme a orientação do PNI;

→ 'C': significa CRIE (Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais): disponibilização para grupos específicos.

→ Todas vacinas são disponibilizadas nas clínicas privadas de vacinação;

## CAPÍTULO 4

### PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) *HUMAN PAPILLOMAVIRUS (HPV)*

Márcia Fuzaro Terra Cardial<sup>1</sup>

Cecília Maria Roteli-Martins<sup>2</sup>

Paulo Naud<sup>3</sup>

Fabíola Zoppas Fridman<sup>4</sup>

1. Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, SP, Brasil.

2. Associação Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia, São Paulo, SP, Brasil.

3. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

4. Hospital Fêmina, Porto Alegre, RS, Brasil.

#### Como citar:

Cardial MF, Roteli-Martins CM, Naud P, Fridman FZ. Papilomavírus humano (HPV). In: Programa vacinal para mulheres. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria; 2017. Cap. 4, p. 26-39. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO; no.13/Comissão Nacional Especializada de Vacinas).

## RESUMO

A infecção pelo Papilomavírus humano (HPV) é muito prevalente e ocorre precocemente após o início sexual. Dentre as patologias associadas, destaca-se o câncer do colo de útero que, apesar dos programas de rastreamento, continuam a acometer muitas mulheres, relativamente jovens. O conhecimento da estrutura gênica de diferentes tipos de HPVs e a evolução tecnológica propiciaram o desenvolvimento de vacinas com a finalidade de impedir a infecção por tipos oncogênicos desse vírus. Desde 2007, elas já estão sendo aplicadas mundialmente e alguns resultados positivos já foram observados. A proposta deste capítulo é descrever as vacinas contra HPV disponíveis no Brasil, as indicações de utilização, incluindo aquelas contempladas no PNI Brasileiro, e os efeitos relacionados.

### Descritores

Vacina; HPV; Papilomavírus humano

## INTRODUÇÃO

A infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV) é considerada a infecção sexualmente transmissível de maior incidência no mundo. Estima-se cerca de 600 milhões de pessoas infectadas pelo HPV no mundo e que 80% da população sexualmente ativa já tenham entrado em contato com o vírus em algum momento de suas vidas. O primeiro pico de incidência ocorre por volta da segunda década de vida e o segundo pico está entre a quinta e sexta décadas de vida. Enquanto o primeiro pico está relacionado ao início da atividade sexual, o segundo pode ser explicado por nova exposição ou perda de imunidade previa, contudo, o fenômeno de imunossenescência também é uma explicação plausível. A imunidade da mulher climatérica é fragilizada por vários fatores relacionados a idade, dentre eles a deficiência hormonal sistêmica e local.<sup>(1,2)</sup>

A relevância do HPV foi consolidada quando se descobriu sua associação com o câncer do colo de útero, sendo considerado atualmente como o causador de virtualmente 100% dos casos. Encontrou-se a presença do DNA deste vírus em 99,7% dos casos de câncer de colo uterino, a maior relação de causa e efeito entre um agente e câncer em humanos.<sup>(1)</sup> O HPV é um vírus DNA, circular, com genes que expressam proteínas precoces (*'early'* - E1 a E7) e tardias (*'late'* - L1 e L2). Esse vírus afeta pele e mucosas, causando verrugas genitais, lesões precursoras e câncer, predominando os de colo de útero e do trato anogenital.<sup>(1)</sup> Há mais de 200 tipos do vírus e os mais frequentes em câncer são os tipos HPV-16 e HPV-18. Os tipos HPV-6 e HPV-11 estão associados a 90% dos condilomas acuminados e Papilomatose Recorrente Juvenil. Já os tipos 16 e 18 estão presentes em 70% dos cânceres de colo de útero e são os mais frequentes também em cânceres relacionados ao HPV de outros sítios, como em vagina, vulva, ânus, orofaringe e pênis.<sup>(1)</sup> Há descrição de estimativa crescente da incidência e com elevada carga de câncer de colo do útero no mundo, com cerca de 529 mil novos casos e 275 mil mortes anuais, estimadas para os últimos anos.<sup>(1)</sup> No Brasil, a estimativa do INCA (Instituto Nacional de Câncer) para o ano de 2016 foi de 16.340 novos casos.<sup>(3)</sup> Os tipos histológicos mais frequentes são o carcinoma espinocelular (80% dos casos) e os adenocarcinoma / carcinoma adenoescamoso (cerca de 20%).

## HISTÓRIA NATURAL DA INFECÇÃO

A transmissão viral se faz por meio do contato sexual pele-a-pele ou pele-mucosa. No primeiro contato sexual, uma em cada dez mulheres são contaminadas e, após três anos com o mesmo parceiro, 46% delas já terão adquirido o vírus.<sup>(4)</sup>

O HPV penetra no epitélio por meio de microfissuras ou no colo uterino pelas células metaplásicas, e atinge as células das camadas profundas, infectando-as. Esse vírus tende a escapar da resposta imune do hospedeiro e pode permanecer latente por tempo indeterminado, ou ascender às camadas superficiais do epitélio, utilizando a maturação e diferenciação das sucessivas camadas epiteliais. Pode se propagar para as células vizinhas. Ele apresenta duas formas de atuação na célula, assumindo a forma epissomal que corresponde ao mecanismo utilizado para produzir cópias virais; ou a forma integrada ao DNA do hospedeiro, e neste caso, na presença de outros cofatores, pode ser iniciado o processo de oncogênese.

Com a ação viral, surgem as Lesões Intraepiteliais Escamosas (SIL) e estas, quando na forma de lesão de Alto Grau (HSIL) ou Neoplasia Intraepitelial de alto grau (NIC 2 e 3), são consideradas as lesões precursoras 'verdadeiras' do câncer do colo de útero.<sup>(4)</sup>

As Lesões HPV induzidas têm altas taxas de remissão espontânea em até dois anos, especialmente naquelas de baixo grau e em mulheres jovens. A infecção natural não cursa com viremia e conseqüentemente não estimula a produção de anticorpos suficientes para proteção de nova infecção. Em estudo realizado na Costa Rica que avaliou 10.049 mulheres, observou-se que a incidência de infecção pelo HPV em mulheres já soropositivas para o HPV (com anticorpos) após infecção natural, é similar às mulheres soronegativas, indicando a ineficiência da imunidade adquirida naturalmente na proteção de reinfecção ou recidiva da doença.<sup>(2)</sup>

## **IMUNOGENICIDADE DA INFECÇÃO PELO HPV**

- Trata-se de um vírus epiteliotrópico, onde a infecção se restringe ao epitélio, sobretudo da região genital;
- Apresenta característica de produzir processo inflamatório discreto e, portanto, suscita do organismo pouco estímulo imunológico;
- Apresenta ação inibindo o sistema imune;
- A ação mantida pelos vírus, persistente por longo período (anos), pode levar às lesões precursoras e ao câncer ano-genital;
- O sistema imune eficiente pode impedir a evolução ou curar as lesões precursoras (imunidade celular);

- A imunidade humoral, após a infecção natural, pode não prevenir novas infecções, porque os níveis de anticorpos produzidos são, geralmente, baixos e podem se negativar.

Realizou-se uma revisão bibliográfica em bases de dados de periódicos *Pub-Med*, em publicações no período de 2000 a 2017, utilizando-se as palavras-chave e combinações: “vacina” e “HPV” ou “papilomavírus humano”, “vaccine” and “HPV” ou “human papillomavirus”. A pesquisa foi restrita à língua inglesa e em humanos. As listas de referências bibliográficas mais recentes foram revistas em busca de artigos adicionais. Após esta fase, as publicações escolhidas foram obtidas na íntegra para reavaliação da metodologia e dos resultados. Na lista final, foram incluídos os estudos que investigavam as vacinas contra HPV licenciadas no Brasil, com metodologia adequada, consoante a critério de relevância e nível de recomendação.

## VALOR CLÍNICO DA VACINAÇÃO

As vacinas HPV licenciadas são profiláticas e feitas por engenharia genética a partir de partículas semelhantes ao capsídeo viral (VLP - *virus like particles*) construídas por proteínas codificadas pela região tardia L1 do HPV. Essas partículas são desprovidas de material genético e, portanto, não causam doença.<sup>(4)</sup> O efeito da vacinação baseia-se na produção de anticorpos contra o capsídeo viral após inoculação de VLP. A presença desses anticorpos específicos e neutralizantes no líquido intercelular tem a capacidade de inativar o HPV quando em contato com o mesmo. Assim, há o bloqueio da infecção celular epitelial pelo HPV. Por outro lado, uma vez que o HPV adentra a célula (infecção), o mecanismo de proteção da vacina através de anticorpos não ocorre. Por isso, a eficácia máxima da vacinação ocorre quando ela é aplicada antes do risco de infecção, ou seja, antes do início sexual.

Por outro lado, os estudos mostraram também proteção nas mulheres que já iniciaram vida sexual e naquelas tratadas por lesões pelo HPV, uma vez que a infecção natural não leva à produção de anticorpos suficientes ou duradouros, e a proteção adicional vacinal acaba sendo um ganho importante.<sup>(2)</sup>

Existem duas vacinas com diferentes características aprovadas pelos órgãos regulatórios no Brasil (Quadro 1), a saber:<sup>(5)</sup>

- Vacina quadrivalente recombinante contra HPV tipos 6, 11, 16 e 18 (Gardasil, MSD) e

- Vacina contra HPV oncogênico tipos 16 e 18 (Cervarix®, GSK)

## Quadro 1. Comparativos entre as vacinas contra HPV licenciadas no Brasil em 2017<sup>(6,7)</sup>

LABORATÓRIO	MSD	GSK
Nome	Gardasil®	Cervarix®
Composição (VLP)	6 e 18 (20 µg) 11 e 16 (40 µg)	16 e 18 (20 µg)
Adjuvante	225 µg Sulfato Hidroxifosfato de Alumínio	500 µg Alumínio + 50 µg MPL ('AS04')
Esquema vacinal	0-2-6 meses por via IM	0-1-6 meses por via IM
	0-6 a 12m (9-14 anos)*	0-5 a 13m (9-14 anos)*
Aprovação por Idade e gênero	Homens 9 a 26 anos	Mulheres: 9 a 45 anos
Foco principal da prevenção	Verrugas genitais, NIV, NIVA, NIC2/3, câncer cervical e anal	Lesões pré cancerosas NIC 2/3 pelo HPV 16 e/ou 18, e infecções incidentes e persistentes causadas pelo HPV 31 e/ou 45 e câncer cervical

\*Imunossuprimidos devem realizar 3 doses, mesmo abaixo de 14 anos de idade

A partir de 2007, começou o primeiro programa populacional de administração da vacina HPV, no caso a vacina quadrivalente na Austrália. Estudos subsequentes nesta população vacinada demonstraram que houve drástica redução de verrugas genitais em até 93% nas mulheres com idade até 21 anos, e 72,6% entre 21 e 29 anos; após esta idade, praticamente não alterou a incidência.<sup>(8)</sup> Em recente revisão sistemática sobre o impacto da vacina HPV em mundo real,<sup>(9)</sup> nos últimos dez anos com estudos publicados de janeiro de 2007 a fevereiro de 2016, observou-se reduções máximas de aproximadamente 90% para infecção por HPV 6/11/16/18, 90% para verrugas genitais, 45% para anormalidades citológicas cervicais de baixo grau e 85% para anormalidades cervicais de alto grau, histologicamente comprovadas. Porém, a redução destas doenças está diretamente relacionada com altas taxas de cobertura, especialmente onde ela é rotineiramente administrada antes da exposição ao HPV. Não há registro de eventos adversos graves relacionados, ou seja, as vacinas contra HPV existentes estão confirmando na prática os achados nos estudos de ótimo perfil de segurança.

O conhecimento disponível aponta para a adoção universal da vacina HPV em programas de imunização dirigidos a meninas e meninos antes do início sexual. Havendo com ampla cobertura, espera-se diminuir substancialmente a morbidade e mortalidade por doenças atribuíveis ao HPV em todo o mundo, proporcionando um grande avanço saúde pública global.<sup>(10)</sup>

O *US. Food and Drug Administration* (FDA) aprovou em 2014 a vacina 9-valente HPV (Gardasil-9V, da MSD), que inclui cinco tipos adicionais de HPV (31, 33, 45, 52 e 58)

à vacina quadrivalente.<sup>(11)</sup> A OMS está coordenando uma revisão da eficácia adicional e custo-eficácia desta vacina para prevenção do câncer do colo de útero nos países em desenvolvimento por meio da imunização com os cinco tipos adicionais de HPV.

## **IMUNOGENICIDADE E EFICÁCIA DA VACINA**

As vacinas HPV são altamente imunogênicas e capazes de proteger o indivíduo contra neoplasia intraepitelial cervical grau 2 ou pior (NIC2+) relacionados aos tipos vacinais em 100% dos casos. Diminuem a incidência, prevalência e a persistência viral.

A vacina quadrivalente tem-se mostrado eficaz na prevenção de neoplasias intraepiteliais de colo de útero, vagina, vulva e ânus para os tipos virais contidos na vacina.<sup>(8,9)</sup>

Estudos com a vacina bivalente demonstram que os títulos de anticorpos após a vacinação são maiores que a infecção natural em até 11 vezes<sup>(9)</sup> e persistiram elevados por mais de 10 anos em estudos clínicos.<sup>(12)</sup>

A proteção cruzada é um fato real, entretanto deve ser visto como um benefício adicional que talvez possa ocorrer em alguns indivíduos.<sup>(13)</sup> A proteção esperada para NIC2+ considerando-se somente os tipos vacinais (16 e 18) seria de 51%, que é a taxa de HSIL relacionada a estes tipos virais. Entretanto, a imunização com a vacina bivalente mostrou-se efetiva em 93%. Este fato pode ser atribuído à proteção ampliada, que é conhecido em várias outras vacinas. É desconhecido, porém o tempo que esta proteção pode durar.<sup>(13)</sup>

Mulheres sexualmente ativas e mulheres que já tiveram infecção pelo HPV não tem contraindicação em receber a vacina. O tratamento das lesões HPV induzidas associado a vacinação pode reduzir a recorrência da doença. Em um estudo realizado com mulheres de 15 a 26 anos com histórico de infecção prévia ou atual pelo HPV e submetidas a tratamento ('LEEP'), aquelas que foram vacinadas contra HPV apresentaram redução de 64,9% (vacina 4V) a 86,3% (vacina 2V) de novas lesão HPV induzidas em comparação àquelas vacinadas com controle ou placebo.<sup>(14-17)</sup>

As indicações das vacinas contra HPV no Brasil, segundo a ANVISA, estão descritas no quadro 1.<sup>(18,19)</sup> As mulheres devem ser vacinadas dentro das faixas etárias autorizadas pela ANVISA, conforme a bula dos produtos.

**Quadro 2. Programa oficial de vacinação contra HPV do PNI de acordo com o gênero, para o período de 2017-2020 (PNI – Junho/2017)<sup>(18,19)</sup>**

ANO	POPULAÇÃO ALVO			
	MENINOS E HOMENS		MENINAS E MULHERES	
	IDADE (ANOS)	Nº. DOSES	IDADE (ANOS)	Nº. DOSES
2017-2018	11 e 14	2 (0-6 meses)	9 e 14	2 (0-6 meses)
2019	10 e 11	2 (0-6 meses)		
2020	9 e 10	2 (0-6 meses)		
2017-2020	HIV+, e imunossuprimido* 9 a 26 anos	3 (0-2-6 meses)	HIV+ e imunossuprimido* 9 a 26 anos	3 (0-2-6 meses)

\*Imunossupressão por transplante e tratamento oncológico

**INFORMAÇÕES ADICIONAIS:**

- O melhor momento para a vacinação é antes do início da atividade sexual, para se obter eficácia máxima;
- Não há indicação para realização de exames antes da vacinação, nem mesmo para avaliar a presença do HPV;
- A vacinação deve ser indicada mesmo para mulheres e homens que já iniciaram a atividade sexual;
- Mulheres e homens com infecção atual ou prévia pelo HPV não apresentam contraindicação ao uso da vacina. Na presença de infecção ativa, seu uso não interfere negativamente no curso da doença e pode ter papel no futuro contra outras infecções, reinfecção e diminuindo recorrência da lesão precursora de colo, vagina e vulva;
- Não há contraindicação para vacinar mulheres até 45 ou mais (a depender da vacina utilizada), pois as vacinas são imunogênicas e seguras para várias faixas etárias, devendo ser individualizada para cada paciente. Logicamente, a utilidade dessas vacinas com o passar da idade dependerá do risco de exposição da pessoa para novas infecções.<sup>(20,21)</sup>

**EFEITOS ADVERSOS DA VACINA**

As vacinas têm bom perfil de segurança, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), e após mais de 200 milhões de doses distribuídas mundialmente até o início



de 2016, não foi documentado efeito adverso grave como causa-efeito da vacinação.<sup>(22)</sup> As vacinas contra o HPV apresentam mínimo efeito adverso (10 a 20%) que, em geral, são dor, edema e eritema no local da injeção.<sup>(23,24)</sup>

## **DURAÇÃO DA PROTEÇÃO**

É provável que as vacinas forneçam proteção a longo prazo (até 20 anos), mas ainda não sabemos por quanto tempo as mulheres estarão de fato protegidas após a realização do esquema vacinal completo. Até o momento não é necessária dose de reforço; mas o tempo indicará a necessidade ou não no futuro. Estudos com mais de 10 anos com a vacina bivalente demonstraram a manutenção da imunogenicidade e níveis de anticorpos com ausência de falhas vacinais registradas.<sup>(12)</sup>

## **CONTRAINDICAÇÕES**

- Alergia aos componentes da vacina ou no caso de pessoas que desenvolveram sintomas indicativos de hipersensibilidade sistêmica grave após receber uma dose da vacina contra HPV não devem receber doses adicionais.
- Gestação, até que estudos possam definir o contrário. No caso, se a mulher engravidar durante o esquema de vacinação, o mesmo deverá ser interrompido, e continuado no pós-parto. Quando a mulher estiver grávida e for inadvertidamente vacinada, o médico deve informar ao respectivo laboratório farmacêutico da vacina administrada, por meio de telefones gratuitos no Brasil (GSK: 0800-701-2233 ou através do departamento de farmacovigilância da empresa pelo e-mail: [farmacovigilancia@gsk.com](mailto:farmacovigilancia@gsk.com); MSD: 0800-012-2232). Entretanto, gestantes que foram inadvertidamente vacinadas durante os estudos não apresentaram alterações na gestação ou no feto/recém-nascido.<sup>(25,26)</sup>

Todo efeito colateral não esperado para a vacina, assim como seu uso inadvertido na gravidez, deve ser notificado pelo profissional de saúde por via eletrônica no Notivisa (<http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/cadastro.htm>), que é o sistema de notificações para a vigilância sanitária da ANVISA, ou diretamente no serviço de atendimento ao consumidor da empresa produtora da vacina.<sup>(6,7)</sup>

## **IMPLEMENTAÇÃO DA VACINA NO PNI**

A vacina HPV Quadrivalente, contra HPV-6,11,16 e 18 foi a selecionada para o PNI e a indicação atual é (Quadro 2) [18,19]:

- Meninas de 9 a 14 anos e meninos de 11 a 14 anos de idade: 2 doses com intervalo 0 e 6 a 12 meses
- Mulheres e Homens com HIV ou imunossupressão por transplante ou tratamento oncológico, 9 a 26 anos: 3 doses com intervalo de 0, 2 e 6 meses

O racional para esta escolha foi baseado no alto impacto e incidência destes tipos virais sobre a população, bem como na produção de maior título de anticorpos comparado ao indivíduo adulto, o que permite que a vacina seja aplicada em apenas duas doses abaixo de 14 anos de idade. Nesta faixa etária a cobertura tende a ser maior, pois pode ser praticada nas escolas e pais ou responsáveis legais têm maior influência sobre a saúde dos filhos.

A vacinação HPV foi iniciada no PNI (Programa Nacional de Imunização) em março de 2014, com a meta de atingir 5,2 milhões de doses em meninas entre 11 e 13 anos de idade, em esquema de duas doses aos 0-6 meses e uma terceira dose prevista após 60 meses. Em 2015, a faixa etária foi ampliada para meninas de 9 a 10 anos, já com a definição do esquema ser de apenas duas doses após resultados positivos de estudos de eficácia de duas doses em adolescentes imunocompetentes, ou seja, a terceira dose aos 60 meses foi suprimida do esquema. Em 2016 foi acrescida a vacinação para mulheres até 26 anos convivendo com HIV/AIDS e em 2017 houve os ajustes necessários para atingir certa equidade, com liberação para utilização em homens e mulheres de forma semelhante, e para os portadores de outros tipos de imunossupressão. As atualizações de 2017 e o calendário oficial estão no quadro 2.

O Brasil é o primeiro país da América do Sul e o sétimo do mundo a oferecer a vacina contra o HPV para meninos em programas nacionais de imunizações.<sup>(19)</sup>

## DISCUSSÃO

Os Ginecologistas e Obstetras precisam se conscientizar do importante papel no controle futuro de doenças de suas pacientes e da população em geral. Assim, é necessário avaliar e atualizar o calendário vacinal da adolescente ou mulher adulta, em relação a todas as vacinas para a faixa etária. A FEBRASGO orienta prescrever as vacinas disponíveis no mercado que têm uma alta efetividade na prevenção de lesões precursoras de câncer e não postergar esta prescrição, aguardando vacinas contendo mais tipos virais.<sup>(11)</sup>

Importante ressaltar que administração da vacina HPV não substitui ações de promoção da saúde. Portanto pacientes vacinados devem receber orientação quanto ao uso de preservativos para a prevenção de infecção por outros tipos de HPV não incluídos nas vacinas e de outras infecções sexualmente transmissíveis. O rastreamento do câncer de colo de útero deve ser mantido. A vacina contra HPV e o rastreamento são métodos que se complementam para dar mais proteção à mulher em relação ao desenvolvimento de neoplasias genitais por prevenção primária, evitando a infecção pelo vírus, e por prevenção secundária (detecção precoce de lesões precursoras).<sup>(4)</sup>

Em vacinação, cabe recordar que o intervalo mínimo entre doses é importante para uma melhor resposta imune à vacina. Ao contrário, caso o intervalo entre as doses não seja cumprido (doses perdidas), a vacinação deve ser mantida com as doses faltantes, não havendo necessidade de repetir a dose já tomada. As vacinas contra HPV são exclusivamente profiláticas e não apresentam indicação para tratamento de lesões ou infecção pelo HPV já existentes, porém não há contraindicação de associação de vacinação com tratamento, pois estudos tem demonstrado diminuição da recorrência da doença.<sup>(14-17)</sup>

As mulheres vacinadas não correm risco de adquirirem a infecção pelo HPV com a vacinação, já que as vacinas são destituídas de DNA viral. Com relação ao programa de vacinação contra HPV do PNI, devido à parceria entre Ministério da Saúde e da Educação no primeiro ano do programa (2014), houve uma cobertura vacinal da primeira dose ultrapassando a meta estabelecida, devido a vacinação ter sido realizada nas escolas. Entretanto, a partir da segunda dose até 2017, a vacinação passou a ser praticada apenas nas Unidades Básicas de Saúde, resultando em coberturas vacinais muito baixas.

Várias campanhas de divulgação foram e estão sendo realizadas e, mesmo com as ampliações de usuários, incluindo os meninos como chamativos, a resposta não está sendo boa. Fica claro que, sem a participação das escolas, será pouco provável que o efeito populacional desta vacina seja alcançado. A maioria dos países que atingiram os 80% de cobertura desejada utilizaram a vacinação em base escolar.

Assim, aguarda-se que o Governo Federal de alguma forma intervenha a promover os ajustes necessários para a vacinação em base escolar, o que, com duas doses podendo ser realizadas a cada 12 meses, poderia ser programada uma vez por ano a ser realizada em todas as escolas ou de forma escalonada durante o ano, organizando e otimizando tanto a força operacional disponível, quanto a regulação adequada dos

estoques das vacinas, evitando perdas com vencimentos e não utilização, e o principal, atingirmos coberturas que realmente terão impacto na diminuição da morbimortalidade relacionadas aos tratamentos de lesões precursoras e câncer.

## CONCLUSÃO

A vacinação contra o HPV é segura e altamente eficaz na prevenção contra o câncer de colo de útero e doenças associadas aos tipos de HPV contidos na vacina. A cobertura vacinal entre homens e mulheres diminuirá a prevalência do vírus na população no futuro, mas apesar disso, a orientação atual é de manter o rastreamento periódico de câncer de colo de útero e prevenção de outras infecções sexualmente transmissíveis. É necessária cobertura vacinal ampla para que os efeitos populacionais sejam realidade no futuro.

## REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). ICO. Information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre). Human papillomavirus and related cancers in world. Summary Report 2016. Geneva: WHO; 2016.[cited 2017 July 3]. Available from: [http://betterhealthcareforafrica.org/blog/wp-content/uploads/2017/01/WHO-ICO\\_Report\\_HP\\_V\\_ZW2016.pdf](http://betterhealthcareforafrica.org/blog/wp-content/uploads/2017/01/WHO-ICO_Report_HP_V_ZW2016.pdf)
2. Sasagawa T, Takagi H, Makinoda S. Immune responses against human papillomavirus (HPV) infection and evasion of host defense in cervical cancer. J Infect Chemother. 2012;18(6):807-15.
3. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Estimativa câncer de colo para 2016. Rio de Janeiro: INCA; 2016. [citado 2017 Jul 9]. Disponível em: [http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colo\\_uterio/definicao](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colo_uterio/definicao). Acessado em 15/06/2017.
4. Neves NA. Vacinação de mulher: manual de orientação. São Paulo: FEBRASGO; 2010. Vacina papilomavirus humano. p.212-4.
5. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consultoria Pública no.102 de 22 de Outubro de 2007. [Publicada no D.O.U. de 23/10/2007] [Internet]. Brasília (DF): ANVISA; 2007. [citado 2017 Jul 5]. Disponível em: [http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/CP/CP\[20172-1-0\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/CP/CP[20172-1-0].PDF)

- 6.** Cervarix® Vacina HPV 16/18: modelo de texto de bula [bula de remédio]. Responsável técnico Edinilson da Silva Oliveira. Rio de Janeiro; GlaxoSmithKline Brasil; s.d. [citado 2017 Jul 4]. Disponível em: [http://br.gsk.com/media/536179/rec\\_1502260559220429145\\_bl\\_cervarix\\_inj\\_gds023\\_l0467.pdf](http://br.gsk.com/media/536179/rec_1502260559220429145_bl_cervarix_inj_gds023_l0467.pdf)
- 7.** GARDASIL® vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) [bula de remédio]. Responsável técnico Fernando C. Lemos. Campinas: Merck Sharp & Dohme Farmacêutica; s.d.
- 8.** Garland SM, Kjaer SK, Muñoz N, Block SL, Brown DR, DiNubile MJ, et al. Impact and effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine: a systematic review of 10 years of real-world experience. *Clin Infect Dis*. 2016;63(4):519-27.
- 9.** Harper DM, DeMars LR. HPV vaccines: a review of the first decade. *Gynecol Oncol*. 2017;146(1):196-204.
- 10.** International Federation of Gynecology & Obstetrics (FIGO). Global guidance for cervical cancer prevention and control. October 2009 [Internet]. Geneva:FIGO. 2009. [cited 2017 July 4]. Available from: [http://www.rho.org/files/FIGO\\_cervical\\_cancer\\_guidelines\\_2009.pdf](http://www.rho.org/files/FIGO_cervical_cancer_guidelines_2009.pdf).
- 11.** Foods and Drugs Administration (FDA). GARDASIL® 9 (Human Papillomavirus 9-valent Vaccine, Recombinant) Suspension for intramuscular injection. Initial U.S. Approval: 2014. Maryland: FDA; 2014. [cited 2016 Jun 15]. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm426457.pdf>.
- 12.** Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS, Teixeira JC, de Borba PC, Sanchez N, et al. Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: final analysis of a long-term follow-up study up to 9.4 years post-vaccination. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(8):2147-62.
- 13.** Wheeler CM, Castellsagué X, Garland SM, Szarewski A, Paavonen J, Naud P, et al. Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(1):100-10.
- 14.** Joura EA, Garland SM, Paavonen J, Ferris DG, Perez G, Ault KA, et al. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women

- with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ*. 2012;344:e1401.
- 15.** Szarewski A, Poppe WA, Skinner SR, Wheeler CM, Paavonen J, Naud P, et al. Efficacy of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women aged 15-25 years with and without serological evidence of previous exposure to HPV-16/18. *Int J Cancer*. 2012;131(1):106-16.
- 16.** Joura EA, Garland SM, Paavonen J, Ferris DG, Perez G, Ault KA, et al. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ*. 2012;344:e1401. doi: 10.1136/bmj.e1401.
- 17.** Garland SM, Paavonen J, Jaisamrarn U, Naud P, Salmerón J, Chow SN, et al. Prior human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccination prevents recurrent high grade cervical intraepithelial neoplasia after definitive surgical therapy: Post-hoc analysis from a randomized controlled trial. *Int J Cancer*. 2016;139(12):2812-26.
- 18.** Brasil. Ministério da Saúde. Nota Informativa 149 de 2015/CGPNI/DEVIT/SVS/MS. Informa as mudanças no calendário nacional de vacinação de 2016 [Internet]. Brasília (DF): Programa Nacional de Imunizações; 2015. [citado 2017 Jun 10]. Disponível em: [http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/legislacao/2015/58563/nota\\_informativa\\_149\\_pdf\\_23535.pdf](http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/legislacao/2015/58563/nota_informativa_149_pdf_23535.pdf).
- 19.** Brasil. Ministério da Saúde. Nota Informativa 384. Mudanças no calendário nacional de vacinação de 2017 [Internet]. Brasília (DF): Programa Nacional de Imunizações; 2017 [citado 2017 Jan 10]. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/dezembro/28/Nota-Informativa-384-Calendario-Nacional-de-Vacinacao-2017.pdf>
- 20.** Muñoz N, Manalastas R Jr, Pitisuttithum P, Tresukosol D, Monsonego J, Ault K, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2009;373(9679):1949-57.
- 21.** Wheeler CM, Skinner SR, Del Rosario-Raymundo MR, Garland SM, Chatterjee A, Lazcano-Ponce E, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years:

7-year follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(10):1154-68.

**22.** Guia prático de vacinação da mulher. São Paulo: Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIM); Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria (FEBRAGO); 2014. [citado 2016 Feb 19]. Disponível em: [https://www.febrasgo.org.br/video/vacinacao\\_da\\_mulher/Resumo\\_Vacinas.pdf](https://www.febrasgo.org.br/video/vacinacao_da_mulher/Resumo_Vacinas.pdf).

**23.** World Health Organization (WHO). Safety of HPV vaccines [Internet] Geneva:WHO; 2015. [cited 2016 Feb 19]. Available from: [http://www.who.int/vaccine\\_safety/committee/topics/hpv/Dec\\_2015/en/](http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/Dec_2015/en/).

**24.** Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Differences by sex in tobacco use and awareness of tobacco marketing -Bangladesh, Thailand, and Uruguay, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010;59(20):613-8.

**25.** Future II Study Group. Prophylactic efficacy of a quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in women with virological evidence of HPV infection. *J Infect Dis.* 2007;196(10):1438-46.

**26.** Garland SM, Ault KA, Gall SA, Paavonen J, Sings HL, Ciprero KL, et al. Pregnancy and infant outcomes in the clinical trials of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine: a combined analysis of five randomized controlled trials. *Obstet Gynecol.* 2009;114(6):1179-88.

## CAPÍTULO 5

### DIFTERIA, TÉTANO E COQUELUCHE

### *DIPHTHERIA PERTUSSIS TETANUS VACCINATION*

Julio Cesar Teixeira<sup>1</sup>

Giuliane Jesus Lajos<sup>1</sup>

Aristóteles Maurício Garcia Ramos<sup>2</sup>

1. Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

2. Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Vitória, ES, Brasil.

#### Como citar:

Teixeira JC, Lajos GJ, Ramos AM. Difteria, tétano e coqueluche. In: Programa vacinal para mulheres. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria; 2017. Cap. 5, p. 40-50. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO; no.13/Comissão Nacional Especializada de Vacinas).

## RESUMO

A vacinação contra difteria, tétano e coqueluche é de utilização das mais antigas e disseminadas. Percebe-se nitidamente o efeito positivo na população quando a cobertura vacinal é adequada. Um efeito oposto ocorreu recentemente no Brasil com óbitos neonatais por coqueluche devido a perda da proteção contra esta doença que ocorreu com utilização de reforços com a vacina dupla (difteria e tétano) nos adolescentes e adultos. Esses últimos mantêm a circulação da *Pertussis* na população, que pode acometer os RN, ainda vulneráveis. Os Ginecologistas e Obstetras tem um papel crucial no controle do tétano e coqueluche neonatais através da vacinação de todas gestantes. Neste capítulo são abordadas as três patologias, suas implicações específicas para as mulheres e seus recém-nascidos e como a vacinação pode atuar.

### Descritores

Vacina; Difteria; Tétano; Coqueluche; DTP

## INTRODUÇÃO

As recomendações nacionais de imunização contemplam mais de 25 vacinas durante a vida útil.<sup>(1)</sup> A vacina difteria, tétano e coqueluche, conhecida como tríplice bacteriana ou DTP, tem sua utilização na infância regularmente de acordo com o



Calendário Oficial, porém a duração do efeito protetivo depende de reforços periódicos e a cobertura vacinal na vida adulta é abaixo do esperado.

A importância de reforços periódicos em vacinas ficou evidenciada na epidemia de óbitos por coqueluche em crianças até seis meses de vida em 2011.<sup>(2)</sup> Este fato epidemiológico ocorreu, principalmente, devido à perda da imunidade vacinal contra coqueluche que ocorre ao passar dos anos na população. Esta perda de imunidade foi mantida em relação a coqueluche devido as vacinas disponíveis no sistema público para os reforços periódicos serem a dT (dupla), ficando a coqueluche descoberta, embora a dupla estivesse sendo utilizada de acordo com o que orienta o Calendário Oficial do PNI. Esse fato fez com que adolescentes e adultos mantivessem a *Pertussis* em circulação, pois nestas idades os quadros de coqueluche são mais brandos, mas mantendo o potencial de transmissibilidade aos seus próximos. E, ao encontrar suscetíveis como as crianças com menos de seis meses ainda não imunizadas, acontecem os casos graves.

Assim, com o objetivo de controlar os casos de coqueluche nos primeiros meses de vida, estabeleceu-se a vacinação com dTpa (tríplice bacteriana acelular do adulto) em cada gestação, independente da atualização do estado vacinal contra tétano. Esta ação começou a ocorrer no sistema público no final de 2014, visando a transferência de anticorpos para o feto.<sup>(3)</sup>

O objetivo deste capítulo é descrever as vacinas contra difteria, tétano e coqueluche disponíveis e fornecer informações e as recomendações da FEBRASGO para que o leitor possa estar apto a indicar adequadamente e em cada situação particular de suas pacientes.

Realizou-se uma revisão bibliográfica em bases de dados de periódicos PubMed, em publicações no período de 2007 a 2017, utilizando-se as palavras-chaves: “DTP”, “vacina” e “difteria”, “pertussis”, “tétano”, e “vacinação”, “vaccine” and “diphtheria”, “pertussis”, “tetanus”, and “vaccination”. A pesquisa foi restrita às línguas inglesa e portuguesa e em humanos. Nessa consulta, foram encontrados 549 artigos, dos quais foram selecionados 26 trabalhos potencialmente relevantes com informações do Brasil. As listas de referências bibliográficas mais recentes foram revistas em busca de artigos adicionais. Após esta fase, as publicações escolhidas foram obtidas na íntegra para reavaliação da metodologia e dos resultados. Além disto, foram avaliadas as recomendações nacionais de vacinação, através da busca eletrônica dos Manuais de Vacinação da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), da Sociedade Brasileira de Imunização (SBIIm) e do Ministério da Saúde (MS). Na lista final,

foram incluídos os estudos que avaliaram aspectos da vacinação em mulheres com metodologia adequada, consoante a critério de relevância e nível de recomendação.

## VALOR CLÍNICO DA VACINAÇÃO

Para o Ginecologista e Obstetra, a vacinação contra difteria, tétano e coqueluche está relacionada principalmente, com a saúde das mulheres gestantes e seus bebês. Assim, detalhes da utilização desta vacina na gestação está descrita no capítulo 14.

## DOENÇAS E VACINAS DISPONÍVEIS

### Difteria

Doença de notificação compulsória também chamada de 'crupe'.

- Doença aguda, mediada por toxina, produzida pela bactéria *Corynebacterium diphtheriae*. São bacilos aeróbicos, gram-positivo e nem todas as cepas tem capacidade de produzir a exotoxina. Incubação de um a seis dias.
- Transmitida com maior frequência de pessoa a pessoa a partir do trato respiratório por até duas semanas após o início dos sintomas. O diagnóstico é realizado por cultura de secreção local e a antibioticoterapia (eritromicina oral por 10 dias) elimina o bacilo em 24-48hs.
- Pode envolver qualquer membrana mucosa, mas principalmente, na região faringoamigdaliana onde a exotoxina produz uma pseudomembrana acinzentada e fortemente aderida.
- Esta toxina pode ser absorvida e acometer outros locais do organismo. O acometimento vaginal é possível, embora raro.
- O quadro clínico é de febre moderada, leves sintomas relacionados ao local acometido, chamando a atenção a pouca intensidade dos sintomas gerais, desproporcionais, devido a toxemia que ocorre, com prostração, palidez e taquicardia. Pode complicar com obstrução respiratória, miocardite, neurite e problemas renais. A letalidade varia de 5% a 10%.
- No Brasil, devido a vacinação, o número de casos está caindo (Quadro 1). A cobertura vacinal com a DTP vem se elevando neste período, passando de 66%, em 1990, para 99,5%, em 2011. No ano de 2012 não foram confirmados casos de difteria, em 2013, foram confirmados 4 casos no Brasil, dois no Estado de São Paulo, um em Pernambuco e no Paraná (Quadro 1).<sup>(4,5)</sup>

**Quadro 1. Casos confirmados de difteria entre 1997 e 2009 no Brasil e por regiões**

REGIÃO	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Brasil	140	81	58	58	29	53	50	19	23	11	4	7	...
Norte	20	4	13	16	4	6	4	1	4	2	1	2	...
Nordeste	48	29	18	19	12	26	17	8	10	4	3	2	...
Sudeste	25	16	13	10	8	18	16	6	6	5	-	1	...
Sul	36	25	11	7	3	3	10	2	3	-	-	2	...
Centro-Oeste	11	7	3	6	2	-	3	2	-	-	-	-	...

**Fonte:** MS/SVS – Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN

**Vacinas disponíveis no Brasil:** geralmente combinada ao toxóide tetânico e a *Bordetella pertussis* inativada (DTP-célula inteira ou DTPa-‘acelular’). Existem outras combinações com *Haemophilus influenza B*, hepatite B e vírus da pólio inativado (Quadro 2).

**Quadro 2. Vacinas difteria, tétano e coqueluche disponíveis no Brasil**

VACINA	NOME	INDICAÇÃO
DT	Dupla infantil	2 meses a <7anos
DTP + H1b (tetra) + H1b e Hepatite B (penta)	Tríplice células inteiras (infantil) e combinações	2 meses a <7anos
DTPa + H1b (tetra) + H1b e Pólio inativada (penta) + H1b, Pólio e Hepatite B (hexa)	Tríplice acelular (infantil) e combinações	2 meses a <7anos
dT	Dupla adulta	+7 anos
dTpa + IPV (+ Pólio inativada)	Tríplice acelular (adulto)	+4 anos

Observação: a letra minúscula na designação da vacina dá um significado relativo a conter menor dosagem de antígeno

**Esquema vacinal:** basicamente consta de 3 doses de DTP aos 2-4-6 meses de vida, com reforços após 12 meses, e entre quatro a seis anos de idade. Depois reforço a cada 10 anos. A eficácia da vacina DTP varia de acordo com o componente, a saber: 80% a 90% para difteria; 75% a 80% para coqueluche e 100% para tétano. A imunidade conferida pela vacina não é permanente e decresce 10% ao ano e, 5 a 10 anos em média após a última dose da vacina, a proteção pode ser pouca ou nenhuma,<sup>(6)</sup> para as três patologias.

**Vacinação pós-exposição:** logo após o diagnóstico de um caso de difteria deve-se proceder a visita nos locais de contato do paciente (casa, trabalho, escola, etc.) e vacinar todos contatos sem imunização prévia, ou desatualizada, ou desconhecida.

