

18 Vacina raiva (inativada)

18.1 Introdução

O vírus da raiva (RABV) pertence à família *Rhabdoviridae* do gênero *Lyssavirus*. É uma zoonose viral, que se caracteriza como uma encefalite progressiva aguda e letal. Todos os mamíferos são suscetíveis ao vírus da raiva e, portanto, podem transmiti-la. A doença apresenta dois principais ciclos de transmissão urbano e silvestre, sendo o urbano passível de eliminação, por se dispor de medidas eficientes de prevenção, tanto em relação ao ser humano, quanto à fonte de infecção (BRASIL, 2009).

A infecção pelo vírus da raiva e outros lyssaviruses, caracteristicamente, produzem uma doença aguda com evolução rápida para o sistema nervoso central com manifestações clínicas desde ansiedade, dores radiculares, disestesia ou prurido, hidrofobia e disautonomia; alguns pacientes podem apresentar paralisia. A doença quase que invariavelmente evolui para a morte. Entre os diagnósticos diferenciais, as encefalites de etiologia indeterminada com sinais neurológicos focais atípicos ou com características de Síndrome de Guillain-Barré devem ser incluídas (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2012).

18.2 Descrição dos produtos

Existem dois tipos de vacinas para proteção contra a raiva em humanos: vacinas de tecido nervoso e de cultura de células. A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda a substituição, o mais rapidamente possível, das vacinas de tecido nervoso pelas desenvolvidas por intermédio de cultura de células, por serem mais eficazes e seguras.

As principais vacinas antirrábicas de uso humano são:

- vacina Fuenzalida & Palácios modificada;
- vacina produzida em cultura de células diploides humanas (human diploid cell vaccine – HDCV);
- vacina purificada produzida em cultura de células Vero (purified Vero cell vaccine – PVCV);
- vacina purificada produzida em cultura de células de embrião de galinha (purified chick-embryo cell vaccine – PCEV);
- vacina purificada produzida em embrião de pato (purified duck embryo vaccine – PDEV), além de outras.

Todas as vacinas raiva, de uso humano, são inativadas, ou seja, não apresentam vírus vivos.

Atualmente, o PNI está adquirindo os seguintes tipos de vacinas raiva (inativadas) para uso em humanos:

Quadro 4 – Vacinas raiva (inativadas) para uso em humanos, utilizadas pelo PNI

Vacina	Tipo	Características Farmacológicas	Composição	Posologia/Via administração
Vacina purificada produzida em cultura de células Vero (purified Vero cell vaccine – PVCV)	Inativada	Vacina preparada a partir do vírus da raiva, cepa Wistar PM/WI 3801503-3M, cultivados sobre células Vero (uma linhagem contínua de células de rim de macaco verde africano)	– Liofilizado: Vírus inativados da raiva (Wistar PM 1503-3M) -2,5 UI/dose/* Maltose (estabilizante) -25 mg. Albumina humana (estabilizante) -25 mg – Diluente: Solução de cloreto de sódio a 0,4%. A vacina também pode conter traços de estreptomicina, neomicina e/ou polimixina B.	0,5 mL intramuscular ou subcutânea em qualquer idade
Vacina purificada produzida em cultura de células de embrião de galinha (purified chick-embryo cell vaccine – PCEV)	Inativada	Células purificadas de embrião de galinha	– Liofilizado: Vírus inativados da raiva (Flury LEP) = 2.5 UI/dose – Trometamol, cloreto de sódio, glutamato de potássio, poligelina, sacarose.	1 mL intramuscular em qualquer idade

Fonte: Bula dos produtos segundo o fabricante.

