

SÉRIE ORIENTAÇÕES
E RECOMENDAÇÕES
FEBRASGO

Nº 1 • 2021



PROGRAMA VACINAL PARA MULHERES

Programa Vacinal para Mulheres. 2a ed. -- São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), 2021. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO, no.1 /Comissão Nacional Especializada de Vacinas). vi, 206p.

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

ISBN 978-65-87832-01-2

NLM WA115



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

Imagem da capa: Milena_Bo/Shutterstock.com



DIRETORIA DA FEBRASGO 2020 / 2023

Agnaldo Lopes da Silva Filho

Presidente

Sérgio Podgaec

Diretor Administrativo

César Eduardo Fernandes

Diretor Científico

Olímpio B. de Moraes Filho

Diretor Financeiro

Maria Celeste Osório Wender

*Diretora de Defesa e Valorização
Profissional*

Marta Franco Finotti

Vice-Presidente

Região Centro-Oeste

Carlos Augusto Pires C. Lino

Vice-Presidente

Região Nordeste

Ricardo de Almeida Quinteiros

Vice-Presidente

Região Norte

Marcelo Zugaib

Vice-Presidente

Região Sudeste

Jan Pawel Andrade Pachinicki

Vice-Presidente

Região Sul



COMISSÃO NACIONAL ESPECIALIZADA DE VACINAS

Presidente

Cecília Maria Roteli Martins

Vice-Presidente

Nilma Antas Neves

Secretária

Susana Cristina Aidé Viviani Fialho

Membros

André Luís Ferreira Santos

Angelina Farias Maia

Fabíola Zoppas Fridman

Giuliane Jesus Lajos

Isabella de Assis Martins Ballalai

Juarez Cunha

Júlio Cesar Teixeira

Manoel Afonso Guimarães Gonçalves

Marcia Marly Winck Yamamoto de Medeiros

Renata Robial

Renato de Ávila Kfourri

Valentino Antonio Magno

Como citar esta série:

Programa Vacinal para Mulheres. 2a ed. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria (FEBRASGO); 2021. 206p. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO, no.1 /Comissão Nacional Especializada de Vacinas).

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1

RESPONSABILIDADE MÉDICA E ÉTICA EM VACINAÇÃO

JÚLIO CÉSAR TEIXEIRA, JUAREZ CUNHA, CECILIA MARIA ROTELI MARTINS 1

CAPÍTULO 2

CONCEITOS BÁSICOS E IMUNOLOGIA EM VACINAÇÃO

NILMA ANTAS NEVES, RENATO DE ÁVILA KFOURI, RENATA ROBIAL 6

CAPÍTULO 3

CALENDÁRIO DE VACINAÇÃO DA MULHER: RECOMENDAÇÕES FEBRASGO

MÁRCIA MARLY WINCK YAMAMOTO DE MEDEIROS, ISABELLA DE ASSIS MARTINS BALLALAI, RENATO DE ÁVILA KFOURI 25

CAPÍTULO 4

PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV)