**Contraindicações:** são raras, e para os casos de reação de hipersensibilidade grave a dose prévia ou doenças febris ativas, também graves.<sup>(7)</sup>

## TÉTANO

- Doença infecciosa de notificação compulsória, aguda, mediada por exotoxina potente, a tetanospasmina, produzida pela bactéria *Clostridium tetani*. Esta bactéria é largamente encontrada na natureza sob a forma de esporo, sobretudo em água ou solo contaminados, materiais enferrujados, etc. Não é contagiosa, no sentido de não ser transmitida entre humanos.
- Incubação variável a partir de um dia, mais comumente de três a 21 dias. Quando menor o tempo de incubação, maior a gravidade.<sup>(8)</sup>
- A infecção acidental ocorre por meio de ferimentos de qualquer tamanho ou natureza durante a atividade de manuseio de materiais contaminados com os esporos do *Clostridium*. A infecção se desenvolve se houver condições favoráveis como tecido desvitalizado, corpo estranho e anaerobiose.
- A tetanospasmina produzida infiltra ao redor da lesão e atinge o tecido muscular. Assim, consecutivamente, acomete a fenda sináptica da junção neuromuscular, o axônio do neurônio motor e o corpo celular no corno anterior da medula. Na medula, a toxina é transportada para neurônios inibitórios locais e, por fim, bloqueia a liberação dos neurotransmissores glicina e ácido gama-aminobutírico.<sup>(8)</sup>
- O quadro clínico clássico é de contrações musculares involuntárias e espasmódicas. Pode ser localizado, quando acomete apenas grupos musculares próximos ao ferimento, por exemplo, restrito a um membro. Há o tétano cefálico quando decorrente de ferimentos em couro cabeludo, boca, etc., com paralisia facial, trismo, disfagia e comprometimento de outros pares cranianos. O tétano generalizado apresenta contrações de diversos grupos musculares e assim, poderá ocorrer trismo e riso sardônico, opistótono (característico em crianças), contrações de qualquer músculo, que pode ser desencadeada por estímulos visuais, auditivos ou táteis. O paciente fica sempre lúcido. Os casos graves podem apresentar fraturas de vértebras e parada respiratória.<sup>(9)</sup>
- No Brasil, devido a vacinação, o número de casos está caindo. Em 1980 a incidência era de 1,8/100.000 habitantes e, em 2010, 0,15/100.000 habitantes, correspondendo a 282 casos registrados, 70% acima de 25 anos.<sup>(8)</sup>

- **Prevenção primária:** vacinas a partir dos dois meses de idade, três doses com intervalos de 2 meses e depois, reforços a cada 10 anos, mantidos durante a vida. A tendência atual é que os reforços sejam feitos com a dTpa e, na falta desta, a dT utilizada rotineiramente nas últimas décadas. Além das vacinas do quadro 2, há a vacina antitetânica específica para tétano e indicada para adultos, muito utilizada nos casos de acidentes com ferimentos de risco e necessidade de reforço vacinal.
- **Prevenção secundária:** para qualquer ferimento, desde os mais simples, se vacinação em dia, apenas tratar o ferimento. Se vacinação inadequada ou ausente iniciar o esquema de vacinação e, nos casos de ferimentos com alto risco para tétano, indicado também a imunização passiva com imunoglobulina antitetânica. Logicamente que o ferimento deve ser adequadamente tratado e que antibióticos não fazem profilaxia antitetânica.

## **IMUNOGLOBULINAS**

- **Soro antitetânico (SAT):** é indicado na prevenção e tratamento do tétano, obtido de soro de equinos hipeimunizados com toxóide tetânico, produzidos pelo Instituto Butantan e Vital Brasil e distribuído em ampolas de 5.000 UI em 5 ml. A dose profilática é de 5.000 UI (adultos e crianças) e dose terapêutica de 20.000 UI, aplicadas intramuscular (pode dividir em sítios diferentes), mas cuidado para não aplicar no mesmo local da vacina antitetânica, quando necessária. Atividade mantida por 15 dias. Não é contraindicado na gravidez. No caso de alérgicos a soros, imunodeprimidos ou recém-nascido (RN), deve ser utilizada a Imunoglobulina Humana Hiperimune Antitetânica.
- **Imunoglobulina Humana Hiperimune Antitetânica (IGHAT):** composta de IgG obtidas do plasma de doadores selecionados, disponíveis em frasco-ampola de 250 UI. A dose profilática é de 250 UI para adultos e 4 UI/kg para crianças, e dose terapêutica de 5.000 UI, aplicadas intramuscular (pode dividir em sítios diferentes). Efeito protetivo por três a quatro semanas. Pode haver reações de caráter anafilático nas primeiras 24 horas, embora a anafilaxia é incomum, ou reações tardias, entre cinco e 24 dias com febre, urticária, adenomegalia, artralgia, e chamada de 'doença do soro'. Esta pode apresentar comprometimento neurológico ou renal e é tratada com corticoide, anti-inflamatórios e anti-histamínicos.

- Indicações para uso de imunoglobulina antitetânica em pacientes com alto risco tetânico (ferimentos profundos, ou sujos, ou corpo estranho, ou tecido desvitalizado, ou queimaduras, ou ocasionados por armas, mordeduras, politraumas e fratura exposta), com:
  - História vacinal incerta ou menos de três doses;
  - Vacinação prévia com três doses e reforço a mais de cinco anos: vacinar com uma dose antitetânica e, se imunodeprimido, desnutrido grave ou idoso, utilizar SAT/IGHAT.
  - Vacinação prévia com três doses e reforço a menos de cinco anos: não precisa de vacina ou imunoglobulina.

**Tétano neonatal:** conhecido como tétano umbilical (local de contaminação) ou ‘mal dos sete dias’ (período clássico de incubação). Ocorre no RN de até 28 dias, com mesma fisiopatologia do tétano acidental. Incubação de 5 a 15 dias. O RN acometido mantém-se com choro constante, irritabilidade, contraturas paroxísticas, não mama e, na sequência, não abre a boca, há rigidez de nuca, tronco e abdômen, evoluindo com hipertonia generalizada com crises de contraturas e rigidez, problemas respiratórios e óbito. Diagnósticos diferenciais são: meningoencefalites, lesões neurológicas decorrentes do trabalho de parto, efeitos adversos de fármacos ou distúrbios hidroeletrólíticos.

A profilaxia é manter a vacinação atualizada das mulheres em idade fértil (12 a 49 anos) e, com isso, transferir seus anticorpos para o feto. Logicamente, manter os cuidados necessários na realização do parto e com o coto umbilical. Atualmente, com a vacinação em toda a gestação com a dTpa para evitar a coqueluche no RN, por tabela, está se prevenindo o tétano neonatal. Em gestantes que estarão viajando para países onde a poliomielite é endêmica, pode-se indicar a dTpa-IPV, ou seja, combinada com pólio inativada (Quadro 2).

## COQUELUCHE

Doença conhecida como ‘tosse comprida’.

- Doença aguda, causada pela bactéria *Bordatella pertussis*, bacilo gram-negativo, que acomete exclusivamente o homem, e que está aumentando nos últimos anos. No Brasil é um problema atual de saúde pública, devido às dificuldades em controlá-la, particularmente para os mais susceptíveis.<sup>(10-12)</sup>

- Incubação de cinco a 10 dias, mas pode chegar até 42 dias.
- Transmitida com maior frequência de pessoa a pessoa a partir do trato respiratório (fala, tosse, espirro) por até três semanas após o início dos sintomas. O diagnóstico no Brasil é realizado por cultura de secreção de nasofaringe, de técnica difícil, morosa e sensibilidade muito variável de acordo com a fase da doença. Outras possibilidades são a PCR e sorologia. A antibioticoterapia (azitromicina oral por cinco dias) elimina a bactéria nos sintomáticos e portadores.
- A *Pertussis* produz toxinas que lesam o epitélio do trato respiratório além de causar efeitos sistêmicos.
- O quadro clínico pode variar desde completamente assintomático até a forma clássica da coqueluche caracterizado por acessos de tosse paroxísticas.<sup>(6,10,13)</sup> Há três fases clínicas de longa duração:
  - Catarral: fase com 2 semanas, de maior transmissibilidade, parece um quadro comum de tosse, impossível ser diagnosticada por coqueluche;
  - Paroxística: muda o padrão da tosse, mais rápidas e curtas, com os 'guinchos' característicos após inspiração profunda; isto acontece em crises paroxísticas podendo levar a cianose, apneia e vômitos. Nesta fase ocorre a maior parte das complicações. A tosse paroxística ocorre em apenas um terço dos adultos. A tosse pode persistir por até dois meses;
  - Convalescença: os sintomas são atenuados e dura por duas a três semanas, ou mais.
- O grupo de risco para as formas mais graves e óbito é constituído por crianças até seis meses de vida. A imunidade adquirida na infância (natural ou por vacinação) em relação à coqueluche diminui com o tempo e contribui para circulação da bactéria entre adolescentes e adultos. Estes, por sua vez, transmitem para crianças muito pequenas, com menos de seis meses, ou seja, ainda não imunizadas, e apresentando as formas graves.
- Prevenção:
  - Presença de anticorpos maternos contra a coqueluche em RN, embora não se conheça o nível ideal, deve conferir proteção e prevenir a coqueluche ou modificar sua gravidade.<sup>(10,12)</sup> Níveis altos destes anticorpos são alcançados através de vacinação de todas as gestantes com uma dose de vacina dTpa

após 20 semanas. Esta ação passou a ser obrigatória no sistema público a partir do final de 2014, quando o PNI passou a oferecer esta vacina [3]. Já em 2015, começou-se a observar a queda na taxa de óbitos por coqueluche, que está sendo confirmada nos anos seguintes.<sup>(14)</sup>

- Outra estratégia utilizada para a prevenção da coqueluche neonatal é o bloqueio com vacinação prévia de todos contatos do RN, a chamada estratégia casulo (“cocoon”), visto que 80% das doenças em RN são transmitidas pelos seus familiares e cuidadores.<sup>(15)</sup>

## DISCUSSÃO

A vacinação contra difteria, tétano e coqueluche é utilizada desde o nascimento das pessoas no mundo todo e historicamente, apresentou um alto impacto no controle destas doenças, particularmente do tétano. De acordo com o exposto, dois pontos precisam ser ressaltados. Primeiro, existem ainda muitas pessoas que não tiveram acesso à estas vacinas ou que não completaram o esquema ou que estão com os reforços desatualizados. Para esses casos, se o profissional de saúde, incluindo os médicos, não questionarem adequadamente sobre vacinas em sua anamnese, essas pessoas irão continuar sob risco.

Segundo, a falta de reforços periódicos, faz com que se crie grupos de risco para a manutenção da doença, geralmente, com desfechos mais graves. Esse fato foi evidenciado recentemente, a partir de 2011 no Brasil, pela falta de reforço para coqueluche, quando se utilizou a vacina dT (dupla, difteria e tétano) para esse fim nas últimas décadas. O resultado foi a manutenção da *Pertussis* entre adolescentes e adultos, com aumento expressivo de óbitos em crianças até seis meses de idade, ainda vulneráveis. Quem estuda vacinas sabe que este é um campo dinâmico com muitas e frequentes novidades, resultando na necessidade de atualizações das orientações oficiais, anualmente. O Brasil e o seu PNI têm um sistema de gestão e vigilância muito ativos e conta com Comitê Técnico Assessor em Imunizações (CTAI) de apoio, formado por vários setores da sociedade técnica, incluindo um representante da FEBRASGO. Este Comitê mantém uma revisão periódica das situações epidemiológicas das doenças imunopreveníveis e da situação vacinal da população, auxiliando na definição de necessidades de ajustes ou prioridades para o programa. Talvez, este seja um dos poucos campos que o Brasil possa se orgulhar de manter um trabalho de excelência, um exemplo para os demais.



## CONCLUSÃO

Os médicos, particularmente os Ginecologistas e Obstetras, devem estar atentos à necessidade de atualização das vacinas regulares e seus respectivos reforços no atendimento de suas pacientes, ação necessária para manter o controle de doenças graves, como o tétano, tétano neonatal, coqueluche nos RN, apresentados neste capítulo. A imunização materna com dTpa na gestação é crucial, mandatória e obrigatória, uma vez que está disponível no sistema público desde 2014 e previne doenças que não escolhe classe social ou raça. Cabe aos Ginecologistas e Obstetras assumirem seu papel ativo na educação e administração de vacinas nas mulheres, gestantes e puérperas, visando obter a manutenção do bem-estar da população.

## REFERÊNCIAS

1. Neves NA, Kfourri RA. Vacinação da mulher. Rio de Janeiro: Elsevier; 2016.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Ministério da Saúde alerta para a situação epidemiológica da coqueluche no Brasil [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2013. [citado 2017 Jun 10]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/profissional-e-gestor/vigilancia/noticias-vigilancia/7569-ministerio-da-saude-alerta-sobre-a-situacao-epidemiologica-da-coqueluche-no-brasil>.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Imunizações. Calendário de Vacinação – Adolescente [Internet]. Brasília (DF): Programa Nacional de Imunizações; 2017. [citado 2017 Jun 10]. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/campanhas/pni/>.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS. Incidência de difteria - D.1.2 – 2010. Fichas de Qualificação da RIPSA - 2010. Brasília (DF): DATSUS; 2010. [citado 2017 Mai 15]. Disponível em: [http://fichas.ripsa.org.br/2010/d-1-2/?l=pt\\_BR](http://fichas.ripsa.org.br/2010/d-1-2/?l=pt_BR).
5. Brasil. Ministério da Saúde. Difteria: informações técnicas. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2014. [citado 2017 Mai 15]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/641-secretaria-svs/vigilancia-de-a-a-z/difteria/11205-informacoes-tecnicas>.

- 6.** Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia de vigilância epidemiológica. 7a ed. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2009. 816 p.
- 7.** Wagner NH. Difteria. In: Amato Neto V. Atualizações, orientações e sugestões sobre Imunizações. São Paulo: Segmento Farma; 2011. p.157-66.
- 8.** Audyr R. Tétano. In: Ballali I. Manual prático de imunizações. São Paulo: A.C. Farmacêutica; 2013. p.116-25.
- 9.** Cavalcante NJ. Tétano. In: Amato Neto V. Atualizações, orientações e sugestões sobre Imunizações. São Paulo: Segmento Farma; 2011. p.177-84.
- 10.** Fortner KB, Kuller JA, Rhee EJ, Edwards KM. Influenza and tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccinations during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 2012;67(4):251-7.
- 11.** Gall SA. Prevention of pertussis, tetanus, and diphtheria among pregnant, postpartum women, and infants. *Clin Obstet Gynecol.* 2012;55(2):498-509.
- 12.** Bechini A, Tiscione E, Boccalini S, Levi M, Bonanni P. Acellular pertussis vaccine use in risk groups (adolescents, pregnant women, newborns and health care workers): a review of evidences and recommendations. *Vaccine.* 2012;30(35):5179-90.
- 13.** Dias AA, Santos LS, Sabbadini PS, Santos CS, Silva Junior FC, Napoleão F, et al. *Corynebacterium ulcerans* diphtheria: an emerging zoonosis in Brazil and worldwide. *Rev Saude Publica.* 2011;45(6):1176-91.
- 14.** Coqueluche: Distribuição de casos no Estado de São Paulo de 2000 a 2017. São Paulo: Secretaria de Estado da Saúde; 2017. [citado 2017]. Disponível em: [http://saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/doencas-de-transmissao-respiratoria/coqueluche/dados/coqueluche\\_dados.pdf](http://saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/doencas-de-transmissao-respiratoria/coqueluche/dados/coqueluche_dados.pdf).
- 15.** Giamberardino HI. Difteria, tétano e coqueluche. In: Neves NA, Kfourri RA. Vacinação da mulher. Rio de Janeiro: Elsevier; 2016. p.67-74.

## **CAPÍTULO 6**

### **INFLUENZA**

### **INFLUENZA**

**Edison Natal Fedrizzi<sup>1</sup>**

**Fabio Laginha<sup>2</sup>**

**Júlio César Teixeira<sup>3</sup>**

1. Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil.
2. Hospital Pérola Byington, São Paulo, SP, Brasil.
3. Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

#### **Como citar:**

Fedrizzi EN, Laginha F, Teixeira JC. Influenza. In: Programa vacinal para mulheres. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria; 2017. Cap. 6, p. 51-62. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO; no.13/ Comissão Nacional Especializada de Vacinas).

## **RESUMO**

A infecção pelo vírus influenza tem um amplo espectro de manifestação, indo da infecção assintomática até a insuficiência respiratória e óbito. Apesar de todo conhecimento relacionado à evolução, prevenção, diagnóstico e tratamento, esta infecção ainda permanece como um importante problema de saúde pública, apresentando alta incidência, morbidade e mortalidade. A vacinação contra influenza é a melhor e mais eficaz forma de prevenção da doença.

### **Descritores**

Influenza; Gripe; Prevenção; Vacina

## **INTRODUÇÃO**

Apesar de todo conhecimento e formas de prevenção da gripe, grandes pandemias mundiais ocorreram periodicamente (Quadro 1), levando milhares de pessoas a óbito:<sup>(1,2)</sup>

Quadro 1. Histórico de pandemias por influenza

PERÍODO	PANDEMIA
1918-1920	Gripe Espanhola
1957-1960	Gripe Asiática
1968-1972	Gripe Hong Kong
2003	Gripe aviária – H5N1
2009	Gripe Suína – H1N1

A influenza é uma infecção respiratória viral aguda de alta transmissibilidade e distribuição global, com tendência a se disseminar facilmente em epidemias sazonais, podendo também causar pandemias.<sup>(1,3)</sup> A transmissão ocorre por meio de secreções das vias respiratórias da pessoa contaminada ao falar, tossir, espirrar ou pelas mãos, que após contato com superfícies recém-contaminadas por secreções respiratórias podem levar o agente infeccioso direto à boca, olhos e nariz.<sup>(4)</sup> Estes vírus sofrem mutações e recombinações ao longo do tempo, de modo que as características antigênicas dos vírus circulantes em determinado ano podem diferir daquelas de anos anteriores.<sup>(1-4)</sup> Por esse motivo e pelo fato da duração dos anticorpos induzidos por esta vacina ser de no máximo um ano, é necessária uma nova vacinação a cada ano contra os tipos virais principais circulantes.<sup>(5)</sup>

PREVALÊNCIA

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, estima-se que a influenza ocorra em 5,5 a 10% dos adultos e 20,5 a 30% das crianças todos os anos, causando 3 a 5 milhões de casos graves e 250.000 a 500.000 mortes no mundo. Cerca de 1,2 bilhões de pessoas apresentam risco elevado para complicações da influenza: 385 milhões de idosos acima de 65 anos de idade, 140 milhões de crianças e 700 milhões de crianças e adultos com doença crônica.<sup>(3,5)</sup>

A doença pode ser causada pelos vírus influenza A, B, C e D [4]. Os vírus A e B apresentam maior importância clínica. Estima-se que, em média, as cepas A causem 75% das infecções, mas em algumas temporadas, ocorre predomínio das cepas B. Os tipos A e B sofrem frequentes mutações e são responsáveis pelas epidemias sazonais, também por doenças respiratórias com duração de quatro a seis semanas e que, frequentemente, são associadas com o aumento das taxas de hospitalização e morte por pneumonia, especialmente em pacientes que apresentam condições e fatores de risco.<sup>(3)</sup> O vírus C raramente causa doença grave e o D ainda não foi detectado em seres humanos, afetando apenas animais.<sup>(6)</sup> No Brasil, o vírus influenza tipo A (H1N1) predomina na faixa etária de 40-49 anos (37%), enquanto

o vírus influenza B na faixa de 5-19 anos (35%).<sup>(7)</sup> Para a linhagem do vírus influenza B (Victoria ou Yamagata), tem se utilizado várias cepas diferentes ao longo dos anos, como as cepas Massachussets, Wiscosin, Brisbane, Phuket, entre outras. A linhagem Victoria ou Yamagata predomina de forma diferente ao longo dos anos e geralmente a vacina trivalente contém a linhagem predominante daquele ano. Exceção a isso no Brasil, foi no ano de 2013, quando predominou o vírus B linhagem Victoria e a vacina trivalente contemplava o Yamagata. Portanto, estes dados demonstram adicional benefício com o uso da vacina tetravalente, que contém as duas linhagens do vírus influenza B, devendo ser a vacina de escolha, sempre que possível.<sup>(7,8)</sup> A taxa de mortalidade por influenza em nosso país é atualmente de 0,06/100.000 habitantes, ocorrendo principalmente nos adultos  $\geq 60$  anos, portadores de doença cardiovascular crônica, pneumopatias crônicas, *Diabetes mellitus* e obesidade. As gestantes ocupam a 9ª posição em óbito por influenza no Brasil.<sup>(9)</sup>

## HISTÓRIA NATURAL

A maioria dos vírus influenza que causam as infecções respiratórias nos seres humanos são originários de cepas aviárias, enquanto poucas são de origem suína, como as H1N1 e H3N2.<sup>(1,3)</sup> O período de incubação dos vírus influenza varia entre um e quatro dias. Os sinais e sintomas da doença são muito variáveis, podendo ocorrer desde a infecção assintomática, até as formas graves, como a Síndrome da Angústia Respiratória (SAR).<sup>(4)</sup> A transmissão do vírus influenza ocorre principalmente através do contato com partículas eliminadas por pessoas infectadas ao falar, tossir ou espirrar ou através das mãos e objetos contaminados por secreções, ocorrendo um dia antes do início dos sintomas até 5-7 dias após.<sup>(3,4,10)</sup> É mais comum em ambiente domiciliar, creches, escolas e em ambientes fechados ou semifechados, dependendo não apenas da infectividade das cepas, mas também do número e intensidade dos contatos entre pessoas de diferentes faixas etárias.<sup>(11,12)</sup> A transmissão também é elevada em aviões, navios e outros meios de transporte coletivo, onde são frequentemente registrados surtos de influenza A e B que acometem passageiros e tripulantes.<sup>(13)</sup> As crianças com idade entre um e cinco anos são as principais fontes de transmissão dos vírus na família e na comunidade, sendo que podem eliminar os vírus por até três semanas.<sup>(11,12)</sup> Outras importantes fontes de transmissão são os escolares (5-15 anos) e adultos.<sup>(6,11)</sup> Indivíduos imunocomprometidos podem excretar os vírus influenza por períodos mais prolongados, até por alguns meses.<sup>(12)</sup> Recentemente, comprovou-se que os vírus sobrevivem em diversas superfícies (madeira, aço e tecidos) por 8 a 48 horas.<sup>(14)</sup> A síndrome gripal se caracteriza pelo aparecimento súbito de febre, cefaleia, mialgia, astenia, tosse, dor de garganta e congestão nasal. A maioria das pessoas infectadas se recupera dentro

de uma a duas semanas sem a necessidade de tratamento médico.<sup>(1,4)</sup> No entanto, nas crianças menores de 2 anos, idosos, gestantes e portadores de quadros clínicos crônicos, a infecção pode levar a formas clinicamente graves, como pneumonia, síndrome respiratória aguda grave e morte.<sup>(1,9,15,16)</sup> É interessante observar que a cepa do vírus influenza A (H1N1) tem acometido predominantemente adultos (40-60 anos), a cepa A (H3N2) tem maior impacto em idosos e as cepas B em crianças, adolescentes e adultos jovens.<sup>(1,3,6)</sup> Entretanto, todas as cepas podem causar infecções graves e mortes em pessoas de qualquer faixa etária.<sup>(17)</sup>

Este capítulo tem o objetivo de orientar os trabalhadores da área da saúde em relação aos riscos e complicações da infecção pelo vírus influenza e sua adequada prevenção através da vacinação, ressaltando os grupos mais vulneráveis.

Realizou-se uma revisão bibliográfica em bases de dados de periódicos PubMed, Lilacs, Scielo e Scopus com publicações no período de 2010 a 2017, utilizando-se as palavras-chaves e combinações: "influenza" AND "vaccine" OR "Vacina", "influenza" AND "immunization" OR "imunização", "influenza" AND "prevention" OR "prevenção", "influenza" AND "vaccination" OR "vacinação" AND "Brazil" OR "Brasil". A pesquisa foi restrita aos artigos de língua inglesa e portuguesa e realizadas em seres humanos. Nessa consulta, foram encontrados 551 artigos, dos quais foram selecionados 41, considerados trabalhos potencialmente relevantes. As listas de referências bibliográficas mais recentes foram revistas em busca de artigos adicionais. Após esta fase, as publicações escolhidas foram obtidas na íntegra para reavaliação da metodologia e dos resultados. Para a seleção dos artigos, foi utilizado critério de relevância e nível de recomendação. A despeito de privilegiar referências recentes com grau de evidência A e B, foram incluídas, entre as referências, diretrizes de sociedades médicas pela sua reconhecida importância na divulgação deste conhecimento, sites do Ministério da Saúde do Brasil e Organização Mundial de Saúde e capítulos de livros de experts no assunto (D).

Evidências atuais demonstram que a vacinação contra o vírus influenza é a melhor forma de prevenção da infecção, principalmente para o grupo prioritário, que apresentam fatores de risco que podem evoluir para o óbito (B).

## **VALOR CLÍNICO DA VACINAÇÃO**

As campanhas anuais de vacinação, que ocorrem no período de abril a maio de cada ano, têm contribuído para uma redução significativa de infecções pulmonares graves, internações hospitalares e óbitos.<sup>(3,9)</sup> Por este motivo, o Programa Nacional

de Imunizações do Ministério da Saúde do Brasil prioriza a vacinação dos grupos com maior risco destas complicações, como crianças menores de 5 anos, idosos acima de 60 anos, gestantes, puérperas e portadores de doenças crônicas.<sup>(6,12,15)</sup> A vacina consegue reduzir aproximadamente 50% das hospitalizações e 70% dos óbitos pela doença. Nos idosos, reduz drasticamente o risco de hospitalização por doença cardíaca, cerebrovascular, pneumonia e insuficiência respiratória.<sup>(9,15)</sup>

Após 2-3 semanas da vacinação, a produção de anticorpos já é suficiente para proteger a maioria dos indivíduos. Os títulos de anticorpos atingem o pico máximo após 4-6 semanas e caem ao longo de um ano (duração entre 6 e 12 meses), sendo necessária a imunização anual.<sup>(10,18)</sup> A eficácia da vacina varia de acordo com a faixa etária e as condições de saúde de cada pessoa. Em adultos jovens saudáveis é de 50-93%, nas grávidas de 63%, cerca de 57% em pessoas com idade entre 60-69 anos e 23% para as pessoas com 70 anos ou mais.<sup>(9,15)</sup> A eficácia é muito baixa ou nula em pessoas imunossuprimidas ou em tratamento com radioterapia e/ou quimioterapia. O uso de corticosteroides em baixa dose, pulsoterapia (menos de duas semanas) ou via não oral e parenteral não causam imunossupressão e portanto, não interferem na eficácia da vacina.<sup>(15,18)</sup>

## VACINAS DISPONÍVEIS

As vacinas contra a influenza podem ser inativadas ou de vírus vivo atenuado. As inativadas são as mais utilizadas mundialmente e as únicas disponíveis no Brasil, não contendo adjuvantes.<sup>(9)</sup> A composição da vacina para o hemisfério sul é definida anualmente, no mês de setembro, pela Organização Mundial de Saúde, de acordo com os vírus que circularam no inverno do hemisfério norte.<sup>(2,7,8,15)</sup> Existem duas vacinas disponíveis no Brasil, a trivalente, com 2 cepas influenza tipo A (H1N1 e H3N2) e uma cepa do tipo B (linhagem varia de acordo com o ano), disponível no setor público e privado, e a vacina tetravalente com 2 cepas influenza tipo A (H1N1 e H3N2) e 2 cepas do tipo B (linhagem varia de acordo com o ano), disponível apenas no setor privado.<sup>(3,5,8)</sup> Em função das últimas pandemias pelo vírus influenza A (H1N1), atualmente está disponível também a vacina monovalente influenza A (H1N1), para uso específico contra este vírus nas epidemias/pandemias.<sup>(7,15,18)</sup> Para o ano de 2017 a recomendação da OMS para o hemisfério sul são as seguintes formulações:<sup>(8,9,18)</sup>

- **Vacina Influenza Trivalente:** 15 µg de antígenos de superfície (hemaglutinina e neuraminidase) do vírus influenza (*Myxovirus influenzae*) das cepas A / Michigan (análogo Singapore) (H1N1), A / Hong Kong (H3N2), B / Brisbane (linhagem Victoria). Não contém tiomersal ou outros conservantes.

- **Vacina Influenza Tetravalente:** 15 µg de antígenos de superfície (hemaglutinina e neuraminidase) do vírus influenza (*Myxovirus influenzae*) das cepas A / Michigan (análoga Singapore) (H1N1), A / Hong Kong (H3N2), B / Brisbane (linhagem Victoria) e B / Phuket (linhagem Yamagata). Não contém tiomersal ou outros conservantes.

## ESQUEMA DE UTILIZAÇÃO

Na rede privada, a vacinação é universal, sem limites de idade para os adultos. Deve ser utilizada preferencialmente no início do outono (março/abril), período que antecede a maior circulação viral que é no inverno. No entanto, a vacinação em outros períodos pode ser indicada, dependendo da necessidade de cada local.<sup>(15,18)</sup> Desde que disponível, a vacina tetravalente (4v) é preferível à trivalente (3v) por conferir maior cobertura das cepas circulantes, inclusive para as gestantes, em qualquer idade gestacional. O objetivo de vacinar a gestante é para proteção pessoal (em função da imunodeficiência própria da gestação) e do recém-nascido, uma vez que eles não podem ser imunizados nos primeiros 6 meses de vida (transferência passiva de anticorpos) e da puérpera para transferência dos anticorpos através do leite materno.<sup>(6,8,16-18)</sup> A dose para crianças de 6 meses a 3 anos de idade é de 0,25 ml e a partir desta idade, 0,5 ml por via intramuscular (de preferência no músculo deltoide em crianças maiores de 2 anos e adultos e no músculo vasto lateral da coxa em crianças menores de 2 anos). A via subcutânea (apresenta mais reações locais) deve ser restrita às pessoas que apresentam deficiência de coagulação ou estejam utilizando anticoagulantes orais.<sup>(15,18)</sup> A vacina contra a influenza pode ser administrada na mesma ocasião de outras vacinas ou medicamentos injetáveis, aplicando apenas em locais diferentes.<sup>(9)</sup>

A vacinação contra a influenza na rede pública, geralmente, contempla as seguintes situações ou grupos de risco:<sup>(9,15)</sup>

- Crianças de 6 meses a 5 anos incompletos;
- Adultos com idade igual ou superior a 60 anos;
- População Indígena (todas as idades, a partir de 6 meses);
- Presidiários ou pessoas em confinamento;
- Adolescentes e jovens de 12 a 21 anos de idade sob medidas socioeducativas;
- Gestantes em qualquer idade gestacional;



- Puérperas até 45 dias após o parto (apresentam risco semelhante ou maior que as gestantes de ter complicações);
- Trabalhadores da área da saúde;
- Cuidadores e comunicantes domiciliares de imunocomprometidos;
- Professores da rede pública e privada (a partir de 2017);
- Adultos com risco aumentado de complicações associadas à influenza (*apresentação obrigatória de prescrição médica no momento da vacinação*) (Quadro 2).

## Quadro 2. Risco aumentado está relacionado às seguintes categorias de risco clínico

CATEGORIA DE RISCO CLÍNICO	
Doença respiratória crônica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Asma em uso de corticóides inalatório ou sistêmico (moderada ou grave)</li> <li>• DPOC</li> <li>• Bronquiectasia</li> <li>• Fibrose cística</li> <li>• Doenças intersticiais do pulmão</li> <li>• Displasia broncopulmonar</li> <li>• Hipertensão arterial pulmonar</li> <li>• Crianças com doença pulmonar crônica da prematuridade</li> </ul>
Doença cardíaca crônica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doença cardíaca congênita</li> <li>• Hipertensão arterial sistêmica com comorbidade</li> <li>• Doença cardíaca isquêmica</li> <li>• Insuficiência cardíaca</li> </ul>
Doença renal crônica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doença renal nos estágios 3, 4 e 5</li> <li>• Síndrome nefrótica</li> <li>• Paciente em diálise</li> </ul>
Doença hepática crônica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atresia biliar</li> <li>• Hepatites crônicas</li> <li>• Cirrose</li> </ul>
Doença neurológica crônica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Condições em que a função respiratória pode estar comprometida pela doença neurológica</li> <li>• Considerar necessidades clínicas individuais dos pacientes incluindo: AVC, paralisia cerebral, esclerose múltipla e condições similares</li> <li>• Doenças hereditárias e degenerativas do sistema nervoso ou muscular</li> <li>• Deficiência neurológica grave</li> </ul>
Diabetes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Diabetes mellitus</i> tipo I e tipo II em uso de medicamentos</li> </ul>
Imunossupressão	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Imunodeficiência congênita ou adquirida, HIV /AIDS.</li> <li>• Imunossupressão por doenças ou medicamentos</li> <li>• Imunodepressão devido a câncer ou imunossupressão terapêutica.</li> <li>• Asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas (anemia falciforme)</li> </ul>
Obesos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obesidade grau III</li> </ul>
Transplantados	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Órgãos sólidos</li> <li>• Medula óssea</li> <li>• Doadores de órgãos sólidos e medula óssea devidamente cadastrados nos programas de doação</li> <li>• Implante coclear</li> </ul>
Genética	Trissomias

## EFEITOS ADVERSOS DA VACINA

As vacinas influenza sazonais têm um perfil de segurança excelente e são bem toleradas. São constituídas por vírus inativados, o que significa que contêm somente produtos de vírus mortos e, portanto, não podem causar a doença.<sup>(5,10,15,18)</sup> Os processos agudos respiratórios (gripe e resfriado) após a administração da vacina significam processos coincidentes e não estão relacionados com a mesma.<sup>(15,18)</sup> Os eventos adversos podem estar relacionados à composição da vacina, aos próprios indivíduos vacinados, à técnica utilizada em sua administração ou a coincidências com outros agravos. De acordo com sua localização podem ser locais ou sistêmicos e de acordo com sua gravidade, podem ser leves, moderados ou graves.<sup>(5,9,10,15,18)</sup>

- **Manifestações locais:** a dor e a sensibilidade no local da injeção, hipermia e endureção ocorrem em 10% a 64% dos pacientes, sendo benignas e autolimitadas (geralmente desaparecem em 48 horas). Em quase todos os casos há uma recuperação espontânea e não requerem atenção médica. Se necessário, compressas frias podem ser realizadas nas primeiras 24 horas. Os abscessos normalmente encontram-se associados com infecção secundária ou erros na técnica de aplicação.
- **Manifestações sistêmicas:** é possível também que apareçam manifestações gerais leves como febre, mal estar e mialgia que podem começar entre 6 e 12 horas após a vacinação e persistir por um a dois dias. Essas manifestações são mais frequentes em pessoas que não tiveram contato anterior com os antígenos da vacina (por exemplo, as crianças). Se necessário, analgésicos e antitérmicos como o paracetamol e dipirona podem ser utilizados nestes casos.
- **Reações de hipersensibilidade:** as reações anafiláticas são raras e se caracterizam por urticária, edema de glote, broncoespasmo e choque que aparecem, em geral, dentro de 30 minutos após a vacinação. Podem ocorrer por hipersensibilidade a qualquer componente da vacina. Medicamentos como adrenalina e anti-histamínicos devem estar sempre disponíveis e em lugar de fácil acesso para sua utilização, sempre que necessário.

Reações relacionadas à ansiedade, incluindo reações vasovagais (síncope), hiperventilação ou reações relacionadas ao estresse, podem ocorrer em associação à vacinação como uma resposta psicogênica à injeção com agulha. É importante que medidas sejam tomadas para evitar traumatismos relacionados ao desmaio.

Em caso de eventos adversos, deve-se notificar o Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária (NOTIVISA), disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

Podem ocorrer resultados falso-positivos nos testes sorológicos que utilizam o método ELISA para detectar anticorpos contra o HIV-1, hepatite C e especialmente o HTLV-1 após a vacinação contra a gripe. Esses resultados são transitórios e causados pela reatividade cruzada da IgM produzida em resposta à vacina. Não há interferência nos resultados dos testes *Western blot* e *Imunoblot*.

## CONTRAINDICAÇÕES DA VACINA

A vacina é contraindicada para crianças menores de 6 meses de idade, pessoas com história de reação anafilática prévia ou alergia grave relacionada ao ovo de galinha e seus derivados (urticária, sibilos, laringoespasma, edema de lábios, hipotensão e choque, ocorrendo nas primeiras duas horas após a aplicação). As cepas do vírus influenza são cultivadas em ovos embrionados de galinha, contendo, portanto, traços de proteínas do ovo, como a ovoalbumina. Também é uma contraindicação a alergia grave a qualquer componente das vacinas (3v: kanamicina, neomicina, formaldeído, sacarose e sulfato de bário; 4v: hidrocortisona, gentamicina e formaldeído).<sup>(5,6,10,12,15,18)</sup> Não constitui contraindicação à vacina a alergia ou intolerância à ingestão de ovo que não seja de natureza anafilática. Recomenda-se observar o indivíduo por pelo menos 30 minutos após a vacinação, em ambiente com condições de atendimento às reações anafiláticas. Em doenças febris agudas, moderadas ou graves, recomenda-se adiar a vacinação até a resolução do quadro com o intuito de não atribuir à vacina as manifestações da doença febril.<sup>(9,12,15,18)</sup>

## DISCUSSÃO

A maioria dos artigos referentes à infecção pelo vírus influenza tratam de epidemiologia e condutas com a doença ou dados sobre os tipos virais mais frequentes nos surtos da infecção nos diferentes países.<sup>(2,7,17)</sup> Eticamente, atualmente não são aceitáveis os estudos randomizados, placebo-controlados (grau de evidência (A)) para avaliar a eficácia das vacinas contra o vírus influenza. Da mesma forma, não há estudos recentes que comparem diferentes formulações (vacina influenza 3v *versus* 4v, por exemplo) e redução de doença.

Um estudo brasileiro recente (publicado em 2017), fase III, aberto, demonstrou que a vacina tetravalente foi altamente imunogênica e bem tolerada em adultos de 18-60 anos e pessoas mais velhas (acima dos 60 anos). Após 21 dias da aplicação, a imunogenicidade foi de 98% para o primeiro grupo e 94% para o segundo, sendo a resposta para o vírus influenza A maior que para o B.<sup>(8)</sup>

Baseado na avaliação dos dados brasileiros (2004-2012) do *Global Influenza B Study*, a média de infecção do vírus influenza A (73%) foi maior que do influenza B (27%), consistente com o que ocorre em todo o mundo. Entretanto, a circulação de ambos vírus influenza B, pode levar a uma discrepância na escolha de um ou outro baseado no que aconteceu no Hemisfério Norte, resultando em repercussão diversa do esperado para o Hemisfério Sul, como aconteceu no Brasil em 2013. De fato demonstra a vantagem do uso da vacina tetravalente sobre a trivalente.<sup>(7,8)</sup>

Um estudo publicado em 2015 estimou que o uso da vacina tetravalente ao invés da trivalente no Brasil poderia reduzir 654.018 casos de influenza, 7.536 hospitalizações e 1.122 óbitos.<sup>(19)</sup>

Estudos clínicos têm sido realizados comparando diferentes doses da vacina influenza para pessoas mais velhas, como por exemplo, a dose de 60 µg de hemaglutinina/cepa *versus* 15 µg (dose padrão) em pessoas com mais de 65 anos de idade, demonstrando que esta dose maior é bem tolerada, altamente imunogênica e mais eficaz que a dose habitual na prevenção da infecção.<sup>(20)</sup>

Na gravidez, a vacina influenza é obrigatória, pelo alto risco de complicações para a gestante e proteção passiva para o recém-nascido, uma vez que ele só irá receber a vacina a partir dos seis meses de idade. A vacina preferida para a grávida é a tetravalente e deve ser realizada em qualquer idade gestacional.<sup>(18,16)</sup> Ainda em 2017, continua disponível no sistema público a vacina trivalente.

## CONCLUSÃO

A infecção pelo vírus influenza é altamente prevalente no inverno do mundo inteiro e a forma mais adequada e eficaz de prevenção é a vacinação. A vacina é bem tolerada, altamente imunogênica, muito eficaz e com baixo percentual de efeitos colaterais. Todas as pessoas acima dos seis meses de idade devem ser vacinadas anualmente.

## REFERÊNCIAS

1. Li H, Cao B. Pandemic and Avian Influenza A viruses in humans: epidemiology, virology, clinical characteristics and treatment strategy. *Clin Chest Med*. 2017;38(1):59-70.
2. Cantarino L, Merchan-Hamann E. Influenza in Brazil: surveillance pathways *J Infect Dev Ctries*. 2016;10(1):13-23.
3. Mossad SB. Influenza: still more importante than Zika virus in 2016–2017. *Cleveland Clinic J Med*. 2016;83(11):836-40.
4. Ghebrehewet S, MacPherson P, Ho A. Influenza. *BMJ*. 2016; 355:i6258. doi: 10.1136/bmj.i6258.
5. World Health Organization (WHO). Influenza (seasonal). Geneva: WHO; 2016. [cited 2017 Mai 21]. Available: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>
6. Olson DR, Heffernan RT, Paladini M, Konty K, Weiss D, Mostashari F. Monitoring the impact of influenza by age: emergency department fever and respiratory complaint surveillance in New York City. *PLoS Med*. 2007;4(8):1349-61.
7. Barros EN, Cintra O, Rossetto E, Freitas L, Colindres R. Patterns of influenza B circulation in Brazil and its relevance to seasonal vaccine composition. *Braz J Infect Dis*. 2016;20(1):81-90.
8. Zerbini CA, Ribeiro dos Santos R, Jose Nunes M, Soni J, Li P, Jain VK, Ofori-Anyinam O. Immunogenicity and safety of Southern Hemisphere inactivated quadrivalent influenza vaccine: a Phase III, open-label study of adults in Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2017;21(1):63-70.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Informe Técnico: 19ª Campanha Nacional de Vacinação contra a Influenza. Brasília (DF), Abril 2017 [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2017. [citado 2017 Mai 5]. Disponível em: [http://pni.datasus.gov.br/sipni/03%2003%202017%20Informe\\_Cp\\_Influenza%20\\_%20final.pdf](http://pni.datasus.gov.br/sipni/03%2003%202017%20Informe_Cp_Influenza%20_%20final.pdf)
10. Fiore AE, Shay DK, Haber P, Iskander JK, Uyeki TM, Mootrey G, et al. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2007. *MMWR Recomm Rep*. 2007;56(RR-6):1-54.