18.3 Precauções gerais e contraindicações

18.3.1 Precauções gerais

- A decisão de realizar profilaxia pós-exposição deve levar em conta a natureza da exposição e o estado do animal agressor.
- Uma vez iniciada, a profilaxia não deve ser interrompida por reações locais ou sistêmicas leves, as quais deverão ser manejadas com anti-inflamatórios não esteroides ou antipiréticos. Após reavaliação da necessidade da manutenção do tratamento profilático, a vacina deve ser substituída por outra que não contenha albumina humana. Na impossibilidade de troca da vacina, administrá-la sob tratamento específico prévio (administração em ambiente hospitalar com recursos assistenciais adequados para atendimento de reações graves).
- Em caso de reações neurológicas ou anafiláticas graves, o risco de desenvolvimento da raiva deverá ser avaliado seriamente antes de se decidir pela interrupção da vacina.
- A profilaxia pré-exposição deve ser adiada em caso de doença febril, infecção aguda ou crônica, bem como em caso de gravidez, se não houver indicação específica.
- Pacientes HIV positivos e com aids podem ser vacinados, mas a reação imune pode ser reduzida em caso de imunossupressão.
- Em caso de pacientes com problema de coagulação, a vacina deve ser administrada por via subcutânea.
- A vacina pode ser administrada simultaneamente com outras vacinas, tomando-se o cuidado de aplicá-la em locais distintos, preferencialmente em lados opostos, ou, pelo menos a uma distância mínima de 2,5 cm entre os sítios de aplicação.
- Evitar a ingestão de álcool e exercícios físicos exacerbados durante todo tratamento profilático da raiva.

18.3.2 Contraindicações

- Não há contraindicação específica em caso de profilaxia pós-exposição, considerando-se a gravidade e a evolução fatal da doença, mesmo durante a gravidez, em mulheres lactantes, ou pessoas com doenças intercorrentes, imunocomprometidas, incluindo aquelas com HIV/aids.
- Reação anafilática à dose anterior da vacina (ou a um de seus componentes) constitui-se contraindicação para a profilaxia pré-exposição.

18.4 Eventos adversos

As vacinas antirrábicas produzidas em meio de cultura de células são seguras e bem toleradas. De acordo com trabalhos publicados, causam poucos eventos adversos e, na grande maioria, são eventos de gravidade leve a moderada. No entanto, como outros imunobiológicos, podem ocorrer eventos graves, como anafilaxia e sintomas neurológicos.

18.4.1 Reações locais

Dor, prurido, edema, enduração e pápulas urticariformes são relatadas em 15% a 25% dos vacinados. Outras reações locais descritas são: abscesso no local da injeção e linfadenopatia regional.

Estas reações são consequência da introdução da agulha e do conteúdo vacinal no tecido muscular. A hiperestesia produz-se pela irritação dos terminais nervosos locais. O eritema deve-se à vasodilatação reativa, que favorece a absorção.

O prurido e as pápulas urticariformes são consequências da liberação de histamina e outras substâncias vasoativas.

O acometimento dos gânglios revela a atividade das células retículo endoteliais e dos macrófagos para eliminar os restos da vacina.

Os abscessos ocorrem quando há contaminação no local de inoculação e estão normalmente relacionados ao erro de técnica.

Em geral, tais manifestações têm início na primeira semana após a aplicação e evoluem satisfatoriamente.

Notificação e investigação

Notificar e investigar os casos graves de manifestações locais, os abscessos e os surtos.

Conduta

- Avaliação clínica.
- Tratamento com analgésico, se necessário (ver Capítulo 24).
- Compressas frias, se necessário.
- Não há contraindicação para doses subsequentes.

18.4.2 Manifestações sistêmicas

Manifestações gerais

Febre, mal-estar, cefaleia, náuseas, dor abdominal, dores musculares e tonturas são referidas em 10% a 20% dos casos e podem ocorrer durante ou após a administração do esquema vacinal.

Notificação e investigação

Notificar e investigar os casos graves e os surtos.

Conduta

- Tratamento sintomático (ver Capítulo 24).
- Não há contraindicação para doses subsequentes.
- Afastar outros diagnósticos diferenciais.