CECÍLIA MARIA ROTELI MARTINS, FABÍOLA ZOPPAS FRIDMAN, VALENTINO MAGNO 31

CAPÍTULO 5

DIFTERIA, TÉTANO E COQUELUCHE

GIULIANE JESUS LAJOS, JULIO CESAR TEIXEIRA, ANGELINA FARIAS MAIA 48

CAPÍTULO 6

INFLUENZA

RENATA ROBIAL, CECILIA MARIA ROTELI MARTINS, JULIO CÉSAR TEIXEIRA 61

CAPÍTULO 7

HEPATITES A E B

CECÍLIA MARIA ROTELI MARTINS, FABÍOLA ZOPPAS FRIDMAN, RENATA ROBIAL 79

CAPÍTULO 8

SARAMPO, CAXUMBA E RUBÉOLA

SUSANA CRISTINA AIDÉ VIVIANI FIALHO, GIULIANE JESUS LAJOS,
NILMA ANTAS NEVES, MANOEL AFONSO GUIMARÃES GONÇALVES 92

CAPÍTULO 9

VARICELA E HERPES-ZÓSTER

ISABELLA BALLALAI, SUSANA CRISTINA AIDE VIVIANI FIALHO,
GIULIANE JESUS LAJOS, MANOEL AFONSO GUIMARÃES GONÇALVES 106

CAPÍTULO 10

DOENÇAS MENINGOCÓCICAS

RENATO DE ÁVILA KFOURI, VALENTINO ANTONIO MAGNO, ANDRÉ LUÍS FERREIRA SANTOS 119

CAPÍTULO 11

DOENÇAS PNEUMOCÓCICAS

RENATO DE ÁVILA KFOURI, CECÍLIA MARIA ROTELI MARTINS, VALENTINO MAGNO 129

CAPÍTULO 12

FEBRE AMARELA

JUAREZ CUNHA, JÚLIO CÉSAR TEIXEIRA, FÁBIO ZOPPAS FRIDMAN 139

CAPÍTULO 13

DENGUE

ISABELLA DE ASSIS MARTINS BALLALAI, MÁRCIA MARLY WINCK YAMAMOTO DE MEDEIROS 149

CAPÍTULO 14

IMUNIZAÇÃO NA GRAVIDEZ, PUERPÉRIO E AMAMENTAÇÃO

GIULIANE JESUS LAJOS, SUSANA CRISTINA AIDÉ VIVIANI FIALHO, RENATA ROBIAL 157

CAPÍTULO 15

IMUNIZAÇÃO EM MULHERES IMUNOCOMPROMETIDAS

NILMA ANTAS NEVES, SUSANA CRISTINA AIDÉ VIVIANI FIALHO, ANDRÉ LUÍS FERREIRA SANTOS 173

CAPÍTULO 16

VACINAÇÃO OCUPACIONAL

ISABELLA DE ASSIS MARTINS BALLALAI, JÚLIO CÉSAR TEIXEIRA, ANGELINA FARIAS MAIA 180

CAPÍTULO 17

IMUNIZAÇÃO DA VIAJANTE

FÁBIO ZOPPAS FRIDMAN, JÚLIO CÉSAR TEIXEIRA, MANOEL AFONSO GUIMARÃES GONÇALVES 190

CAPÍTULO 18

PROGRAMA NACIONAL DE IMUNIZAÇÕES (PNI) E CENTROS DE REFERÊNCIA PARA IMUNOBOLÓGICOS ESPECIAIS (CRIES)

CECÍLIA MARIA ROTELI MARTINS, ISABELLA DE ASSIS MARTINS BALLALAI, ANDRÉ LUÍS FERREIRA DOS SANTOS 200

CAPÍTULO 1

RESPONSABILIDADE MÉDICA E ÉTICA EM VACINAÇÃO

Júlio César Teixeira¹

Juarez Cunha²

Cecilia Maria Roteli Martins³

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

²Sociedade Brasileira de Imunizações, Porto Alegre, RS, Brasil.

³Centro Universitário Saúde ABC, Santo André, SP, Brasil.

Como citar:

Teixeira JC, Cunha J, Martins CM. Responsabilidade médica e ética em vacinação. In: Programa Vacinal para Mulheres. 2a ed. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria (FEBRASGO); 2021. Cap. 1, p. 1-5. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO, no.1 /Comissão Nacional Especializada de Vacinas).

De modo geral, o brasileiro tem uma memória e condicionamento a utilizar vacinas, principalmente ante situações de risco iminente e campanhas de vacinação, as quais ocorrem desde a década de 1960, com as primeiras contra a pólio e erradicação da varíola. Progressivamente, foram se estabelecendo o Programa Nacional de Imunizações (PNI), criado em 1973,⁽¹⁾ e os serviços de saúde básica e dos pediatras na consolidação da vacinação regular de crianças.

Enquanto havia um avanço progressivo no controle das doenças infantis, o ginecologista e o obstetra participavam sem muita consistência, apenas orientando a vacinação antitetânica a gestantes, principalmente na assistência ao sistema público, visando controlar o tétano neonatal, conforme o plano nacional elaborado em 1972.

Depois, somente no final dos anos 1990, houve uma nova ação relacionada à nossa especialidade, agora utilizando a vacinação contra a rubéola em adolescentes e adultos jovens, procurando controlar patologias ginecológicas, obstétricas e neonatais graves, como a síndrome da rubéola congênita.