- 11.** Ng S, Lopez R, Kuan G, Gresh L, Balmaseda A, Harris E, Gordon A. The timeline of influenza virus shedding in children and adults in a household transmission study of influenza in Managua, Nicaragua. *Ped Infect Dis J.* 2016;35(5):583-6.
- 12.** Bricks LF, Ribeiro AF, Domingues CM, Pereira SF, Carvalhanas TR, Moraes JC. Influenza em crianças o que há de novo? *J Health Biol Sci.* 2014;2(3):125-34.
- 13.** Browne A, Ahmad SS, Beck CR, Nguyen-Van-Tam JS. The roles of transportation and transportation hubs in the propagation of influenza and coronaviruses: a systematic review. *J Travel Med.* 2016;23(1). pii: tav002.
- 14.** Oxford J, Berezin EN, Courvalin P, Dwyer DE, Exner M, Jana LA, et al. The survival of influenza A(H1N1)pdm09 virus on 4 household surfaces. *Am J Infect Control.* 2014;42(4):423-5.
- 15.** Neves NA. Vacinação da mulher: manual de orientação. São Paulo: FEBRASGO; 2013.
- 16.** Raya BA, Edwards KM, Scheifele DW, Halperin SA. Pertussis and influenza immunisation during pregnancy: a landscape review. *Lancet Infect Dis.* 2017; 17(7):e209-e222.
- 17.** Falleiros Arlant LH, Bricks LF. Influenza B burden in Latin America and potential benefits of the new quadrivalent Vaccines. *J Ped Infect Dis Soc.* 2016;5(1):1093-7.
- 18.** Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIM). Calendários de vacinação SBIm 2016/2017 [Internet]. São Paulo: SBIM; 2016. [citado 2017 Mai 22]. Disponível em: [www.sbim.com.br](http://www.sbim.com.br).
- 19.** Bricks L, Lopez JG, Macabeo B, Pierre AD, Clark AO, Nishikawa AM, et al. Public health and economic impact of a quadrivalent influenza vaccine in comparison to the trivalent influenza vaccine in Brazil over the period of 2010–2013. *Value Health.* 2015;18(7):A578–9.
- 20.** Wilkinson K, Wei Y, Szwajcer A, Rabbani R, Zarychanski R, Abou-Setta M, et al. Efficacy and safety of high-dose influenza vaccine in elderly adults: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 2017; 35(21):2775-80.

## **CAPÍTULO 7**

### **HEPATITES A E B**

### **HEPATITIS A AND B**

**Cecília Maria Roteli-Martins<sup>1</sup>**

**Fabíola Zoppas Fridman<sup>2</sup>**

**Márcia Fuzaro Terra Cardial<sup>3</sup>**

1. Associação Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia, São Paulo, SP, Brasil.

2. Hospital Fêmina, Porto Alegre, RS, Brasil.

3. Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, SP, Brasil.

#### **Como citar:**

Roteli-Martins CM, Fridman FZ, Cardial MF. Hepatites A e B. In: Programa vacinal para mulheres. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia; 2017. Cap. 7, p. 63-74. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO; no.13/Comissão Nacional Especializada de Vacinas).

## **RESUMO**

As hepatites virais são doenças provocadas por vírus diferentes com tropismo pelo tecido hepático. Apesar de apresentarem certas semelhantes epidemiológicas e no manejo diagnóstico laboratorial, existem importantes particularidades. Acontecem em todo o Brasil, com certa endemicidade e podem provocar complicações graves com o passar do tempo. A hepatite A é transmitida pela via fecal-oral, e apresenta casos mais graves com o aumento da idade. A hepatite B tem sua transmissão predominantemente sexual, concentração em jovens e adultos, e aumento do número de pessoas em tratamento. A vacinação contra vírus das hepatites A e B são seguras, altamente eficazes e devem ser orientadas. Esta revisão descreve as vacinas existentes no país e suas particularidades para utilização pela mulher.

### **Descritores**

Vacina; Hepatite viral; Hepatite A; Hepatite B; Imunização

## **INTRODUÇÃO**

Em 1947 duas formas clínicas de hepatite foram reconhecidas, a hepatite A e a hepatite B sendo que o vírus da hepatite A foi identificado em 1973.<sup>(1,2)</sup>

O vírus da hepatite A (VHA) é um RNA vírus, não envelopado, com 27nm, icosaédrico, pertencente a família Picornaviridae. Quatro genótipos distintos foram identificados em humanos, entretanto, não parece haver diferenças importantes na sua atividade biológica. Os quatro genótipos pertencem a um único sorotipo.<sup>(3)</sup> A infecção pelo vírus da hepatite A ocorre em todo mundo, sendo mais prevalente em áreas de baixo desenvolvimento sócio econômico, com deficiência ou ausência dos serviços básicos para população. No Brasil, a prevalência para exposição ao VHA nas capitais brasileiras foi de 39,5% segundo Boletim Epidemiológico Hepatites virais (2011) do Ministério da Saúde. Cabe destacar que a Região Norte apresenta taxas de incidência por 100.000 habitantes significativamente maiores que a média nacional durante o período de 1999 a 2010.<sup>(4)</sup> De um modo geral, há dois padrões epidemiológicos no Brasil: uma área de média endemicidade situadas nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste, nas quais 56% a 67,5% das crianças de 5 a 9 anos e adolescentes entre 10 e 19 anos apresentam anticorpos anti-hepatite A, e uma área de baixa endemicidade nas regiões Sul e Sudeste, com 34,5 a 37,7% de soroconversão.<sup>(5)</sup>

Com relação à hepatite B, estima-se que existam mais de 2 bilhões de indivíduos com sorologia positiva para o VHB em todo mundo. Destes, 400 milhões são portadores crônicos sendo que 500.000 a 1,2 milhões irão morrer anualmente, em consequência dessa infecção, seja de cirrose ou por carcinoma hepatocelular. Apesar do avanço dos tratamentos antivirais, apenas uma minoria de pacientes com hepatite B crônica, apresentam resposta terapêutica adequada. Portanto, a prevenção primária através da vacinação permanece como a principal estratégia no controle da infecção pelo VHB.<sup>(6,7)</sup>

O VHB é um DNA vírus da família hepadnavírus, classificada em 8 genótipos (A a H) com base na divergência de 8% ou mais dos grupos da sequência nucleotídica completa. A prevalência dos genótipos específicos apresenta variações geográficas sendo que os diferentes genótipos podem estar relacionados com a evolução clínica e com a resposta ao tratamento com interferon. O teste para genótipos não tem indicação na prática clínica diária, a não ser nos casos de pacientes positivos para HBsAg que tem indicação para tratamento com interferon, uma vez que os portadores do genótipo A têm uma resposta mais favorável.<sup>(7)</sup>

Principais dados epidemiológicos no Brasil apontam 14.000 novos casos e 500 mortes por ano devido a hepatite B, com 120.343 casos acumulados entre 1999 e 2011. Dentre os casos de hepatite B confirmados entre 1999 e 2010, 12.261 ocorreram em gestantes.<sup>(8,9)</sup> Características da hepatite B são o predomínio de trans-



missão sexual, concentração em jovens e adultos e aumento do número de pessoas em tratamento.<sup>(8)</sup>

## HEPATITE A

**História natural:** A infecção por VHA geralmente é aguda, auto-limitada e raramente leva a uma hepatite fulminante. A hepatite fulminante está mais associada quando há infecção crônica pelo vírus da hepatite B e C. As manifestações clínicas variam com a idade: crianças menores que 6 anos usualmente apresentam uma infecção subclínica ou silenciosa (70%), e adultos apresenta sintomas variáveis, desde subclínicos, até moderados ou, em raros casos, pode chegar a hepatite fulminante. O período de incubação é de aproximadamente 30 dias, seguido de manifestações como fadiga, febre, náuseas, vômitos, anorexia e dor no quadrante superior direito do abdome. Após alguns dias, o paciente costuma notar colúria, icterícia e prurido. Os sintomas iniciais (prodromos) geralmente diminuem quando a icterícia se instala. O pico de icterícia é por volta de duas semanas. Os sintomas e sinais mais comuns, icterícia e hepatomegalia, aparecem em 70 a 80% dos pacientes sintomáticos. Outros sintomas menos comuns são: esplenomegalia, linfadenopatia cervical, rash cutâneo, artrite e vasculite.<sup>(10-13)</sup> A replicação do vírus ocorre no fígado e o indivíduo infectado irá eliminar uma grande quantidade de vírus nas fezes por duas semanas antes e uma semana após a instalação dos sintomas clínicos. O VHA é primariamente transmitido através da contaminação fecal oral, contatos íntimos, consumo de água ou alimentos infectados, relação homossexual e usuários de drogas injetáveis. A contaminação sanguínea é incomum. Após a infecção natural, a memória e os anticorpos formados pelos indivíduos oferecem proteção contra reinfecção por toda vida.<sup>(13)</sup>

## HEPATITE B

**História natural:** trata-se de uma infecção crônica dinâmica, onde os pacientes podem alterar períodos de atividade inflamatória no fígado com doença inativa. A progressão da doença é influenciada por inúmeros fatores como genótipo viral e mutações específicas, fatores demográficos, associação a outras infecções virais, fatores sociais e ambientais. Há evidências de que a terapia antirretroviral pode reduzir o risco da descompensação hepática e da cirrose em indivíduos selecionados, com doença ativa e fibrose.<sup>(7)</sup> A infecção pelo VHB pode resultar em infecção subclínica ou assintomática, hepatite aguda autolimitada ou hepatite fulminante, que leva à necessidade de transplante hepático. As pessoas infectadas pelo VHB podem também desenvolver infecção crônica com evolução para cirrose ou carcinoma

hepatocelular. A probabilidade de que uma pessoa infectada pelo VHB desenvolva infecção crônica é dependente de sua idade quando ocorre a infecção. Existe uma associação inversa entre idade e risco de infecção crônica: indivíduos que adquiriram a infecção quando criança assumem uma carga muito grande na morbimortalidade atribuída ao VHB.<sup>(9)</sup>

Realizou-se uma revisão bibliográfica em bases de dados de periódicos *Pub-Med*, em publicações no período de 2000 a 2017, utilizando-se as palavras-chave e combinações: “vacina”, “hepatite viral” e “hepatite A”, e “hepatite B”, “vaccine”, “viral hepatitis”, “hepatites A”, and “hepatites B”. A pesquisa foi restrita à língua inglesa e em humanos. As listas de referências bibliográficas mais recentes foram revistas em busca de artigos adicionais. Após esta fase, as publicações escolhidas foram obtidas na íntegra para reavaliação da metodologia e dos resultados. Na lista final, foram incluídos os estudos que investigavam vacinas contra hepatite A ou B com metodologia adequada, consoante a critério de relevância e nível de recomendação. A despeito de privilegiar referências recentes com grau de evidência A e B, foram incluídas, entre as referências, diretrizes de sociedades médicas pela sua reconhecida importância na divulgação deste conhecimento, sites do Ministério da Saúde do Brasil e Organização Mundial de Saúde e capítulos de livros de experts no assunto.

## VACINAS DISPONÍVEIS

**Hepatite A:** existem vacinas com vírus inativado e atenuado para hepatite A. Ambas altamente imunogênicas e parecem oferecer proteção por longa duração, tanto em crianças, quanto em adultos. Evidências demonstram grande segurança no uso da vacina inativada. Ainda existem poucos estudos, quanto a segurança e tolerabilidade da vacina atenuada. A OMS recomenda vacinação em crianças maiores de um ano, com base na incidência de hepatite A, e em lugares onde ocorre uma mudança na endemicidade, de alta para moderada.<sup>(14)</sup>

As vacinas disponíveis para hepatite A são compostas de vírus inativados e apresentaram eficácia de 95% a 100%. Apresentam em sua formulação alumínio e são produzidas por GSK, MSD e Sanofi-Pasteur. Todas as vacinas disponíveis para hepatite A são intercambiáveis. A composição e suas dosagens estão descritas no quadro 1.

**Hepatite B:** segundo a OMS, a vacinação universal contra hepatite B é reconhecida como a estratégia mais adequada para o controle da infecção crônica

por este vírus, assim como de suas sequelas. A Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIM) e a FEBRASGO recomendam a vacinação contra hepatite B em todas as fases da vida da mulher inclusive nas gestantes.<sup>(15,16)</sup>

Em diversos países com alta incidência de infecção por VHB, a vacinação foi capaz de reduzir a transmissão do vírus diminuindo efetivamente a incidência da infecção e das doenças a ela associadas. As prioridades para imunização contra hepatite B são a vacinação infantil de rotina, prevenção da transmissão perinatal, vacinação ao nascimento e atualização da vacinação para outras faixas etárias.

As vacinas hepatite B são constituídas por produtos que contém o antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg) purificado, são seguras, com eficácia superior a 90%, e também efetivas contra todos os sorotipos e genótipos do VHB.<sup>(17)</sup> As vacinas disponíveis no Brasil são unicamente as produzidas por engenharia genética. Todas apresentam alúmen (hidróxido de alumínio) como adjuvante e podem conter timerosal como conservante, embora existam no mercado vacinas isentas de timerosal. As dosagens (em microgramas ou mililitros) recomendadas variam conforme o produto, devendo-se seguir as orientações das bulas e as normas atualizadas estabelecidas pelo PNI para cada situação específica. No Brasil, o PNI dispõe da vacina monovalente contra a hepatite B e da vacina combinada pentavalente (vacina adsorvida difteria, tétano, coqueluche, *Haemophilus influenzae* tipo b e hepatite B).<sup>(9)</sup>

**Hepatite A+B:** está disponível na rede privada, uma vacina combinada (Twinrix®, GlaxoSmithKline), que inclui a vacina hepatite B (Engerix-B®) e a vacina hepatite A (Havrix®). Esta vacina foi aprovada para uso em adultos nos Estados Unidos, Europa e também no Brasil. Sua aprovação foi baseada em dados de 1.551 participantes de 11 estudos clínicos que receberam 3 doses em esquema de 0, 1, e 6 meses. Uma resposta imune contra a hepatite A e B foi observada em 99,9% e 98,5% dos participantes. A vantagem da vacina combinada é proporcionar facilidade para adesão ao esquema vacinal e proteção contra as duas hepatites.

Esquema acelerado (ver capítulo 17, Imunização da viajante): foi também aprovado um esquema acelerado de doses para ser realizado em situações de urgência (0, 7, e 21 dias, com reforço em 12 meses) para todas as formulações da vacina para hepatite B. Preferencialmente, utilizar a vacina combinada (hepatite A+B).<sup>(16)</sup>

**Quadro 1. Características das vacinas contra hepatites A e B disponíveis no Brasil e esquema de utilização para adultos**

VACINA	FABRICANTE	COMPOSIÇÃO	ESQUEMA
Hepatite A	GSK	1440 U.EL (1ml)	2 doses IM (0 e 6 meses)
	MSD	50 U (1 ml)	
	Sanofi Pasteur	160 U (0,5 ml)	
Hepatite B	GSK	20 mcg de HBsAg (1ml)	3 doses IM (0, 1 e 6 meses)
	Sanofi Pasteur	20 mg de HBsAg (1ml)	
	MSD	10 mcg de HBsAg (1ml)	
Hepatite A + B	GSK	720 U EL vírus A e 20 mcg de HBsAg (1ml)	3 doses (0, 1 e 6 meses)

**ADMINISTRAÇÃO DA VACINA HEPATITE A**

**Imunogenicidade e duração da proteção:** considera-se a duração da proteção de pelo menos 25 anos em adultos e 14 a 20 anos em crianças.<sup>(13)</sup> Com qualquer uma das vacinas, 90 a 100% dos vacinados respondem com títulos de anticorpos considerados protetores após a primeira dose da vacina.<sup>(18)</sup>

**Administração com outras vacinas:** sim, porém aplicadas em diferentes locais. Não utilizar a musculatura do glúteo em vacinação.<sup>(13)</sup>

**Efeitos adversos:** reações no local da injeção como dor, eritema e edema, são leves e de curta duração, e relatados em até 21% das crianças vacinadas. Reações sistêmicas como fadiga, febre, diarreia e vômitos, foram relatadas em menos de 5% dos vacinados. Na comparação das vacinas quanto ao fabricante, não houve diferença na frequência de eventos adversos pós vacinação.<sup>(19)</sup>

**Contraindicações:** anafilaxia a componentes da vacina e gestação, embora a segurança da vacinação durante a gestação ainda não esteja estabelecida. Por serem produzidas a partir de vírus inativados, o risco teórico para desenvolvimento de anomalias fetais é considerado baixo. A recomendação para uso na gestação deve contemplar o maior benefício em relação ao risco, principalmente nas mulheres sob alto risco de exposição ao VHA.<sup>(19)</sup>

**Implementação no Brasil:** são disponíveis apenas vacinas com vírus inativado. A imunização da hepatite A pode ser feita nos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIE) a partir dos 15 meses até <5 anos.<sup>(18)</sup> As indicações e cobertura para adultos são para pessoas com maior risco de complicações da doença e de maior vulnerabilidade como: hepatite crônica de qualquer etiologia, portadores crônicos do vírus da hepatite B e C, coagulopatias, crianças menores de 13 anos portadoras do HIV ou AIDS, adultos com HIV/AIDS portador de VHB

ou/e VHC (vírus da hepatite C), doenças de depósito, fibrose cística, trissomias, imunodepressão terapêutica ou doença imunossupressora, transplantados de órgão sólidos cadastrados em programas de transplante, transplantados de órgãos sólidos ou medula, doadores de órgãos sólidos ou medula cadastrados em programas de transplante, e hemoglobinopatias.

## ADMINISTRAÇÃO DA VACINA HEPATITE B

**Imunogenicidade e duração da proteção:** a duração da proteção através da vacinação permanece desconhecida, mas estudos sugerem uma proteção por longos períodos. Uma recente metanálise concluiu que pessoas imunocompetentes vacinadas com três ou quatro doses da vacina monovalente de hepatite B a proteção observada se estendeu por pelo menos duas décadas, na grande maioria dos indivíduos. Em pacientes imunocomprometidos, mais estudos são necessários para avaliar a eficácia a longo prazo.<sup>(20)</sup>

**Administração com outras vacinas:** sim, porém em diferentes locais de aplicação. Não deve ser aplicada na região glútea.

**Efeitos adversos:** reações no local da injeção como dor, eritema e edema, leves e de curta duração podem ocorrer, e se ficarem acentuadas, necessita notificação. Efeitos adversos sistêmicos como febre, irritabilidade, fadiga, tontura, cefaleia, desconforto gastrointestinal leve podem ocorrer e controlados com sintomáticos, sem necessidade de notificar. Se ocorrer púrpura trombocitopênica idiopática (até 2 meses; raro) ou reação anafilática (até 2 horas; 1/600 mil doses) é necessário notificar e contraindica novas doses.<sup>(9)</sup>

**Contraindicações:** alergias a fungos ou componentes da vacina. Não está contraindicada em pessoas com história de esclerose múltipla, síndrome de Guillain-Barré, doenças autoimunes ou outras doenças crônicas.

## IMPLEMENTAÇÃO NO BRASIL

### • Populações especiais

- Com imunidade comprometida: o uso da vacinação deve ser analisado com cuidado pois pode haver uma menor resposta à vacinação (pacientes recebendo quimioterapia e/ou radioterapia ou altas doses de corticoesteróides).
- Pacientes renais crônicos e HIV positivos devem receber quatro doses (0, 1, 2, 6 a 12 meses) e o dobro da dose de vacina recomendada para a idade.

Pacientes imunossuprimidos, incluindo aqueles em hemodiálise, deverão receber doses de reforço subsequentes, dependendo da avaliação sorológica (se anti-HBs <10 mUI/ml) [12] (ver capítulo 15).

- Pós menopausa: mulheres com >65 anos de idade podem apresentar baixas taxas de resposta.<sup>(11)</sup>

## • Uso na gestação

- A recomendação do ACIP (*Advisory Committee on Immunization Practices*) americano é realizar o teste de Anti-HBs em todas as gestantes. De acordo com dados limitados, não existe risco evidente para o feto quando a vacina para hepatite B é administrada na gravidez. A gestação em si, não é contraindicação para vacinação se existe uma formal indicação.<sup>(19)</sup>

Lactação: Não existem estudos. Como as vacinas são feitas com vírus inativados, não existe contraindicação para uso na lactação.<sup>(18,19)</sup>

- Assim, deve-se considerar o passado vacinal da gestante e, se houver dúvida, dosar o anti-HBs e, se negativo, fazer 1 dose desafio. Após 30 dias, repetir o anti-HBs e, se positivo, considerar vacinada; sendo negativo, completar o esquema de vacinação de três doses.

O esquema vacinal para hepatite B é composto por três doses (0-1-6 meses). Na gestação pode ser iniciado a partir do primeiro trimestre, podendo-se estender até após o parto. Nos casos de vacinação prévia completa, não há necessidade de reforço vacinal e nos casos de vacinação incompleta, recomenda-se completar as doses faltantes (capítulo 14).<sup>(15,21,22)</sup>

Gestantes HBsAg positivas, indicam a sua vacinação contra hepatite B (3 doses), e a aplicação de vacina e imunoglobulina humana anti-hepatite B ao recém-nascido nos primeiros sete dias de vida.<sup>(23)</sup>

- **Disponibilidade da vacina através do SUS:**<sup>(18)</sup> ter <56 anos ou pertencer ao grupo de maior vulnerabilidade (independentemente da idade), considerando gestantes, trabalhadores da saúde, bombeiros, policiais, manicures, populações indígenas, doadores de sangue, gays, lésbicas, travestis, profissionais do sexo, usuários de drogas, portadores de DST, comunicantes sexuais de portadores do VHB, pessoas reclusas (presídios, hospitais psiquiátricos, instituições de menores), poli transfundidos, vítimas de abuso sexual, vítimas

de acidentes com material biológico positivo ou fortemente suspeito de infecção por VHB, hepatopatias crônicas e portadores de hepatite C, doadores de sangue, doadores de órgãos sólidos ou de medula óssea, transplantados de órgãos sólidos ou de medula óssea, potenciais receptores de múltiplas transfusões de sangue ou poli transfundidos, nefropatias crônicas/dialisados/síndrome nefrótica, asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas, fibrose cística (mucoviscidose), doença de depósito, e imunodeprimidos.

**VACINAÇÃO E TESTE DE RASTREAMENTO PARA VHB**

Os fatores de risco para o VHB uma vez identificados permitem um rastreamento direcionado para a vacinação dos indivíduos suscetíveis. Os testes devem incluir HBsAg e anti-HBs. Os indivíduos negativos para estes marcadores deverão ser vacinados.<sup>(18)</sup> O quadro 2 orienta a conduta frente aos resultados sorológicos.

**Quadro 2. Interpretação da sorologia da hepatite B e indicação da vacina**

INTERPRETAÇÃO	HBSAG	ANTI-HBS	ANTI-HBC IGM	ANTI-HBC TOTAL	VACINAR
Suscetível	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Sim
Doença aguda	Positivo	Negativo	Positivo	Positivo	Não
Doença crônica	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo	Não
Imunidade por infecção passada	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Não
Imunidade por vacinação	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Não

**DISCUSSÃO**

Ao recomendar a vacinação contra hepatite A, devemos lembrar que as vacinas contra hepatite A são intercambiáveis e que o esquema de doses não precisa ser reiniciado, mesmo se houver intervalo maior do que o recomendado entre as doses, ou seja, considera-se válida a dose realizada. Modelos matemáticos de declínio de anticorpos sugerem persistência de níveis de anticorpos protetores por pelo menos 20 anos, não havendo evidências de que doses de reforço sejam necessárias em indivíduos vacinados.

O rastreamento para hepatite B através do antígeno de superfície (HBsAg) é mandatório, durante o pré-natal. Todos os recém-nascidos devem ser vacinados nas primeiras vinte e quatro horas de vida, de preferência nas primeiras doze horas. A vacinação contra a hepatite B nas primeiras horas após o nascimento é altamente eficaz na prevenção da transmissão vertical do vírus da hepatite B. Deve-se proceder à vacinação sistemática e universal de todos os recém-nascidos, independente de realização prévia de sorologia na gestante (Resolução SS 39 de 01/04/05). Para a

prevenção da transmissão vertical em recém-nascidos de mães HBsAg positivo, deve-se administrar além da vacina, imunoglobulina humana espenica (HBIG 0,5ml), preferencialmente nas primeiras doze horas e no máximo até sete dias após o nascimento (a eficácia protetora do esquema vacinal é de 95% na prevenção da infecção pelo VHB). A vacina e a imunoglobulina devem ser aplicadas em locais diferentes do corpo.<sup>(24)</sup>

## CONCLUSÃO

As vacinas contra hepatite A, disponíveis no Brasil, são altamente eficazes e de baixa reatogenicidade, com proteção de longa duração após a aplicação de duas doses. As vacinas contra hepatite B estão disponíveis na rede pública e deve haver um esforço dos ginecologistas e obstetras na orientação de vacinar todas as mulheres, particularmente as gestantes.

## AGRADECIMENTOS

À colaboração de Renata Robial, Mestre e Doutoranda em Ginecologia pela Universidade de São Paulo.

## REFERÊNCIAS

1. MacCallum FO. Homologous serum jaundice. *Lancet*. 1947;2:691.
2. Feinstone SM, Kapikian AZ, Purceli RH. Hepatitis A: detection by immune electron microscopy of a viruslike antigen associated with acute illness. *Science*. 1973;182(4116):1026-8.
3. Lemon SM, Jansen RW, Brown EA. Genetic, antigenic and biological differences between strains of hepatitis A virus. *Vaccine*. 1992;10(Suppl 1):S40.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Hepatites virais. *Bol Epidemiol*. 2015;4(1):3-25.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Hepatite A [Internet] Brasília (DF):Ministério da Saúde; s.d. [citado 2017 Mai 6]. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Relatorio\\_VacinadeHepatiteA\\_CP.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Relatorio_VacinadeHepatiteA_CP.pdf).
6. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat*. 2004;11(2):97-107.



7. McMahon BJ. Epidemiology and natural history of hepatitis B. *Semin Liver Dis.* 2005;25 Suppl 1:3-8.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais Secretaria de Vigilância em Saúde. Hepatitis virais no Brasil 2012 [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2012. [citado 2015 Mai 2]. Disponível em: [http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2012/51820/dadoshepatites\\_2012\\_.pdf\\_25807.pdf](http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2012/51820/dadoshepatites_2012_.pdf_25807.pdf).
9. Tengan FM, Barone AA. Hepatite B. In: Amato Neto V. Atualizações, orientações e sugestões sobre imunizações. São Paulo: Segmento Farma; 2011.p.221-5.
10. Taylor RM, Davern T, Munoz S, Han SH, McGuire B, Larson AM, et al. Fulminant hepatitis A virus infection in the United States: Incidence, prognosis, and outcomes. Acute Liver Failure Study Group. *Hepatology.* 2006;44(6):1589-97.
11. Lednar WM, Lemon SM, Kirkpatrick JW, Redfield RR, Fields ML, Kelley PW. Frequency of illness associated with epidemic hepatitis A virus infection in adult. *Am J Epidemiol.* 1985;122(2):226-33.
12. Tong MJ, el-Farra NS, Grew MI. Clinical manifestations of hepatitis A: recent experience in a community teaching hospital. *J Infect Dis.* 1995;171(Suppl 1):S15-8.
13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Division of Viral Hepatitis. Viral hepatitis surveillance. United States, 2013 [Internet]. Atlanta: CDC; 2013. Atlanta: CDC; 2013. [cited 2017 Jul 5]. Available from: <https://www.cdc.gov/hepatitis/statistics/2013surveillance/pdfs/2013HepSurveillanceRpt.pdf>
14. WHO position paper on hepatitis A vaccines: June 2012 -Recommendations, Vaccine. 31(2):285-6.
15. Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIM). Calendário de Vacinação SBIm da Gestante. Recomendações da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm) – 2016/2017 [Internet]. São Paulo: SBIM; 2016. [citado 2017 Abr 26]. Disponível em: <http://sbim.org.br/images/calendarios/calend-sbim-gestante-2016-17.pdf>
16. Neves NA. Vacinação da mulher: manual de orientação. São Paulo: FEBRASGO; 2013.
17. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat.* 2004;11(2):97.

- 18.** Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças Transmissíveis. Coordenação Geral do PNI. Manual dos centros de referência para imunobiológicos especiais. 4a ed. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2014. 160p.
- 19.** Nothdurft HD. Hepatitis A vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2008;7(5):535-45.
- 20.** Brasil. Ministério da Saúde. Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação. 2a ed. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2010. [Manual e Normas Técnicas em Saúde].
- 21.** Brasil. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Imunizações [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; s.d. [citado 2017 Abr 26]. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/campanhas/pni/>.
- 22.** Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIM); Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). Guia prático vacinação da mulher. São Paulo: SBIM, FEBRASGO; 2014. [citado 2016 Fev 16]. Disponível em: [https://www.febRASGO.org.br/video/vacinacao\\_da\\_mulher/Resumo\\_Vacinas.pdf](https://www.febRASGO.org.br/video/vacinacao_da_mulher/Resumo_Vacinas.pdf)
- 23.** Maia AF, Pimentel A, Katz L. Imunização na gravidez, puerpério e amamentação. In: Kfoury R, Neves N. Vacinação da mulher. Rio de Janeiro: Elsevier; 2016. p.119-24.
- 24.** Sangkomkamhang US, Lumbiganon P, Laopaiboon M. Hepatitis B vaccination during pregnancy for preventing infant infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(3):CD007879. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;11:CD007879.

## CAPÍTULO 8

### SARAMPO, CAXUMBA, RUBÉOLA MEASLES, MUMPS AND RUBELLA

Susana Cristina Aidé Viviani Fialho<sup>1</sup>

Giuliane Jesus Lajos<sup>2</sup>

Fabio Laginha<sup>3</sup>

Nilma Antas Neves<sup>4</sup>

1. Faculdade de Medicina, Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brasil.
2. Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.
3. Hospital Pérola Byington, São Paulo, SP, Brasil.
4. Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, Brasil.

#### Como citar:

Fialho SC, Lajos GJ, Laginha F, Neves NA. Sarampo, caxumba, rubéola. In: Programa vacinal para mulheres. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia; 2017. Cap. 8, p. 75-85. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO; no.13/Comissão Nacional Especializada de Vacinas).

## RESUMO

Os objetivos mais almejados em termos de vacinação são a eliminação e a erradicação do sarampo, da rubéola e da caxumba. São infecções virais que podem cursar com complicações graves. Em 2016, o sarampo foi considerado erradicado do Brasil pela OPAS/OMS, sendo os últimos casos autóctones confirmados no ano de 2000. A caxumba é uma doença endêmica nos grandes centros urbanos, podendo se manifestar de forma epidêmica em comunidades fechadas. A rubéola, como resultado da vacinação, apresentou nos últimos anos, uma grande diminuição no número de casos e da Síndrome de Rubéola Congênita no Brasil, no entanto, surtos ainda são registrados no país. Realizou-se uma revisão bibliográfica em bases de dados de periódicos *PubMed*. A vacina tríplice viral (SCR) contém vírus vivos atenuados contra sarampo, caxumba e rubéola, são altamente imunogênicas, com proteção duradoura para a maioria dos indivíduos que receberam duas doses. Estratégias para aumentar a proteção vacinal se fazem necessárias em dois grupos específicos: mulheres em idade fértil para prevenir a ocorrência da Síndrome de Rubéola Congênita e indivíduos viajantes que possam estar suscetíveis ao sarampo, já que vários países apresentam surtos da doença. A vacinação é uma grande estratégia na prevenção de inúmeras doenças e suas complicações e seu uso deve ser incentivado e vigiado.

## Descritores

Vacinas; Imunização; Sarampo; Rubéola; Caxumba

## INTRODUÇÃO

Após a erradicação da poliomielite, alguns dos objetivos mais almejados em termos de vacinação populacional são a eliminação e a erradicação do sarampo, rubéola e caxumba. São infecções virais comuns que podem cursar com complicações graves. A rubéola é a mais preocupante devido à conhecida e devastadora Síndrome da Rubéola Congênita, a qual afeta órgãos, causa uma variedade de defeitos congênitos e leva à morte fetal, ao aborto espontâneo ou ao parto prematuro. O objetivo desse artigo é fazer com que o leitor, ao final da leitura, seja capaz de: conhecer as recomendações, precauções e contraindicações envolvidas com as vacinas sarampo, caxumba e rubéola; entender conceitos envolvidos na prescrição dessas vacinas; saber reconhecer eventos adversos, atuar nesses casos e notificar, quando necessário; saber quando a vacinação de contactantes é recomendada ou contraindicada; responder as dúvidas de seu paciente em relação à indicação, segurança e eficácia das vacinas.

## PREVALÊNCIA DAS DOENÇAS

- **Sarampo:** vírus RNA, membro da família *Paramyxoviridae* e do gênero *Morbilivirus*. Em 2016, considerado erradicado do Brasil pela Organização Pan-Americana de Saúde/Organização Mundial de Saúde (OPAS/OMS), sendo os últimos casos autóctones confirmados no ano de 2000. Em 2011, nota técnica emitida pelo Ministério da Saúde, confirmou a ocorrência de 18 casos de sarampo genótipos provenientes do continente europeu.<sup>(1,2)</sup>
- **Caxumba:** vírus RNA, pertencente à família *Paramyxoviridae*, gênero *Paramyxovirus*. É uma doença endêmica nos grandes centros urbanos, podendo se manifestar de forma epidêmica em comunidades fechadas. Em países sem programa de vacinação, a média de incidência é de 100 casos em 100.000 habitantes, com picos epidêmicos em intervalos de 2 até 7 anos.<sup>(3)</sup> Aproximadamente 80% dos adultos possuem anticorpos, seja por infecção clínica sintomática, forma inaparente ou vacina.<sup>(4)</sup>
- **Rubéola:** vírus RNA da família *Togavirus*, do gênero *Rubivirus*. Mundialmente estima-se que mais de 100.000 crianças nascem a cada ano com a Síndrome de Rubéola Congênita, caracterizada por sintomas como cegueira, surdez,

doença cardíaca e retardo mental.<sup>(5)</sup> No Brasil, a taxa mais elevada foi registrada em 2001, com 72 casos confirmados.<sup>(6)</sup> Durante 2001 e 2002 ocorreram campanhas de vacinação em massa de mulheres em idade fértil. Em 2002, foi registrado um decréscimo de 95% de rubéola no Brasil, quando comparado a 1997.<sup>(7)</sup> Em 2008, foi realizada a outra campanha de vacinação contra a rubéola na faixa etária de 19 a 39 anos de idade, incluindo os homens, com cobertura vacinal no país de 94,06% da população-alvo.<sup>(4)</sup> Como resultado da estratégia de vacinação, observou-se nos últimos anos, uma grande diminuição no número de casos de rubéola e Síndrome de Rubéola Congênita no Brasil, no entanto, surtos ainda são registrados no país.<sup>(7)</sup>

## HISTÓRIA NATURAL DA INFECÇÃO

- **Sarampo:** o contágio ocorre através das secreções nasofaríngeas de indivíduos afetados. O período de incubação geralmente é de 8 a 12 dias e os sintomas prodrômicos incluem febre alta, mal-estar, coriza, conjuntivite e tosse. É considerado característico da doença o aparecimento das manchas de *Koplik* na mucosa oral, seguidas do exantema maculopapular descendente. Algumas das complicações descritas são otite média, pneumonia, laringite, laringotraqueíte e encefalite (0,1% dos casos).<sup>(8)</sup>
- **Caxumba:** compromete principalmente crianças em idade escolar e adultos jovens. O contágio se faz por meio de gotículas de saliva ou muco nasal contaminado. O quadro clínico inicia-se com febre baixa, mal-estar, mialgia e artralgia. Após um período de viremia, o vírus localiza-se nas parótidas, sistema nervoso central (SNC), testículos e outras glândulas. Dentre as complicações, há meningite asséptica, pancreatite, orquite, ooforite e surdez.<sup>(9)</sup>
- **Rubéola:** a infecção pode ser assintomática ou subclínica em mais de 50% dos indivíduos expostos, especialmente em crianças.<sup>(9)</sup> Os sintomas são leves e autolimitados, com febre baixa, mal-estar e linfadenopatia. Em seguida, nota-se o *rush* cutâneo maculopapular, que inicia na face e dura tipicamente três dias. As complicações são raras e acometem mais frequentemente mulheres grávidas.<sup>(9)</sup>

Realizou-se uma revisão bibliográfica em bases de dados de periódicos *Pub-Med*, em publicações no período de 2000 a 2017, utilizando-se as palavras-chave e combinações: “vacina” ou “imunização” e “sarampo”, e “caxumba”, “rubéola”, “vaccine” or “immunization” and “measles”, and “mumps”. A pesquisa foi restrita à língua inglesa e em humanos. As listas de referências bibliográficas mais recentes

foram revistas em busca de artigos adicionais. Após esta fase, as publicações escolhidas foram obtidas na íntegra para reavaliação da metodologia e dos resultados. Na lista final, foram incluídos os estudos que investigavam a vacina tríplice viral com metodologia adequada, consoante a critério de relevância e nível de recomendação.

## **VALOR CLÍNICO DA VACINAÇÃO**

A vacinação contra sarampo com altas taxas de cobertura vacinal mostrou-se capaz de erradicar o vírus no Brasil, sendo que casos autóctones de sarampo não são registrados no país desde 2000. Porém, surtos do vírus ainda acontecem em outros países como França, Espanha, Suíça, Argentina, dentre outros. A baixa cobertura vacinal é a causa da transmissão sustentada da doença nestas regiões. Com a intensa mobilidade de pessoas pelos diversos municípios do Brasil, em função de moradia, trabalho, lazer, estudo; além do isolamento de vírus do genótipo D4, circulantes na Europa, sugerem que os últimos surtos de sarampo no Brasil foram provenientes da sua importação.<sup>(10)</sup>

A caxumba ainda é uma doença comum na maioria dos países em desenvolvimento, ocorrendo em aglomerados de pessoas, principalmente em adolescentes e adultos jovens. A vacina é a medida de proteção mais importante.<sup>(11)</sup> Não é doença de notificação compulsória, somente quando se configura um aglomerado de casos (2 ou mais casos).<sup>(11)</sup> Sobre a rubéola, apesar da redução do número de casos nos últimos anos, seguida das campanhas de vacinação, ainda há ocorrência de surtos de rubéola no Brasil. Evidências recentes de surtos ocorridos no país demonstram um risco de até 4,3 casos de Síndrome de Rubéola Congênita por 1.000 nascidos vivos.<sup>(12)</sup>

## **VACINAS COMBINADAS DISPONÍVEIS NO BRASIL**

A vacina tríplice viral (SCR) contém vírus vivos atenuados contra sarampo, caxumba e rubéola. Foi licenciada na década de 1970 e incluída nos calendários vacinais para ser aplicada após o primeiro ano de vida em países das Américas e no continente europeu. As cepas contra sarampo e caxumba são cultivadas em fibroblastos de embriões de galinha e a cepa *Wistar* RA27/3 da rubéola é cultivada em células diploides humanas. Assim, a vacina pode conter restos de proteína animal e albumina humana. Contêm estabilizadores e antibióticos, como a neomicina ou kanamicina. Não contêm adjuvantes. É termolábil e perde potência com o calor. Deve ser armazenada entre 2°C a 8°C e utilizada até 8 h depois de reconstituída. Há também a dupla viral (ou SR, sarampo e rubéola), só encontrada na rede pública, e a tetra viral (ou SCR-V: sarampo, caxumba, rubéola e varicela), disponível no setor público para

crianças entre 15 meses e 4 anos de idade, e no setor privado para crianças de 12 meses a 12 anos de idade.<sup>(4)</sup>

Qualquer que seja o fabricante, as vacinas SCR são altamente imunogênicas; com proteção duradoura para a maioria dos indivíduos que receberam 2 doses. Após a primeira dose há 95% a 98% de imunogenicidade contra o componente sarampo, acima de 95% contra o componente rubéola e 64% a 95% contra a caxumba, além de 95% de efetividade para prevenção de sarampo clínico e 69% a 81% para prevenção de caxumba. Apenas 1% das crianças permanece soronegativa após um mês da segunda dose, enquanto 10% se apresentam soronegativas após 12 anos.<sup>(9,13)</sup>

As vacinas disponíveis no Brasil são:

- TRIMOVAX® (Sanofi Pasteur) - composição: Cepa *Schuwarsz* (sarampo), Cepa *Urabe AM9* (caxumba), Cepa *Wistar 27/3* (rubéola) e neomicina: 25 mcg; em apresentação liofilizada (0,5 ml);
- PRIORIX® (GlaxoSmithkline) - composição: Cepa *Schuwarsz* (sarampo), Cepa *RIT 4385* (caxumba), Cepa *Wistar 27/3* (rubéola) e neomicina, em apresentação liofilizada (0,5 ml);
- PRIORIX-TETRA® (GlaxoSmithkline) – a mesma anterior acrescida de Cepa *OKA* (varicela) . Apresentação liofilizada (0,5 ml);
- MMR II (Merck Sharp & Dohme) - composição: Cepa *Edmonston* (sarampo), Cepa *Jeryl Lynn* (caxumba), Cepa *Wistar 27/3* (rubéola) e neomicina, em apresentação liofilizada (0,5 ml);
- SCR- (Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos da Fundação Oswaldo Cruz-Fiocruz); - composição: Cepa *Schuwarsz* (sarampo), Cepa *RIT 4385* derivada da *Jeryl Lynn* (caxumba), Cepa *Wistar 27/3* (rubéola) e neomicina, em apresentação liofilizada, multidoses.

## ESQUEMA DE UTILIZAÇÃO NA MULHER POR FAIXA ETÁRIA E GESTAÇÃO

A vacina tríplice viral está incluída no Programa Nacional de Imunizações (PNI) e deve ser administrada preferencialmente após o primeiro ano de vida. Assim, procura-se minimizar uma possível interferência dos anticorpos maternos contra os vírus vacinais. No Brasil recomenda-se a aplicação de duas doses, a primeira aos 12 meses e a segunda entre 4 e 6 anos de idade. A segunda dose pode ser adiantada desde que respeitado o intervalo mínimo de 30 dias entre as doses. Até 12 anos de idade,

considerar a aplicação da vacina combinada quádrupla viral (sarampo, caxumba, rubéola e varicela/SCRV).