Manifestações de hipersensibilidade

A incidência destas reações é de 11 casos para cada 10 mil vacinados. As manifestações alérgicas são mais frequentes em indivíduos que recebem doses de reforço para profilaxia da pré-exposição e reexposição aumentando para aproximadamente 6% dos vacinados. As manifestações alérgicas têm sido relacionadas à presença de albumina humana (estabilizante) alterada pela betapropiolactona, substância utilizada para a inativação do vírus.

As manifestações alérgicas mais frequentes são: exantema pruriginoso generalizado, urticária, artralgia, artrites, angioedema, e raramente anafilaxia.

Notificação e investigação

Notificar e investigar todos os casos.

Conduta

- A maioria dos casos é revertida com o uso de anti-histamínicos. Somente em casos esporádicos há necessidade de uso de corticoides ou adrenalina. Necessidade de tratamento específico (ver Capítulo 24).
- Avaliar a necessidade da manutenção do esquema antirrábico.
- Nas reações leves ou moderadas, fazer a vacina PVCV após avaliação do caso e, se necessário, sob uso de anti-histamínico.
- Nas reações graves, incluindo a anafilaxia, havendo a necessidade de continuidade do tratamento ou em nova exposição de risco, substituir a vacina por outra com composição distinta das vacinas PVCV (albumina humana).

Manifestações neurológicas

Casos isolados de manifestações neurológicas foram reportados: alterações desmielinizantes e inflamatórias tais como, paralisia progressiva ascendente (síndrome de Guillain-Barré) ou inflamação do nervo ótico.

Com base nos conhecimentos atuais não se pode excluir completamente a possibilidade de que, em casos raros, a imunização pode induzir a uma reação aguda em pacientes com doenças autoimunes (como a esclerose múltipla) ou com predisposição genética.

Notificação e investigação

Notificar e investigar todos os casos de doença neurológica. Devido à raridade do evento a investigação tem como principal objetivo esclarecer o diagnóstico etiológico incluindo o diagnóstico diferencial com a encefalite rábica.

Conduta

- Avaliação e tratamento imediato e específico das manifestações neurológicas.
- Avaliar a necessidade da continuação do esquema, se necessário, utilizar vacina isenta de albumina humana.

19 Vacina rotavírus humano G1P1[8] (atenuada) – VRH

19.1 Vacina rotavírus humano/bovino G1, G2, G3, G4 e P1[8] (atenuada)

19.1.1 Introdução

As rotaviroses são reconhecidas, mundialmente, como uma das principais causas de gastroenterites graves na infância e estima-se serem responsáveis por aproximadamente 100 milhões de casos de diarreia e 600 mil mortes por ano. Por esta razão, foi prioritário o desenvolvimento de uma vacina no combate à doença.

O rotavírus é um RNA vírus de dupla fita, pertencente à família *Reoviridae* podendo acometer o homem e animais por meio da via fecal-oral; possui sete grupos (A a G), porém apenas os grupos A, B e C infectam o homem, sendo o grupo A responsável por 95% dessas infecções. Entre os rotavírus desse grupo, identificam-se diferentes tipos de antígenos (chamados sorotipos), baseados nas diferenças antigênicas das proteínas do capsídeo interno da VP7 glicoproteína (G) e da VP4. Já foram identificados 14 tipos antigênicos VP7 humanos chamados G e nove tipos antigênicos chamados P.

A primeira infecção por rotavírus induz imunidade parcial contra os outros sorotipos, diminuindo a sintomatologia de infecções subsequentes. A vacina rotavírus, à semelhança da primoinfecção pelo vírus selvagem, atenua a sintomatologia diante da exposição subsequente a outros rotavírus e protege o indivíduo vacinado contra quadros graves da doença.

Há dois tipos de vacina: sendo uma monovalente, usada pelo PNI, e outra pentavalente, disponível na rede privada. Ambas protegem contra a maioria dos sorotipos circulantes no País.