Parecia tudo estar fluindo coordenadamente e que o sucesso seria mantido. Contudo, com a evolução, novos conhecimentos, vacinas e também doenças, os ginecologistas e obstetras sentiram a necessidade de adentrar o mundo das vacinas para o controle de doenças. Vacinas contra HPV tiveram seus estudos clínicos iniciados em 2000, tendo culminado com seu licenciamento em 2007.

As vacinas contra HPV licenciadas foram estudadas também na população brasileira e, com base nos resultados, há previsão de controle do câncer de colo de útero muito promissora. Se não bastasse o avanço significativo de encontrar a cura para o câncer, no caso o 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 as 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 orientada a troca da vacina dT (dupla) indicada conforme o risco para tétano neonatal, por uma dose de dTpa (tríplice), tornando-a obrigatória em toda gestação, o que passou a ocorrer 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, houve 11 casos registrados em 2015 e quatro casos em 2016, embora em algumas regiões a vacinação de gestantes não tenha atingido a cobertura ideal.⁽²⁾

Cabe ressaltar que o recrudescimento da coqueluche, entre outros fatores, foi resultado da perda da imunidade adquirida por vacinas na infância contra a pertússis, já que reforços eram feitos com a vacina dT (dupla), tornando adolescentes e adultos suscetíveis a manter pertússis 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, reforça a necessidade de se manter reforços periódicos por longo tempo, dependendo do agente infeccioso.

Ginecologistas e obstetras são os principais médicos com acesso à população adulta em mais frequência, cabendo a essas especialidades papel importante na continuidade do controle de graves doenças infectocontagiosas adquiridas na infância, por meio da vacinação. A responsabilidade do ginecologista e do obstetra já está definida, não havendo como se esconder.

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

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

A aplicação de vacinas não é um ato médico, mas a prescrição sim. O médico deve reservar um momento 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.⁽⁴⁾

Os estabelecimentos autorizados a administrar vacinas precisam seguir as normas técnicas do Programa Nacional de Imunizações (PNI) e da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Destaca-se a necessidade de um médico responsável técnico por cada vacina aplicada no estabelecimento.⁽⁴⁾

A vacinação deve respeitar os calendários oficiais do Ministério da Saúde, da Associação Brasileira de Imunizações (SBIm) e, no caso das mulheres, do calendário oficial da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO).

Em 28 de outubro de 2010, foi publicada a Portaria nº 3.318 do Ministério da Saúde,⁽⁵⁾ que instituiu em todo o território nacional o calendário básico de vacinação da criança, do adolescente e dos idosos. Em seu artigo 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,⁽⁴⁾ qualquer recusa em relação às vacinas obrigatórias deverá ser documentada em prontuário e comunicada às autoridades sanitárias. No caso de crianças, deverá ser comunicada ao Conselho Tutelar ou ao Juiz da Vara da Infância e da Juventude correspondente.⁽⁶⁾

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

Ao contrário, é considerada falta ética do médico-assistente a sistemática contra-indicação de vacinas obrigatórias.^(6,8) Entretanto, ele está plenamente autorizado a

emitir atestado isentando a paciente da obrigação de se vacinar quando existem riscos ou contraindicações específicas a ela. A emissão do referido atestado, porém, não exime o profissional de responsabilidade sobre as consequências dessa permissão.^(6,9)

O uso *off label* de uma vacina⁽¹⁰⁾ é, por definição, seu uso não autorizado por uma agência reguladora, o que não significa que é incorreto. Em geral, 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, 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. Nessa situação, 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.⁽⁴⁾

É importante destacar outro ponto de responsabilidade das clínicas de vacinação, que é o correto armazenamento das vacinas que necessitam de uma cadeia de frio com temperaturas específicas. Considera-se muito trabalhosa a manutenção das condições de armazenamento com temperaturas ideais em deslocamentos ou locais sem suporte adequado.^(4,7) As regras encontram-se disponíveis em www.saude.gov.br/svs.