A vacinação também pode ser utilizada como medida estratégica de bloqueio diante da ameaça de surtos e epidemias. Em contactantes não imunes, quando feita até 72 horas depois do contato, pode impedir o desenvolvimento de sarampo, porém não é capaz de evitar a rubéola e nem a caxumba.

Estratégias para aumentar a proteção vacinal se fazem necessárias em dois grupos específicos: mulheres em idade fértil, para prevenir a ocorrência da Síndrome de Rubéola Congênita, e indivíduos viajantes que possam estar suscetíveis ao sarampo, já que vários países apresentam surtos da doença.<sup>(4)</sup> Estudos mostram um aumento temporário nos títulos de anticorpos após uma terceira dose da SCR podendo diminuir a suscetibilidade à doença durante os surtos, mas pode ter um valor limitado para o uso de rotina em vacinados.<sup>(14)</sup> Nos EUA começou-se a observar um aumento dos casos de caxumba após 10 anos da segunda dose em adolescentes e adultos jovens. A explicação para este fato poderia ser a diferença na produção das células B e T de memória para as doenças, sendo menor para a caxumba quando comparado com o sarampo e a rubéola. Outra explicação seria a Cepa *Jeryl Lynn* contida na vacina que é diferente das cepas circulantes atualmente (Cepa do tipo G) que a vacina não protege. Entretanto, mesmo com os casos de caxumba, notou-se um menor número de sequelas graves da doença, sugerindo algum efeito protetivo da vacina.<sup>(15)</sup> Em outro estudo, notaram um aumento dos títulos de anticorpos neutralizantes para a caxumba após uma terceira dose da vacina, no entanto, com diminuição para níveis próximos da linha de base um ano depois. Alguns indivíduos podem estar predispostos a baixar os títulos de anticorpos, independentemente do número de doses. O aumento temporário, em resposta à terceira dose, pode ser suficiente para ajudar a controlar os surtos. Estudos futuros sobre aspectos qualitativos, resposta imunitária (por exemplo, avidéz de anticorpos, memória de células B) são necessários para avaliar o benefício da terceira dose.<sup>(14)</sup> Atualmente, o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) criou um grupo de trabalho para estudar a possibilidade de uma terceira dose da vacina SCR entre 11 a 13 anos de idade, juntamente com vacinas contra o tétano, difteria, pertussis, meningococo e papilomavírus humano.<sup>(15,16)</sup> De modo geral, por se tratar de vacina atenuada, pode ser aplicada simultaneamente com outras vacinas do calendário, sem prejuízo da imunogenicidade; com qualquer intervalo com vacinas inativadas e; com intervalo de quatro semanas com outras vacinas atenuadas.<sup>(4)</sup> As injeções devem ser aplicadas em lugares anatomicamente distintos. A vacina é aplicada por via subcutânea em



uma dose de 0,5 ml.<sup>(4)</sup> As recomendações da FEBRASGO encontra-se no Capítulo 3 com o Calendário de Vacinação da Mulher.

## EFEITOS ADVERSOS DA VACINA

As vacinas SCR e a SR são muito seguras e pouco reatogênicas. Eventos locais: ardência, eritema, edema, hiperestesia, enduração, linfadenopatia regional e abscesso (contaminação secundária).

Eventos sistêmicos: 5% a 15% de febre alta (5º ao 12º dia após a vacina); exantema ocorre em 5% dos primovacinados e está relacionado aos componentes do sarampo e rubéola (7º ao 10º dia após vacinação); cefaleia, irritabilidade, conjuntivite e sintomas catarrais ocorrem em 0,5% a 4% dos primovacinados (entre o 5º. e o 12º. dia após a vacina).

De acordo com revisão sistemática envolvendo mais de 1.500.000 crianças vacinadas, não há nenhuma associação entre a vacina e autismo.<sup>(8,9)</sup> O risco de desenvolvimento de esclerose múltipla também permanece inalterado.<sup>(10)</sup> Alguns casos de orquite pós-vacinal são descritos na literatura, mas sua ocorrência é rara.<sup>(11)</sup> A parotidite pode ocorrer em até 2% dos vacinados, inicia-se sete a 14 dias após a vacina com quadro benigno e de curta duração.<sup>(4)</sup> A meningoencefalite, inicia-se em 11 a 35 dias após a vacina, associada à cepa *Urabe* AM-9, importante na vacinação em massa e com evolução benigna na maioria dos casos. Todos os três efeitos adversos estão associados à vacina contra a caxumba.<sup>(4)</sup> Casos de púrpura trombocitopênica após a vacina também são descritos, porém sua ocorrência é rara, autolimitada, surge 21 dias após a vacina e tem resolução espontânea em 93% das crianças após 6 meses.<sup>(12)</sup> Artralgia e artrite acometem principalmente mulheres suscetíveis à rubéola (25%), iniciam-se sete a 21 dias após a vacinação e, em geral, são transitórias.<sup>(4)</sup>

## CONTRAINDICAÇÕES DA VACINA

A administração da segunda dose é contraindicada no caso de ocorrência de efeito adverso grave após a administração da primeira dose, como anafilaxia, colapso, choque, encefalite, encefalopatia ou convulsão afebril. Seu uso é contraindicado em gestantes, porém caso seja aplicada inadvertidamente não é indicada a interrupção da gravidez.

Recomenda-se evitar a gravidez por um mês pós-vacina devido ao risco teórico de teratogenicidade do vírus atenuado da rubéola. Pode ser aplicada no puerpério e durante a amamentação em mulheres até 49 anos de idade.

Não deve ser administrada em indivíduos imunodeficientes (leucemia, linfoma, tuberculose ativa, uso de corticoides em doses imunossupressoras, outros tratamentos imunossupressores). Entretanto, nos tratamentos com corticoides em dose baixa e antiinflamatória, ou tópica, ou em aerossol, não constitui contraindicação. Pacientes com infecção assintomática ou sintomática pelo HIV, mas que não estejam severamente comprometidos podem ser vacinados. A vacina pode ser realizada em um mês após cessar terapia imunossupressora com corticoides e três meses após cessar quimioterapia ou radioterapia.

Contraindicação também no histórico de alergia à neomicina, porque o antibiótico está contido na formulação da vacina. Por ser cultivada em embrião de galinha, podem ocorrer reações de hipersensibilidade a antígenos relacionados ao ovo. É contraindicada apenas em indivíduos com história de anafilaxia após ingestão de ovo, podendo ser administrada com segurança em pessoas com outras reações alérgicas ao ovo.

A imunização deve ser avaliada com cuidado em pacientes com dano cerebral ou histórico de convulsões.

Como a transfusão de hemoderivados contendo anticorpos (imunoglobulinas, sangue total, concentrado de hemácias) pode interferir na soroconversão, deve-se adiar a vacinação por três meses após transfusão sanguínea ou administrar a vacina duas semanas antes do procedimento. Em casos de doença febril aguda moderada ou grave deve-se adiar a vacinação até a melhora do quadro.<sup>(4)</sup>

## DISCUSSÃO

Apesar dos grandes avanços obtidos mundialmente, surtos continuam ocorrendo mesmo em países que apresentam alta cobertura vacinal. Para manter a eliminação do sarampo, a OPAS/OMS e o Comitê Internacional de Peritos para a Eliminação do Sarampo e da Rubéola recomendam a todos os países das Américas que fortaleçam a vigilância ativa e mantenham a imunidade de sua população por meio da vacinação.

No Brasil, o Programa Nacional de Imunizações (PNI) estabelece a meta de 95% da cobertura vacinal de forma homogênea em todas as localidades. Para avaliar e monitorar essa cobertura local, o Monitoramento Rápido de Cobertura (MRC) deve ser realizado de forma sistemática, com articulação entre as equipes de vigilân-

cia epidemiológica, laboratorial e imunizações, Programa de Agentes Comunitários de Saúde (PACS) e da Estratégia de Saúde da Família (ESF).<sup>(2)</sup>

## CONCLUSÃO

A vacinação é uma grande estratégia na prevenção de inúmeras doenças e suas complicações. A vacina tríplice viral é um exemplo de alto poder de erradicação das doenças e suas implicações, portanto, deve ser oferecida e seu uso incentivado a partir de esclarecimentos. Atenção especial em conferir e vacinar a mulher em idade fértil visando evitar a Síndrome de Rubéola Congênita.

## REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Nota Técnica N 6/2011/CGDT-CGPNI/DEVEP/SVS/MS. Recomendações frente aos cenários epidemiológicos internacionais e nacionais de sarampo e rubéola. [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2011. [citado 2017 Mai 13]. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/nota\\_tecnica\\_cgdt\\_cgpni\\_8\\_2011.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/nota_tecnica_cgdt_cgpni_8_2011.pdf).
2. Brasil. Ministério da Saúde. Brasil recebe certificado de eliminação do sarampo. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2016. [citado 2017 Mai 13]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/svs/noticias-svs/25841-brasil-recebe-certificado-de-eliminacao-do-sarampo>
3. Santos BA. Prevalência de anticorpos contra sarampo, caxumba e rubéola antes e após vacinação de escolares com três diferentes vacinas tríplices virais [tese]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2005.
4. Ballalai I. Manual prático de imunizações. Rio de Janeiro: A.C. Farmacêutica; 2013. 480p.
5. Robertson SE, Featherstone DA, Gacic-Dobo M, Hersh BS. Rubella and congenital rubella syndrome: Q global update. Rev Panam Salud Publica. 2003;14(5):306-15.
6. São Paulo (Estado). Campanha Nacional de Vacinação para Eliminação da Rubéola no Estado de São Paulo: Informe técnico [Internet]. São Paulo: DI/CVE/CCD/SES-SP. Divisão de Doenças de Transmissão Respiratória; 2008. [citado 2017 Mai 16]. Disponível em: [ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc\\_tec/imuni/IF08\\_RUBEOLA.pdf](ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc_tec/imuni/IF08_RUBEOLA.pdf).

7. Brasil. Ministério da Saúde. Guia de vigilância em saúde [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2015. [citado 2017 Mai 16]. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2015/fevereiro/06/guia-vigilancia-saude-atualizado-05-02-15.pdf>
8. Carvalho ES. Sarampo. In: Farhat CK, Carvalho ES, Carvalho LH, Succi RC. Infectologia pediátrica. Rio de Janeiro: Atheneu; 1993. p.353-63.
9. White SJ, Boldt KL, Holditch SJ, Poland GA, Jacobson RM. Measles, mumps, and rubella. Clin Obstet Gynecol. 2012;55(2):550-9.
10. Fernandes EG, de Oliveira ME, Fred J. Surto de sarampo na região metropolitana de Campinas, SP. Measles outbreak in the metropolitan region of Campinas, Sao Paulo State, Brazil. Rev Saúde Pública. 2013;47(6):1213-7.
11. Rio de Janeiro (Estado). Subsecretaria de Promoção, Atenção Primária e Vigilância em Saúde Superintendência de Vigilância em Saúde. Informe técnico: Alerta caxumba [Internet]. Rio de Janeiro: Prefeitura do Rio de Janeiro; 2015. [citado 2017 Mai 16]. Disponível em: <http://prefeitura.rio/web/sms/vigilancia-em-saude#imunizacoes>.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Surtos de rubéola no Brasil. Alerta [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; c2017.[citado 2017 Mai 16]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/svs/rubeola>
13. Demicheli V, Rivetti A, Debalini MG, Di Pietrantonj C. Vaccines for measles, mumps and rubella in children. Cochrane Database Syst Rev. 2012;2:CD004407. DOI: 10.1002/14651858.CD004407.pub3.
14. Fiebelkorn, AP, Coleman LA, Belongia EA, Freeman SK, York D, Bi D, et al. Mumps antibody response in young adults after a third dose of measles-mumps-rubella vaccine. Open Forum Infect Dis. 2014;1(3):ofu094. doi: 10.1093/ofid/ofu094. eCollection 2014 Dec.
15. Offit, AP. Fading immunity to MMR vaccine may be behind the mumps epidemic. 2017 Vaccine Education Center at the Children's Hospital of Philadelphia [Internet]. [cited 2017 Mar 22] . Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/877085>.

**16.** Sane J, Gouma S, Koopmans M, de Melker H, Swaan C, van Binnendijk R, Hahné S. Epidemic of mumps among vaccinated persons, the Netherlands, 2009–2012. *Emerg Infect Dis.* 2014;20(4):643-8.

## CAPÍTULO 9

### VARICELA E HERPES-ZÓSTER *CHICKENPOX AND SHINGLES*

Isabella Ballalai<sup>1</sup>

Susana Cristina Aidé Viviani Fialho<sup>2</sup>

Giuliane Jesus Lajos<sup>3</sup>

1. Sociedade Brasileira de Imunizações, São Paulo, SP, Brasil.

2. Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brasil.

3. Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

#### Como citar:

Ballalai I, Fialho SC, Lajos GJ. Varicela e herpes-zóster. In: Programa vacinal para mulheres. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia; 2017. Cap. 9, p. 86-93. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO; no.13/Comissão Nacional Especializada de Vacinas).

## RESUMO

A infecção primária pelo vírus varicella-zóster (VVZ) causa a varicela e sua reativação, o herpes-zóster. Estima-se que cerca de 95% a 98% da população adulta já foi infectada pelo VVZ e está em risco para apresentar herpes-zóster. A prevenção da infecção e de sua reativação pode ser evitada com vacinas, de forma eficaz e segura.

### Descritores

Varicela; Herpes-zóster; Neuralgia; Vacinação

## INTRODUÇÃO

A varicela apresenta mundialmente uma elevada morbidade e, apesar de apresentar evolução geralmente benigna em crianças, pode resultar em hospitalizações, complicações graves e óbitos, tanto em pacientes imunocomprometidos como em imunocompetentes. Os adultos são responsáveis por apenas 5% de todos os casos de varicela, mas apresentam frequentemente a doença grave com risco de morte 25 vezes maior que as crianças. Também os indivíduos imunocomprometidos tendem a apresentar quadros mais graves da doença. Estima-se que 90% a 95% da popula-

ção adulta no Brasil já teve varicela, índice semelhante ao de países europeus e EUA, e nestas pessoas, o vírus varicela zóster (VVZ) permanece latente nas raízes nervosas e pode se manifestar na medida do envelhecimento, com incidência e gravidade crescentes como herpes-zóster (HZ). Vacinas atenuadas compostas de VVZ vacinal (cepa Oka) estão disponíveis para a prevenção da varicela e do HZ e são largamente utilizadas em diversos países demonstrando ser seguras e eficazes.<sup>(1,2)</sup>

## **PREVALÊNCIA**

Estima-se que, no Brasil, na era pré-vacinal contra varicela, ocorriam anualmente cerca de 3 milhões de casos de varicela, 880 mil consultas ambulatoriais, 4.500 hospitalizações e 120 óbitos decorrentes de complicações da doença. Não há dados ou estudos consistentes em relação à incidência do HZ no Brasil. Em análises epidemiológicas nos Estados Unidos, a incidência do HZ variou de 3,2 a 4,2 casos anuais por mil habitantes, o que se traduz em uma estimativa de 1 milhão de casos anualmente. Em todos os estudos, um aumento substancial na incidência do HZ ocorreu entre os indivíduos mais velhos: a incidência anual entre pessoas com idade igual ou superior a 60 anos foi de aproximadamente 10 por 1.000 pessoas. Com base nesses dados, estima-se que 32% dos americanos apresentarão episódios de HZ ao longo da vida. A idade avançada é o principal fator de risco para o desenvolvimento de HZ. Estima-se que cerca de 50% das pessoas que vivem até os 85 anos apresentarão pelo menos um episódio de HZ.<sup>(2,3)</sup>

A idade avançada também é um fator de risco para o desenvolvimento da neuralgia pós-herpética (NPH) e de outras complicações do HZ. Dados dos EUA mostram que o risco de vivenciar pelo menos dois meses de dor relacionada à NPH é 27 vezes maior em pacientes com mais de 50 anos, quando comparados aos de menor idade e que o risco de desenvolver NPH é de 10 a 18%. Segundo o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) americano, o HZ oftálmico ocorre em 10 a 25% dos pacientes, e acomete o ramo nasociliar do nervo trigêmeo, podendo ser precedido pelo surgimento de vesículas no nariz e causar dor permanente ou perda de visão. A ocorrência de óbito é rara entre indivíduos imunocompetentes.<sup>(2,3)</sup>

## **HISTÓRIA NATURAL DA INFECÇÃO**

A infecção primária pelo vírus varicela-zóster (VVZ) causa a varicela. A reativação do VVZ, latente nos gânglios neurais, causa o herpes-zóster. A latência do vírus está presente em cerca de 1 a 7% dos gânglios neurais e está relacionada à magnitude da viremia, ao número de lesões na pele e à gravidade da doença manifestada durante a primoinfecção.<sup>(1)</sup> A presença de anticorpos anti-varicela-zóster não são

suficientes para evitar a reativação do VVZ, que, provavelmente, está relacionada a múltiplos fatores ainda pouco definidos, mas claramente associada com a perda da imunidade mediada por células. A idade avançada tem um importante papel no desenvolvimento do HZ e esse fato está relacionado à imunossenescência. A perda de importantes componentes específicos da imunidade mediada por células para o VVZ, combinada à perda da imunidade humoral anti-VVZ (que ocorre com o tempo transcorrido da infecção primária), explicaria a maior incidência do HZ entre indivíduos de mais idade.

A varicela é caracterizada por surgimento de exantema de aspecto máculo-papular e distribuição centrípeta, que, após algumas horas, torna-se vesicular, evolui rapidamente para pústulas e, posteriormente, forma crostas, em 3 a 4 dias. Podem ocorrer febre moderada e sintomas sistêmicos. A principal característica clínica é o polimorfismo das lesões cutâneas, que se apresentam nas diversas formas evolutivas, acompanhadas de prurido. Em adolescentes e adultos, em geral, o quadro clínico é mais exuberante.

Já o quadro clínico do HZ caracteriza-se pelo surgimento de lesões dolorosas, semelhantes às da varicela, em regiões delimitadas da pele. Pode ser brando, discreto e não progressivo ou bastante grave, atingindo órgãos importantes como os olhos, entre outros. A mais comum complicação é a dor crônica (NPH) pela possibilidade de dano permanente das terminações nervosas, de difícil controle, que pode durar por muitos meses depois que as lesões de pele desapareceram, prejudicando intensamente as atividades dos indivíduos acometidos.

O objetivo desse capítulo é que o leitor, ao final da leitura, seja capaz de: conhecer as recomendações, precauções e contraindicações envolvidas com as vacinas varicela e herpes-zóster para adultos e idosos. Ainda, entender conceitos envolvidos na prescrição dessas vacinas; reconhecer eventos adversos, quando atuar e notificar, saber quando a vacinação de contactantes é recomendada ou contraindicada, e responder as dúvidas de seu paciente em relação à segurança e eficácia das vacinas.

## METODOLOGIA

Realizou-se uma revisão bibliográfica em bases de dados de periódicos PubMed, em publicações no período de 2014 a 2017, utilizando-se as palavras-chaves e combinações: “*Chickenpox*”, “*shingles*”, “*herpes-zoster*” e “*varicella zoster*”, e “*vaccine*”, e “*epidemiology*”. Nessa consulta, foram encontrados 286 artigos, dos quais



foram selecionados 11 trabalhos potencialmente relevantes, na avaliação da epidemiologia da infecção pelo VVZ; da segurança e eficácia das vacinas; e dos resultados atuais com a vacinação. As listas de referências bibliográficas mais recentes foram revistas em busca de artigos adicionais. Na lista final, foram incluídas publicações do CDC e da Organização Mundial da Saúde (OMS). A despeito de privilegiar referências recentes com grau de evidência A e B, foram incluídas, entre as referências, publicações de sociedades médicas pela sua reconhecida importância na divulgação deste conhecimento e capítulos de livros de experts no assunto.

## RESULTADOS

### VALOR CLÍNICO DA VACINAÇÃO

Em 1995 os EUA introduziram a vacina varicela em dose única para crianças de 12 a 18 meses de idade e, em junho de 2006, uma segunda dose foi introduzida entre os 4 e 6 anos de idade.<sup>(1)</sup> A experiência prolongada por meio de um programa de vacinação nacional aliado a um sistema de vigilância implementado em 1994, conhecido como VASP (*Varicella Active Surveillance Project*), gerou dados relevantes para monitorar o impacto da estratégia adotada no país (grau de evidência científica A).<sup>(4)</sup> Entre os resultados observados, destaca-se a redução de 93% das hospitalizações, redução de 99% dos óbitos no grupo etário menor de 20 anos e redução de 95% das consultas ambulatoriais em lactentes abaixo de 12 meses.<sup>(4)</sup> A partir da introdução da segunda dose em 2006, a incidência de casos mesmo com o bloqueio vacinal (*breakthrough*) caiu ainda mais, para 2 por 1.000 pessoas ao ano e não houve ocorrência de varicela em crianças que receberam 2 doses da vacina.<sup>(5)</sup>

O estudo clínico randomizado pré-aprovação (grau de evidência científica A) da vacina HZ da empresa MSD, que incluiu cerca de 38.500 indivíduos com 60 anos ou mais, estimou uma eficácia global da vacina de 51,3%. A análise dos subgrupos evidenciou maior eficácia entre pessoas com idade entre 60 e 69 anos (64%) em comparação com os de 70 anos ou mais (38%).

A eficácia da vacina para a prevenção da NPH foi de 69,8%, semelhante nos dois subgrupos. Um segundo estudo clínico, conduzido entre indivíduos de 50 anos ou mais, demonstrou eficácia da vacina de 69,8%. Dados pós-aprovação da vacina sugerem que a eficácia global na prevenção do HZ é de 55%, com eficácia maior para o HZO (63%) e para a redução de hospitalizações relacionadas ao HZ (65%),<sup>(6,7)</sup> No momento, não é indicado reforço com a vacina. No entanto, os resultados de

um estudo conduzido por Levin e colaboradores,<sup>(8)</sup> com o objetivo de avaliar a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade de dose de reforço da vacina 10 anos após a primeira em indivíduos com 70 anos – demonstrou que a concentração de anticorpos anti-VVZ após o reforço não foi inferior à aferida em primovacinados com a vacina HZ, ou seja, o efeito da vacina na produção de anticorpos se manteve. A dose de reforço foi bem tolerada.

Muitos registros sobre a vacina contra HZ provêm de ensaios clínicos e estudos pré e pós-comercialização. Há dados de imunogenicidade, eficácia clínica e segurança, para mais de 96.700 pessoas randomizadas, dos quais mais de 57.770 foram imunizados com a vacina. Gabutti e colaboradores<sup>(9)</sup> concluíram que os estudos de eficácia são consistentes com estudos clínicos de pré-marketing, confirmando uma boa segurança e perfil de tolerabilidade, bem como a eficácia contra HZ e NPH em pessoas com 60 anos ou mais.

## **VACINAS DISPONÍVEIS**

Vacinas Varicela: Varivax® (do laboratório MSD, com um mínimo de 1.350 UFP - unidades formadoras de placa - de vírus da varicela)<sup>(5)</sup> e Varilrix® (do laboratório GSK, com um mínimo de 2.000 UFP de vírus da varicela),<sup>(6)</sup> ambas recomendadas para crianças, adolescentes e adultos, em duas doses com intervalo de 30 dias.

A única vacina HZ hoje disponível é a vacina atenuada produzida pela MSD. Foi aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) no Brasil para pessoas com 50 anos ou mais e está disponível apenas na rede de clínicas de vacinação privada. Tem indicação em bula para a prevenção do HZ, da NPH e para a redução da dor aguda e crônica associada ao HZ. Conhecida internacionalmente como Zostavax®, a vacina é apresentada liofilizada, e cada dose de 0,65 ml (após reconstituição) contém, pelo menos, 19.400 UFP de VVZ da cepa *Oka/Merck*, cerca de 14 vezes mais do que a vacina varicela do mesmo fabricante. Deve ser aplicada exclusivamente por via subcutânea (SC) e conservada entre 2 e 8°C.

## **EFEITOS ADVERSOS DA VACINA**

Vacina varicela - hiperemia, edema e induração podem ocorrer no local da injeção em cerca de 25% dos vacinados. Febre e erupções cutâneas aparecem ocasionalmente em crianças saudáveis e adultos, geralmente entre uma e três semanas após a vacinação e em menos de 5% dos vacinados. As reações alérgicas sistêmicas intensas com urticária, eritema, prurido, febre, dispneia, edema perioral ou laringeo ocorrem muito raramente e logo após a aplicação da vacina.<sup>(2)</sup>

Vacina HZ- A segurança da vacina foi avaliada em mais de 20.000 indivíduos acima de 50 anos, inclusive maiores de 60, 70 ou 80 anos, mesmo naqueles com doenças de base (cardiopatias, pneumopatias, diabetes, etc). A incidência de eventos adversos no local da aplicação foi de 34% nos indivíduos que receberam a vacina e de 6% nos indivíduos do estudo receberam placebo ao invés de vacina, e foram geralmente, leves a moderados, tais como coceira, vermelhidão, inchaço ou dor. Entre os eventos gerais, febre ocorre em menos de 1%, sintomas respiratórios em 1,7%, diarreia em 1,5%, alterações na pele em 1,1% e cansaço em 1,0% dos vacinados.<sup>(1)</sup>

## **CONTRAINDICAÇÕES DA VACINA**

A contraindicação geral se história de anafilaxia à dose anterior da vacina ou alergia sistêmica a qualquer um dos seus componentes se mantém. As vacinas varicela e herpes-zóster são vacinas atenuadas, portanto contraindicadas nas seguintes pacientes: gestantes; imunodeprimidos, incluindo pacientes com imunodeficiências primárias ou secundárias (exceto os casos previstos nas indicações do CRIE) ou em uso de terapia imunossupressora ou de corticóide por mais de duas semanas em altas doses ( $\geq 20\text{mg/dia}$  para adultos). Nesses últimos, só deverão fazer uso da vacina após três meses de suspensão desta medicação.<sup>(1,2)</sup>

A imunização com a vacina contra varicela deve ser adiada na presença de doenças agudas, incluindo doenças febris, mas pode ser aplicada na vigência de doenças menos graves, como o resfriado comum.

- Pessoas imunocompetentes que apresentarem lesões cutâneas variceliformes entre 7 e 21 dias após receber a vacina, devem evitar contato até o desaparecimento das lesões com pacientes de risco como recém-nascidos, gestantes e imunodeprimidos. A possibilidade do indivíduo vacinado transmitir o vírus vacinal é muito rara e só ocorre na presença de lesões cutâneas. Por este motivo não se preconiza o uso de imunoglobulina específica ou medicamento antiviral para os pacientes dos grupos de risco suscetíveis à varicela que tiveram contato com pessoas vacinadas assintomáticas. Vale ressaltar que o risco de transmissão do vírus vacinal está diretamente associado à presença de lesões cutâneas e menos de 5% das pessoas imunocompetentes apresentam lesões após a vacinação.
- As mulheres em idade fértil devem evitar a gravidez durante 30 dias após receber a vacina contra varicela (monovalente ou combinada tetra viral). Categoria C de risco na gravidez.

- Após quadro de HZ, é preciso aguardar um ano para aplicação da vacina herpes-zóster.
- Para pacientes que já tiveram HZ oftálmico, ainda não existem dados suficientes para indicar ou contraindicar a vacina.

## CONCLUSÃO

Os dados da literatura são robustos e coincidentes no que se refere aos benefícios e segurança das vacinas varicela e herpes-zóster. A vacina herpes-zóster é segura e eficaz e deve fazer parte da prescrição do ginecologista na elaboração do programa de vacinação da mulher com mais de 50 anos de idade. A vacina varicela deve ser considerada, principalmente para mulheres em idade fértil, na pré-concepção.

## REFERÊNCIAS

1. Levi GC. Varicela e Herpes zóster. In: Kfourir R, Neves N. Vacinação da mulher. Rio de Janeiro: Elsevier; 2016. Cap. 11, p.81-8.
2. Burger M. Varicela. In: Ballalai I. Manual prático de imunizações. 2a ed. São Paulo: A. C. Farmacêutica; 2016. Cap. 31, p.272-84.
3. Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF; Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) 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.
4. Kupek E, Tritany EF. Impacto da vacinação contra varicela na redução da incidência da doença em crianças e adolescentes de Florianópolis. J Pediatr (Rio J.). 2009;85(4):365-8.
5. Baldacci ER, Vico ES. Mortalidade por varicela em crianças atendidas em creche. Pediatria (São Paulo) 2001;23(3):213-6.
6. Tseng HF, Smith N, Harpaz R, Bialek SR, Sy LS, Jacobsen SJ. Herpes zoster vaccine in older adults and the risk of subsequent herpes zoster disease. JAMA. 2011;305(2):160-6.

7. Langan SM, Smeeth L, Margolis DJ, Thomas SL. Herpes zoster vaccine effectiveness against incident herpes zoster and post-herpetic neuralgia in an older US population: a cohort study. *Plos Med*. 2013;10(4): e1001420.
8. Schmader KE, Levin MJ, Gnann JW Jr, McNeil SA, Vesikari T, Betts RF, et al. Efficacy, safety, and tolerability of herpes zoster vaccine in persons aged 50-59 years. *Clin Infect Dis*. 2012;54(7):922-8.
9. Giovanni G, Nicoletta V, Parvanè K, Silvia L, Armando S. Prevention of herpes zoster and its complications: from the clinic to the real-life experience with the vaccine. *J Med Microbiol*. 2016;65(12):1363-69.

## CAPÍTULO 10

# DOENÇAS MENINGOCÓCICAS MENINGOCOCCAL DISEASES

Renato de Ávila Kfourir<sup>1</sup>

Júlio César Teixeira<sup>2</sup>

Edison Natal Fedrizzi<sup>3</sup>

1. Sociedade Brasileira de Imunizações, São Paulo, SP, Brasil.

2. Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

3. Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil.

### Como citar:

Kfourir RA, Teixeira JC, Fedrizzi EN. Doenças meningocócicas. In: Programa vacinal para mulheres. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria; 2017. Cap. 10, p. 94-101. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO; no.13/Comissão Nacional Especializada de Vacinas).

## RESUMO

A infecção pelo meningococo pode resultar em doenças graves como a meningite e a meningococcemia. As infecções geralmente têm início abrupto e podem evoluir rapidamente, com desfechos graves. Acomete todas faixas etárias, principalmente abaixo de 5 anos. A vacinação contra meningococo C a partir de 2010 pelo PNI já resultou em importante impacto com queda no número de casos e óbitos. O presente capítulo apresenta os sorogrupos do meningococo de acordo com a epidemiologia atual no Brasil e as vacinas disponíveis para prevenção de meningite e meningococcemia.

### Descritores

Vacina; Meningite; Meningocócica; Doença meningocócica

## INTRODUÇÃO

A doença meningocócica é causada pela *Neisseria meningitidis* (meningococo), um diplococo Gram negativo, capsulado, podendo resultar em infecções graves como a meningite e a meningococcemia. O meningococo é o principal agente causador de meningites bacterianas no Brasil.<sup>(1)</sup> As infecções geralmente têm início abrupto e podem evoluir rapidamente, com taxas de letalidade ao redor de 15-20%, ou levan-

do a sequelas em até 20% dos sobreviventes, tais como surdez, déficit neurológico, amputações, cicatrizes, entre outras.<sup>(2)</sup>

Embora acometa indivíduos de todas as faixas etárias, as maiores taxas de incidência ocorrem entre as crianças menores de 5 anos, sobretudo em lactentes. Em situações de surtos observa-se um deslocamento da faixa etária desta distribuição para os adolescentes e adultos jovens.<sup>(2)</sup>

**EPIDEMIOLOGIA**

No Brasil o coeficiente médio de incidência da doença meningocócica é de 3,28/100.000 habitantes (2000 a 2009), com a ocorrência de aproximadamente 3.500 casos por ano, com uma taxa de letalidade de aproximadamente 23%.<sup>(2)</sup>

Os casos novos e os óbitos se concentram abaixo dos 5 anos de idade, principalmente no primeiro ano de vida. Importante ressaltar como grupo de risco para desenvolver doenças meningocócicas, as mulheres portadoras de deficiência de complemento, infectadas pelo HIV, asplênicas, além de profissionais expostas a riscos por trabalhar em laboratórios. Existem 12 sorogrupos distintos de *N. meningitidis* identificados, classificados de acordo com a composição do polissacarídeo capsular, porém seis deles são responsáveis virtualmente por 100% dos casos em todo o mundo: A, B, C, W, Y e X. O polissacarídeo capsular é o principal fator de virulência da bactéria e responsável pela sua capacidade invasiva. A resposta imune desencadeada pela infecção ou pelo uso de vacinas é predominantemente sorogrupo específica.<sup>(2)</sup>

A prevalência dos diferentes sorogrupos varia temporal e geograficamente, sendo impactada também pelo uso sistemático de vacinas. No Brasil, o sorogrupo C responde por cerca de 70% dos casos em todas as faixas etárias (Quadro 1).<sup>(3)</sup>

**Quadro 1. Situação das meningites meningocócicas no Brasil**

SOROGRUPO	% DOS CASOS	OBSERVAÇÃO
A	zero	Causador da epidemia de 1974. Praticamente não circula mais. Importante na África
B	20% (60%-80% em crianças)	Aumento relativo na Região Sul
C	70%	A incidência e mortalidade estão diminuindo após o início da vacinação no PNI em 2010
W	10%	No Sul, responde por 25% e Argentina, 55%
Y	8%	Importante nos EUA

**HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA**

A meningite bacteriana ocorre durante todo o ano, com discreta elevação no número de casos no inverno ou na estação seca. Sua expressão epidemiológica depende

de fatores como as variantes do agente infeccioso, a existência de aglomerados populacionais, características socioeconômicas próprias dos grupos populacionais e do meio ambiente.

A transmissão da doença meningocócica ocorre frequentemente pelo contato com um portador assintomático ou um doente, ou ainda através do contato direto com secreções respiratórias. Em média 10% a 20% da população, em geral, é portadora assintomática e possui a *N. meningitidis* colonizando a orofaringe, sendo que as maiores taxas de portadores estão entre os adolescentes e adultos jovens.<sup>(4)</sup>

O período de incubação, em geral, é muito rápido, cerca de dois dias, e o período de transmissão persiste até o desaparecimento do meningococo das secreções nasofaríngeas do doente ou portador. Em geral, o meningococo desaparece da nasofaringe 24 horas após início do tratamento específico. Os principais sinais e sintomas da doença são: febre, cefaleia intensa, vômitos, prostração, convulsões, sinais de irritação meníngea e sufusões hemorrágicas. A forma clínica mais grave da doença meningocócica é a meningococcemia (septicemia), que pode se apresentar associada ou não à meningite, e tem elevadas taxas de letalidade.<sup>(4)</sup>

Realizou-se uma revisão bibliográfica em bases de dados de periódicos *Pub-Med*, em publicações no período de 2000 a 2017, utilizando-se as palavras-chave e combinações: "*vacina*" ou "*meningite*" e "*meningocócica*", e "*doença meningocócica*", "*vaccine*" or "*meningitis*" and "*meningococcal*", and "*meningococcal disease*". A pesquisa foi restrita à língua inglesa e em humanos. As listas de referências bibliográficas mais recentes foram revistas em busca de artigos adicionais. Após esta fase, as publicações escolhidas foram obtidas na íntegra para reavaliação da metodologia e dos resultados. Na lista final, foram incluídas, entre as referências, diretrizes de sociedades médicas pela sua reconhecida importância na divulgação deste conhecimento, sites do Ministério da Saúde do Brasil e capítulos de livros de *experts* no assunto.

## VACINAS MENINGOCÓCICAS

As vacinas meningocócicas conjugadas licenciadas há mais de 15 anos são capazes de induzir a produção de anticorpos bactericidas na grande maioria dos vacinados, além de serem capazes de eliminar o estado de portador da bactéria na nasofaringe. Existem hoje vacinas conjugadas disponíveis contra quatro sorogrupos A, C, W e Y, em formulação monovalente (C) ou quadrivalente (ACWY). Sempre que possível, em qualquer faixa etária, é preferível o uso da vacina ACWY por seu maior espectro de proteção.<sup>(5)</sup>



A vacina contra o meningococo B, licenciada mais recentemente em nosso país, é recombinante, e utiliza componentes subcapsulares da bactéria em sua composição.<sup>(6)</sup>

### **Vacina meningocócica C conjugada:**

Foi a primeira vacina aprovada contra o meningococo, e sua introdução em programas públicos, em diversos países do mundo, evidenciou marcada redução do número de casos da doença entre os vacinados. Países que incluíram os adolescentes em seus programas de vacinação obtiveram resultados ainda mais expressivos de proteção indireta, já que é nessa faixa etária que se concentra a maior parte dos portadores assintomáticos da bactéria. Na criança ela é aplicada em esquema de 3 doses: aos 3, 5 e 12 meses, enquanto em adolescentes e adultos o esquema é de dose única.<sup>(7)</sup>

Está recomendada, segundo a Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm) para todos os indivíduos até 20 anos de idade de forma rotineira. Acima desta idade a vacina pode também ser utilizada, especialmente em grupos de maior risco para aquisição da doença (portadores de anemia falciforme, asplênicos, imunocomprometidos, microbiologistas que manipulam a bactéria, entre outros) ou ainda em situações de epidemias ou viagens para locais de risco.<sup>(8)</sup> Para adolescentes, adultos ou idosos com indicação, preconiza-se uma dose.

O Ministério da Saúde (MS) incluiu no segundo semestre de 2010 a vacina meningocócica C (conjugada) no Programa Nacional de Imunizações (PNI) para crianças de três a 24 meses com o objetivo reduzir o número de casos da doença contra esse sorogrupo<sup>(9)</sup> e os registros subsequentes mostram uma queda significativa do número de casos e óbitos nas faixas etárias de vacinação.<sup>(10)</sup> Assim, em 2016, o PNI estendeu a vacinação até 4 anos de idade e, a partir de 2017, para controlar possível queda da imunidade observada ao longo do tempo, O MS passou a disponibilizar a vacina meningocócica C conjugada para adolescentes de 12 a 13 anos. A faixa-etária será ampliada, gradativamente, até 2020, quando serão incluídos crianças e adolescentes com 9 anos até 13 anos.<sup>(11)</sup>

### **Vacina meningocócica quadrivalente ACWY conjugada:**

Contempla os polissacarídes capsulares dos sorogrupos A, C, W e Y do meningococo. Amplia o espectro de proteção em relação à vacina monovalente e, embora não disponível no PNI, tem sido recomendada preferencialmente no calendário da criança e adolescente pelas Sociedades Científicas. O esquema vacinal na criança é de quatro doses, aos 3, 5, 7 e 12 meses. Acima de um ano de idade, deve ser aplicada

em dose única. O uso em adultos também é reservado para as mesmas situações já descritas na vacina monovalente C.<sup>(8)</sup>

### **Vacina recombinante meningocócica B:**

Devido a semelhanças antigênicas entre a cápsula do meningococo B e tecidos embrionários neuronais humanos, não foi possível desenvolver vacinas capsulares conjugadas contra este sorogrupo. Através de uma tecnologia inovadora, a vacinação reversa, componentes subcapsulares capazes de induzir a produção de anticorpos bactericidas contra o meningococo B foram identificados. Uma vacina de quatro componentes, três subcapsulares e uma vesícula de membrana externa, foi licenciada, e seu uso é recomendado rotineiramente para crianças e adolescentes. A utilização em adultos fica reservada para os grupos de risco, epidemias e viagens para regiões de alta endemicidade.<sup>(12)</sup>

### **SEGURANÇA – EVENTOS ADVERSOS**

Os eventos adversos mais comuns relacionados às vacinas meningocócicas são: locais, como dor, enduração, vermelhidão e inchaço, e os sistêmicos, como febre, mal-estar, sonolência, vômitos, cefaleia e dor no corpo.<sup>(13)</sup> Normalmente são leves e de curta duração. A vacina meningocócica B, especialmente em crianças, costuma ser mais reatogênica, levando a quadros febris em até 50% dos casos.<sup>(14)</sup>

Não é raro que adolescentes e adultos apresentarem desmaios no momento ou logo após a aplicação de qualquer vacina, por receio ou medo. Recomenda-se a aplicação em posição sentada ou deitada e manter observação do indivíduo por 15 a 20 minutos.

### **CONTRAINDICAÇÕES DAS VACINAS MENINGOCÓCICAS**

As vacinas meningocócicas não devem ser administradas em indivíduos com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente das vacinas. Conforme o que já ocorre com outras vacinas, a administração deve ser adiada na vigência de quadros febris, sobretudo para que sinais e sintomas da doença em curso não sejam atribuídos ou confundidos com possíveis eventos adversos da vacina.<sup>(14)</sup>

## **DISCUSSÃO**

O PNI introduziu em 2010 a vacina meningocócica conjugada C no calendário da criança para bebês de três a 24 meses. As coberturas vacinais rapidamente foram al-

cançadas e a doença apresentou expressivo declínio na sua incidência na população vacinada. Mesmo assim, a doença meningocócica pelo sorogrupo C predomina e os casos pelo sorogrupo B tem se mantido estáveis, com maior proporção na Região Sul do país. Com o intuito de ampliar a proteção para os adolescentes e se alcançar proteção indireta para outras faixas etárias, em 2017, foi disponibilizada a vacina meningocócica C para adolescentes de 12 a 13 anos de idade.<sup>(11)</sup>

Para adultos, a vacina contra o sorogrupo C só está disponível nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE) para pacientes imunocomprometidos e de risco para aquisição da doença, no esquema de 2 doses com intervalo de cinco anos entre elas.<sup>(14)</sup> Em casos de epidemia, considerar a vacinação de mulheres com idade >60 anos.