19.1.2 Descrição dos produtos

- 1. Vacina rotavírus G1PA[8] (atenuada):** suspensão oral composta por rotavírus humano vivo atenuado (portanto, não patogênica, mas com capacidade imunogênica), com apenas um sorotipo em sua composição que é o G1[P8] da cepa RIX4414. Contém sacarose, adipato dissódico, meio Eagle modificado Dulbecco e água estéril. É a vacina utilizada pelo Programa Nacional de Imunizações. A vacina é especialmente eficaz na prevenção de doença por rotavírus do sorotipo G1, mas os estudos mostraram que houve proteção cruzada para gastroenterite e gastroenterite grave causadas por outros sorotipos não G1 (G2, G3, G4 e G9).
- 2. Vacina rotavírus G1, G2, G3, G4 e P1[8] (atenuada):** pentavalente, viva, produzida com vírus isolados de humanos e bovinos, atenuada, portanto não patogênica, mas com capacidade imunogênica. Suspensão oral composta por Rotavírus Tipo* G1, G2, G3, G4 e * P1A[8]. Contém sacarose, citrato de sódio, di-hidrogenofosfato de sódio mono-hidratado, hidróxido de sódio, polissorbato 80, meio de cultura (contendo sais inorgânicos, aminoácidos e vitaminas) e água purificada.

* Rearranjos de rotavírus humano-bovino (vivo), produzidos em células Vero.

19.1.3 Precauções gerais e contraindicações

19.1.3.1 Precauções

- Doença febril: a vacina não deve ser administrada em pessoas com quadro agudo febril moderado a grave. Contudo, um quadro febril leve não deve ser uma contraindicação para seu uso.

- Crianças filhas de mãe soropositiva para HIV podem ser vacinadas desde que não haja sinais clínicos ou laboratoriais de imunodepressão. Não está contraindicada a vacinação de crianças que convivem com portadores de imunodeficiência.
- Vômitos e diarreia: a criança com quadro de diarreia leve sem desidratação pode ser vacinada. Crianças com quadro de gastroenterite aguda e vômitos devem ter a vacinação adiada.
- Em casos de regurgitação, não revacinar.

19.1.3.2 Contraindicações

- Imunodeficiência: sendo uma vacina viva, está contraindicada para crianças com imunodeficiência primária ou secundária.
- Uso de medicamentos imunossupressores: a vacina não deve ser aplicada em indivíduos que fazem uso de medicamentos imunossupressores como corticosteroides (prednisona >2 mg/kg/dia por duas semanas ou mais, ou dose equivalente para outros corticosteroides) e quimioterápicos.
- Alergia: a vacina não deve ser administrada em crianças que sabidamente tenham alguma forma de alergia grave (urticária disseminada, broncoespasmo, laringoespasmo e choque anafilático) à algum dos componentes da vacina, ou à dose prévia desta vacina.
- Doença do aparelho gastrointestinal: a vacina não deve ser administrada em crianças com história de alguma doença gastrointestinal crônica, má-formação congênita do trato digestivo ou história prévia de invaginação intestinal.
- Idade: a vacina está licenciada para ser administrada nas seguintes faixas etárias:
 - a. Vacina monovalente: duas doses com intervalo mínimo de quatro semanas entre as doses.
 - > 1ª dose: 2 meses (1 mês e 15 dias a 3 meses e 15 dias).
 - > 2ª dose: 4 meses (3 meses e 15 dias a 7 meses e 29 dias).
 - b. Vacina pentavalente: três doses, sendo a primeira na idade de 6 a 12 semanas, com intervalo mínimo de quatro semanas entre as doses e a última dose não deve ser administrada após 32 semanas de idade.

Atenção: Fora desses prazos, a administração da vacina NÃO é recomendada até o momento.

19.1.4 Eventos adversos

Em agosto de 1998, a American Home Products liberou uma vacina tetravalente, vírus rhesus derivado, vivo atenuado (RRV-TV). Esta vacina, que parecia capaz de prevenir a quase 100% de episódios de diarreia grave por rotavírus, permaneceu em uso por apenas um ano, sendo retirada do mercado devido a uma associação com invaginação intestinal. Um risco aumentado de invaginação de 3 a 14 dias após a primeira dose de RRV-TV foi encontrado em análise de caso-controle (OR ajustado, 21,7, IC 95%, 9,6-48,9).