Por fim, ressalta-se a atuação da FEBRASGO ao criar o Calendário da Vacinação da Mulher em 2013,⁽¹¹⁾ que é atualizado periodicamente e pode ser encontrado no site da federação. A intenção desse calendário é suprir a necessidade identificada pela FEBRASGO de chamar, orientar e aconselhar ginecologistas e obstetras a assumir seu importante papel nesse grandioso processo de cuidado individual e populacional por meio da vacinação.

REFERÊNCIAS

1. Amato Neto V. Atualizações, orientações e sugestões sobre imunizações. São Paulo: Segmento Farma; 2011. p. 1-7. (Programa Nacional de Imunizações).
2. São Paulo (Estado). Coqueluche: Distribuição de casos no Estado de São Paulo de 2000 a 2017. 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.

- 3.** Conselho Federal de Medicina. Resolução n. 1931, de 17 de Setembro 2009. Código de Ética Médica. 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: Kfourri 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 n° 42340/94. [Relator: Caio Rosenthal]. São Paulo: CRM; s.d. Disponível em <http://www.cremesp.com.br>.
- 9.** São Paulo. Decreto Estadual de São Paulo n°12342 de 27 de setembro de 1978. Artigo 513. Diário Oficial do Estado de São Paulo, 1978.
- 10.** Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Como a ANVISA vê o uso *off label* de medicamentos. Brasília (DF): ANVISA; 2005. [citado 2017 Abr 26]. Disponível em: 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

Nilma Antas Neves¹

Renato de Ávila Kfourri²

Renata Robial³

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

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

³Hospital-Maternidade Leonor Mendes de Barros, São Paulo, SP, Brasil.

Como citar:

Neves NA, Kfourri RA, Robial R. Conceitos básicos e imunologia em vacinação. In: Programa Vacinal para Mulheres. 2a ed. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria (FEBRASGO); 2021. Cap.2, p. 6-23. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO, no.1 /Comissão Nacional Especializada de Vacinas).

RESUMO

Compreender a proteção imune gerada por vacinas é um desafio complexo. Muitas vacinas disponíveis foram desenvolvidas empiricamente, com pouco conhecimento sobre como ativam o sistema imune. O mecanismo inicial de proteção parece se dever à indução de anticorpos antígeno-específicos. 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 invalida a importância da resposta imune de células T. O objetivo deste 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 às diversas vacinas e despertará um grande interesse pelo “mundo das vacinas”.

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

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

A vacinação é o ato de administrar uma vacina, enquanto a imunização representa 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, em geral vacinas com bactérias ou vírus completos (atenuados) são indicadas em dose única (ou apenas um reforço), enquanto vacinas contendo partes de agentes infecciosos necessitam de mais doses e reforços periódicos.

DEFINIÇÕES IMUNOLÓGICAS

A seguir, veja os termos ou definições mais utilizados nos textos e referências sobre vacinas:⁽¹⁾

- **Adjuvante:** substância adicionada a uma vacina para potencializar o estímulo do sistema imune pelo agente vacinal. Em geral, ocorre mediante a 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 (imunomoduladores). 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, visto que possibilitam mais 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:** refere-se à tendência de o 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 nos linfonodos quando as imunoglobulinas da sua superfície se ligam a um antígeno. Neste ponto, diferenciam-se em células secretoras de anticorpos (células plasmáticas) ou em células B de memória.
- Proteína carreadora: usada para a fabricação de vacinas glicoconjugadas (polissacarídeos + proteína). Essa proteína provê epítomos antigênicos para serem reconhecidos pelas células T CD4.
- Linfócitos T de memória: transitam por meio dos linfonodos, prontos para a proliferação e a produção de células efetoras em resposta a um antígeno específico.
- Linfócitos T: células originadas no timo que amadurecem na periferia e são ativadas no baço ou nos 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 estimular o sistema imunológico gerando anticorpos, ou seja, soroconversão. Aqui, o que conta é a quantidade de pessoas que produzem anticorpos após a vacinação, ou seja, a imunogenicidade de uma vacina é 100% quando absolutamente todas as pessoas vacinadas produzem anticorpos.
- Eficácia vacinal: refere-se à capacidade de a vacina fornecer proteção, ou seja, reduzir o risco de adoecimento em vacinados, comparativamente com não vacinados. Tal dado é obtido com a realização de estudos clínicos controlados. Quando se diz que tal vacina tem 95% de eficácia, está se afirmando que 95 de 100 pessoas vacinadas ficaram protegidas das doenças causadas pelos agentes representados na vacina. Esses 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 não vacinados e indivíduos vacinados, o que 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 reduzir o risco de determinada doença e o conseqüente impacto nos índices de saúde dessa população.