A vacina meningocócica conjugada quadrivalente (tipos A, C, W e Y) deve ser considerada a melhor opção para a imunização das adolescentes e mulheres adultas. Recomenda-se a vacinação com uma única dose mesmo que já tenham sido vacinadas na infância ou por mais de 5 anos. As demais vacinas meningocócicas licenciadas no país, a quadrivalente ACWY e B, estão disponíveis somente na rede privada. A imprevisibilidade da doença meningocócica, associada às frequentes viagens e deslocamentos da população, e ainda, ao potencial epidêmico da bactéria, torna a utilização de vacinas multivalentes extremamente desejável, por ampliar o espectro de proteção contra a doença.

Em termo práticos, as vacinas meningocócicas devem ser administradas exclusivamente pela via intramuscular profunda, evitando-se a região glútea. Administrar com cautela em indivíduos com trombocitopenia ou qualquer outro distúrbio de coagulação, uma vez que pode ocorrer sangramento após a administração intramuscular nesses pacientes. Esta vacina pode ser administrada simultaneamente com qualquer outra vacina do calendário, pois não interfere na resposta de vacinas inativadas ou atenuadas, quando aplicadas em locais diferentes ou com qualquer intervalo entre elas. Ficar sempre atento às viagens e à epidemiologia para verificar a necessidade de vacinação ou reforços específicos.

## CONCLUSÃO

Vacinas multivalentes (A, C, W, Y) e contra meningococo B estão indicadas em mulheres pertencentes ao grupo de risco para doença meningocócica, pela maior cobertura. A escolha da vacina meningocócica deve levar em conta a disponibili-

de e epidemiologia de cada local, e isto inclui viagens e deslocamentos, controles de surtos e epidemias.

## REFERÊNCIAS

1. Gotschlich EC, Liu TY, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus. 3. Preparation and immunochemical properties of the group A, group B, and group C meningococcal polysaccharides. *J Exp Med.* 1969; 129(6):1349-65.
2. Safadi M Berezin E, Arlant LH Meningococcal Disease: Epidemiology and Early Effects of Immunization Programs. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2014;3(2):91-3.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Meningites. In: Guia de vigilância epidemiológica. 7a ed. Brasília (DF): Departamento de Vigilância Epidemiológica; 2009. Cad.12, p.32.
4. Meningococcal infections. In: Pickering LK, Baker CI, Kimberlin DW, Long SS, editors. Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases. 28th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009. p.455-63.
5. Sáfiadi MA, Barros AP. Meningococcal conjugate vaccines: efficacy and new combinations. *J Pediatr (Rio J).* 2006;82(3 Supl):S35-44.
6. Martin NG, Snape MD. A multicomponent serogroup B meningococcal vaccine is licensed for use in Europe: what do we know, and what are we yet to learn? *Expert Rev Vaccines.* 2013; 2(8):837-58.
7. Trotter CL, Maiden MC. Meningococcal vaccines and herd immunity: lessons learned from serogroup C conjugate vaccination programs. *Expert Rev Vaccines.* 2009; 8(7):851-61.
8. Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIM). Calendários de vacinação [Internet]. São Paulo: SBIM; 2016. [citado 2017 Mai 6]. Disponível em: <https://sbim.org.br/calendarios-de-vacinacao>
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Introdução da vacina meningocócica C (conjugada) no calendário de vacinação da criança. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2010. p.1-18.

**10.** Brasil. Ministério da Saúde. Nota Informativa 149 de 2015. Informa as mudanças no calendário nacional de vacinação de 2016 [Internet]. Brasília (DF): Programa Nacional de Imunizações; 2015. [citado 2017 Jun 10]. Disponível em: [http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/legislacao/2015/58563/nota\\_informativa\\_149\\_pdf\\_23535.pdf](http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/legislacao/2015/58563/nota_informativa_149_pdf_23535.pdf).

**11.** Brasil. Ministério da Saúde. Nota Informativa 384. Mudanças no calendário nacional de vacinação de 2017 [Internet]. Brasília (DF): Programa Nacional de Imunizações; 2017 [citado 2017 Jan 10]. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/dezembro/28/Nota-Informativa-384-Calendario-Nacional-de-Vacinacao-2017.pdf>

**12.** Gossger N, Valenzuela MT, Prado V, Vergara R, Muñoz A, O’Ryan ML, Valenzuela MT, Prado V, Vergara R, Muñoz A, Toneatto D, Graña G, Wang H, Clemens R, Dull PM; V72P10 Meningococcal B Adolescent Vaccine Study group. Immunogenicity and tolerability of a multicomponent meningococcal serogroup B (4CMenB) vaccine in healthy adolescents in Chile: a phase 2b/3 randomised, observer-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2012;379(9816):617-24.

**13.** Granoff DM, Harrison LH, Borrow R. Meningococcal vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines*. 5th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2008. p.399-434.

**14.** Brasil. Ministério da Saúde. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE) [Internet]. 4a ed. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2014. [citado 2017 Mai 6]. Disponível em: [http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/-01VACINA/manual\\_crie\\_.pdf](http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/-01VACINA/manual_crie_.pdf).

## CAPÍTULO 11

### DOENÇAS PNEUMOCÓCICAS *PNEUMOCOCCAL DISEASES*

Renato de Ávila Kfourí<sup>1</sup>

Fabio Laginha<sup>2</sup>

Edison Natal Fedrizzi<sup>3</sup>

Júlio César Teixeira<sup>4</sup>

1. Sociedade Brasileira de Imunizações, São Paulo, SP, Brasil.
2. Hospital Pérola Byington, São Paulo, SP, Brasil.
3. Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil.
4. Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

#### Como citar:

Kfourí RA, Laginha F, Fedrizzi EN, Texeira JC. Doenças pneumocócicas. In: Programa vacinal para mulheres. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia; 2017. Cap. 11, p. 102-9. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO; no.13/Comissão Nacional Especializada de Vacinas).

## RESUMO

A doença pneumocócica, classicamente representada pela pneumonia lobar pode apresentar evolução desfavorável ou a forma invasiva. Acomete, principalmente crianças abaixo de 5 anos e adultos com 60 anos ou mais. O Pneumococo apresenta 90 sorotipos e vacinas polivalentes contra os principais sorotipos tem demonstrado diminuição de 90% das formas invasivas na população vacinada e, indiretamente, um efeito rebanho protetor para doenças em adultos e idosos. O presente capítulo apresenta e discute os efeitos as indicações das vacinas pneumocócicas disponíveis no Brasil.

### Descritores

Vacina; Pneumocócica; Doença pneumocócica invasiva

## INTRODUÇÃO

As doenças pneumocócicas incluem uma série de enfermidades que vão desde as formas não invasivas, também conhecidas como doenças de mucosa, como conjuntivite, sinusite, otites e pneumonias não bacterêmicas, até formas invasivas, graves, onde o agente

etiológico invade, via hematogênica, sítios previamente estéreis causando meningites, osteomielite, artrite, endocardite, pneumonia bacterêmica, sepse, entre outros.<sup>(1)</sup>

Os extremos das idades, crianças abaixo de cinco anos e idosos acima de 60 anos, constituem os principais grupos de risco para desenvolver doença pneumocócica. A imunossenescência, que acompanha o envelhecimento, torna a mulher no climatério mais vulnerável à infecção e, portanto, grupo alvo para a prevenção por vacinas.<sup>(2)</sup>

Outras condições clínicas em qualquer idade favorecem a infecção pneumocócica. Essas condições de risco são a asplenia anatômica ou funcional, imunodeficiência secundária a uso de medicamentos imunossupressores ou mulheres que vivem com HIV/Aids, transplantadas, pacientes oncológicas e aquelas portadoras de doenças crônicas como diabetes, cardiopatia, doenças pulmonares, renais.<sup>(3)</sup>

O *Streptococcus pneumoniae* ou Pneumococo é uma bactéria capsulada, gram positiva, que tem no seu polissacáride capsular o principal fator de virulência e a doença clássica causada por ele em adultos é a pneumonia lobar. É contra ele que são dirigidos os anticorpos bactericidas induzidos pela infecção natural ou pela vacinação.<sup>(4,5)</sup>

De acordo com a composição deste polissacáride é possível classificar o pneumococo em diferentes sorotipos, já existindo mais de 90 tipos descritos. A proteção induzida pela vacinação é primordialmente, sorotipo específica, podendo haver graus variados de proteção cruzada.<sup>(5)</sup>

## EPIDEMIOLOGIA

A prevalência dos diferentes sorotipos de pneumococo numa determinada população, varia temporal e geograficamente, em função da patologia a ser considerada ou de suas complicações, bem como em função do uso de vacinas na população pediátrica.<sup>(5)</sup>

As crianças são os principais carreadores da bactéria em nasofaringe e as maiores responsáveis pela disseminação do agente para todas as idades. A colonização da nasofaringe é condição inicial e fundamental para o desenvolvimento da doença e, seja por contiguidade ou invasão, surgem as diferentes apresentações clínicas.<sup>(6)</sup>

A crescente resistência antimicrobiana para algumas cepas de pneumococo é um tema que vem merecendo especial atenção nos últimos anos.<sup>(7)</sup>

Segundo o Centro de Prevenção e Controle de Doenças dos Estados Unidos (CDC), anualmente, cerca de um milhão de adultos contraem pneumonia pneumocócica com taxas de letalidade ao redor de 5% a 7%.<sup>(8)</sup>

A pneumonia adquirida na comunidade é a apresentação clínica mais frequente da infecção pneumocócica em adultos e é o principal desfecho clínico a ser considerado na avaliação do impacto após introdução de uma vacina.<sup>(4)</sup>

Realizou-se uma revisão bibliográfica em bases de dados de periódicos *PubMed*, em publicações no período de 2000 a 2017, utilizando-se as palavras-chave e combinações: “vacina” ou “*pneumococo*” e “doença pneumocócica invasiva”, “*vaccine*” or “*pneumococcal*” and “*invasive pneumococcal disease*”. A pesquisa foi restrita à língua inglesa, portuguesa e em humanos. As listas de referências bibliográficas mais recentes foram revistas em busca de artigos adicionais. Após esta fase, as publicações escolhidas foram obtidas na íntegra para reavaliação da metodologia e dos resultados. Na lista final, foram incluídas, entre as referências, diretrizes de sociedades médicas pela sua reconhecida importância na divulgação deste conhecimento, sites do Ministério da Saúde do Brasil e *Centers for Disease Control and Prevention* e capítulos de livros de *experts* no assunto.

## VACINAS PNEUMOCÓCICAS

Em função da grande diversidade de sorotipos, as vacinas pneumocócicas disponíveis são multivalentes, contemplando em sua composição diferentes números de sorotipos.

Para uso em lactentes e crianças há a vacina pneumocócica conjugada 10-valente (VPC10) que contém polissacarídes capsulares de 10 diferentes sorotipos de pneumococo (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F), oito deles conjugados com a proteína D do *Haemophilus influenzae* tipo b, um com o toxóide tetânico e outro com toxóide diftérico. É a vacina utilizada para uso universal nesta faixa etária no PNI desde 2010.<sup>(5)</sup>

Para uso em adultos, duas vacinas estão disponíveis:

- Vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente (VPP23): contém polissacarídes capsulares de 23 diferentes sorotipos de pneumococo (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F e 33F).<sup>(9)</sup>
- Vacina pneumocócica conjugada 13-valente (VPC13): contém polissacarídes capsulares de 13 diferentes sorotipos de pneumococo (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F) conjugados a um proteína carreadora.<sup>(9)</sup>



Características gerais das vacinas para adultos:

**Vacina polissacarídica 23-valente (VPP23):** esses sorotipos são responsáveis por cerca de 90% dos casos de infecções pneumocócicas invasivas, tanto em países da Europa e nos Estados Unidos, como no Brasil, sendo 20 deles responsáveis por mais de 70% dos casos.

Além disso, a vacina inclui os sorotipos associados à resistência antimicrobiana. Nos Estados Unidos, 15%-30% das cepas isoladas apresentam resistência a mais ou menos três classes de antibióticos.

A resposta imune ao polissacáride não conjugado, não tem participação dos linfócitos T e B de memória, levando à uma proteção de curta duração (3 a 5 anos). Abaixo de 2 anos de idade é pouco imunogênica. Doses repetidas da vacina podem levar a uma resposta de anticorpos cada vez menor, fenômeno este conhecido como tolerância imunológica.<sup>(10)</sup>

Embora utilizada há décadas, existem ainda controvérsias quanto à eficácia da VPP23 na prevenção da doença não invasiva, quando o diagnóstico etiológico é mais complicado. Quanto à doença invasiva, uma metanálise avaliou estudos randomizados e observacionais envolvendo várias vacinas polissacarídicas (dois a 23 sorotipos). A efetividade estimada foi de 82% (*odds ratio* 0,18 - IC95%: 0,10 a 0,31). Dos cinco estudos randomizados incluídos na análise, três envolviam populações com idades médias ou medianas  $\geq 60$  anos. Por outro lado, estudos observacionais que avaliaram o efeito da vacina polissacarídica sobre pneumonia adquirida na comunidade (sem confirmação etiológica) apresentaram resultados divergentes. Em sete estudos que incluíram coortes de idosos, não institucionalizados, apenas dois referiram risco menor de pneumonia entre os vacinados. Ainda na citada metanálise, os estudos que avaliaram pneumonia pneumocócica confirmada bacteriologicamente (e por sorotipos vacinais) mostraram eficácia de 87%. Um recente estudo japonês controlado com placebo, em idosos institucionalizados, mostrou eficácia de 64% (IC-95%: 32%-81%) para a prevenção de pneumonia pneumocócica.<sup>(11)</sup>

A vacina está disponível no Brasil para o serviço público (PNI) para idosos institucionalizado de 60 anos ou mais, e encontrada nos Centros de Referência para Imunobiológicos (CRIE) para pacientes de risco para aquisição de doença pneumocócica (asplênicos, diabetes, doença falciforme, transplantados, oncológicos, imunocomprometidos, entre outros).<sup>(12)</sup>

**Vacina conjugada 13-valente (VPC13):** A vacina pneumocócica conjugada 13-valente (VPC13) está licenciada para indivíduos em qualquer idade, disponível somente nos serviços privados de vacinação. A conjugação do polissacáride capsular a uma proteína carreadora resulta em um antígeno apto a induzir uma resposta imunológica T-dependente, estimulando a produção de anticorpos e memória imunológica capaz de gerar resposta secundária.<sup>(13)</sup>

A vacina conjugada demonstrou, em um grande estudo controlado, eficácia na prevenção de pneumonia adquirida na comunidade causada por sorotipos vacinais de 45% na população idosa e de 75% na prevenção de formas invasivas.<sup>(14)</sup>

## RECOMENDAÇÕES DE USO

O uso de vacinas pneumocócicas em mulheres está reservado para situações de maior risco para aquisição da doença:

- mulheres saudáveis com mais de 60 anos;
- portadoras de doenças crônicas: diabetes, cardiopatia, doença renal e esplenectomizadas;
- mulheres imunocomprometidas: aquelas vivendo com HIV/Aids, supressão secundária à quimioterapia ou outras drogas imunossupressoras.

Segundo os calendários da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm), para essas situações, o esquema recomendado é o sequencial, utilizando-se as duas vacinas. Deve ser iniciado com a VPC13 e após dois meses uma dose da VPP23. Para mulheres acima de 60 anos saudáveis o intervalo ideal é de 6 meses entre elas.<sup>(15,16)</sup> Se a mulher já tiver recebido uma dose da VPP23 deve-se obedecer a um intervalo mínimo de 12 meses para a aplicação da VPC13.<sup>(15,16)</sup> Para todos os casos, uma segunda dose da VPP23 deve ser aplicada 5 anos após a primeira.

## SEGURANÇA - EVENTOS ADVERSOS

Ambas as vacinas pneumocócicas têm excelente perfil de segurança, podendo eventualmente levar a eventos adversos locais (dor, inchaço e vermelhidão no local da aplicação), ou ainda eventos gerais como febre, mialgia, cefaleia e mal-estar, todos leves e transitórios.

## CONTRAINDICAÇÕES

São raras as contraindicações das vacinas pneumocócicas, limitando-se às reações de hipersensibilidade a doses anteriores ou a algum componente da vacina. O uso em gestantes não é rotineiro podendo ser permitido em pacientes de alto risco.

## DISCUSSÃO

Estudos observacionais, principalmente nos Estados Unidos demonstraram que a vacinação rotineira de crianças com a vacina pneumocócica, primeiramente com 7 sorotipos (VPC7) e posteriormente com a VPC13, resultaram em importante decréscimo de doença nas crianças. O interessante foi a observação do efeito rebanho sobre a população não vacinada, diminuindo os casos em adultos e idosos.<sup>(17,18)</sup> Estas observações levam, com frequência, a questionamentos do real impacto e necessidade da vacinação fora da infância, mas as recomendações ainda persistem, tanto nos Estados Unidos, quanto no Brasil.<sup>(8,15,16)</sup>

## CONCLUSÃO

As vacinas pneumocócicas são importantes instrumentos de prevenção de infecções graves em mulheres idosas e naquelas portadoras de doenças crônicas. Nessa população o esquema sequencial, combinando as duas vacinas, é preferido e deve ser utilizado sempre que possível.

## REFERÊNCIAS

1. Atkinson W. Pneumococcal disease. In: Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, editors. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. 13th ed. Washington (DC): Centers for Disease Control and Prevention; 2015. Cap. 17, p. 279-95.
2. Daniele AW, Silva AB, Palmer DB. Immunosenescence: emerging challenges for an ageing population. Immunology. 2007;120(4):435-46.
3. Torres A, Blasi F, Dartois N, Akova M. Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease. Thorax. 2015;70(10):984-9.

- 4.** Soneji S, Metlay J. Mortality reductions for older adults differ by race/ethnicity and gender since the introduction of adult and pediatric pneumococcal vaccines. *Public Health Rep.* 2011;126(2):259-69.
- 5.** Kfoury RA, Brandileone MC. Doenças pneumocócicas. In: Amato Neto V. Atualizações, orientações e sugestões sobre imunizações. São Paulo: Segmento Farma; 2011. p.339-58.
- 6.** Van Hoek AJ, Sheppard CL, Andrews NJ, Andrews NJ, Waight PA, Slack MP, Harrison TG, et al. Pneumococcal carriage in children and adults two years after introduction of the thirteen valent pneumococcal conjugate vaccine in England. *Vaccine.* 2014;32(34):4349-55.
- 7.** Vanderkooi OG, Low DE, Green K, Powis JE, McGeer A; Toronto Invasive Bacterial Disease Network. Predicting antimicrobial resistance in invasive pneumococcal infections. *Clin Infect Dis.* 2005; 40(9):1288-97.
- 8.** Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 1997;46(RR-8):1-24.
- 9.** Pletz MW, Maus U, Krug N, Welte T, Lode H. Pneumococcal vaccines: mechanism of action, impact on epidemiology and adaption of the species. *Int J Antimicrob Agents.* 2008;32(3):199-206.
- 10.** Bossuyt X, Borgers H, Moens L, Verbinnen B, Meyts I. Age- and serotype-dependent antibody response to pneumococcal polysaccharides. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(4):1079-80; author reply 1080-1.
- 11.** Watson L, Wilson BJ, Waugh N. Review pneumococcal polysaccharide vaccine: a systematic review of clinical effectiveness in adults. *Vaccine.* 2002;20(17-18):2166-73.
- 12.** Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de normas e procedimentos para vacinação. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2014.
- 13.** Clutterbuck EA, Lazarus R, Yu LM, Bowman J, Bateman EA, Diggle L, et al. Pneumococcal conjugate and plain polysaccharide vaccines have divergent effects on antigen-specific B cells. *J Infect Dis.* 2012;205(9):1408-16.

- 14.** Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med*. 2015;372(12):1114-25.
- 15.** Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIM). Calendários de vacinação: Idoso: recomendações 2017/2018 [Internet]. São Paulo: SBIM; 2017. [citado 2017 Jun 15]. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/calendarios/calend-sbim-idoso-2017-18-170512-spread.pdf>.
- 16.** Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIM). Calendários de vacinação: Pacientes especiais 2015-2016 [Internet]. São Paulo: SBIM; 2016. [citado 2017 Jun 15]. Disponível em <https://sbim.org.br/images/calendarios/calend-pacientes-especiais-sbim-170215.pdf>.
- 17.** Musher DM. Editorial commentary: should 13-valent protein-conjugate pneumococcal vaccine be used routinely in adults? *Clin Infect Dis*. 2012; 55(2):265-7.
- 18.** Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Reingold A, Thomas A, Schaffner W, Craig AS, Smith PJ, Beall BW, Whitney CG, Moore MR; Active Bacterial Core Surveillance/Emerging Infections Program Network. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis*. 2010;201(1):32–41.

## **CAPÍTULO 12**

### **FEBRE AMARELA**

### **YELLOW FEVER**

**Paulo Naud<sup>1</sup>**

**Júlio César Teixeira<sup>2</sup>**

**Márcia Fuzaro Terra Cardial<sup>3</sup>**

**Fabíola Zoppas Fridman<sup>4</sup>**

1. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

2. Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

3. Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, SP, Brasil.

4. Hospital Fêmina, Porto Alegre, RS, Brasil.

#### **Como citar:**

Naud P, Teixeira JC, Cardial MF, Fridman FZ. Febre amarela. In: Programa vacinal para mulheres. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria; 2017. Cap.12, p.110-9. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO; no.13/Comissão Nacional Especializada de Vacinas).

### **Descritores**

Vacina; Imunização; Febre amarela; Flavivírus; Arbovirose

### **RESUMO**

A Febre Amarela é uma doença que ocorre em animais silvestres e que ocasionalmente acomete o homem que adentra nesses locais. A maioria ocorre na África, mas o Brasil apresenta surtos de doença ocasionais próximos a epizootias. O Brasil detém 95% da produção mundial da vacina contra febre amarela e essa vacina apresenta próximo de 100% de soroconversão e, desde 2017, considerada como aplicada em dose única para a maioria das situações. A vacinação de gestantes é condicionada ao deslocamento das mesmas para áreas onde esteja ocorrendo casos da doença, pois trata-se de vacina de vírus vivo atenuado. Mais recentemente, o deslocamento dos casos silvestres para localidade onde não existiam, como Bahia, Espírito Santo, Minas Gerais, São Paulo e Rio de Janeiro, com a possibilidade de novos surtos ou de ocorrer a forma urbana da doença (última registrada em 1942), faz com que todos os médicos estejam atentos para a indicação regular de vacinação profilática em todo país.

## INTRODUÇÃO

A Febre Amarela é uma doença hemorrágica, infecciosa, viral, aguda, imunoprevenível, causada por um arbovírus, do gênero *Flavivírus*, transmitido por mosquitos infectados. É uma doença endêmica de áreas tropicais, ocorrendo em aproximadamente 31 países da África e em 10 países latino americanos.<sup>(1)</sup> Os sintomas da febre amarela incluem fadiga, febre, náusea, vômitos, cefaleia, mialgia, dores epigástricas, hepatite com icterícia, falência renal, hemorragia e choque. Uma porcentagem significativa de doentes que contraem o vírus (20%) desenvolvem sintomas graves e cerca de metade deles vão à óbito entre 7 e 10 dias.<sup>(2)</sup>

## EPIDEMIOLOGIA

Cerca de 90% dos 200.000 casos anuais mundiais de Febre Amarela acontecem na África. Entre 1980 e 2012, 150 surtos de febre amarela foram notificados à OMS em 26 países africanos. No entanto, estudos de campo sugerem que o número real de casos pode ser 10 a 500 vezes maior. Nas Américas, a maioria dos casos notificados são decorrentes de pequenos surtos limitados e associados à exposição silvestre. Entre 1985 e 2012, houve 4.066 casos relatados e 2.351 óbitos. A incapacidade de manter programas de controle de vetores e de vacinação nesses locais levou à reinvasão de *Aedes aegypti* em grandes áreas, como evidenciado pelos surtos de Chikungunya e Zika.<sup>(3)</sup> Em janeiro de 2017, a Organização Mundial de Saúde, reportou um surto de Febre Amarela no Brasil, em áreas onde antes ela estava erradicada e recomendou a vacinação em moradores e viajantes para áreas dos estados da Bahia, do Espírito Santo, de Minas Gerais, do Rio de Janeiro e de São Paulo.<sup>(4,5)</sup>

## HISTÓRIA NATURAL DA INFECÇÃO E DOENÇA

A Febre Amarela caracteriza-se por seus dois ciclos epidemiológicos de transmissão: silvestre e urbano. Nos dois ciclos a doença apresenta as mesmas características etiológica, clínica, imunológica e fisiopatológica. No ciclo silvestre, os macacos são os principais hospedeiros e multiplicadores do vírus da Febre Amarela. Os transmissores são mosquitos com hábitos estritamente silvestres, sendo os gêneros *Haemagogus* e *Sabethes* os mais comuns na América Latina. O homem participa como um hospedeiro acidental ao adentrar áreas de mata. No ciclo urbano, o homem é o hospedeiro com importância epidemiológica. Acredita-se que transmissão possa ocorrer a partir da picada do mosquito *Aedes aegypti* infectados, embora não haja comprovação a respeito.<sup>(6-8)</sup> Importante destacar que desde 1942 não há um caso de febre amarela urbano registrado no Brasil.<sup>(6-8)</sup>

O período de incubação dura de 3 a 15 dias. A viremia humana dura aproximadamente 7 dias (de um a dois dias antes do aparecimento dos sintomas até 3 a 5 dias após o início da doença), período no qual o homem torna-se transmissor da Febre Amarela, podendo infectar os mosquitos. Se evoluir para a cura, a infecção confere imunidade perene.<sup>(6-8)</sup>

O quadro clínico cursa com manifestações de insuficiência hepática e renal. Em geral, sua apresentação é bifásica. Inicialmente, o período prodrômico com duração aproximada de 3 dias. Depois, há início súbito de sintomas inespecíficos como febre, calafrios, cefaleia, lombalgia, mialgias generalizadas, prostração, náuseas e vômitos. Após esse período, geralmente, ocorre declínio da temperatura e diminuição dos sintomas, durando de poucas horas até dois dias. Na sequência, inicia-se o período toxêmico, reaparecendo a febre, a diarreia e os vômitos e agora, cursando com quadro de insuficiência hepatorenal (icterícia, oligúria, anúria e albuminúria), manifestações hemorrágicas (gengivorragia, epistaxe, otorragia, hematêmese, melena, hematúria), prostração intensa, comprometimento do sensorio, podendo evoluir para coma e morte. A frequência cardíaca diminui mesmo em vigência de febre elevada, uma dissociação pulso-temperatura conhecida como sinal de Faget.<sup>(6-8)</sup> O óbito ocorre após 6-7 dias do início dos sintomas. Há casos de rápida evolução e óbito em 24 horas e casos que evoluem para cura espontânea.

**Diagnóstico:** inicialmente é clínico. A sorologia detecção de IgM, que surge a partir do 5º. dia da doença, ou a detecção seriada de IgG com aumento de 4x do nível inicial, tem resultado relativamente rápido e auxilia no diagnóstico clínico-laboratorial, mas pode estar presente no caso de vacinação prévia. O diagnóstico definitivo é feito pela identificação viral em camundongos pós-inoculação de material biológico da pessoa doente ou, detecção viral por técnicas especiais em sangue ou amostras teciduais (post-mortem); ambas técnicas demoram mais de 15 dias para resultado. Diagnóstico diferencial: malária, leptospirose, hepatites virais, dengue (hemorrágica) e púrpuras.<sup>(6-8)</sup>

Realizou-se uma revisão bibliográfica na base de dados de periódicos PubMed, em publicações entre 2012 e 2017, utilizando-se as palavras-chaves e combinações: “*yellow fever*” e “*vaccine*”. A pesquisa foi restrita às línguas inglesa e portuguesa, humanos e limitada a revisões de literatura, revisões sistemáticas, metanálises e ensaios clínicos randomizados. Nessa consulta, foram encontrados 142 artigos, dos quais foram selecionados 30 trabalhos potencialmente relevantes, ou seja, com informações significativas sobre as vacinas disponíveis para imunização contra a Febre Amarela. As listas de referências bibliográficas mais recentes foram revistas em busca de artigos adicionais. Após esta fase, as publicações escolhidas



foram obtidas na íntegra para reavaliação da metodologia e dos resultados relacionados a vacinação com metodologia adequada, consoante a critério de relevância e nível de recomendação. A despeito de privilegiar referências recentes com grau de evidência A e B, foram incluídas, entre as referências, diretrizes e informativos da Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Brasileira de Imunizações, FEBRASGO, Organização Mundial da Saúde (OMS) e Ministério da Saúde do Brasil.

### VACINAS DISPONÍVEIS

Atualmente, existem duas vacinas disponíveis mundialmente, sendo 95% a vacina produzida no Brasil e 5% produzida por 5 diferentes fabricantes. Ambas as vacinas são a base de vírus atenuados da cepa 17D, desenvolvida a partir de 1929.<sup>(8)</sup>

As orientações para vacinação contra a febre amarela, segundo o PNI brasileiro e Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde estão no Quadro 1.

**Quadro 1. Orientações para a vacinação contra febre amarela para residentes em área com recomendação da vacina ou viajantes para essa área**

INDICAÇÃO	ESQUEMA
Crianças de 6 a 9 meses de idade incompletos	A vacina está indicada somente em situações de emergência epidemiológica, vigência de surtos, epidemias ou viagem inadiável para área de risco de contrair a doença.
Crianças de 9 meses a 4 anos	Administrar 1 dose aos 9 meses de idade e 1 dose de reforço aos 4 anos de idade, com intervalo mínimo de 30 dias entre as doses.
Pessoas a partir de 5 anos de idade, que receberam uma dose da vacina antes de completar 5 anos de idade	Administrar uma única dose de reforço, com intervalo mínimo de 30 dias entre as doses.
Pessoas a partir de 5 anos de idade, que nunca foram vacinadas ou sem comprovante de vacinação	Administrar 1 dose.
Pessoas a partir dos 5 anos de idade que receberam 2 doses da vacina	Considerar vacinado. Não administrar nenhuma dose.
Pessoas com 60 anos e mais, que nunca foram vacinadas ou sem comprovante de vacinação	O médico deverá avaliar o benefício e o risco da vacinação, levando em conta o risco da doença e o risco de eventos adversos nessa faixa etária ou decorrentes de comorbidades.
Gestantes, independentemente do estado vacinal	A vacinação está contraindicada. Na impossibilidade de adiar a vacinação, como em situações de emergência epidemiológica, vigência de surtos, epidemias ou viagem para área de risco de contrair a doença, o médico deverá avaliar o benefício e o risco da vacinação.
Mulheres que estejam amamentando crianças com até 6 meses de idade, independentemente do estado vacinal	A vacinação não está indicada, devendo ser adiada até a criança completar 6 meses de idade. Na impossibilidade de adiar a vacinação, como em situações de emergência epidemiológica, vigência de surtos, epidemias ou viagem para área de risco de contrair a doença, o médico deverá avaliar o benefício e o risco da vacinação. Em caso de mulheres que estejam amamentando e receberam a vacina, o aleitamento materno deve ser suspenso preferencialmente por 28 dias após a vacinação (com um mínimo de 15 dias).

Continua...

INDICAÇÃO	ESQUEMA
Viajantes	<p>Viagens internacionais: seguir as recomendações do Regulamento Sanitário Internacional (RSI).</p> <p>Viagens para áreas com recomendação de vacina no Brasil: vacinar, pelo menos 10 dias antes da viagem, no caso de primeira vacinação. O prazo de 10 dias não se aplica no caso de revacinação.</p>

**Fonte:** Portal da Saúde. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/427-secretaria-svs/vigilancia-de-a-a-z/febre-amarela/11-febre-amarela/10771-vacinacao-febre-amarela>

**Em epidemias ou situações especiais:** deve-se pesar o risco-benefício e podem ser vacinadas pessoas, nas seguintes situações:

- Gestantes: a contraindicação torna-se relativa e estas podem ser vacinadas; o risco elevado de doença em gestante caracteriza a vacinação como benefício na comparação com um menor risco da vacina com vírus vivo atenuado para o feto.
- Para a mulher amamentando é necessária **interrupção do aleitamento por 10 dias** (se bebês com menos de 6 meses);
- Pessoas com doença que atingem o sistema imune (HIV), mas sem sinais de imunossupressão;
- E crianças a partir de 6 meses de idade.

## VALOR CLÍNICO DA VACINAÇÃO

A vacina contra a febre amarela resulta em uma resposta imune excepcionalmente forte e duradoura.<sup>(1)</sup> A vacina brasileira contra a febre amarela é altamente imunogênica, promovendo soroconversão em aproximadamente 97,5% dos adultos vacinados.<sup>(9)</sup> O ótimo perfil dessa vacina de vírus atenuado associa-se com longa proteção, sugerindo que a dose reforço pode ser desnecessária. A OMS já recomendava que uma dose de vacina fosse suficiente para toda a vida e, a partir de 2017, o Brasil se alinhou às orientações internacionais e também adotou a dose única como imunizante para a vida, sem necessidade do reforço.<sup>(10)</sup>

Deve-se evitar a vacinação conjunta com a tríplice viral ou tetravalente (sarampo-rubéola-caxumba-varicela) e observar intervalo de 30 dias entre as doses dessas vacinas. Em situações de surto, a vacina poderá ser antecipada para os 6 meses de idade, não sendo considerada como vacinação de rotina. O esquema vacinal segue sendo 1ª dose aos 9 meses e 2ª dose aos 4 anos de idade. Para essas idades, ainda está mantido o esquema de duas doses. Lactentes amamentando bebês com menos de 6 meses de idade

e que não puderem evitar a vacinação, o aleitamento deve ser interrompido por 10 dias, e idealmente, por 28 dias pelo risco de transmissão do vírus pelo leite. O leite poderá ser ordenhado antes da aplicação da vacina e mantido congelado por até 28 dias.

Em resumo, a Comissão Nacional Especializada em Vacinas da FEBRASGO, orienta no caso de epidemias ou situações especiais, a pesar o risco-benefício, podendo ser vacinadas pessoas, nas seguintes situações:

- Gestantes: a contraindicação torna-se relativa e estas podem ser vacinadas; o risco elevado de doença em gestante, caracteriza a vacinação como benefício na comparação com um menor risco da vacina com vírus vivo atenuado para o feto.
- Para a mulher amamentando é necessária uma interrupção do aleitamento por 10 dias (se bebês com menos de 6 meses);
- Pessoas com doença que atingem o sistema imune (HIV), mas sem sinais de imunossupressão;
- E crianças partir de 6 meses de idade.

Os recém vacinados devem aguardar, pelo menos, 4 semanas para doação de sangue ou órgãos. Recomenda-se a vacinação apenas para as pessoas que vivem ou que viajam para áreas endêmicas, as chamadas Área com Recomendação de Vacina (ACRV). As cidades brasileiras com essa recomendação de vacinação, incluindo aquelas temporárias devido a surtos, como os do início de 2017, são atualizadas periodicamente e disponibilizadas no Portal da Saúde do SUS.<sup>(11)</sup>

## **EFETOS ADVERSOS DA VACINA**

Após a vacinação pode ser observado dor, eritema locais, febre mialgia, cefaleia. Reações alérgicas e anafiláticas são raríssimas, assim com encefalite e doença vireotrópica aguda.<sup>(12)</sup>

## **CONTRAINDICAÇÕES DA VACINA**

A vacina está contraindicada em crianças menores de 6 meses de idade, pessoas com imunodepressão grave por doença ou uso de medicação, pacientes HIV sintomáticos ou CD4 abaixo de 200 células/mm<sup>3</sup>, pacientes com neoplasias em quimioterapia ou radioterapia, transplantados em uso de terapia imunossupressora, pessoas com histórico prévio de reação anafilática relacionada a substâncias presentes na vacina, pacientes com história pregressa de doenças do timo (miastenia gravis, timoma, casos de ausência de timo ou remoção cirúrgica).

Deve-se avaliar os casos em que o paciente tenha histórico de alergia a ovo de galinha e seus derivados; pacientes que realizaram transplante de medula óssea, considerando o estado imunológico e o risco epidemiológico, respeitando-se o período mínimo de 24 meses após o transplante; crianças entre 6 e 9 meses de idade; pessoas com mais de 60 anos; Infecção assintomática pelo HIV, mas com CD4 entre 200-499; gestantes e mulheres amamentando.<sup>(1,8,12)</sup>

## DISCUSSÃO

A Febre Amarela se mantém na forma silvestre, principalmente em macacos, ocorrendo epizootias localizadas (epidemias em animais). Em 2017, houve um movimento de animais contaminados em direção ao sudeste do Brasil ocasionando vários surtos de febre amarela de origem silvestre, sendo o maior no Espírito Santo. A partir dessas ocorrências, a vacinação contra Febre Amarela foi intensificada e as áreas de risco foram ampliadas pela vigilância epidemiológica brasileira.

Há um risco, talvez teórico, mas que não se quer arriscar, de que o mosquito *Aedes* urbano possa carrear e transmitir o vírus da Febre Amarela. Até o momento não há nenhum caso detectado nessa linha.

Outro ponto a ser destacado, é o domínio brasileiro na produção mundial de vacinas contra Febre Amarela e a necessidade de um longo processo de produção. Fica claro que havendo uma necessidade de grandes quantidades de vacinas, ou seja, no caso de uma epidemia maior, os estoques reguladores poderiam não ser suficientes.

O Ministério da Saúde e PNI brasileiros, além de solicitar um aumento na produção de vacinas, se alinhou às orientações da OMS no sentido de orientar que não é mais necessária a dose de reforço após 10 anos da primeira dose, indicada para a grande maioria dos casos. Outro ponto de ação governamental é o plano de fracionamento de doses, e baseia-se no exemplo de utilização fracionada já realizado em Angola e Congo em 2016 com 98% de soroconversão após 7 milhões de doses aplicadas e interrompendo o ciclo urbano da doença naqueles países. Estudos em andamento deverão mostrar o tempo de manutenção da proteção.

Na verdade, a dose de partículas virais em vacinas preconizada pela OMS é menor que a quantidade de vírus da vacina brasileira (3 a 20 vezes menos), ou seja, é plausível que mesmo com fracionamento de doses, não haja necessidade de reforços para esses possíveis usuários.

Importante ressaltar o papel da FEBRASGO em orientar a indicação da vacinação para mulheres que vivem ou vão se deslocar para áreas onde está ocorrendo surtos da doença.

Na gestante, existem poucas informações sobre a febre amarela na gestação, mas acredita-se que haja tendência de pior evolução, associada com risco de aborto e, até mesmo, óbito da gestante. Em relação à transmissão fetal, nos poucos casos estudados de óbito de mães infectadas, não foram detectadas alterações no feto. A vacina contra febre amarela contém vírus atenuado, por isso é contraindicada na gravidez. No entanto, na vigência de surtos de Febre Amarela e risco elevado de doença em gestantes, estas podem ser vacinadas. Nesta situação, a contraindicação de vacina a gestante é modificada de absoluta para relativa.<sup>(7)</sup>

Ainda há risco de novos surtos de Febre Amarela no Brasil, incluindo regiões onde era considerada menos provável, como na Bahia e Região Sudeste, ainda a partir de 2017.

## CONCLUSÃO

A Febre Amarela é uma doença presente na região silvestre, mas que acomete as pessoas que adentram esses locais. No Brasil, está havendo um avanço para regiões antes livres desta patologia. É uma doença de evolução rápida, grave e alta letalidade. A vacinação com dose única promove proteção para toda a vida. Por se tratar de vacina de vírus atenuado não deve ser aplicada de rotina nos portadores de imunodeficiência e gestantes, mas algumas exceções são realizadas em vigência de surtos de doenças e risco de exposição dessas pessoas.

## AGRADECIMENTOS

À colaboração de Ivan Sereno Montenegro, Mestre em Medicina pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

## REFERÊNCIAS

1. Thomas RE. Yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease: current perspectives. Drug Des Devel Ther. 2016; 10:3345-3353. eCollection 2016.
2. Monath TP, Vasconcelos PF. Yellow fever. J Clin Virol. 2015;64:160-73.

3. Wasserman S, Tambyah PA, Lim PL. Yellow fever cases in Asia: primed for an epidemic. *Int J Infect Dis*. 2016;48:98-103.
4. World Health Organization (WHO). Yellow fever – Brazil, 13 January 2017. Disease outbreak news [Internet]. Geneva: WHO; 2017. [cited 2017 Jun 20]. Available from: <http://www.who.int/csr/don/13-january-2017-yellow-fever-brazil/en/>.
5. World Health Organization (WHO). Yellow fever – Brazil, 4 April 2017. Disease outbreak News [Internet]. Geneva: WHO; 2017. [cited 2017 Jun 20]. Available from: <http://www.who.int/csr/don/04-april-2017-yellow-fever-brazil/en/>.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Febre amarela: descrição da doença [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2017. [citado 2017 Jun 20]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/descricao-da-doenca-febre-amarela>.
7. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). CNE vacinas. Febre amarela e gestação. Notícias em 06/02/2017 [Internet]. São Paulo: FEBRASGO; 2017. [citado 2017 Fev 7]. Disponível em: <http://www.febRASGO.org.br/site/?p=13197>.
8. Marzochi KBF, Homma A. Febre amarela. In: In: Amato Neto V. Atualizações, orientações e sugestões sobre imunizações. São Paulo: Segmento Farma; 2011. Cap.27, p. 271-95.
9. Roy Chowdhury P, Meier C, Laraway H, Tang Y, Hodgson A, Sow SO, et al. Immunogenicity of yellow fever vaccine coadministered with menafrivac in healthy infants in Ghana and Mali. *Clin Infect Dis*. 2015; 61(Suppl 5):S586-93.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Nota Informativa Nº. 94/2017. Orientações e indicação de dose única da vacina febre amarela [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2017. [citado 2017 Mai 10]. Disponível em: [http://www.crmes.org.br/images/noticias/nota\\_informativa\\_94-2017-orientacoes\\_vacina\\_febre\\_amarela\\_dose\\_unica.pdf](http://www.crmes.org.br/images/noticias/nota_informativa_94-2017-orientacoes_vacina_febre_amarela_dose_unica.pdf)
11. Brasil. Ministério da Saúde. Orientações quanto à vacinação contra a febre amarela. [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2017. [citado 2017 Mai 10]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/427-secretaria-svs/vigilancia-de-a-a-z/febre-amarela/11-febre-amarela/10771-vacinacao-febre-amarela>.