Em análise de série de casos, a proporção da taxa de incidência foi de 29,4 (IC 95%, 16,1-53,6) para os dias 3 a 14 após a primeira dose. Houve também um aumento do risco de invaginação após a segunda dose da vacina, porém menor que o aumento do risco após a primeira dose. Assumindo uma implementação de um programa nacional de vacinação com RRV-TV, foi estimado um caso de invaginação para cada 4.670 a 9.474 crianças vacinadas (TRUDY, 2001).

Entre 2008 e 2010, o Centers for Disease Control and Prevention (CDC/USA), colaborou com um estudo da vacina monovalente, no México e no Brasil. No México, houve um pequeno aumento no risco de invaginação, na primeira semana após a primeira dose da vacina. No Brasil, o relato foi feito após

a segunda dose. No entanto, quando o mesmo banco de dados do estudo acima citado foi analisado, ajustando-se a outras exposições, a vacina rotavírus não se sobressai a outros fatores de risco. Foram somente relacionados à invaginação intestinal: a introdução de alimentos sólidos antes dos 2 meses de idade, tanto com o aleitamento materno [AOR:11,3 (IC95%:5,6-23,0)], quanto com alimentação artificial [AOR:14,4 (IC95%:7,6-27,3)] e a ocorrência de diarreia anteriormente à invaginação [AOR:2,8 (IC95%:1,1-7,5)] (MANISH et al., 2011).

Nos Estados Unidos da América entre 2006 e 2012, 47 milhões de doses da vacina pentavalente foram distribuídas. Durante este tempo, o Sistema de Informação de Eventos Adversos Pós-Vacinação (Vaccine Adverse Event Reporting System – VAERS) recebeu 584 notificações de invaginação confirmadas após a vacinação e com incidência entre três e seis dias após a primeira dose da vacina.

No mesmo período, 6,1 milhões de doses da vacina monovalente foram distribuídas e oito notificações de invaginação confirmadas após a vacinação, observadas durante a primeira semana após a administração.

Em relação à vacina pentavalente o número de relatos poderia significar um pequeno aumento no risco de invaginação. Devido a limitações do sistema de informações, os pesquisadores não foram capazes de tirar conclusões definitivas a partir dos relatórios.

Na Austrália, estudos de vigilância pós-comercialização encontrou um aumento dos casos de invaginação, na primeira semana após a vacinação com ambas as vacinas, embora estes resultados sejam baseados em um número relativamente pequeno de casos.

Com base nesses estudos descritos supõe-se um risco aumentado de um a três casos de invaginação por 100 mil crianças vacinadas, um risco muito menor que com a vacina Rhesus retirada do mercado em 1999. Este relato de pequeno aumento de casos de invaginação é, também, muito menor que o risco de hospitalização e óbitos após gastroenterite por rotavírus.

19.1.4.1 Manifestações sistêmicas

Gerais

Irritabilidade, vômitos e diarreia moderados.

Invaginação intestinal

Durante as duas primeiras semanas após a dose da vacina, se houver surgimento de episódios de dor abdominal em cólica, choro intenso (que pode ser breve), vários episódios de vômitos, sangue nas fezes, irritabilidade intensa, contatar um médico imediatamente e informar que a criança foi vacinada.

Definição de caso (ver Capítulo 23).

Atenção: o surgimento de sangue nas fezes sem outros sintomas relacionados, deve ser investigado e acompanhado, podendo ser um achado eventual ou relacionado a outros diagnósticos

Notificação

Para fins de vigilância, notificar e investigar todos os casos de invaginação intestinal que ocorram até 30 dias após a vacina.

Conduta

- Avaliação clínico-cirúrgica.
- Invaginação intestinal contraindica dose subsequente.