- Reatogenicidade: é a capacidade de a vacina gerar reação adversa (ou colateral) no organismo, seja local, seja sistêmica.
- Evento adverso vacinal: dos muitos eventos ou efeitos adversos imputados a uma vacina, apenas uma fração dos que ocorrem após a vacinação se relaciona a esta. Muitos desses eventos são sinais ou sintomas intercorrentes que ocorrem em associação temporal com a vacinação, mas não são causados por esta. Aumento da frequência ou intensidade habitual dos eventos adversos (surtos) deve suscitar 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 vacinada. Quanto mais pessoas receberem determinada vacina, maior será a cobertura vacinal. A eliminação ou o controle de qualquer doença imunoprevenível depende da obtenção desse índice de sucesso. Mas para a erradicação ou o 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, podem adoecer – daí o fenômeno ser denominado “falha vacinal”. Essa falha depende 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, seja de 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. Esse 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: às vezes, uma pessoa é exposta a um agente infeccioso pouco tempo antes de ser vacinada e adoece. Essa situação não significa falha vacinal, mas sim 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 vacinadas antes, porém não produziram níveis ideais de anticorpos.

- **Vacinação de bloqueio:** é feita com o objetivo de imunizar toda a comunidade em caso de surto, visando impedir que surjam 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 a 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). Essa ação não impedirá a doença em pessoas que já foram contaminadas, mas protegerá aquelas que ainda não tiveram contato com a bactéria, mas convivem com as que estão doentes ou infectadas, bloqueando a transmissão.
- **Vacinação pós-exposição:** é realizada para bloquear o adoecimento de uma pessoa já infectada. Essa estratégia funcionará caso se saiba 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 terminar o período de incubação do patógeno – o que varia para as diferentes doenças infecciosas.
- **Toxoide:** 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, o que pode sugerir que há infecção atual ou prévia, ou, ainda, imunização anterior por vacina.

TIPOS DE IMUNIZAÇÃO

A imunização pode ser ativa ou passiva:⁽²⁾

- A imunização passiva pode ser adquirida de forma natural ou artificial. A imunização passiva natural é aquela conferida ao recém-nascido por meio da passagem transplacentária de anticorpos da classe imunoglobulina G (IgG). Esses

anticorpos protegem contra determinadas infecções bacterianas e virais e refletem a experiência imunológica materna. Essa proteção diminui gradualmente, ao longo dos primeiros meses de vida, e desaparece até os 15 meses de idade.

A imunização passiva artificial é obtida por meio da administração de anticorpos, isto é, imunoglobulinas. Imunoglobulinas ditas heterólogas são anticorpos obtidos do plasma de animais, em geral equinos previamente vacinados, e imunoglobulinas homólogas são anticorpos obtidos do plasma de seres humanos. O emprego das imunoglobulinas confere mais rapidez de proteção. Existem disponíveis para aplicação imunoglobulinas contra raiva, varicela, tétano e hepatite B. As imunoglobulinas de uso médico são constituídas basicamente por IgG e, em circunstâncias habituais, têm sua concentração sérica reduzida à metade (meia-vida), em 21 a 28 dias, sendo a duração da proteção variável. Em geral, possuem efeito durante três a seis meses e devem ser administradas em ambiente hospitalar.

As imunoglobulinas não afetam a função das vacinas inativadas. No entanto, vacinas com componentes vivo-atenuados devem ser postergadas após aplicação de imunoglobulinas, pois estas inativam também os agentes vacinais atenuados.