**12.** Ribeiro JG, Soares, AD. Febre amarela. In: Kfourir R, Neves N. Vacinação da mulher. Rio de Janeiro: Elsevier; 2016. Cap.15, p.113-8.

# CAPÍTULO 13

## DENGUE

### DENGUE FEVER

Isabella Ballalai<sup>1</sup>

Júlio César Teixeira<sup>2</sup>

1. Sociedade Brasileira de Imunizações, São Paulo, SP, Brasil.

2. Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

#### Como citar:

Ballalai I, Teixeira JC. Dengue. In: Programa vacinal para mulheres. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia; 2017. Cap.13, p.120-7. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO; no.13/Comissão Nacional Especializada de Vacinas).

## RESUMO

A dengue é a mais importante doença transmitida por mosquitos, com sua incidência aumentada 30 vezes nos últimos 60 anos, a disseminação mais rápida de doença transmitida por vetor, e com alta notificação. Durante quase todo século XX os esforços no controle do mosquito, especialmente para combater a febre amarela, não foram suficientes para evitar a disseminação da dengue no Brasil. Em dezembro de 2015, foi licenciada a primeira vacina dengue quadrivalente para a faixa etária de 9 a 45 anos. Em julho de 2016, a Organização Mundial de Saúde recomendou essa vacina para locais de endemicidade com 50 a 70% ou mais de soro prevalência de dengue. Inúmeros esforços estão sendo feitos para o enfrentamento da doença, que vão desde o controle do vetor (mosquito), melhoria na vigilância epidemiológica, investimentos em técnicas de diagnóstico e também na assistência, com o intuito de prevenir, especialmente, as suas formas graves. A Organização Mundial de Saúde estipulou a meta de redução de 25% da morbidade causada pela doença e de 50% do número de óbitos até o ano de 2020, porém são enormes os obstáculos e dificuldades econômicas, políticas e sociais para que se esses objetivos sejam atingidos e se consiga um adequado controle da doença. A dengue promove um enorme impacto econômico e de saúde pública para os países atingidos.

## Descritores

Dengue; Vacina; Arboviroses



## INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que em 2010 tenham ocorrido 390 milhões de casos no mundo, dos quais 96 milhões (25%) com manifestações clínicas, 500.000 hospitalizações e 12.000 óbitos.<sup>(1)</sup> Este aumento progressivo de incidência tem um extraordinário impacto nos serviços de saúde, e as estratégias de combate ao vetor têm se mostrado, na prática, insuficientes para controle de surtos.

No Brasil, os casos de dengue notificados de 1998 a 2013 correspondem a 70% do total na América Latina. A incidência de dengue no país nos anos de 2002, 2008, 2010 e 2013 foram, respectivamente, de 401, 334, 530 e 761 por 100 mil habitantes [1]. Em 2015, foram reportados mais de 1.600.000 casos suspeitos da doença, sendo mais de 20.000 classificados como dengue com sinais de alarme, 1.600 casos graves e 863 óbitos. Em 2016, até a Semana Epidemiológica (SE) 49, confirmaram-se 8.116 casos de dengue com sinais de alarme, 826 casos grave e 972 óbitos, representando uma proporção de 4,3% dos casos graves ou com sinais de alarme. Entretanto, na SE 49/2016 existiam ainda 406 casos de dengue grave ou dengue com sinais de alarme e 621 óbitos em investigação.<sup>(2)</sup>

Em geral, três quartos dos estimados 390 milhões de infecções anuais pelo vírus dengue (DENV) são clinicamente inaparentes. Os indivíduos assintomáticos são considerados hospedeiros que podem infectar o mosquito, o que representa mais um desafio no controle da doença.<sup>(3)</sup>

## HISTÓRIA NATURAL

Dengue é uma arbovirose febril causada por um avivírus que compreende quatro sorotipos (DEN-1, DEN-2, DEN-3 e DEN-4). É transmitido pelo mosquito do gênero *Aedes* e pode atingir, hoje, quase metade da população mundial, sobretudo nas faixas tropicais e subtropicais do planeta. Mais de 100 países são endêmicos para essa infecção.<sup>(1)</sup>

É uma doença febril aguda, caracterizada por episódio de febre de até sete dias com vínculo epidemiológico associado a dois dos seguintes sinais e sintomas (suspeita de dengue): náuseas ou vômitos, exantema, diarreia, artralgia, mialgia, cefaleia, prova do laço positiva, leucopenia, qualquer sinal de alerta ou dengue confirmado por laboratório. O período de incubação dura de 5 a 8 dias, período em que começam a febre e os outros sintomas. A febre pode ceder em torno do 3º. ao 5º. dia – quando a dengue pode assumir suas formas mais graves – e reaparecer mais tarde por alguns dias. Durante a fase afebril, as formas clínicas mais graves se carac-

terizam pelo aumento da permeabilidade capilar com importante extravasamento plasmático e hipotensão, podendo evoluir para choque. A chance de um paciente apresentar uma forma grave de dengue está fortemente relacionada ao segundo episódio de infecção.<sup>(1)</sup>

A OMS, desde 2009, e o Ministério da Saúde do Brasil, desde 2014, classificam a dengue em três formas, seguindo critérios de risco e gravidade crescente: sem sinais de alerta, com sinais de alerta e grave. Os sinais de alerta são compostos por sete fatores preditivos clínico laboratoriais e a presença de apenas um deles é suficiente para a definição do quadro: vômitos frequentes (>6 episódios/dia), dor abdominal intensa, sangramento de mucosa, hepatomegalia superior a 2 cm do rebordo costal, coleção de líquido, letargia ou agitação. O aumento súbito do hematócrito concomitante com diminuição súbita das plaquetas é um critério laboratorial que também colabora na classificação. Para o caso ser considerado dengue grave, o indivíduo deve apresentar quadro clínico compatível com dengue acompanhado de perda plasmática importante, causando choque ou acúmulo de líquido com desconforto respiratório, sangramento importante de acordo com avaliação clínica do médico, ou falência de órgãos – fígado (aminotransferases mitocondrial - ALT e citoplasmática - AST) acima de 1.000 UI/ml. Sintomas neurológicos, como a alteração no nível de consciência (escala de coma de Glasgow <15), ou, ainda, alterações cardíacas ou renais também são aspectos importantes. Do ponto de vista laboratorial, o paciente com dengue mostra hemoconcentração de grau variado (elevação da hemoglobina e hematócrito no hemograma), leucopenia e linfocitose, podendo haver formas atípicas em proporção variada. Geralmente, as plaquetas estão diminuídas, tanto nas formas leves quanto nas graves, quando situam-se abaixo de  $100.000/\text{mm}^3$ . A albumina sérica pode estar diminuída em função da fuga plasmática e as aminotransferases ALT e AST estão pouco elevadas (até 100 UI/ml).<sup>(1)</sup>

Realizada revisão bibliográfica em bases de dados de periódicos PubMed, em publicações no período de 2015 a 2017, utilizando-se as palavras-chaves e combinações: “Dengue”, “vaccine”, e “epidemiology”. Nessa consulta, foram encontrados 17 artigos de revisão, dos quais foram selecionados 04 trabalhos potencialmente relevantes, na avaliação da epidemiologia da infecção do dengue; da segurança e eficácia das vacinas; e dos resultados atuais com a vacinação. As listas de referências bibliográficas mais recentes foram revistas em busca de artigos adicionais. Na lista final, foram incluídos publicações da OMS e do Ministério da Saúde do Brasil. A despeito de privilegiar referências recentes com grau de evidência A e B, foram

incluídas, entre as referências, publicações de sociedades médicas, e capítulos de livros de experts no assunto.

## VALOR CLÍNICO DA VACINAÇÃO

A imunidade protetora induzida pela infecção natural pelo DENV é predominantemente sorotipo específica após os primeiros meses. No entanto, indivíduos com tal imunidade protetora têm um risco aumentado para formas mais graves de dengue durante uma segunda infecção com um DENV sorotipo heterólogo (diferente do primeiro), em comparação com indivíduos que nunca tiveram primo-infecção. Este fato gerou uma preocupação no desenvolvimento de vacinas dengue para a possibilidade de que a imunidade protetora induzida pela vacina pudesse causar o mesmo fenômeno,<sup>(4)</sup> o que não foi observado até o momento.

A primeira vacina dengue TDV-CYD (Dengvaxia®), desenvolvida pela Sanofi Pasteur, foi licenciada em dezembro de 2015 no México e em 2016 no Brasil, para uso em indivíduos de 9 a 45 anos de idade, que vivem em áreas endêmicas. TDV-CYD é uma vacina tetravalente atenuada, recombinante, baseada no genoma 17D do vírus vacinal da febre amarela. Várias outras vacinas candidatas estão em desenvolvimento clínico ou pré-clínicos.

A OMS recomenda a prevenção da dengue através de métodos de controle do vetor e considera que a vacinação deve ser considerada pelas autoridades públicas de países onde os dados epidemiológicos indicarem uma alta carga de doença.<sup>(5)</sup>

Modelos matemáticos indicam que, para reduzir a carga de doença da dengue com vacinas, é preciso que a estratégia a ser adotada seja rigorosamente planejada: estudos na Tailândia mostraram que uma vacina com 80% de eficácia e cobertura vacinal de 70%, ao ser aplicada em uma população de até 46 anos, necessitaria de cerca de 10 anos para reduzir de modo significativo os picos epidêmicos anuais. Coberturas vacinais menores ou contingente etário mais estreito prolongaria sobremaneira o tempo necessário para impacto da vacina sobre os surtos sazonais. O principal aspecto a ser considerado é a redução inicial prevista para casos graves e hospitalizações no menor prazo possível e disponibilidade mundial do imunógeno que tenha obtido registro das autoridades regulatórias. Com a ampliação e manutenção da vacinação populacional, deverá haver uma redução progressiva da carga de doença e infecção, uma vez que não existe reservatório animal ou ciclo silvestre do DENV.<sup>(1,6)</sup>

Baseada em evidências atuais, a fim de maximizar o impacto em saúde pública e a relação custo-eficácia na definição das populações a ser alvo de vacinação,

a OMS recomenda que a prevalência da infecção prévia com dengue vírus de qualquer sorotipo, medida pelo soroprevalência, deve ser de 70% ou maior na faixa etária alvo para a vacinação. A vacinação de populações para qual soroprevalência está entre 50% e 70% pode resultar em menor efeito de um programa de vacinação populacional. Além de soroprevalência estimada, a carga da doença é pilar fundamental a ser considerado no processo de decisão sobre a introdução de vacina da dengue na rede pública.<sup>(6)</sup>

## VACINAS DISPONÍVEIS

A vacina dengue TDV-CYD (Dengvaxia<sup>®</sup>), desenvolvida pela Sanofi Pasteur é a única disponível no mundo. É uma vacina quadrivalente composta por quatro cepas recombinantes vivas atenuadas de vírus da dengue. Cada cepa expressa os genes da pré-membrana (prM) e do envelope de um dos quatro sorotipos do vírus, tendo como base (esqueleto) a cepa utilizada na vacina febre amarela 17D (YF 17D).<sup>(6)</sup> Dois estudos clínicos pivotais de fase III, realizados na Ásia (CYD14) e Américas (CYD15), demonstraram a segurança e eficácia da vacina, tendo o Brasil incluído 1.500 indivíduos no estudo CYD15.

A eficácia total para todos os sorotipos em pacientes maiores de 9 anos foi de 65,6% (IC 95%: 60,7%–69,9%), sendo maior nos pacientes que apresentavam soropositividade prévia 81,9% (IC 95%: 67,2%–90,0%). A eficácia demonstrada para formas graves da doença foi de 95,5% e para a prevenção de hospitalização de 80,3%.<sup>(7)</sup> Além desses resultados, o estudo demonstrou uma estimativa de eficácia para infecção assintomática, entre indivíduos de 9 a 16 anos, de 38,6%.<sup>(8)</sup>

## ESQUEMA DE VACINAÇÃO

Indicada entre 9 e 45 anos, em esquema de 3 doses semestrais. Contraindicada em gestantes.

## EVENTOS ADVERSOS DA VACINA

Os eventos adversos locais (dor no local da injeção), além mal-estar, astenia, febre, cefaleia e mialgia foram os mais comumente registrados nos estudos. Um perfil comparável ao de outras vacinas vivas atenuadas. Não foi evidenciado maior risco de hospitalização devido a doença da dengue no grupo etário com mais de 9 anos de idade. O Estado do Paraná introduziu esta vacina em setembro de 2016 em 30 cidades que apresentavam os critérios orientados pela OMS de índices de prevalência, casos graves e hospitalização ~80%, e, informações preliminares após a segunda

dose e mais de 400 mil doses aplicadas, reportam nenhum evento adverso grave notificado.

## CONTRAINDICAÇÕES DA VACINA

Contraindicada para indivíduos: com história de reação alérgica grave a qualquer de seus componentes ou que tenham apresentado reação alérgica grave após a administração de dose prévia; gestantes; nutrízes; indivíduos com deficiência imunológica congênita ou adquirida que comprometa a imunidade mediada por célula, incluindo leucemia, linfoma ou outra doença neoplásica maligna que afete a medula óssea ou sistema linfático e/ou pessoas que recebam terapias imunossupressoras, como radioterapia, quimioterapia ou doses elevadas de corticosteróides sistêmicos por 2 semanas ou mais; pessoas que vivem com HIV/Aids.<sup>(9)</sup>

- A coadministração com outras vacinas é admissível, no entanto, recomenda-se preferir a aplicação com intervalo mínimo de 30 dias entre qualquer vacina (atenuada ou não).<sup>(9)</sup> A realização de sorologia para dengue prévia não é necessária nem recomendada.

## DISCUSSÃO

Os dados da literatura são robustos e coincidentes no que se refere aos benefícios e segurança da vacina dengue licenciada. Discussões aprofundadas em relação à logística, coberturas esperadas, dados de eficácia e proteção de grupo, duração de proteção e questões econômicas devem ser melhor avaliadas para sua introdução no Programa Nacional de Imunizações (PNI). A Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm), Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI), Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) e a FEBRASGO recomendam, em nível individual, em seus calendários, o uso rotineiro da vacina dengue para pessoas de 9 a 45 anos que vivem em região de risco para a doença, no esquema habitual de três doses (0, 6 e 12 meses).<sup>(9,10)</sup>

## CONCLUSÃO

Do ponto de vista individual, a vacina dengue é excelente ferramenta na prevenção da doença e, principalmente de suas formas graves, hospitalizações e óbitos. Do ponto de vista da saúde pública, estudos de custo-benefício são necessários e espera-se que a vacinação no Estado do Paraná em andamento no Brasil, possa demonstrar no futuro a viabilidade de vacinação em escala populacional.

## REFERÊNCIAS

1. Rey C. Dengue. In: Ballalai I. Manual prático de imunizações. 2a ed. São Paulo: A. C. Farmacêutica; 2016.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 49, 2016. Bol Epidemiol. 2016;47(38):1-10.
3. Duong V, Lambrechts L, Paul RE, Ly S, Lay RS, Long KC, et al. Asymptomatic humans transmit dengue virus to mosquitoes. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015;112(47):14688-93.
4. Rothman AI, Ennis FA. Dengue vaccine: the need, the challenges, and progress. J Infect Dis. 2016;214(6):825-7.
5. World Health Organization (WHO). Immunization, vaccines and biologicals. Dengue [Internet]. Geneva: WHO; 2016. [cited 2017 June 6]. Available from: <http://www.who.int/immunization/diseases/dengue/en/>.
6. World Health Organization (WHO). Position paper on Vaccination against dengue. July 2016 [Internet]. Geneva: WHO; 2016. [cited 2017 June 6]. Available from: [www.who.int/immunization/documents/positionpapers](http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers).
7. Hadinegoro SR, Arredondo-García JL, Capeding MR, Deseda C, Chotpitayasunondh T, Dietze R, Muhammad Ismail HI, Reynales H, Limkittikul K, Rivera-Medina DM, Tran HN, Bouckennooghe A, Chansinghakul D, Cortés M, Fanouillere K, Forrat R, Frago C, Gailhardou S, Jackson N, Noriega F, Plennevaux E, Wartel TA, Zambrano B, Saville M; CYD-TDV Dengue Vaccine Working Group. Efficacy and Long-Term Safety of a Dengue Vaccine in Regions of Endemic Disease. N Engl J Med. 2015;373(13):1195-206.
8. Olivera-Botello G, Coudeville L, Fanouillere K, Guy B, Chambonneau L, Noriega F, Jackson N; CYD-TDV Vaccine Trial Group. Tetravalent dengue vaccine reduces symptomatic and asymptomatic dengue virus infections in healthy children and adolescents aged 2-16 years in Asia and Latin America. J Infect Dis. 2016;214(7):994-1000.
9. Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIM); Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI); Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Nota técnica 31/08/2016: Vacina dengue: [Internet]. São Paulo: SBIM, SBI, SBP; 2016. [citado 2017 Jun 6]. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/files/nota-tecnica-sbim-31082016-v2.pdf>.

**10.** Vacina contra dengue. Nota técnica 27 [Internet]. São Paulo: FEBRASGO;2017. [citado 2017 Jun 14]. Disponível em: [https://www.febRASGO.org.br/images/comissoes/Vacina\\_contra\\_a\\_dengue\\_V\\_Cecilia\\_Julio\\_13MAR17\\_REVISADO.pdf](https://www.febRASGO.org.br/images/comissoes/Vacina_contra_a_dengue_V_Cecilia_Julio_13MAR17_REVISADO.pdf).

## CAPÍTULO 14

### IMUNIZAÇÃO NA GRAVIDEZ, PUERPÉRIO E AMAMENTAÇÃO *IMMUNIZATION IN PREGNANCY, POSTPARTUM AND BREASTFEEDING*

Giuliane Jesus Lajos<sup>1</sup>

Susana Cristina Aidé Viviani Fialho<sup>2</sup>

Júlio César Teixeira<sup>1</sup>

1. Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

2. Faculdade de Medicina, Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brasil.

#### Como citar:

Lajos GJ, Fialho SC, Teixeira JC. Imunização na gravidez, puerpério e amamentação. In: Programa vacinal para mulheres. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia; 2017. Cap.14, p.128-38. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO; no.13/Comissão Nacional Especializada de Vacinas).

## RESUMO

A vacinação materna representa uma ferramenta promissora na melhoria da saúde materna e infantil, para diversas condições infecciosas. A maior susceptibilidade das gestantes às condições infecciosas, assim como a capacidade da mãe transferir anticorpos através da placenta, oferecendo proteção vital a seus conceitos antes que os mesmos sejam vacinados, têm despertado atenção maior à imunização materna. A Sociedade Brasileira de Imunizações, juntamente com a FEBRASGO e Ministério da Saúde, recomendam três vacinas de rotina às gestantes: influenza, difteria-tétano-coqueluche acelular (dTpa), além da vacina de hepatite B, todas disponíveis no sistema público. Esta revisão descreve as principais vacinas recomendadas na gestação, além de vacinas de uso específico, e outras contraindicadas na gestação e puerpério. Aborda, ainda, estratégias de melhoria de adesão à imunização pela gestante, visando alcançar altas taxas de cobertura vacinal, uma estratégia fundamental em saúde pública: a redução da morbimortalidade infecciosa de gestantes e recém nascidos.

## Descritores

Vacina; Gravidez; Doenças infecciosas; Puerpério; Amamentação



## INTRODUÇÃO

As doenças infecciosas representam a maior causa de morbidade e mortalidade em adultos. Estima-se que mais de 50.000 adultos morrem a cada ano por doenças infecciosas e suas complicações, que seriam evitáveis através da vacinação.<sup>(1)</sup>

As recomendações nacionais de imunização contemplam mais de 25 vacinas durante a vida útil, sendo 17 disponíveis no PNI.<sup>(2,3)</sup> Porém, a cobertura vacinal na vida adulta é muito abaixo do esperado. A incorporação da vacinação do adulto na rotina da prática clínica é uma medida efetiva e altamente recomendada nos programas de promoção de saúde.<sup>(4)</sup> Neste contexto, o Ginecologista e Obstetra tem um papel importantíssimo, através da incorporação da vacinação nas mulheres sob seus cuidados.<sup>(4)</sup>

A imunização da gestante desempenha um papel significativo na melhoria da saúde materna e neonatal para diversas doenças infecciosas. A susceptibilidade própria da gestante para condições infecciosas, assim como a capacidade do anticorpo materno oferecer proteção neonatal, através da sua transferência transplacentária, tornam a gestação um momento ímpar em que a prática vacinal deve ser garantida.<sup>(5,6)</sup>

A imunização materna é particularmente importante ao considerarmos doenças evitáveis pela vacinação, para as quais não há opções na proteção de bebês, como nos casos de influenza e pertussis.<sup>(6,7)</sup> Os anticorpos maternos podem proteger seus bebês até um pouco mais de seis meses de vida, período em que não há imunidade dos mesmos pela vacinação própria.<sup>(7)</sup>

Este capítulo apresenta as recomendações nacionais de vacinação durante a gravidez, puerpério e amamentação.

Realizou-se uma revisão bibliográfica em bases de dados de periódicos PubMed, em publicações no período de 2007 a 2017, utilizando-se as palavras-chaves: *maternal immunization*. A pesquisa foi restrita à língua inglesa e em humanos. Nessa consulta, foram encontrados 2406 artigos, dos quais foram selecionados 63 trabalhos potencialmente relevantes, especialmente revisões sistemáticas e recomendações de sociedades médicas representativas internacionais relevantes ao tema. As listas de referências bibliográficas mais recentes foram revistas em busca de artigos adicionais. Após esta fase, as publicações escolhidas foram obtidas na íntegra para reavaliação da metodologia e dos resultados. Além disto, foram avaliadas as recomendações nacionais de vacinação, através da busca eletrônica dos Manuais de Vacinação da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), da Sociedade Brasileira de Imunização (SBIIm) e do Ministério da Saúde

(MS). Na lista final, foram incluídos os estudos que avaliaram aspectos da vacinação de gestantes e puérperas com metodologia adequada, consoante a critério de relevância e nível de recomendação.

## **VALOR CLÍNICO DA VACINAÇÃO**

As vacinas têm sido uma das ferramentas mais úteis na redução efetiva da mortalidade infantil. Contudo, o progresso na redução das mortes tem sido menor em bebês muito novos, ainda não vacinados, comparado aos bebês e crianças que já completaram seu esquema vacinal.<sup>(8)</sup>

A imunização primária não está completa em bebês antes de seis meses de vida, na grande maioria dos países desenvolvidos e em desenvolvimento, e de 14 meses de vida, na maioria dos países subdesenvolvidos.<sup>(9)</sup> Neste contexto de vulnerabilidade às infecções, de bebês cujo esquema vacinal básico ainda não se completou, a vacinação materna torna-se uma medida importantíssima de promoção de saúde infantil. Anticorpos maternos da classe IgG atravessam a placenta e conferem proteção passiva à criança até, aproximadamente, os 15 meses de vida.<sup>(10)</sup> Esses anticorpos também são transmitidos pelo leite materno.

Além disso, devido às alterações imunológicas que ocorrem durante a gravidez, sabe-se que diversas infecções são associadas a maior morbidade e mortalidade durante a gestação.<sup>(10)</sup> As alterações na imunidade celular ajudam a explicar respostas insatisfatórias a algumas infecções virais, como é o caso da influenza, que requer vigorosa imunidade celular para suprimir a replicação viral.<sup>(11)</sup> Para estas infecções, a vacinação durante o período grávido-puerperal é de grande valor na prevenção da morbidade grave.

Apesar de resultados diferentes em estudos que avaliam a imunogenicidade das vacinas administradas na gestação, não há evidências de redução da efetividade da vacinação realizada neste período.<sup>(12)</sup>

A vacinação materna, portanto, é capaz de atuar na redução da morbidade e mortalidade materna e infantil, por doenças infecciosas vacino-evitáveis, sendo um desafio atual aos ginecologistas-obstetras a promoção desta prática.

## **VACINAS DISPONÍVEIS**

As recomendações nacionais para imunização materna incluem a vacina influenza inativada, vacina combinada difteria-tétano-coqueluche acelular do adulto (dTpa) e

a vacina hepatite B. Entretanto, há outras vacinas indicadas, em situações especiais, e vacinas contraindicadas durante a gestação.<sup>(13-15)</sup>

## **VACINAS RECOMENDÁVEIS NA GESTAÇÃO**

### **INFLUENZA (GRIPE)**

A vacina Influenza é recomendada para toda gestante (e a cada gravidez) e pode ser administrada com segurança em qualquer idade gestacional.<sup>(13-16)</sup>

A justificativa para esta recomendação inclui as evidências, principalmente de estudos observacionais, de que a infecção pelo vírus influenza está associada ao aumento de hospitalizações e de evoluções para maior gravidade clínica em gestantes.<sup>(15)</sup> O maior número de infecções pela Influenza ocorre no período de outono-inverno, porém os casos de maior gravidade são observados nas pandemias.<sup>(17)</sup>

A vacinação de gestantes contra Influenza deve ser feita antes ou durante o inverno, não importando o tempo decorrido entre a última dose de vacina de gripe recebida, ou a idade gestacional. Sua proteção dura aproximadamente de seis a doze meses. É recomendada mundialmente para todas as gestantes<sup>(18)</sup> e o Ministério da Saúde do Brasil promove campanhas anuais, com vacinação gratuita na rede básica de saúde, para todas as gestantes e puérperas até 45 dias.<sup>(13)</sup>

A vacina Influenza pode interferir na interpretação de alguns testes laboratoriais. Foram observadas reações falso-positivas nos testes sorológicos que utilizaram a técnica de ELISA para a detecção de anticorpos contra o HIV1, hepatite C e HTLV1, após vacinação Influenza, porém os resultados não são confirmados pela reação “*Western Blot*”. Sabe-se que estas reações falso-positivas são devidas à resposta IgM induzida pela vacinação.<sup>(19)</sup>

### **DIFTERIA, TÉTANO E COQUELUCHE ACELULAR (DTPA)**

A vacina dTpa é recomendada para toda gestante, independente de vacinação prévia, devendo ser administrada a partir de 20 semanas de idade gestacional.<sup>(13-15)</sup> Informações recentes apontam que o nível de anticorpos após vacinação em gestantes é alto e persistente a partir de 20 semanas, tanto quanto ao período preferencial anteriormente orientado (27-32 semanas),<sup>(3)</sup> sem necessidade de retardar a vacinação ou correr o risco de perder a oportunidade. Trata-se de uma vacina inativada, sem riscos teóricos para a gestante e para o feto. A mulher deverá receber esta vacina idealmente até 45 dias do puerpério, caso não tenha sido feita durante a gestação.<sup>(13-15)</sup>

As recomendações para administrarem a vacina dTpa às mulheres grávidas ocorreram em resposta a um grande surto de coqueluche que ocorreu nacional e internacionalmente, como nos Estados Unidos, especialmente a partir de 2012.<sup>(20)</sup> Mudanças epidemiológicas nos últimos anos vêm indicando a coqueluche como uma doença de todas as idades, podendo surgir como quadro atípico nos adolescentes e adultos com tosse prolongada por mais de 14 dias, sendo subdiagnosticada e não tratada. Assim, adolescentes e adultos passam a ser a principal fonte de transmissão da coqueluche para crianças que não completaram sua vacinação, particularmente as menores de seis meses.<sup>(21)</sup> A principal indicação de vacinação contra coqueluche durante a gestação, administrada de forma combinada com a vacina dTpa, é a prevenção de coqueluche em bebês menores de seis meses de vida, onde há maior prevalência e evolução desproporcionalmente mais frequente para quadros graves da doença e óbito.<sup>(22)</sup>

O tétano é uma doença aguda, frequentemente fatal, causada por uma exotoxina produzida pelo *Clostridium tetani*. O tétano neonatal pode ocorrer nos primeiros 28 dias de vida, através da contaminação do coto umbilical, em recém-nascidos de mães que não têm circulação suficiente de anticorpos para os proteger passivamente, pela passagem transplacentária.<sup>(23)</sup>

A difteria é uma doença aguda do trato respiratório superior. As complicações mais frequentes são obstrução respiratória, miocardite, neurite e alterações renais. Apresenta letalidade de 5 a 10% dos casos.<sup>(24)</sup>

A vacina dTpa é suficiente para proteção contra o tétano neonatal e difteria em gestantes com história prévia de vacinação dupla toxóide tetânico e difteria (dT) completa (3 doses) ou que tenham recebido duas doses de dT previamente. Em casos de história vacinal incompleta com apenas uma dose de dT, recomenda-se uma dose de dT após o primeiro trimestre e uma dose de dTpa após 20 semanas. Nos casos de vacinação não realizada ou desconhecida, recomendam-se duas doses de dT (primeira no início da gestação e segunda dose após 4 semanas) e a terceira dose deve ser realizada com a vacina combinada dTpa.<sup>(13-15)</sup>

## HEPATITE B

A hepatite B é uma infecção que ocorre em todo o mundo, cem vezes mais contagiosa que a AIDS.<sup>(25)</sup> Para bebês e crianças, as duas principais formas de infecção são a transmissão através de mães infectadas (vertical) ou através do convívio domiciliar com pessoas infectadas (horizontal).<sup>(26)</sup> A vacinação durante a gestação, assim como outras vacinas, promove passagem transplacentária de anticorpos maternos contra

o vírus da hepatite B, protegendo o neonato de uma possível transmissão horizontal até que sua imunização após nascimento ocorra de forma completa.<sup>(27)</sup>

O esquema vacinal para hepatite B é composto por três doses (0-1-6 meses). Na gestação pode ser iniciado a partir do primeiro trimestre, podendo-se estender até após o parto. Nos casos de vacinação prévia completa, não há necessidade de reforço vacinal e, nos casos de vacinação incompleta, recomenda-se completar as doses faltantes.<sup>(13-15)</sup>

### **VACINAS INDICADAS EM SITUAÇÕES ESPECIAIS NA GESTAÇÃO: HEPATITE A, PNEUMOCÓCICA, MENINGOCÓCICA CONJUGADA ACWY E MENINGOCÓCICA B**

Trata-se de vacinas inativadas, não havendo riscos teóricos para a gestante e para o feto.<sup>(14)</sup> Atualmente, estas vacinas são oferecidas apenas na clínica privada.

No Brasil, há diversas situações em que o risco de exposição ao vírus da hepatite A (VHA) é elevado, devendo-se nestes casos considerar a vacinação na gravidez, como é o caso de mulheres que vivem em condições de saneamento inadequado, ou daquelas que trabalham com manipulação de alimentos. Devem ser aplicadas duas doses, no esquema 0 e 6 meses.<sup>(13-15)</sup>

As gestantes de risco para doença pneumocócica invasiva, conforme “*Calendário de vacinação da SBIm - Pacientes especiais*”, são candidatas a receberem esquema sequencial de vacina pneumocócica 13-valente e vacina pneumocócica 23-valente.<sup>(14)</sup> Da mesma forma, deve-se avaliar risco para doença meningocócica, a depender de comorbidades ou da situação epidemiológica da doença.

### **VACINAS CONTRAINDICADAS NA GESTAÇÃO: FEBRE AMARELA, TRÍPLICE VIRAL (SCR), HPV, VARICELA (CATAPORA) E DENGUE**

Tratam-se de vacinas atenuadas (exceto a de HPV), ou seja, compostas a partir de bactérias ou vírus enfraquecidos e, portanto, representam risco teórico de contaminação do feto pela vacina, sendo contraindicadas na gestação. Uma estratégia é a utilização destas vacinas no puerpério.<sup>(13-15)</sup>

A vacina de febre amarela, apesar de ser contraindicada, deverá ser considerada quando o risco de adquirir a doença for maior que o risco potencial da vacinação. As puérperas amamentando bebês até o sexto mês devem armazenar o leite materno antes da vacinação contra febre amarela e suspender a amamentação por dez dias após a vacinação.<sup>(14)</sup>

A vacina de Dengue é contraindicada tanto na gestação, como no puerpério.<sup>(13-15)</sup>

A vacina de Varicela (catapora) não é recomendável na gestação, podendo ser aplicada no puerpério e amamentação.<sup>(13-15)</sup>

As vacinas tríplice viral (SCR), varicela e HPV podem ser aplicadas no puerpério e amamentação, sendo este período muito oportuno para que o calendário vacinal destas mulheres seja garantido (Quadro 1).<sup>(13-15)</sup>

**Quadro 1. Esquema de atualização das vacinas indicadas na gestação e puerpério**

VACINA	HISTÓRICO VACINAL	CONDUTA NA GRAVIDEZ	CONDUTA NO PUERPÉRIO
dTpa Tríplice bacteriana acelular do tipo adulto (difteria, tétano e coqueluche)	Vacinação completa prévia (3 doses de vacina com componente tetânico)	Uma dose de dTpa, (a partir de 20 semanas de cada gestação)	Uma dose de dTpa, se não foi vacinada durante a gestação (preferencialmente nos primeiros 45 dias)
	Vacinação prévia incom- pleta (2 doses de vacina com componente tetânico)	Uma dose de dTpa, (a partir de 20 semanas de cada gestação)	
	Vacinação prévia incom- pleta (1 dose de vacina com componente tetânico)	Uma dose de dT (no início da gestação) e uma dose de dTpa, (a partir de 20 semanas de gestação)	
	Vacinação não realizada ou desconhecida	Duas doses de dT (no início da gestação com intervalo de 1 mês) e uma dose de dTpa (a partir de 20 semanas)	
Hepatite B	Vacinação completa	-	-
	Vacinação incompleta	Completar doses faltantes	Completar doses faltantes
	Vacinação desconhecida ou não realizada	Três doses (0-1-6 meses)	
Influenza (gripe)	Vacinação desconhecida ou não realizada	Vacinação anual (sazonal)	Vacinar no puerpério se não vacinou na gravidez

## DISCUSSÃO

Apesar dos elevados níveis de evidência, das orientações pelas entidades represen-  
tativas nacionais e internacionais, e da disponibilização das vacinas recomendadas  
no calendário básico da gestante em Unidades Básicas de Saúde do Brasil, ainda  
há baixas taxas de adesão à vacinação no pré-natal.<sup>(28)</sup> Estudos evidenciam que a  
imunização é menos comum em gestantes com baixo nível socioeconômico, baixa  
escolaridade e alguns grupos raciais/étnicos.<sup>(28)</sup>

Alguns dos motivos pela má adesão são a falta de informação sobre a susceptibilidade e maior potencial de gravidade que algumas infecções podem acarretar na gestante, como é o caso da influenza, o receio de possíveis efeitos colaterais e prejudiciais ao feto por parte das gestantes, além da falta de informação do potencial benéfico efetivo que a vacina materna pode proporcionar ao feto.<sup>(29)</sup> Ressalta-se também a falta de orientação da paciente pelo do médico assistente, seja por desconhecimento, seja por negligência.

O Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia, em seu Comitê de Integração de Imunização, sugere algumas medidas para melhorar a aceitação materna da vacinação, que incluem:<sup>(30)</sup>

- Educar: conhecimento insuficiente sobre a susceptibilidade e morbidade das doenças vacino-evitáveis, assim como sobre riscos e benefícios da vacinação, são barreiras modificáveis para melhor adesão à imunização;
- Recomendar: a comunicação verbal de um médico parece ser o maior motivador para a aceitação da vacinação pela gestante;
- Normatizar: os obstetras devem adotar como rotina ou protocolo, em sua primeira consulta de pré-natal, a abordagem de prevenção de doenças infecciosas maternas e infantis através da vacinação;
- Melhorar a conveniência: os obstetras têm a oportunidade de consultar com frequência a gestante e são vistos como fontes confiáveis de informação. Uma das formas de garantir a vacinação é oferecer as vacinas no mesmo local em que é feita a consulta de pré-natal.

## CONCLUSÃO

A imunização materna representa uma grande promessa na melhoria da saúde, uma vez que potencialmente previne ou combate a morbidade materna e infantil. A Influenza e dTpa são vacinas especificamente recomendadas para todas as gestantes e em cada gestação, além da vacina de hepatite B, naquelas sem esquema completo desta vacina. Outras vacinas podem ser administradas, porém com indicação conforme risco de exposição e comorbidades. Apesar da segurança e efetividade bem documentados, a vacinação das gestantes e puérperas ainda está longe da abrangência esperada. Cabe aos ginecologistas e obstetras um papel ativo na educação e administração de vacinas em gestantes e puérperas.

## REFERÊNCIAS

1. National Foundation for Infectious Diseases. Facts about adult immunization 2009 [Internet]. Bethesda: NFID; 2013. [cited 2017 Mai 5]. Available from: <http://www.nfid.org/publications/factsheets/facts.htm>
2. Brasil. Ministério da Saúde. Calendário Nacional de Vacinação 2017 [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2017. [citado 2017 Mai 5]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/197-secretaria-svs/13600-calendario-nacional-de-vacinacao>.
3. Kfourri RA, Neves NA. Vacinação da mulher. Rio de Janeiro: Elsevier; 2016. 209p.
4. The Community Guide [Internet]. Increasing Appropriate Vaccination. USA: Atlanta (GA); s.d. [ update May 2013; cited 2017 May 5]. Available from: <https://www.thecommunityguide.org/sites/default/files/assets/What-Works-Vaccines-factsheet-and-insert.pdf>
5. Leader S, Perales PJ. Provision of primary-preventive health care services by obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol.* 1995;85(3):391-5.
6. Englund JA, H Mbawuike IN, Hammill H, Holleman MC, Baxter BD, Glezen WP. Maternal immunization with influenza or tetanus toxoid vaccine for passive antibody protection in young infants. *J Infect Dis.* 1993;168(3):647-56.
7. Edwards KM. Overview of pertussis: focus on epidemiology, sources of infection, and long term protection after infant vaccination. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24(6 Suppl):S104-8.
8. The Millenium Development Goals Report 2015 [Internet]. New York: United Nations; 2015. [cited 2017 Apr 26]. Available from: [http://www.un.org/millenniumgoals/2015\\_MDG\\_Report/pdf/MDG%202015%20rev%20\(July%201\).pdf](http://www.un.org/millenniumgoals/2015_MDG_Report/pdf/MDG%202015%20rev%20(July%201).pdf)
9. Omer SB. Maternal immunization. *N Engl J Med.* 2017;376(13):1256-67.
10. Robinson DP, Klein SL. Pregnancy and pregnancy-associated hormones alter imune responses and disease pathogenesis. *Horm Behav.* 2012;62(3):263-71.
11. Pazos M, Sperling RS, Moran TM, Kraus TA. The influence of pregnancy on systemic immunity. *Imunol Res.* 2012;54(1-3):254-61.



- 12.** Bischoff AL, Folsgaard NV, Carson CG, Stokholm J, Pedersen L, Holmberg M, et al. Altered response to A(H1N1)pnd9 vaccination in pregnant women: a single blinded randomized controlled trial. *PloS One*. 2013;8(4):e56700.
- 13.** Brasil. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Imunizações [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; s.d. [citado 2017 Abr 26]. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/campanhas/pni/>
- 14.** Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIM). Calendário de Vacinação SBIm da Gestante. Recomendações da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm) – 2016/2017 [Internet]. São Paulo: SBIM; 2016. [citado 2017 Abr 26]. Disponível em: <http://sbim.org.br/images/calendarios/calend-sbim-gestante-2016-17.pdf>
- 15.** Calendário de vacinas para mulheres 2014. São Paulo: FEBRASGO; 2014. [citado 2017 Apr 26]. Disponível em: [http://www.febrasgo.org.br/site/wp-content/uploads/2014/12/AF\\_Folheto\\_MAE\\_Calendario\\_Vacinal\\_web.pdf](http://www.febrasgo.org.br/site/wp-content/uploads/2014/12/AF_Folheto_MAE_Calendario_Vacinal_web.pdf)
- 16.** Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, Williams JL, Swerdlow DL, Biggerstaff MS, Lindstrom S, Louie JK, Christ CM, Bohm SR, Fonseca VP, Ritger KA, Kuhles DJ, Eggers P, Bruce H, Davidson HA, Lutterloh E, Harris ML, Burke C, Cocoros N, Finelli L, MacFarlane KF, Shu B, Olsen SJ; Novel Influenza A (H1N1) Pregnancy Working Group. H1N1 2009 influenza vírus infection during pregnancy in the USA. *Lancet*. 2009;374(9688):451-8.
- 17.** Van Kerkhove MD, Vandermaele KA, Shinde V, Jaramillo-Gutierrez G, Koukounari A, Donnelly CA, Carlino LO, Owen R, Paterson B, Pelletier L, Vachon J, Gonzalez C, Hongjie Y, Zijian F, Chuang SK, Au A, Buda S, Krause G, Haas W, Bonmarin I, Taniguichi K, Nakajima K, Shobayashi T, Takayama Y, Sunagawa T, Heraud JM, Orelle A, Palacios E, van der Sande MA, Wielders CC, Hunt D, Cutter J, Lee VJ, Thomas J, Santa-Olalla P, Sierra-Moros MJ, Hanshaworakul W, Ungchusak K, Pebody R, Jain S, Mounts AW; WHO Working Group for Risk Factors for Severe H1N1pdm Infection. Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis. *PloS Med*. 2011;8(7):e1001053.
- 18.** Vaccines against influenza WHO position paper – November 2012. *Wkly Epidemiol Rec*. 2012;87(47):461-6.
- 19.** Sáfadi MA, coordenador. Vacinas e vacinação: guia prático. São Paulo: Soriak; 2012.