- Imunização ativa é obtida por meio das vacinas. Representa um 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), deve-se observar o tempo de incubação do agente para, então, tomar conduta adequada. Se o período de incubação da doença é curto, deve-se empregar imunoglobulinas, pois não haverá tempo necessário para a formação de anticorpos. No entanto, quando o tempo de incubação da doença é maior do que o tempo necessário para gerar resposta imune adequada, com produção de anticorpos, pode-se empregar a vacinação de bloqueio (vacina pós-exposição) em vez de imunoglobulinas. Pode-se utilizar esse último tipo de estratégia em casos de hepatites A e B, varicela e sarampo.

TIPOS DE VACINAS

As vacinas podem ser compostas de agentes vivos ou não vivos:⁽³⁾

- Vacinas vivas atenuadas 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 as vacinas orais 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. A desvantagem é o risco de provocarem eventos adversos em razão da virulência residual, como no caso das vacinas febre amarela, caxumba e poliomielite. Também podem causar doença em pacientes com imunodepressão grave.
- Vacinas não vivas (inativadas) são obtidas de:
 - microrganismos inteiros inativados por meios físicos ou químicos, como o formaldeído. Perdem a capacidade infecciosa, mantendo as propriedades protetoras. Exemplos: vacina celular contra a coqueluche e vacina inativada contra a poliomielite;
 - produtos tóxicos dos microrganismos também inativados. Exemplos: vacinas contra o tétano e a difteria;
 - subunidades ou fragmentos de microrganismos. Exemplos: alguns tipos de vacina contra a *influenza*;
 - componentes dos microrganismos responsáveis por agressão infecciosa e proteção. Componentes tóxicos são inativados. Exemplo: vacina acelular contra a coqueluche;
 - engenharia genética: um gene do microrganismo que codifica uma proteína importante é inserido no genoma de um vetor vivo que, ao se multiplicar, produzirá grandes quantidades do antígeno protetor. Exemplos: vacinas contra a hepatite B e papilomavírus humano;
 - polissacarídeos extraídos da cápsula de microrganismos invasivos (pneumococo e meningococo). São menos imunoestimulantes e sua proteção é de poucos anos. Esses polissacarídeos não estimulam a imunidade celular timo-dependente nem promovem proteção a crianças menores de 2 anos de idade;
 - glicoconjugadas: os componentes polissacarídeos são conjugados a proteínas. Exemplos: toxoide 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 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:⁽⁴⁾

- Líquido de suspensão: em geral, água destilada ou solução salina fisiológica.
- Conservantes, estabilizadores e antibióticos: substâncias em pequena quantidade, como mercuriais e antibióticos, além de outras necessárias para evitar o crescimento de contaminantes, como bactérias e fungos. Estabilizadores, considerados nutrientes, são utilizados para vacinas que possuem microrganismos 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 microrganismos inativados ou apenas seus componentes. Por conter um adjuvante, uma vacina provoca resposta imune mais intensa, duradoura e rápida, mesmo com pequena quantidade de antígenos. Considera-se que a melhor resposta imunológica conferida pelos adjuvantes seria devido a estes produzirem 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 hidróxido de alumínio e fosfato de alumínio, embora fosfato de cálcio e emulsões em óleo também sejam usados. Por outro lado, tais substâncias, em geral, podem causar reações de hipersensibilidade e alergias.

CONTEÚDO DAS VACINAS

Pode-se diferenciar as vacinas em combinadas e conjugadas:⁽⁵⁾

- Vacinas combinadas: contêm no mesmo frasco vários tipos diferentes de agentes, como a vacina tríplice viral contra 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 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: vacinas conjugadas contra o hemófilo, o pneumococo e o meningococo C. As proteínas usadas para a conjugação, entre elas toxoide 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 a 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 suficientemente efetivas. Os efetores imunes induzidos pelas vacinas são, essencialmente, anticorpos produzidos pelos linfócitos B, capazes de se ligar especificamente a uma toxina ou patógeno.⁽⁶⁾ 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 a manutenção das respostas dos linfócitos B e T-CD8 são garantidas pelos sinais promovidos pelos linfócitos *T-helper* (Th, CD4), que são subdivididos em Th1 e Th2. Esses efetores são controlados por células T regulatórias.⁽⁶⁾ A maioria dos antígenos e das vacinas está relacionada a 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, a resposta das células T aos patógenos intracelulares.⁽⁷⁾

A natureza da vacina exerce influência direta no tipo predominante de resposta imune. Polissacarídeos capsulares estimulam a 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, ocorrendo o recrutamento de células T-CD4 (resposta de anticorpos T-dependentes).⁽⁸⁾ O padrão da resposta T-dependente, que pode ser desencadeado por um toxoide, proteína ou vacinas de vírus inativado ou atenuado, é indução de alta afinidade dos anticorpos e de memória.