- 20.** Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women – Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2013;62(7):131-5.
- 21.** Baptista PN, Magalhães VS, Rodrigues LC. The role of adults in household outbreaks of pertussis. *Int J Infect Dis.* 2010;14(2):e111-4.
- 22.** Wood N, Quinn HE, McIntyre P, Elliott E. Pertussis in infants: preventing deaths and hospitalisations in the very young. *J Paediatr Child Health.* 2008;44(4):161-5.
- 23.** Amato Neto V. Atualizações, orientações e sugestões sobre imunizações. São Paulo: Segmento Farma; 2011. 594p.
- 24.** Pimentel AM. Coqueluche. In: Ballalai I. Manual prático de imunizações. São Paulo: A.C. Farmacêutica; 2013. p.126-32.
- 25.** Wood N, Isaacs D. Hepatitis B vaccination in pregnancy. *Expert Rev Vaccines.* 2012;11(2):125-7.
- 26.** Hollinger FB, Liang T. Hepatitis B vírus. In: Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, Lamb RA, Martin MA editors. *Fields virology.* 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Willkins; 2001. p. 2971-3036.
- 27.** Reddy PA, Gupta I, Ganguly NK. Hepatitis-B vaccination in pregnancy: safety and immunogenic response in mothers and antibody transfer to neonates. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol.* 1994;20(4):361-5.
- 28.** Freund R, Le Ray C, Charlier C, Avenell C, Truster V, Tréluyer JM, et al. Inserm COFLUPREG Study Group. Determinants of non-vaccination against pandemic 2009 H1N1 influenza in pregnant women: a prospective cohort study. *PLoS One* 2011;6(6):e20900.
- 29.** Eppes C, Wu A, You W, Cameron KA, Garcia P, Grobman W. Barriers to influenza vaccination among pregnant women. *Vaccine.* 2013;31(27):2874-8.
- 30.** American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion no. 558: Integrating immunizations into practice. *Obstet Gynecol.* 2013;121(4):897-903. Retraction in: *Obstet Gynecol.* 2015;126(5):1117.

## CAPÍTULO 15

### IMUNIZAÇÃO EM MULHERES IMUNOCOMPROMETIDAS *IMMUNIZATION IN IMMUNOCOMPROMISED WOMEN*

Fabio Laginha<sup>1</sup>

Nilma Antas Neves<sup>2</sup>

Júlio César Teixeira<sup>3</sup>

Susana Cristina Aidé Viviani Fialho<sup>4</sup>

1. Hospital Pérola Byington, São Paulo, SP, Brasil.

2. Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, Brasil.

3. Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, SP, Brasil.

4. Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brasil.

#### Como citar:

Laginha F, Neves NA, Teixeira JC, Fialho SC. Imunização em mulheres imunocomprometidas. In: Programa vacinal para mulheres. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia; 2017. Cap.15, p.139-44. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO; no.13/Comissão Nacional Especializada de Vacinas).

## RESUMO

Existem várias condições de imunodeficiência, congêntas ou adquiridas e pessoas nessas condições são mais vulneráveis às doenças infecciosas, com evoluções atípicas e piores prognósticos. Vacinas podem prevenir doenças neste grupo, que compreende 3% da população mundial. Foi realizada uma revisão na literatura e apresentadas recomendações, precauções e contraindicações envolvidas com a vacinação em mulheres imunocomprometidas.

### Descritores

Vacinas; Imunização; Imunocomprometida; Imunodeficiência

## INTRODUÇÃO

Indivíduos imunocomprometidos ou imunodeficientes, apresentam diminuição da capacidade da resposta imunológica por imunodepressão ou por imunossupressão causadas por inúmeras condições.<sup>(1)</sup> Dentre essas condições, existem as imunodeficiências congêntas e aquelas adquiridas. As principais são asplenia ou esplenectomia, infecção pelo HIV, leucemia, linfoma, câncer, uso de quimioterápicos, radioterapia,

uso de corticoterapia ou imunossupressores.<sup>(2)</sup> Esta população de pacientes vem aumentando devido à evolução da tecnologia e de novas terapias, estimando-se que 3% da população mundial apresente esta condição.<sup>(3,4)</sup>

Pessoas nessas condições são mais vulneráveis às doenças infecciosas, com evoluções atípicas e piores prognósticos, resultando em alta morbimortalidade além de tratamentos menos efetivos. Muitas destas doenças são imunopreveníveis por meio de vacinações.

O objetivo desse capítulo é descrever as recomendações, precauções e contraindicações envolvidas com a vacinação em mulheres imunocomprometidas; entender conceitos envolvidos na prescrição dessas vacinas; saber quando a vacinação de contactantes é recomendada; responder as dúvidas de seu paciente em relação à indicação, segurança e eficácia das vacinas.

Realizou-se uma revisão bibliográfica em bases de dados de periódicos PubMed, em publicações no período de 2000 a 2017, utilizando-se as palavras-chave e combinações: “vacina” ou “imunização” e “imunocomprometida” ou “imunodeficiência”; “vaccine” or “immunization” and “immunocompromised” or “immunodeficiency”. A pesquisa foi restrita à língua inglesa e portuguesa, e em humanos. As listas de referências bibliográficas mais recentes foram revistas em busca de artigos adicionais. Após esta fase, as publicações escolhidas foram obtidas na íntegra para reavaliação da metodologia e dos resultados. Na lista final, foram incluídos os estudos com metodologia adequada, consoante a critério de relevância e nível de recomendação, publicações de sociedades médicas pela sua reconhecida importância na divulgação deste conhecimento e capítulos de livros de experts no assunto.

## RESULTADOS

O grupo de imunodeficientes é muito heterogêneo e por isso, os estudos são pouco definidores sobre a efetividade da imunização. Sabe-se, porém, que nem todos imunocomprometidos terão respostas imunológicas vacinais e poderão apresentar menor tempo de proteção. Na maioria das situações, utiliza-se recomendações baseadas na resposta imune e segurança das vacinas em geral, por existir pouco dado relacionado com proteção vacinal neste grupo específico.<sup>(5,6)</sup>

Para vacinar uma pessoa imunocomprometida, devemos avaliar a melhor fase imunológica de resposta. Pensando em esplenectomia, transplante ou quimioterapia,

o ideal é vacinar até 14 dias antes do evento.<sup>(7-9)</sup> Em pacientes com HIV ou câncer em tratamento, orienta-se aguardar a melhor fase de recuperação da imunidade. Devemos lembrar, porém, que em alguns casos não teremos este período, como por exemplo; transplantados que não podem parar de tomar os imunossupressores.<sup>(9)</sup>

As principais recomendações e avaliações gerais para este grupo heterogêneo de pacientes, com variações dinâmicas do espectro da imunidade, são (Quadro 1):<sup>(2,5-7)</sup>

**Quadro 1. Vacinas inativadas recomendadas para condição clínica de imunodeficiência (infecção por HIV, transplantados de órgãos sólidos e candidatos, asplenia, anemia falciforme, imunodeficiência primária), particularizando apenas as vacinas que necessitam ajustes**

VACINAS RECOMENDADAS	OBSERVAÇÕES
Hepatite A	
Hepatite B (ou combinada HepA+HepB)	4 doses (0-1-2-6 m) e doses dobradas
HPV 4V ou 2V	Sempre 3 doses
Meningocócica conjugada (C ou ACWY)	
Meningocócica B	2 doses (0-2m)
Hemófilo B	Para <19 anos 2 doses (0-2m)
Difteria, tétano, coqueluche	
Influenza	
Pneumocócica polissacarídica 23v* (VPP)	2 doses (0-60m)
Pneumocócica conjugada 13v* (VPC)	1 dose
Poliomielite inativada (VIP)	

\*Iniciar esquema com VPC 13v, seguida pela aplicação da VPP 23v, respeitando o intervalo mínimo de dois meses entre as vacinas. Para indivíduos que já receberam a VPP 23v e não vacinados com VPC 13v, recomenda-se o intervalo mínimo de um ano para a aplicação de VPC 13v e de cinco anos para a aplicação da segunda dose da VPP 23v. Se a segunda dose de VPP 23v foi aplicada antes de 65 anos de idade, uma terceira dose está recomendada após essa idade, com intervalo mínimo de cinco anos da última dose.

- Evitar vacinas com agentes vivos ou atenuados. Avaliar sempre o uso de vacinas inativadas, imunização passiva e/ou outras medidas profiláticas.
- Tentar atingir o maior nível de resposta imunológica com menor risco pós-vacinal.
- Paciente em tratamento com drogas citotóxicas ou altas doses de corticóides (≥20mg por dia) devem aguardar 30 dias após a finalização do tratamento para o restabelecimento da imunidade.
- A avaliação da soroconversão não é indicada de rotina com exceção para hepatite B em indivíduos realizando hemodiálise crônica, para parceiros sexuais portadores HBsAg e para portadores de HIV após a quarta dose. É considerado soroconvertido e protegido quando anti-HBs ≥10 mUI/ml.<sup>(10)</sup>

- Avaliar a necessidade de vacinação dos cuidadores e pessoas que convivem com imunocomprometidos, incluindo os imunobiológicos do Programa Nacional de Imunização (PNI) e outros não aplicados de rotina.

Avaliar e vacinar tanto os **doadores** como **receptores** de órgãos.<sup>(9)</sup>

## IMUNIZAÇÃO EM PACIENTES INFECTADAS POR HIV

A infecção pelo HIV leva ao comprometimento progressivo da imunidade. A vacinação no início da infecção, assim como recebedores de terapias antirretrovirais (HA-ART), levam a repostas satisfatórias, e seu uso supera os riscos. O deterioramento da imunidade leva a necessidade de aumentar as doses das vacinas, maior risco na aplicação de vacinas de agentes vivos atenuados e a possibilidade de menor resposta vacinal sem atingir nível protetor e/ou de curto tempo de duração. Desta forma, as pacientes HIV positivas devem ser consideradas possivelmente susceptíveis, mesmo que adequadamente vacinadas, a menos que testes sorológicos tenham confirmado a presença de títulos adequados de anticorpos (Quadro 2).<sup>(8)</sup>

### Quadro 2. Parâmetros imunológicos para tomada de decisão e imunização de adultos infectados pelo HIV com vacinas de bactérias ou vírus vivos

LINFÓCITOS T-CD4 (CÉLULAS/MM <sup>3</sup> )	RECOMENDAÇÃO
>350 (≥20%)	Indicar uso
200-350 (15% a 19%)	Avaliar parâmetros clínicos e risco epidemiológico para tomada de decisão
<200 (<15%)	Não vacinar

## VACINAS PARA CONTACTANTES DE IMUNODEPRIMIDOS

Contactantes, profissionais da saúde e cuidadores próximos devem manter suas vacinas atualizadas para proteção do imunodeprimido (Quadro 3).

### Quadro 3. Principais vacinas recomendadas para contactantes

AGENTE (VACINA)	TRANSMISSÃO
<i>Haemophilus influenzae</i> (Hib)	Aérea
Vírus hepatites A e B (Hep A, Hep B ou Hep A+B)	Fecal-oral (VHA) e secreções (VHB)
Difteria, tétano e coqueluche (dTpa - acelular adulto)	Área e contaminação de contato
Vírus: sarampo, caxumba, rubéola, varicela e v.zóster (Tríplice viral-SCR, varicela e zoster)	Área e contaminação de contato

Observações relacionadas:

- As vacinas atenuadas **febre amarela, tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola), varicela, herpes zóster e febre tifoide (vacina oral)** mostraram-se seguras para serem aplicadas em contactantes de imunossuprimidos.

Em caso de erupção pós-aplicação da vacina varicela no contactante, deve-se afastá-lo do contato como o imunossuprimido por uma semana, pelo risco teórico de contágio pelo vírus vacinal;

- **Vacina oral poliomielite (VOP):** está contraindicada para os contactantes de imunodeprimidos pelo risco de transmissão do vírus vacinal e o possível desenvolvimento de poliomielite nesses pacientes (excreção viral nas fezes por até cinco semanas). Portanto, os contactantes de imunodeprimidos devem receber a **vacina inativada poliomielite (VIP);**
- As crianças contactantes domiciliares de indivíduos imunossuprimidos devem receber a vacina oral rotavírus, uma vez que o benefício de proteger o contactante do rotavírus selvagem é superior ao possível risco de doença pelo vírus vacinal.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

As mulheres imunocomprometidas ou se preparando para um tratamento imunossupressor precisa ser cuidadosamente avaliada, com anamnese adequada e iniciar a vacinação necessária o mais precoce possível. Quanto maior a imunossupressão, menor a resposta de anticorpos após a vacinação e menor duração de proteção. Logicamente, nesses casos cabem esquemas posológicos particularizados. Por outro lado, a utilização de vacinas com agentes biológicos vivos deve ser evitada se a imunossupressão for acentuada. Quando necessário, avaliar alternativas com vacinas inativadas ou utilização de imunização passiva, geralmente, disponíveis nos CRIE para este tipo de situação. Apesar de todo conhecimento e disponibilidade de guias de orientação de vacinação várias especialidades, ainda há certa deficiência na orientação e vacinação de forma adequada em mulheres com o referido perfil, seja por desconhecimento do médico e/ou da própria paciente, ou por preocupação com a segurança e a real efetividade das vacinas. A imunização é o objetivo da vacinação. Os médicos e as mulheres que ficarão ou encontram-se imunocomprometidas devem sempre conferir, discutir e planejar a necessidade de vacinação.

## REFERÊNCIAS

1. Rezende JM. Imunodepressão, imunossupressão. Rev Patol Trop. 2011;40(2):199-202.

2. Pileggi CS, Ballalai I, coordenadores. Guia de imunização em Reumatologia 2014/2015 [Internet]. São Paulo: Sociedade Brasileira de Imunologia; Sociedade Brasileira de Reumatologia; s.d. [citado 2017 Jun 15]. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/files/guia-reumato-sbim-sbr-141014-141205a-web.pdf>
3. Doherty M, Schmidt-Ott R, Santos JI, Stanberry LR, Hofstetter AM, Rosenthal SL, et al. Vaccination of special populations: Protecting the vulnerable. *Vaccine*. 2016;20(52):6681-90.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças Transmissíveis. Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais. 4a ed. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2014. 160p.
5. Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIM). Calendário de vacinação. Vacinas em situações especiais - 2015-2016 [Internet]. São Paulo: SBIM; 2015. [citado 2017 Jun 15]. Disponível em: <https://sbim.org.br/calendarios-de-vacinacao/503-vacinas-em-situacoes-especiais>.
6. Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIM). Guia prático vacinação da mulher. São Paulo: SBIM; 2014. [citado 2016 Fev 16]. Disponível em: [https://www.febrasgo.org.br/video/vacinacao\\_da\\_mulher/Resumo\\_Vacinas.pdf](https://www.febrasgo.org.br/video/vacinacao_da_mulher/Resumo_Vacinas.pdf)
7. Quintana SM, Petrini CG. Imunização em mulheres imunocomprometidas. In: Neves NA, Kfoury RA. Vacinação da mulher. Rio de Janeiro: Elsevier; 2016. p.125-32.
8. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, Bousvaros A, Dhanireddy S, Sung L, Keyserling H, Kang I; Infectious Diseases Society of America. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014;58(3):309-18. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2014;59(1):144.
9. Avery RK, Michaels M. Update on immunizations in solid organ transplant recipients: what clinicians need to know. *Am J Transplant*. 2008;8(1):9-14.
10. Mena G, García-Basteiro AL, Bayas JM. Hepatitis B and A vaccination in HIV-infected adults: A review. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(11):2582-98.



## **CAPÍTULO 16**

### **VACINAÇÃO OCUPACIONAL**

### **OCCUPATIONAL IMMUNIZATION**

**Aristóteles Maurício Garcia Ramos<sup>1</sup>**

**Isabella Ballalai<sup>2</sup>**

**Júlio César Teixeira<sup>3</sup>**

**Cecília Maria Roteli-Martins<sup>4</sup>**

1. Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Vitória, ES, Brasil.
2. Sociedade Brasileira de Imunizações, São Paulo, SP, Brasil.
3. Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.
4. Associação Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia, São Paulo, SP, Brasil.

#### **Como citar:**

Ramos AM, Ballalai I, Teixeira JC, Roteli-Martins CM. Vacinação ocupacional. In: Programa vacinal para mulheres. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia; 2017. Cap.16, p.145-55. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO; no.13/Comissão Nacional Especializada de Vacinas).

## **RESUMO**

Profissionais de diferentes áreas de atuação, incluindo aqueles lotados em serviços de saúde, estão expostos a riscos biológicos e também podem ser fonte de infecções para sua clientela. A vacinação do trabalhador tem como objetivo principal reduzir a mortalidade precoce e melhorar a qualidade de vida. A vacina é uma das principais aliadas do serviço de saúde ocupacional porque permite, com ações simples e de baixo custo, alcançar seu objetivo: a manutenção da saúde e da qualidade de vida dos trabalhadores, com diminuição do risco de absenteísmo. Um terceiro objetivo é o de prevenir que o trabalhador possa ser fonte de infecção para seu cliente, como por exemplo o cozinheiro como fonte de hepatite A ou o médico como fonte de influenza. Um programa de vacinação bem elaborado também será percebido pelos funcionários como mais um benefício e, pela empresa, como uma ferramenta que assegura o ritmo de produção, evitando faltas, licenças temporárias por motivos de saúde e as aposentadorias precoces. Os trabalhadores de diferentes áreas de atuação estão em risco biológico, dentre eles, infecções imunopreveníveis. Serviços de

saúde ocupacional aprimorados, voltados para os trabalhadores, poderiam reduzir o risco e as sequelas da exposição a riscos biológicos e de infecção, incluindo programas de vacinação em suas estratégias.

## **Descritores**

Imunidade; Vacina; Programas de imunização; Saúde ocupacional

## **INTRODUÇÃO**

O conceito de saúde, como já é bem divulgado, não é o simples estado de ausência de doenças, mas sim a interação do bem-estar físico, mental e social do indivíduo e da coletividade.

A utilização de vacinas é considerada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma das intervenções de saúde pública com maior impacto na prevenção de doenças infectocontagiosas e, portanto, na saúde mundial.

Em uma avaliação realizada por órgãos internacionais a respeito da qualidade das consultas médicas, mostrou que cerca de 76% dos pacientes atendidos não completam os calendários básicos de imunização, e destes, apenas 7% recebem a orientação adequada. Essa falha no calendário vacinal de rotina é responsável, em várias situações, pelo uso da imunização passiva (administração de anticorpos). É o que frequentemente ocorre nos casos de ferimentos ou de acidentes em hospitais, com material perfurocortante. Situações que demandam procedimentos mais caros, como a administração de soros ou imunoglobulinas em caráter de urgência, seja antitetânica e ou contra hepatite B.

## **PREVALÊNCIA**

Existem três situações que preocupam os trabalhadores, principalmente da área da saúde, quando são vítimas de acidentes perfurocortantes com risco de contaminação por sangue ou secreções. Logicamente, a preocupação do trabalhador recai para o risco de aquisição de HIV, hepatite B e hepatite C. Dados de acidentes relatados pela *International Health Care Worker Safety Center* em 2001, mostraram 384.000 acidentes percutâneos acontecendo anualmente nos hospitais americanos, sendo 236.000 deles resultantes de acidentes com material perfu-

rocoritante.<sup>(1)</sup> Informações do CDC Americano para o ano de 2005, relatam o registro de 106 casos comprovados e 238 prováveis de aquisição ocupacional de HIV, 8.700 casos de hepatite B ocupacional e 10.000 casos de hepatite C. Destes, apenas para hepatite B há prevenção por vacina.<sup>(2)</sup>

Existem muitos grupos ocupacionais que negligenciam o seu risco de aquisição de uma infecção imunoprevenível. Um exemplo é citado em publicação de 2016 onde Jain e colaboradores avaliaram estudantes de uma faculdade de odontologia e observaram uma alta prevalência de exposição acidental (49,7%), onde mais da metade dos casos nem relataram a lesão. O conhecimento sobre a transmissibilidade dos patógenos através do sangue e sua profilaxia pós-exposição foi sub ótimo entre os estudantes e até mesmo entre os professores. Quase 20% do grupo analisado não foi imunizado previamente para hepatite B.<sup>(3)</sup>

Do ponto de vista ocupacional, a definição da necessidade de imunização depende do posto de trabalho, da identificação de agente biológico seja no ambiente ou posto laboral ou no processo de trabalho, e do risco de aquisição da infecção decorrente do trabalho (exposição). Estas informações devem constar no Programa de Prevenção de Riscos Ambientais (PPRA) relacionado.

Além do PPRA, a realização de um histórico vacinal nos ambulatórios e consultórios, abre a possibilidade de atualização da vacinação e, com isso, diminuir os custos sociais ocasionados pela ocorrência das doenças que não foram evitadas, simplesmente pela desinformação, que acomete, geralmente, todos os níveis envolvidos.

De acordo com a Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm), as vacinas indicadas para cada situação laboral estão descritas no quadro 1, seguida de uma descrição sucinta de cada vacina indicada. Para maior detalhamento sobre cada vacina, pesquisar no capítulo correspondente.

Foi realizada uma revisão bibliográfica relacionadas a doenças ocupacionais na área da saúde e em calendários ocupacionais ou recomendações nacionais de vacinação, através da busca eletrônica dos Manuais de Vacinação da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), da Sociedade Brasileira de Imunização (SBIm), Associação Nacional de Medicina do Trabalho (ANAMT) e do Ministério da Saúde.

# RESULTADOS

**Quadro 1.** Calendário de vacinação ocupacional de acordo com a área de atuação<sup>(4)</sup>

VACINAS	ÁREAS DE ATUAÇÃO														
	SAÚDE	ALIMENTOS E BEBIDAS		MILITARES, POLICIAIS E BOMBEIROS	CONTATO COM DEJETOS, ÁGUAS CONTAMINADAS E COLETORES DE LIXO	CRIANÇAS	ANIMAIS	PROFISSIONAIS DO SEXO	ADMINISTRATIVOS	VIAGEM FREQUENTE	RECEPTIVOS DE ESTRANGEIROS	MANICURES, PEDICURES E PODÓLOGOS	TRABALHAM EM REGIME DE CONFINAMENTO	CAMPOS DE REFUGIADOS, CATÁSTROFE E AJUDA	ATLETAS PROFISSIONAIS
Tríplice viral (SRC)	X		X			X		X		X	X		X	X	X
Hepatites A	X	X	X	X	X	X		X		X	X		X	X	X
Hepatites B	X		X	X				X		X		X	X	X	X
HPV								X							
dTpa ou dTpa-IPV	X	X	X	X	X	X				X		X	X	X	X
Polio inativada			X							X				X	
Varicela	X		X		X		X		X	X		X	X	X	X
Influenza	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Meningocócicas conj (C ou ACWY)	X		X							X				X	X
Meningocócicas B	X		X							X				X	X
Febre amarela			X							X				X	X
Raiva			X			X								X	
Febre tifoide			X	X						X				X	

**Doenças causadas por agentes biológicos infecciosos preveníveis por imunização:** sarampo, caxumba, rubéola, hepatite A, hepatite B, HPV, difteria, tétano, coqueluche, poliomielite, varicela, influenza, doença meningocócica (A, B, C, W, Y), febre amarela, raiva e febre tifoide. Ainda, rotavirose, doença pneumocócica, herpes zoster, Haemophilus influenza B e tuberculose.

## DESCRIÇÃO SUCINTA DAS PRINCIPAIS VACINAS RELACIONADAS A RISCO OCUPACIONAL:

### Tríplice viral (Sarampo, caxumba e rubéola – SRC)

As três doenças são transmitidas pelas secreções respiratórias expelidas por espirros, tosse, fala ou pela respiração. Mais raramente, podem ser adquiridas por contato direto com secreções nasais ou orais. Ambientes fechados e aglomerações facilitam a disseminação. É considerado protegido o indivíduo que recebeu duas doses da vacina acima de um ano de idade, e com intervalo mínimo de um mês entre elas.

- **Contraindicação:** imunossuprimidos e gestantes, por ser composta de vírus vivo atenuado.
- **Disponibilização:** nas Unidades Básicas de Saúde, disponível para mulheres e homens até 49 anos de idade, ainda não vacinados. São duas doses até 29 anos e 1 dose entre 30 e 49 anos. A vacinação rotineira de maiores de 60 anos não está recomendada, já que se estima que a grande maioria dessas pessoas seja soropositivas para sarampo e rubéola, mas, deve ser recomendada quando a situação epidemiológica justifica (surto ou viagem de risco). Nas clínicas privadas de vacinação, a vacina está disponível no esquema de duas doses, sem limitações de idade.

## Hepatites

- **Hepatite A:** duas doses, no esquema 0-6 meses.
- **Hepatite B:** três doses, no esquema 0-1-6 meses.
- **Hepatite A + B:** a vacina combinada é uma opção e pode substituir a vacinação isolada das hepatites A e B; no caso, seguir o esquema de três doses da hepatite B.

São vacinas aplicadas por via muscular, no músculo deltóide em adultos e na região anterolateral da coxa em menores de 2 anos.

Avaliação de soroconversão pós vacinação: não é recomendada de rotina, visto que a eficácia da vacina hepatite B é de cerca de 90-95%. No entanto, é obrigatória para profissionais expostos ao risco de infecção pelo vírus hepatite B. É realizada sorologia anti-HBs 30-60 dias após a terceira dose. Considera-se imunizado se o título anti-HBs  $\geq 10$  mUI/ml.

Nos indivíduos com título anti-HBs  $< 10$  mUI/ml:

Teste realizado entre 1 a 6 meses após última dose?

- Se sim (5%-10% dos casos): administrar o segundo esquema (3 doses de 40µg, dose dobrada) e repetir o anti-HBs após 4 a 12 semanas. Caso título  $> 10$  mUI/ml, encerrar (imunizado). Se título  $< 10$  mUI/ml, considerado como verdadeiro não respondedor.
- Se não: aplicar 1 dose da vacina (20 ug) e repetir o anti-HBs 4 a 12 semanas após. Se títulos  $> 10$  mUI/ml, encerrar (imunizado). Se título  $< 10$  mUI/ml,

completar o segundo esquema e repetir o anti-HBs após 4 a 12 semanas. Novamente, caso o anti-HBs >10 mUI/ml, encerrar, e se <10 mUI/ml, considerar verdadeiro não respondedor.

Observação: Fumantes, obesidade, fatores genéticos e supressão imunológica, estão associados a diminuição da resposta imune.

- **Contraindicação:** recomenda-se adiar a vacinação na presença de doença febril aguda, moderada a grave. Para pacientes com trombocitopenia ou qualquer distúrbio de coagulação, há risco de sangramento pela via de administração da vacina (IM). Nesses casos, a via subcutânea deve ser considerada.
- **Disponibilização:** a vacina hepatite B está disponível nas Unidades Básicas de Saúde e nas clínicas privadas de vacinação para todas as idades, desde o nascimento. A vacina hepatite A e a hepatite A+B estão disponíveis nas clínicas privadas de vacinação para adultos, sem limitação de idade.

## **Vacina HPV**

Duas vacinas são disponíveis no Brasil, inativadas, contendo partículas semelhantes ao vírus (VLP), não infectantes por não conterem DNA viral e atuam contra os seguintes tipos virais: vacina HPV-6,11,16,18 e vacina HPV-16,18. A administração é intramuscular e podem ser aplicadas ao mesmo tempo com outras vacinas, em diferentes sítios anatômicos.

- **Contraindicação:** casos de reação anafilática após dose prévia ou a algum de seus componentes.
- **Disponibilização:** A vacina HPV-6,11,16,18 faz parte do PNI e está disponível nas Unidades Básicas de Saúde para meninas de 9 a 14 anos de idade e meninos de 11 a 14 anos (esquema de 2 doses: 0-6 meses) e para portadores de imunodeficiência de ambos sexos entre 9 e 26 anos de idade (esquema de 3 doses: 0-1-6 meses). As vacinas HPV-6,11,16,18 e HPV-16,18 estão disponíveis nas clínicas privadas, sem restrição de idade.

## **Tríplice bacteriana acelular do tipo adulto (difteria, tétano e coqueluche) dTpa (ou dTpa-IPV, combinada com vacina inativada pólio)**

### **Dupla adulto (difteria e tétano)– dT**

Com esquema de vacinação básico completo: reforço com dTpa cada dez anos.  
Com esquema de vacinação básico incompleto: uma dose de 'dTpa' a qualquer mo-

mento (independente de intervalo prévio com dT ou toxóide tetânico) e completar a vacinação básica com uma ou duas doses de dT, de forma a totalizar três doses de vacina para o componente tetânico. Não vacinados e/ou histórico vacinal desconhecido: uma dose de 'dTpa' e 2 doses de dT no esquema 0-2-4 a 8 meses. A dTpa pode ser substituída por dTpa-IPV ou dT, dependendo da disponibilidade.

- **Contraindicação:** adiar a vacinação na presença de doença febril aguda, moderada ou grave. Não vacinar se reação anafilática após dose prévia. Para pacientes com trombocitopenia ou qualquer distúrbio de coagulação, há risco de sangramento pela via de administração da vacina (IM). Nesses casos, a via subcutânea deve ser considerada.
- **Disponibilização:**
  - dT (dupla bacteriana do tipo adulto) encontra-se apenas nas Unidades Básicas de Saúde.
  - dTpa (tríplice bacteriana acelular do tipo adulto): nas Unidades Básicas de Saúde, para gestantes, puérperas e profissionais da saúde que atendem recém-nascidos na maternidade ou UTI neonatal. Na rede privada, para todas as faixas etárias (a partir de 3 ou 4 anos de idade).
  - dTpa-IPV (tríplice combinada com pólio inativada): apenas na rede privada, para todas as faixas etárias (a partir dos 3 ou 4 anos). Protege contra difteria, tétano, coqueluche e poliomielite.

## **Poliomielite inativada**

Pessoas nunca vacinadas, uma dose.

- **Disponibilização:** a vacina poliomielite inativada está disponível no Brasil, na rede privada, apenas combinada à vacina tríplice bacteriana acelular do tipo adulto (dTpa-VIP), que é uma excelente opção para os reforços de trabalhadores que viajam com frequência, em substituição à vacina tríplice bacteriana acelular.

## **Varicela**

Suscetíveis: duas doses com intervalo de um a dois meses. De 3% a 5% dos indivíduos apresentam exantema semelhante ao da doença, com poucas lesões, que aparecem entre cinco e 26 dias após a vacinação.

- **Contraindicação:** hipersensibilidade (anafilaxia) a componentes da vacina ou após dose anterior, e para gestantes ou pessoas em imunodepressão.
- **Disponibilização:** nas Unidades Básicas de Saúde, para adultos. Para pacientes em situações especiais está disponível nos CRIES. Nas clínicas privadas de vacinação está disponível para adultos, sem limitação de idade.

## **Influenza**

Dose única anual. A vacina influenza 4V é preferível à vacina influenza 3V, inclusive em gestantes, por conferir maior cobertura das cepas circulantes. Na impossibilidade de uso da vacina 4V, utilizar a vacina 3V.

- **Contraindicação:** adiar a vacinação na presença de doença febril aguda, moderada ou grave. Contraindique a vacinação diante de reação anafilática grave após dose prévia ou contato com qualquer componente da vacina. Para indivíduos com história pregressa de Síndrome de Guillain Barré, recomenda-se avaliação médica criteriosa, ponderando risco/benefício da vacinação.
- **Disponibilização:** vacina trivalente para menores de 5 anos e maiores de 60 anos, gestantes, pessoas com doenças crônicas, inclusive imunodeprimidos e seus familiares, e profissionais da saúde em Unidades Básicas de Saúde. Nas clínicas privadas de vacinação: vacinas trivalentes ou quadrivalentes para todas as pessoas a partir de 6 meses de idade.

## **Meningocócicas conjugadas (C ou ACWY)**

Uma dose. Indicação ou necessidade de reforço, avaliar a situação epidemiológica, podendo consultar o capítulo específico.

- **Contraindicação:** as rotineiras, ou seja, na presença de doença febril aguda, moderada a grave, evitar se hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da vacina ou reação anafilática após dose prévia, se distúrbio de coagulação, utilizar a via subcutânea.
- **Disponibilização:** para adultos, a vacina meningocócica C conjugada está disponível apenas nos CRIES para pacientes em situações especiais. Nas clínicas privadas de vacinação estão disponíveis todas as vacinas meningocócicas para crianças, adolescentes, adultos e idosos.



## **Meningocócica B**

Duas doses com intervalo de um mês. Indicação, avaliar situação epidemiológica. Disponíveis apenas em clínicas privadas de vacinação.

## **Febre amarela**

Uma dose para residentes ou viajantes para áreas com recomendação de vacinação de acordo com classificação do Ministério da Saúde. 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.

- **Contraindicação:** crianças menores de 6 meses de idade, pelo maior risco de eventos adversos neurológicos; para pessoas com hipersensibilidade a algum dos componentes da vacina e para pessoas com distúrbios imunológicos, tais como: doenças do Timo, infectadas pelo HIV sintomáticas ou com linfócitos CD4+ <200/mm<sup>3</sup>, com imunodeficiências (congenitas, primárias, neoplasias malignas, transplantados, pacientes em uso de imunossuppressores ou de imunomoduladores), em mulheres amamentando bebês com menos de 6 meses de idade e em caso de reação anafilática após dose prévia da vacina ou após ingestão de ovo de galinha e seus derivados. Deve ser aplicada com precauções em crianças entre 6 e 9 meses de idade e em maiores de 60 anos. Em pessoas portadoras do vírus HIV, considerar vacinar assintomáticos a partir de imunossupressão moderada (linfócitos CD4+ 200-499/mm<sup>3</sup>), quando houver alto risco de exposição ao vírus amarelo. As gestantes podem ser vacinadas apenas se o risco de infecção for alto, superando os riscos da vacinação com vírus vivo atenuado. A vacinação deve ser adiada na presença de doença febril aguda, moderada a grave, e na vigência de tratamento imunossupressor, quimioterápico ou radioterápico (intervalo mínimo de duas semanas).
- **Disponibilização:** a vacina pode ser encontrada nas Unidades Básicas de Saúde e em clínicas privadas de vacinação credenciadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para sua aplicação.

## **Raiva**

Aplicação pré-exposição: três doses, 0-7-21 a 28 dias. Urticárias são relatadas em 15% a 25% dos vacinados.

- **Contraindicação:** em caso de profilaxia pós-exposição, não há contraindicação, pois, a raiva é doença letal. Reação anafilática após dose anterior da vacina (ou a um de seus componentes) é contraindicação apenas para esquema pré-exposição.
- **Disponibilização:** Unidades Básicas de Saúde e nas clínicas privadas de vacinação.

## Febre tifoide

Aplicada em dose única. No caso de o risco da infecção permanecer ou retornar, está indicada outra dose após três anos.

- **Contraindicação:** aquelas triviais. Pode ser aplicada simultaneamente com outras vacinas. Também pode ser aplicada em viajantes em uso de antibióticos ou drogas antimaláricas.
- **Disponibilização:** em clínicas privadas de vacinação e em alguns serviços públicos especializados no atendimento a viajantes.

## CONCLUSÃO

Buscando prevenir que o trabalhador possa ser fonte de infecção para seu cliente, como por exemplo o cozinheiro como fonte de hepatite A ou o médico como fonte de influenza, um programa de vacinação bem elaborado também será percebido pelos funcionários como mais um benefício.

Além disso, a empresa que vacina seus funcionários está utilizando uma ferramenta que assegura o ritmo de produção, evitando faltas, licenças temporárias por motivos de saúde e as aposentadorias precoces. Trabalhadores de diferentes áreas de atuação estão em risco biológico, dentre eles, infecções imunopreveníveis. Serviços de saúde ocupacional aprimorados, voltados para os trabalhadores, poderiam reduzir o risco e as sequelas da exposição a riscos biológicos e de infecção, incluindo programas de vacinação em suas estratégias.

## REFERÊNCIAS

1. University of Virginia. International Health Care Worker Safety Center. Blood and body fluid exposure report [Internet]. Virginia (USA): University of Virginia; 2001. [cited 2017 Jun 20]. Available from: <https://internationalsafetycenter.org/wp-content/uploads/reports/2001-Blood-and-Body-Fluid-Report.pdf>

- 2.** Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommended vaccines for healthcare workers [Internet]. Atlanta: CDC; 2017. [updated: April 20, 2017, cited 2017 Jun 20]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/adults/rec-vac/hcw.html>. , 2017.
- 3.** Jain M, Sabharwal ER, Srivastava D. Practices of health care personnel regarding occupational exposure, J Clin Diagn Res. 2016;10(11): DC14–DC17. doi: 10.7860/JCDR/2016/20934.8893
- 4.** Associação Nacional de Medicina do Trabalho (ANAMT). Guia de imunização SBIM/ANAMT- Medicina do Trabalho, 2016/2017 [Internet]. São Paulo: ANAMT; 2017. [citado 2017 Jun 20] Disponível em: <https://sbim.org.br/images/files/guia-sbim-anamt-160429-web.pdf>.

## **CAPÍTULO 17**

### **IMUNIZAÇÃO DA VIAJANTE**

### **IMMUNIZATION OF THE TRAVELER**

**Fabíola Zoppas Fridman<sup>1</sup>**

**Júlio César Teixeira<sup>2</sup>**

**Márcia Fuzaro Terra Cardial<sup>3</sup>**

**Paulo Naud<sup>4</sup>**

1. Hospital Fêmina, Porto Alegre, RS, Brasil.

2. Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

3. Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, SP, Brasil.

4. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

#### **Como citar:**

Fridman FZ, Teixeira JC, Cardial MF, Naud P. Imunização da viajante. In: Programa vacinal para mulheres. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia; 2017. Cap.17, p.156-63. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO; no.13/Comissão Nacional Especializada de Vacinas).

## **RESUMO**

O objetivo da vacinação do viajante é proteger a saúde das pessoas que se deslocam entre cidades ou países e prevenir a propagação de doenças infecciosas associadas a esses deslocamentos. Neste sentido, foi aprovado em 2005 pela Organização Mundial da Saúde, o Regulamento Sanitário Internacional, que estabelece normas e procedimentos a serem adotados por todos os países. As vacinas podem ser de rotina, obrigatórias para viajantes e recomendadas em situações específicas. Vacinas de rotina são aquelas incluídas nos calendários básicos de vacinação. As vacinas obrigatórias são as exigidas por determinação legal dos países de destino, como a vacina contra febre amarela ou contra meningite meningocócica quadrivalente. Vacinas recomendadas em situações específicas são aquelas recomendadas devido as características do viajante ou do local a ser visitado, como a vacina hepatite A, febre tifoide, raiva, encefalite japonesa e diarreia do viajante. A vacinação deve ser iniciada pelo menos 10 a 15 dias antes da viagem. Geralmente, os destinos da viagem de alto risco são países em desenvolvimento, destinos tropicais e zonas rurais. O risco é maior quando o viajante permanecerá por mais de quatro semanas e terá maior exposição com a natureza ou com a população local.

## Descritores

Vacina; Viajante; Mulher; Imunização; Viagem

## INTRODUÇÃO

A imunização da mulher viajante deve protegê-la de doenças infecciosas por ocasião do deslocamento entre cidades e países, o qual tem aumentado muito nos últimos anos, e representa um fator de risco para aquisição, disseminação e transmissão de doenças. Esta proteção deve contribuir para a redução da morbimortalidade por doenças associadas a viagens.<sup>(1-4)</sup>

## PREVALÊNCIA

O governo brasileiro estima que mais de 40% da população realiza algum tipo de viagem por ano, o que representa 83 milhões de brasileiros se deslocando. O Ministério do Turismo, calcula entre 20% e 70% de problemas de saúde associados à viagem, com pouco mais de 1% necessitando de hospitalização. Doenças infecciosas e parasitárias respondem por cerca de 1% de óbitos em viajantes, mas elas contribuem para maior morbidade, podendo também desencadear epidemia em poucas horas, se não houver vigilância eficiente.<sup>(5,6)</sup>

## HISTÓRIA NATURAL DA INFECÇÃO EM VIAJANTES

Dentre os riscos infecciosos aos quais os viajantes podem ser expostos, alguns são imunopreveníveis e outros não. Na impossibilidade de vacinação, outras medidas preventivas são necessárias. Algumas doenças infecciosas não preveníveis por vacinas são de alta letalidade; outras, ainda que imunopreveníveis podem requerer medidas adicionais de proteção ou mudanças de comportamento do viajante, o que nem sempre é simples.

O objetivo deste capítulo é descrever como proteger a saúde da mulher em deslocamentos populacionais.

## METODOLOGIA

Realizou-se uma revisão bibliográfica em base de dados de periódicos PubMed, *Up to date*, artigos e monografias na internet e *Home Page* ou *Websites*, utilizando as palavras-chaves e combinações: “imunização” ou “vacina” e “viagem ou

viajante”, e “mulher”. Também foram utilizados capítulos de livros. A pesquisa foi restrita à língua inglesa e em humanos. Foram avaliados trabalhos com casos e relatos de imunizações e doenças infecciosas em viajantes, cujos títulos e resumos encontrados foram examinados. As listas de referências bibliográficas mais recentes foram revistas em busca de artigos adicionais. Após esta fase, as publicações escolhidas foram obtidas na íntegra para reavaliação da metodologia e dos resultados. Na lista final, foram incluídos os estudos que investigaram doenças e infecções associadas a viagens e deslocamentos em mulheres imunizadas previamente ou não contra patologias específicas e incidentes nos locais de destino, usando metodologia adequada, consoante a critério de relevância e nível de recomendação. Apesar de privilegiar referências recentes com grau de evidência A e B, foram incluídas, entre as referências, diretrizes de sociedades médicas pela sua reconhecida importância na divulgação deste conhecimento e capítulos de livros de *experts* no assunto.

## RESULTADOS

### VALOR CLÍNICO DA VACINAÇÃO

De modo geral, a vacinação deve ser iniciada pelo menos de 10 a 15 dias antes da viagem, tempo necessário para gerar resposta imunológica. Deve-se observar, ainda, que vacinas com esquemas de mais de uma dose podem requerer intervalo superior a 30-60 dias para sua conclusão. Portanto, os programas de vacinação devem ser iniciados de forma que estejam completados pelo menos 10 dias antes da viagem. Existe a possibilidade de esquemas acelerados, para serem realizados em menor tempo, mas que precisam ser ponderados quanto à eficácia, que pode ser menor, e à necessidade de doses extras.<sup>(7,8)</sup> As exigências por país ou região podem ser consultadas no site <http://www.who.int/ith/2017-ith-country-list.pdf>.

### VACINAS DISPONÍVEIS

#### Febre Amarela

A vacina contra Febre Amarela é obrigatória para entrada em vários países pelo risco em contrair a infecção, como em países da América do Sul e África ou para não importá-la de viajante infectado proveniente de zonas endêmicas. A vacinação confere cerca de 97% de proteção, induzindo a formação de anticorpos 7 a 10 dias

após a aplicação. É necessário a comprovação da vacinação no Certificado Internacional de Vacinação e Profilaxia.<sup>(9)</sup>

Para saber os locais autorizados para emissão deste certificado, consulte o site [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br). Para saber os países que exigem a vacinação, consulte o site [www.who.int](http://www.who.int) ou o site [www.cdc.gov/travel](http://www.cdc.gov/travel).

## **Sarampo**

Há pouco tempo, o Brasil recebeu da OMS o certificado de erradicação do sarampo. Mas existem casos secundários a casos importados de países europeus e asiáticos, ou de surtos recorrentes nas Américas, e estas situações alertam para a necessidade de manutenção da vigilância e de elevadas taxas de cobertura vacinal. Assim, a recomendação de atualização da situação vacinal para viajantes deve ser reforçada e adultos que não tenham registro de pelo menos duas doses de vacina durante a vida (após 1 ano de vida), devem ser vacinados com a vacina tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola). A vacina contra o sarampo promove proteção com rapidez e permite redução importante do risco de importação da doença.<sup>(10,11)</sup>

## **Doença Meningocócica**

Como o curso clínico é rápido e a janela para o diagnóstico é estreita, o potencial risco para complicações e óbitos pode ser grande. A doença meningocócica pode ocorrer em qualquer parte do mundo. Mais recentemente, a vacinação com a vacina quadrivalente (A,C,W,Y) tem sido obrigatória para viajantes à África Subsaariana e Arábia Saudita, principalmente em períodos de peregrinação. De um modo geral, fora dessas regiões específicas, a doença meningocócica raramente atinge os viajantes, mas as autoridades de saúde consideram que o alto impacto desta afecção para qualquer indivíduo pode justificar a recomendação da vacina para viajantes que se dirigem para regiões remotas onde o acesso a serviços médicos adequados e antibióticos é limitado.<sup>(12)</sup>

## **Influenza**

A vacinação contra a Influenza é recomendada quando o viajante se desloca durante o período de circulação do vírus no país de destino. É recomendada anualmente.<sup>(13)</sup>

## **Hepatite A**

A Hepatite A é transmitida pela via fecal-oral e é prevalente nos países com condições sanitárias precárias. A vacinação deve ser feita para viajantes com destino a

países em desenvolvimento, com vacina monovalente inativada, com esquema de 2 doses (0-6 meses).<sup>(14)</sup> Vide esquema acelerado a seguir, com vacina combinada (HepA+B).

## **Hepatite B**

Devido a sua alta prevalência na maioria das regiões do planeta e ser de médio a alto risco, a vacinação contra Hepatite B é recomendada com o esquema de 3 doses (0-2-6 meses). O esquema acelerado com o uso da vacina combinada contra Hepatite A e B com 3 doses (0-7-21 dias) pode ser indicado nas viagens iminentes.<sup>(14)</sup>

## **Poliomielite**

A maioria da população mundial reside em áreas consideradas livres da Pólio, mas a doença permanece endêmica no Afeganistão, Índia, Paquistão, Nigéria e Egito. Surto também podem ocorrer em alguns países da África Central. O viajante é considerado imunizado se recebeu ao menos 3 doses de qualquer uma das vacinas (oral ou inativada).<sup>(15)</sup> Em maio de 2014, o Ministério da Saúde publicou Nota Informativa Conjunta no. 7/2014 recomendando a vacinação de viajantes brasileiros adultos para países daquelas regiões. Adultos que nunca foram vacinados, devem receber 3 doses da vacina inativada com intervalo mínimo de 4 semanas.<sup>(16)</sup>

## **Febre Tifoide**

Doença de potencial gravidade, prevalente em países em desenvolvimento, onde as condições sanitárias são precárias. O risco de transmissão é menor para os viajantes do que para os residentes e varia conforme a região do mundo a ser visitada. A vacina está indicada quando a viagem será para locais de risco como a Ásia (principalmente Sudeste Asiático e o subcontinente indiano); países da América Latina e África são considerados de risco intermediário. A vacina é sempre medida complementar, porque a principal forma de prevenção são as medidas de higiene e uso de água tratada.<sup>(17)</sup>

## **Raiva**

Esta doença de curso fatal tem sua transmissão principal, nos casos de raiva urbana, por cachorros domésticos infectados. Morcegos, macacos e roedores são responsáveis pela transmissão na forma silvestre. As áreas de maior ocorrência são os continentes africano e asiático, onde também não há controle da raiva urbana. A vacinação pré-exposição deve ser considerada para viajantes que vão para esses



continentes, em que há maior risco de contato com animais, principalmente para profissionais cujas atividades implicam em maior exposição a animais silvestres.<sup>(18)</sup>

### Rubéola

Em 29 de abril de 2015, a região das Américas foi a primeira do mundo a ser declarada livre da síndrome endêmica da rubéola e da Síndrome da Rubéola Congênita, por um comitê internacional de especialistas, que concluiu que não há mais evidência de transmissão endêmica do vírus da rubéola por anos consecutivos.<sup>(2)</sup>

Esquema de vacinas não descritos no Calendário de Vacinação da Mulher (Capítulo 3) e de utilização em qualquer idade, nos casos de viagens (Quadro 1).<sup>(18-20)</sup>

**Quadro 1. Vacinas**

VACINAS	ESQUEMA BÁSICO	DOSES PRÉVIAS	CONDUTA	GESTANTE	DISPONIBILIDADE
Febre Tifóide	1 dose	1	Vacinada (repetir após 3 anos, se risco)	Indicada se Risco	Clínica privada
Raiva	3 doses (D1-D7-D21 a D28)	0,1,2 ou 3	Completar	Indicada caso haja mordida	Sistema público

Informações sobre as demais vacinas, efeitos adversos e contraindicações podem ser obtidas nos capítulos correspondentes.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dependendo do destino, do tipo de viagem, das condições clínicas da mulher e do tempo de permanência no local, a viajante deve ser imunizada contra algumas doenças. Vacinas obrigatórias para viajantes são aquelas exigidas por determinação legal pelos governos dos países de destino e exigem a comprovação pelo Certificado Internacional de Vacinação e Profilaxia; aqui se inclui a vacina contra a febre amarela, pólio e meningococo, dependendo da região a ser visitada. Os programas de vacinação devem ser iniciados de forma que os esquemas sejam completados no mínimo em até 10 dias antes da viagem.

## REFERÊNCIAS

1. Alon D, Shitrit P, Chowers. Risk behaviors and spectrum of diseases among elderly travelers: A comparison of younger and older adults. J Travel Med. 2010;17(4):250-5.

- 2.** Chiodini JH, Anderson E, Driver C, Field VK, Flaherty GT, Grieve AM, et al. Recommendations for the practice of travel medicine. *Travel Med Infect Dis.* 2012;10(3):109-28.
- 3.** Van Herck K, Van Damme P, Castelli F, Zuckerman J, Nothdurft H, Dahlgren AL, et al. Knowledge, attitudes and practices in travel-related infectious diseases: The European airport survey. *J Travel Med.* 2004;11(1):3-8.
- 4.** Jackson C, Bedford H, Cheater FM, Condon L, Emslie C, Ireland L, et al. Needles, Jabs and Jags: a qualitative exploration of barriers and facilitators to child and adult immunization uptake among Gypsies, Travelers and Roma. *BMC Public Health.* 2017;17(1):254.
- 5.** Brasil. Ministério do Turismo. Anuário Estatístico de Turismo, 2017: ano base 2016. Brasília (DF): Ministério do Turismo; 2017. Vol. 44. [citado 2017 Apr 21]. Disponível em: <http://www.dadosefatos.turismo.gov.br/2016-02-04-11-53-05.html>.
- 6.** Global Business Travel Association (GBTA) [Internet]. Alexandria: GBTA; c2017. [cited 2017 May 6]. Available from: <http://www.gbta.org/Pages/default.aspx>.
- 7.** World Health Organization (WHO). International travel and health [Internet]. Geneva: WHO; 2016. [revised May 2017, cited 2017 Jun 26]. Available from: <http://www.who.int/ith/en/>.
- 8.** Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. *Vaccines*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012.
- 9.** Camacho LA, Freire MS, Leal ML, Aguiar SG, Nascimento JP, Iguchi T, et al. Immunogenicity of WHO-17D and Brazilian 17DD yellow fever vaccines: a randomized trial. *Rev Saude Publica.* 2004;38(5):6718.
- 10.** Oliveira MT, Caiaffa WT. [Resurgimiento de la epidemia de sarampión: situación de Minas Gerais, Brasil]. *Rev Panam Salud Publica.* 1998;4(4):252-7. Spanish.
- 11.** Newton P, Smith DM. Factors influencing uptake of measles, mumps and rubella (MMR) immunization in site-dwelling Gypsy, Roma and Traveler (G&T) communities: a qualitative study of G&T parents' beliefs and experiences. *Child Care Health Dev.* 2017;43(4):504-10.

- 12.** Leggat PA. Travel Medicine Online International sources of travel medicine information on Internet for travelers. *Travel Med Infect Dis.* 2004;2(2):93-8.
- 13.** Mutsch M, Tavernini M, Marx A, Gregory V, Lin Y-P, Hay AJ, et al. Influenza virus infection in travelers to tropical and subtropical countries. *Clin Infect Dis.* 2005;40(9):1282-7.
- 14.** Clemens SA, da Fonseca JC, Azevedo T, Cavalcanti A, Silveira TR, Castilho MC, et al. [Hepatitis A and B seroprevalence in 4 centers in Brazil]. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2000;33(1):1-10. Portuguese.
- 15.** Steffen R, Connor BA. Vaccines in travel health: from risk assessment to priorities. *J Travel Med.* 2005;12(1):26-35.
- 16.** Brasil. Ministério da Saúde. Nota informativa conjunta 07/2014. [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2014. [citado 2017 Mai 6]. Disponível em: [http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/Nota\\_Informativa\\_Conjunta\\_07\\_Poliomielite.pdf](http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/Nota_Informativa_Conjunta_07_Poliomielite.pdf).
- 17.** Sohail MR, Fischer PR. Health risks to air travelers. *Infect Dis Clin North Am.* 2005;19(1):67-84.
- 18.** Guia de vacinação do viajante brasileiro. Rio de Janeiro: SBIM; 2009. 98p.
- 19.** Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIM) [Internet]. [citado 2017 Mai 6]. Disponível em: [www.sbim.org.br](http://www.sbim.org.br)
- 20.** Ballalai I. Manual prático de imunizações. São Paulo: A.C. Farmacêutica; 2013. 480p.

## CAPÍTULO 18

### PROGRAMA NACIONAL DE IMUNIZAÇÕES (PNI) E CENTROS DE REFERÊNCIA PARA IMUNOBIOLOGICOS ESPECIAIS (CRIES) *NATIONAL IMMUNIZATION PROGRAM AND REFERENCE CENTERS FOR SPECIAL IMMUNOBIOLOGICS*

Cecília Maria Roteli-Martins<sup>1</sup>

Aristóteles Maurício Garcia Ramos<sup>2</sup>

Isabella Ballalai<sup>3</sup>

Júlio César Teixeira<sup>4</sup>

1. Associação Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia, São Paulo, SP, Brasil.
2. Escola Superior de Ciências, Santa Casa de Misericórdia, Vitória, ES, Brasil.
3. Sociedade Brasileira de Imunizações, São Paulo, SP, Brasil.
4. Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

#### Como citar:

Roteli-Martins CM, Ramos AM, Ballalai I, Teixeira JC. Programa Nacional de Imunizações (PNI) e Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIES). In: Programa vacinal para mulheres. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria; 2017. Cap.18, p.164-70. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO; no.13/ Comissão Nacional Especializada de Vacinas).

Em todo o mundo, as vacinas têm eliminado ou diminuído muitas doenças infecciosas, que no passado causavam graves enfermidades ou a morte, desde recém-nascidos, a crianças e adultos. Entretanto, os vírus e bactérias que são imunopreveníveis, ainda circulam e podem ser transmitidos por pessoas que ainda não estão protegidas pela vacinação.<sup>(1)</sup>

Para proteger a população dessas doenças, o Ministério da Saúde, por meio do Programa Nacional de Imunizações (PNI), disponibiliza um elenco de 17 vacinas, desde o nascimento até a terceira idade.<sup>(2,3)</sup> São consideradas de interesse prioritário à saúde pública do país e estão indicadas em quatro calendários oficiais distintos (da criança; do adolescente; do adulto e idoso e dos povos indígenas).<sup>(2)</sup>

Além dos calendários da rotina, o PNI disponibiliza imunobiológicos para indivíduos em condições clínicas especiais através dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIES), distribuídos em todas as Unidades Federadas. Outra estratégia utilizada são as campanhas nacionais para vacinação em massa, que acontecem no país desde 1980.

## ASPECTOS HISTÓRICOS E ATUAIS

### PROGRAMA NACIONAL DE IMUNIZAÇÕES (PNI)

A vacinação da mulher está contemplada nos diversos calendários de vacinação do PNI, abrangendo as diferentes fases da vida. Os ginecologistas e obstetras passaram a ter um papel relevante no monitoramento da situação vacinal da mulher brasileira, uma vez que é preciso fazer a atualização da vacinação daquelas que na infância não se vacinaram, pois, parte das vacinas hoje disponíveis para crianças, não existiam há alguns anos nos calendários infantis. Além disso, os ginecologistas e obstetras devem acompanhar as doses de reforços necessárias e incluí-las no programa de vacinação da sua paciente. Esta atitude é considerada uma das principais armas para manter o controle de inúmeras doenças infecciosas, hoje controladas através da vacinação e que podem recrudesce na população.

A vacinação da mulher, além protegê-la, ainda possibilita a prevenção das complicações por doenças infecciosas durante a gravidez, malformações no feto, morte fetal ou neonatal, em decorrência de infecções. A transferência de anticorpos maternos durante a gestação, responsáveis pela proteção do bebê nos primeiros meses de vida, evita a infecção ou complicações graves de doenças que podem ser transmitidas ao bebê, inclusive pela mãe não vacinada. As principais patologias imunopreveníveis são tétano, coqueluche, influenza e hepatite B, todas com vacinas disponíveis no sistema público e, atualmente, consideradas de atualização obrigatória durante a gestação.<sup>(4)</sup>

Assim, durante o pré-natal é fundamental que o médico oriente a mulher a atualizar sua situação vacinal. O sistema imunológico da gestante é alterado, deixando-a mais suscetível a doenças infecciosas e suas complicações. Além disso, a passagem dos anticorpos maternos pela placenta e pelo leite materno é importantíssima fonte de prevenção de doenças durante o primeiro ano de vida.<sup>(4)</sup>

Em 2008, visando garantir a eliminação da rubéola e da síndrome da rubéola congênita no Brasil, foi realizada uma grande campanha de vacinação, quando foram vacinados 67 milhões de brasileiros entre 12 a 39 anos. A cobertura vacinal para a vacina influenza em campanhas nacionais também tem sido exitosas, destacando-se o alcance ou superação da meta de 80% de cobertura em todos os grupos elegíveis. Desde 2010, as gestantes foram incluídas na população alvo de influenza, pois foi um dos grupos de risco para pior evolução durante a pandemia de Influenza/H1N1 em 2009. Naquela época, incluindo as gestantes, foram vaci-

nados 97 milhões de brasileiros. A partir de 2013, as puérperas também passam a ser vacinadas contra a influenza durante as campanhas de vacinação que acontece todos os anos, nos meses de abril e maio.

Com relação ao tétano, a implementação de uma política para eliminação do tétano neonatal, considerado um problema de saúde pública mundial, incentivou-se a vacinação durante a gestação e melhorias nos cuidados com o coto umbilical, entre outros, e sua incidência tem sido reduzida sensivelmente, principalmente nas Américas. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a meta é alcançar uma taxa de incidência de menos de 1 caso/1.000 nascidos vivos, por distrito ou município. Apesar da drástica redução do tétano neonatal no país, ainda há ocorrência de casos esporádicos nas regiões norte e nordeste. A principal forma de prevenir o tétano neonatal é a vacinação de todas as mulheres em idade fértil (de 12 a 49 anos), com esquema completo da vacina dT, tanto para gestantes como para não gestantes.

Em 2014, duas novas vacinas foram incluídas no calendário dos adolescentes e da gestante do PNI, a vacina contra HPV e dTpa, respectivamente.<sup>(4,5)</sup>

A história recente da indicação da vacina dTpa durante a gestação ocorreu a partir da observação do recrudesimento da coqueluche no ano em 2011, com 90 óbitos registrados naquele ano, todos em crianças menores de 6 meses, ainda não protegidas pela vacinação com a vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis. Assim, o Ministério da Saúde ampliou o calendário de vacinação para gestantes, incluindo a vacina dTpa (vacina tríplice acelular que protege contra difteria, tétano e coqueluche). Esta medida visa garantir que os bebês já nasçam com alguma proteção contra a coqueluche, por conta dos anticorpos maternos, já que estudos apontam que com a alta cobertura atingida com vacinas de rotina que contenham o componente *Pertussis*, em crianças, gerou uma diminuição drástica da incidência da doença nesta população, conseqüentemente havendo uma redução dos reforços naturais. Como nem a vacinação, nem a infecção, conferem imunidade em longo prazo, as infecções em adultos podem acontecer, geralmente, mais leves com tosse prolongada, ou assintomáticas, o que dificulta o diagnóstico e essa população passa a ser a fonte de transmissão da infecção para os lactentes, ainda não imunizados. A vacinação na gestação possibilita a transferência de anticorpos para o feto, evitando que eles contraiam a doença até que completem o esquema de vacinação com a pentavalente, o que só ocorre aos seis meses de idade, ou que a mãe seja uma fonte de infecção para a criança. Após sua introdução em 2014, e apesar da cobertura

vacinal nas gestantes ainda estar aquém do esperado, já se observou uma tendência de queda nos óbitos por coqueluche em 2015 e confirmado nos anos seguintes.<sup>(6)</sup>

**Vacina contra HPV:** o câncer do colo do útero está associado à infecção pelo HPV, vírus que apresenta mais de 100 genótipos diferentes, sendo 13 considerados oncogênicos pela Agência Internacional para Pesquisa sobre Câncer (IARC) e associados às neoplasias malignas do trato genital. Os tipos virais oncogênicos mais comuns são HPV-16 e 18, responsáveis por cerca de 70% dos casos de câncer do colo do útero. Devido à relevância do tema, o Ministério da Saúde conduziu a vacinação de meninas entre 10 e 13 anos a partir de 2014, utilizando também as escolas, em um esquema inovador com 0-6-60 meses,<sup>(4)</sup> que na prática, funcionou como de apenas duas doses (0-6 meses), esquema oficializado a partir de 2016.<sup>(7)</sup> Os índices de vacinação na população alvo foram de 100% para a primeira dose e de mais de 80% para a segunda dose. Nos anos subsequentes, a cobertura caiu devido a vacinação ter deixado de utilizar as escolas, mesmo estando definido o esquema oficial de 0-6 meses, sem a necessidade de terceira dose para indivíduos até 14 anos e sem patologias imunológicas. Assim, o PNI foi ampliando faixas etárias e, em 2017, liberou a vacina contra HPV também para o sexo masculino, uma vez que as coberturas continuavam aquém do esperado e havia uma sobra de vacinas.<sup>(8)</sup>

Assim, a partir de janeiro de 2017 foram incluídos a coorte de 3,6 milhões de meninos, de 12 a 13 anos, para vacinação contra o HPV. O objetivo é prevenir os cânceres de pênis, ânus, garganta e verrugas genitais, assim como reduzir da incidência do câncer de colo de útero e vulva nas mulheres, já que os homens são responsáveis pela transmissão do vírus para suas parceiras. O esquema adotado é igual ao das meninas de 9 a 14 anos em duas doses de 0 e 6 meses de intervalo. Outro avanço foi a extensão da vacinação para todos imunodeprimidos, não somente com HIV, de ambos sexos, até 26 anos de idade, mas o com a indicação de realizar o esquema clássico de três doses (0-2-6 meses).<sup>(8)</sup>

## **CENTROS DE REFERÊNCIA PARA IMUNOBIOLOGICOS ESPECIAIS (CRIES)**

O Ministério da Saúde iniciou a implantação dos CRIES em 1993, sendo constituídos de infraestrutura e logística especiais, destinadas ao atendimento de indivíduos portadores de quadros clínicos específicos.<sup>(9)</sup> A implantação de um CRIE objetiva facilitar o acesso destes usuários, isto é, indivíduos que por uma suscetibilidade aumentada às doenças ou risco de complicações para si ou para outros, decorrente dos seguintes motivos;

- Imunodepressão, asplenia, transplante, AIDS;
- Convívio com pessoas imunodeprimidas: parentes ou profissionais de saúde;
- Intolerância aos imunobiológicos comuns devido à alergia ou a evento adverso grave depois de recebê-los;
- Exposição inadvertida a agentes infecciosos por motivos profissionais ou violência contra a pessoa.

Por se tratar de estrutura direcionada ao atendimento diferencial, os CRIE contam com produtos imunobiológicos de moderna tecnologia e alto custo, como as imunoglobulinas para imunização passiva. Como exemplo, gestantes suscetíveis e expostas à varicela ou com contato físico com herpes-zóster, devem receber imunoglobulina antivaricela-zoster, em qualquer período da gravidez. Gestantes suscetíveis expostas à hepatite B deverão ser tratadas com os esquemas habituais de expostos à hepatite B (descritos no capítulo de hepatites), incluindo vacina e imunoglobulina, se necessária.<sup>(10)</sup>

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste contexto, demonstra-se o compromisso do Ministério da Saúde para continuar avançando e cada vez mais fazer cumprir com eficiência e efetividade as ações do PNI, desenvolvidas pelo Sistema Único de Saúde (SUS), por meio de uma rede descentralizada, articulada, hierarquizada e integrada, com discussão permanente sobre normas, metas e resultados. Desta forma, o Ministério da Saúde propicia a modernização de sua infraestrutura e a operacionalização entre as três esferas do governo. Ao viabilizar o acesso à vacinação para todos os brasileiros, em todas as localidades, sendo estas de fácil ou de difícil acesso, contribui para a redução das desigualdades regionais e sociais, garantindo-se assim, a adesão às estratégias definidas, dentro do respeito aos princípios do SUS: universalidade, integralidade e participação da comunidade, conforme estabelecido no artigo 7, da Lei 8.080/90. A FEBRASGO mantém um representante junto ao Comitê Técnico Assessor em Imunizações (CTAI) do PNI, participando das discussões para a definição de diretrizes e estratégias relacionadas a vacinação, com particular a tenção à vacinação da mulher nas diversas fases da vida. Por outro lado, a participação de todos os profissionais de saúde, em especial dos Ginecologistas e Obstetras, em garantir que toda a mulher busque manter seu calendário de vacinação atualizado é fundamental para que os



desafios incomensuráveis do PNI, com a expansão da oferta de vacinas, possam se reverter na melhoria da saúde integral da mulher, em todos os ciclos da sua vida.

## REFERÊNCIAS

1. Centers for Disease Control and Prevention. Vaccines & Immunization [Internet]. Atlanta: CDC; 2016. [last reviewed: May 26, 2016; cited 2017 Jun 10]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/index.html>.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Calendário Nacional de Vacinação 2017 [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2017. [citado 2017 Mai 5]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/197-secretaria-svs/13600-calendario-nacional-de-vacinacao>.
3. Kfoury N, Neves N. Vacinação da mulher. Rio de Janeiro: Elsevier; 2016. 209p.
4. Maia AF, Pimentel A, Katz L. Imunização na gravidez, puerpério e amamentação. In: Neves NA, Kfoury R. Vacinação da mulher. Rio de Janeiro: Elsevier; 2016. p.119-124.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Imunizações. Calendário de Vacinação – Adolescente [Internet]. Programa Nacional de Imunizações; 2017. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2017. [citado 2017 Jun 10]. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/campanhas/pni/>.
6. São Paulo (Estado). Secretaria do Estado da Saúde. Coqueluche: Distribuição de casos no Estado de São Paulo de 2000 a 2017 [Internet]. São Paulo: SINANW/ SINANNET/SIM/DDTR/CVE/CCD/SES-SP; 2017. [citado 2017 Mai 20]. Disponível em: [http://saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/doencas-de-transmissao-respiratoria/coqueluche/dados/coqueluche\\_dados.pdf](http://saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/doencas-de-transmissao-respiratoria/coqueluche/dados/coqueluche_dados.pdf)
7. Brasil. Ministério da Saúde. Nota Informativa 149 de 2015. Informa as mudanças no calendário nacional de vacinação de 2016 [Internet]. Brasília (DF): Programa Nacional de Imunizações; 2015. [citado 2017 Jun 10]. Disponível em: [http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/legislacao/2015/58563/nota\\_informativa\\_149\\_pdf\\_23535.pdf](http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/legislacao/2015/58563/nota_informativa_149_pdf_23535.pdf).
8. Brasil. Ministério da Saúde. Nota Informativa 384. Mudanças no calendário nacional de vacinação de 2017 [Internet]. Brasília (DF): Programa Nacional de

Imunizações; 2017 [citado 2017 Jan 10]. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/dezembro/28/Nota-Informativa-384-Calendario-Nacional-de-Vacinacao-2017.pdf>.

**9.** Brasil. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Imunizações – 30 anos [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2003. 208p. [citado 2017 Jun 10]. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/livro\\_30\\_anos\\_pni.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/livro_30_anos_pni.pdf)

**10.** Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças Transmissíveis. Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais. 4a ed. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2014. 160p.





**Refortrix®**

vacina adsorvida difteria,  
tétano e pertussis  
(acelular)  
reforço dTpa-R

**gsk**

É a **ÚNICA** vacina dTpa  
recomendada em bula no Brasil  
durante o **terceiro trimestre**  
de gravidez.<sup>1-3</sup>

Os dados de segurança de um estudo observacional, prospectivo, onde Refortrix® foi administrado em mulheres grávidas durante o terceiro trimestre (793 resultados de gravidez), bem como dados de vigilância pós-comercialização, onde as mulheres grávidas que foram expostas à Refortrix® ou Refortrix® IPV não mostraram eventos adversos graves relacionados à vacina na gravidez ou na saúde do feto/recém-nascido.<sup>1</sup>

***Categoria A de risco na gravidez<sup>1</sup>***

**PROGRAMA NACIONAL  
DE IMUNIZAÇÃO**

Desde 2014, mais de **2 milhões** de  
doses de **Refortrix** foram aplicadas  
em gestantes no Brasil.<sup>4,5</sup>





## Contraindicações:¹

Refortrix não deve ser administrada a indivíduos com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da sua fórmula nem a indivíduos que já tenham apresentado sinais de hipersensibilidade após administração anterior de vacinas contra difteria, tétano ou coqueluche.

## Interações Medicamentosas:¹

É improvável que o uso concomitante de Refortrix com outras vacinas inativadas e com imunoglobulina resulte em interferência nas respostas imunes. Quando necessário, Refortrix pode ser administrada simultaneamente com outras vacinas ou com imunoglobulinas.

## Precauções e advertências:¹

Em crianças com distúrbios neurológicos progressivos, que incluem espasmos infantis, epilepsia não controlada e encefalopatia progressiva, é melhor suspender a imunização contra a coqueluche (Pa ou Pw), até que a condição seja corrigida ou que esteja estável.

**Refortrix [vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis (acelular)]. USO INTRAMUSCULAR. USO ADULTO E PEDIÁTRICO (A PARTIR DE 4 ANOS). INDICAÇÕES:** Refortrix é indicada para a vacinação de reforço contra difteria, tétano e coqueluche, em indivíduos em idade a partir de 4 anos. **CONTRAINDICAÇÕES:** Refortrix não deve ser administrada em indivíduos com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da sua fórmula e nem a indivíduos que já tenham apresentado sinais de hipersensibilidade após administração anterior de vacinas contra difteria, tétano ou coqueluche. Refortrix é contraindicada a indivíduos que já tenham apresentado encefalopatia de etiologia desconhecida nos 7 dias seguintes à vacinação prévia com vacina que contém componente pertussis. Refortrix não deve ser administrada a indivíduos que tenham apresentado trombocitopenia transitória ou complicações neurológicas após o uso anterior de vacina contra difteria e/ou tétano [para convulsões ou episódios hipotônicos-hiporresponsivos ver item Advertências e Precauções]. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:** Como ocorre com outras vacinas, deve-se adiar a administração de Refortrix a indivíduos com doença febril aguda grave. Refortrix não deve ser administrado, sob nenhuma circunstância, por via intravenosa. Se qualquer uma das reações descritas a seguir ocorrer em uma relação temporal com o uso de vacina que contém componente pertussis, deve-se avaliar cuidadosamente a administração de doses adicionais de vacina com esse componente: temperatura  $\geq 40^{\circ}\text{C}$  no período de 48 horas após a vacinação e que não seja devida a outra causa identificável; colapso ou estado semelhante a choque (episódio hipotônico-hiporresponsivo) no período de 48 horas após a vacinação; choro persistente e inconsolável com duração  $\geq 3$  horas no período de 48 horas após a vacinação; convulsões com ou sem febre no período de 3 dias após a vacinação. Em crianças com distúrbios neurológicos progressivos, que incluem espasmos infantis, epilepsia não controlada e encefalopatia progressiva, é melhor suspender a imunização contra a coqueluche (Pa ou Pw) até que a condição seja corrigida ou que esteja estável. No entanto, a decisão de administrar a vacina contra a coqueluche deve ser tomada caso a caso, após cuidadosa avaliação dos riscos e benefícios. Foram relatados casos extremamente raros de colapso ou estado semelhante ao choque (episódio hipotônico-hiporresponsivo) e convulsões dentro de 2 a 3 dias após a vacinação com a vacina DTPa e vacinas combinadas com DTPa. Pode ocorrer síncope (desmaio) após, ou mesmo antes, de qualquer vacinação como uma resposta psicogênica para a injeção. É importante ter no local procedimentos para evitar danos provocados pelo desmaio. Assim como ocorre com qualquer vacina, uma resposta imune protetora pode não ser atingida em todos os indivíduos vacinados. **Esta vacina não deve ser usada para imunização primária de crianças abaixo de 4 anos de idade. GRAVIDEZ E LACTAÇÃO:**

Categoria A de risco na gravidez. **Este medicamento pode ser utilizado durante a gravidez desde que sob prescrição médica ou do cirurgião-dentista. Gravidez:** Os dados de segurança de um estudo observacional, prospectivo, onde Refortrix foi administrado em mulheres grávidas durante o terceiro trimestre (793 resultados de gravidez), bem como dados de vigilância póscomercialização, onde as mulheres grávidas que foram expostas à Refortrix ou Refortrix IPV não mostraram efeito adverso relacionado à vacina na gravidez ou na saúde do feto/recém-nascido. O uso de Refortrix pode ser considerado durante o terceiro trimestre da gravidez. Dados humanos de estudos clínicos prospectivos sobre o uso de Refortrix durante o primeiro e segundo trimestres de gravidez não estão disponíveis. Dados limitados indicam que os anticorpos maternos podem reduzir a magnitude da resposta imunológica à vacinas em crianças nascidas de mães que foram vacinadas durante a gravidez. A relevância clínica desta observação é desconhecida. Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos prejudiciais diretos ou indiretos em relação à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal. Refortrix só deve ser utilizada durante a gravidez quando as possíveis vantagens superam os possíveis riscos para o feto. **Lactação:** Não foi avaliada a segurança de Refortrix quando administrada a mulheres em fase de amamentação. Desconhece-se se Refortrix é excretada no leite materno. Refortrix só deve ser utilizada durante a amamentação quando as possíveis vantagens superam os riscos potenciais. **REAÇÕES ADVERSAS:**

**Estudos Clínicos:** O perfil de segurança a seguir é baseado em dados obtidos de ensaios clínicos onde Refortrix foi administrada a 839 crianças (de 4 a 9 anos de idade) e 1.931 adultos, adolescentes e crianças (acima de 10 anos de idade). **Crianças de 4 a 9 anos de idade: Reações muito comuns** ( $>1/10$ ): irritabilidade, sonolência, reações no local da injeção (incluindo dor, vermelhidão e inchaço), fadiga. **Reações comuns** ( $>1/100$  e  $<1/10$ ): anorexia, dor de cabeça, diarreia, vômito, distúrbios gastrointestinais, febre  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$  (incluindo febre  $>39^{\circ}\text{C}$ ). **Reações incomuns** ( $>1/1.000$  e  $<1/100$ ): infecções do trato respiratório superior, distúrbios na atenção, conjuntivite, rash, outras reações no local de injeção (como endurecimento), dor. **Adultos, adolescentes e crianças acima de 10 anos de idade: Reações muito comuns** ( $>1/10$ ): dor de cabeça, reações no local da injeção (incluindo dor, vermelhidão e inchaço), fadiga, mal-estar. **Reações comuns** ( $>1/100$  e  $<1/10$ ): tontura, náusea, distúrbios gastrointestinais, febre  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ , reações no local da injeção (como inchaço no local de injeção e abscesso estéril no local de injeção).

**Reações incomuns** ( $>1/1.000$  e  $<1/100$ ): infecções do trato respiratório superior, faringite, linfadenopatia, síncope, tosse, diarreia, vômito, hiperidrose, prurido, rash, artralgia, mialgia, rigidez articular, rigidez muscular, febre  $>39^{\circ}\text{C}$ , doença semelhante a de gripe, dor. **Reatogenicidade após repetição de dose de Refortrix:** Os dados de 146 indivíduos sugerem que há um pequeno aumento da reatogenicidade local (dor, vermelhidão, inchaço) com a vacinação em doses repetidas, de acordo com um esquema de 0, 1 e 6 meses, em adultos ( $>40$  anos de idade). Em indivíduos com cerca de 10 anos de idade que receberam as 4 doses primárias de DTPw seguidas por dose de Refortrix, mostrou-se aumento da reatogenicidade local depois de dose adicional de Refortrix administrada 10 anos depois.

**Vigilância pós-comercialização: Reação muito rara** ( $<1/10.000$ ): reações alérgicas, incluindo reações anafiláticas e anafiláticas. **Reação rara** ( $>1/10.000$  e  $<1/1.000$ ): angioedema, convulsão (com ou sem febre), urticária, edema extenso do membro vacinado, astenia. Em caso de eventos adversos, notifique o Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [portal.anvisa.gov.br/notivisa](http://portal.anvisa.gov.br/notivisa), ou a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** É improvável que o uso concomitante de Refortrix com outras vacinas inativadas e com imunoglobulina resulte em interferência nas respostas imunes. Quando necessário, Refortrix pode ser administrada simultaneamente com outras vacinas ou com imunoglobulina. Se Refortrix for administrada ao mesmo tempo que outra vacina

injetável ou imunoglobulina, estas devem ser sempre administradas em locais diferentes. Como ocorre com outras vacinas, a resposta à **Refortrix** pode não ser adequada nos pacientes que recebem terapia com imunossuppressores ou que apresentam imunodeficiência. Nesses indivíduos, quando o uso da vacina contra tétano for necessário para lesões com propensão a essa doença, deve-se optar pela vacina monovalente contra tétano. **POSOLOGIA E MODO DE USAR: Posologia:** Recomenda-se usar dose única de 0,5 mL da vacina. **Refortrix** pode ser administrada de acordo com as práticas médicas locais de imunização de reforço com a vacina com conteúdo reduzido de antígenos, combinada contra difteria-tétano para adultos quando um reforço contra a coqueluche é desejado. **Refortrix** pode ser administrada em adolescentes e adultos com história incompleta ou inexistente de vacinação prévia contra a difteria, tétano e coqueluche como parte de uma série de imunização contra difteria, tétano e coqueluche. Com base nos dados de adultos, duas doses adicionais de vacina contendo difteria e tétano são recomendadas em um a seis meses após a primeira dose para maximizar a resposta da vacina contra difteria e tétano. De acordo com as atuais recomendações relativas à manutenção da proteção contra difteria e tétano, o intervalo entre as doses não deve ultrapassar dez anos. **Refortrix** pode ser usada em caso de lesão com propensão a tétano, em indivíduos que receberam a série primária de vacinação com o toxoide tetânico. A imunoglobulina antitetânica deve ser administrada concomitantemente, conforme recomendações oficiais. **Modo de usar: Refortrix** é para injeção intramuscular profunda, preferencialmente na região deltoide (ver o item Advertências e Precauções). **Refortrix** deve ser administrada com cautela a indivíduos com trombocitopenia ou algum distúrbio de coagulação, uma vez que pode ocorrer sangramento após administração intramuscular. Uma pressão firme (sem fricção) deve ser aplicada no local da injeção por pelo menos 2 minutos. **Refortrix não deve ser administrada, sob nenhuma circunstância, por via intravenosa. Refortrix não deve ser misturada com outras vacinas na mesma seringa.** Antes do uso, a vacina deve ser bem agitada, a fim de obter-se uma suspensão branca, turva e homogênea, que deve ser visualmente inspecionada previamente à administração, para detecção de qualquer partícula estranha e/ou variação do aspecto físico. Caso uma dessas situações venha a ser observada, deve-se descartar a vacina. **Refortrix** deve ser administrada imediatamente após a abertura do recipiente. Qualquer produto não utilizado ou resíduo deve ser eliminado de acordo com as exigências locais. **SUPERDOSE:** Não foram relatados casos de superdosagem durante a vigilância pós-comercialização. Os eventos adversos após a superdosagem, quando relatados, foram similares aos relatados com a administração normal da vacina. **Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações. Reg. MS.: 1.0107.0161. GlaxoSmithKline Brasil Ltda.** Estrada dos Bandeirantes, 8464 Rio de Janeiro/RJ. **USO ADULTO E PEDIÁTRICO (A PARTIR DE 4 ANOS). VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** A bula completa do medicamento e outras informações estão à disposição, sob solicitação, ao Departamento de Informações Médicas (0800 701 22 33 ou [medinfo@gsk.com](mailto:medinfo@gsk.com)). mBL\_dTpa\_inj\_GDS009\_L0935. Março 2017.

#### Referências:

**1.** Refortrix. [Vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (ACELULAR) REFORÇO – dTpa-R]. Bula da vacina. **2.** Adacel. [Vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (ACELULAR) REFORÇO – dTpa-R]. Bula da vacina. **3.** BRASIL. ANVISA. Preços máximos de medicamento por princípio ativo: preço fábrica - PF (preço para laboratórios e distribuidores), preço máximo ao consumidor - PMC (preço para farmácias e drogarias), atualizada em 13/03/2017. Brasília: Ministério da Saúde, 2017. 785p. Disponível em: <[http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA+CONFORMIDADE\\_2017-03-13.pdf/9fc9b7d8-bc4c-445d-beeb-9bad7ada38b2](http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA+CONFORMIDADE_2017-03-13.pdf/9fc9b7d8-bc4c-445d-beeb-9bad7ada38b2)>. Acesso em: 14 mar. 2017. **4.** Pesquisa realizada na base de dados DATASUS, utilizando os limites “REGIÃO” para linha, “ANO” para coluna, “DOSES CÁLCULOS CV” para Conteúdo, “2014, 2015, 2016” para Períodos Disponíveis, selecionar “dTpa GESTANTE” para Imunobiológicos, e “TODAS AS CATEGORIAS” para os demais itens. Base de dados disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defhttm.exe?pn=cnv/cpniuf.def>>. Acesso em: 16 mar. 2017. **5.** BRASIL. Ministério da Saúde. Informe técnico para implantação da vacina adsorvida difteria, tétano e coqueluche (pertussis acelular) tipo adulto – dTpa, Brasília setembro 2014. Disponível em: <[http://www.cmrp.org.br/uploadAddress/info\\_dtpa\\_ministerio-saude-setembro-2014%5B1614%5D.pdf](http://www.cmrp.org.br/uploadAddress/info_dtpa_ministerio-saude-setembro-2014%5B1614%5D.pdf)>. Acesso em: 31 maio. 2017.

As marcas registradas pertencem ou são licenciadas ao grupo de empresas GSK.

Material de distribuição exclusiva para profissionais de saúde habilitados a prescrever ou dispensar medicamentos. Recomenda-se a leitura da bula do produto antes da prescrição de qualquer medicamento. A bula completa do medicamento e mais informações à disposição, sob solicitação ao departamento de Informações Médicas (DDG 0800 701 2233, fax (21) 2141 6666 ou [medinfo@gsk.com](mailto:medinfo@gsk.com)) ou acessando o portal da GSK para médicos <https://www.gskmedicos.com.br/>. Para notificar eventos adversos ocorridos durante o uso de medicamentos da GlaxoSmithKline/Stiefel, entre em contato diretamente com o Departamento de Farmacovigilância da empresa pelo e-mail [farmacovigilancia@gsk.com](mailto:farmacovigilancia@gsk.com) ou através do representante do grupo de empresas GSK.

BR/BOO/0033/17 - MAIO/2017





# febrasgo

Federação Brasileira das  
Associações de Ginecologia e Obstetrícia

PATROCINADOR



BR/BOO/0049/17 (1475382)