A maioria das vacinas disponíveis promove 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 estes representem marcadores nem correlatos de proteção vacinal. A imunidade celular é mais difícil de avaliar e medir do que a imunidade humoral. A resposta imune celular inclui a liberação de citocinas cuja avaliação agrega informações sobre a natureza da vacina e sua forma de atuação, mas envolve métodos complexos de análise, ainda não suficientemente padronizados. Por essas razões, a avaliação habitual da resposta imune se dá pela medição de anticorpos.

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 na 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 predeterminada, começa a proliferar rapidamente, gerando células B de memória e células B efectoras, ou plasmócitos, que produzirão imunoglobulinas específicas.

Como regra geral, vacinas vivas promovem proteção mais completa e duradoura, necessitando de menos doses. Tal fato se deve à penetração do agente nas células do hospedeiro, com intensa replicação e apresentação de epítomos tanto pelas moléculas do MHC de classe I quanto de classe II, ativando respostas imunológicas muito mais completas e potentes. Além da imunidade inespecífica, ativam a imunidade humoral e a celular, com produção de imunoglobulinas de diversas classes, inicialmente IgM e, depois, IgG. Também induzem 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 desse 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; é necessária 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, anticorpos da classe IgG. No caso de antígenos polissacarídicos, a resposta imunológica induz predominantemente a formação de IgM, mesmo após a repetição das doses, com pouca produção de IgG. Cabe esclarecer, entretanto, que muitas 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 gravidade das infecções e também diminuição da resposta protetora após a vacinação. Pacientes idosos apresentam menos resposta às vacinas proteicas, com diminuição da magnitude e persistência dos anticorpos. A qualidade dos anticorpos (especificidade e afinidade) também é comprometida com o avançar da idade.⁽⁹⁾

Determinantes da duração da resposta de anticorpos: alguns determinantes relacionados à manutenção da resposta imune de anticorpos têm sido descritos em pacientes saudáveis. A natureza da vacina desempenha papel crucial, porque somente as vacinas de vírus vivo atenuado induzem resposta imune persistente por várias décadas. Em contraste, vacinas com antígenos polissacarídeos têm menos tempo de duração da resposta imune, sendo necessárias doses de reforço após alguns anos.⁽¹⁰⁾

O esquema vacinal também interfere na duração da resposta de anticorpos. Assim, um intervalo mínimo de três semanas entre duas doses primárias permite um adequado estímulo antigênico para ambas as vacinas. Um intervalo mínimo de quatro meses entre a vacinação primária e o reforço permite a maturação da afinidade das células B de memória.⁽¹¹⁾

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.⁽¹²⁾ Outros fatores também diminuem a imunidade, como carências nutricionais, doenças crônicas descompensadas, como diabetes melito, 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 adequada pode resultar em menos proteção ou aumento na frequência de eventos adversos. A via intramuscular é indicada para a maioria das vacinas (quadríceps anterolateral nas crianças e deltoide para adultos).⁽¹³⁾ Não se deve utilizar a região glútea em razão do risco de aplicação em tecido gorduroso e, conseqüentemente, menos efeito imunológico. Vacinas que contêm adjuvantes, como a tríplice bacteriana difteria-tétano-coqueluche (DTP), se forem aplicadas por via subcutânea, poderão provocar abscessos. Vacinas que devem ter aplicação por via subcutânea são aquelas contra febre amarela, varicela, tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola) e herpes-zóster.

A aspiração antes da injeção de vacinas ou toxoides não é necessária, porque não existem vasos calibrosos nos locais indicados para a injeção.

Pessoas com distúrbios de coagulação ou que estejam usando anticoagulantes podem apresentar mais risco de sangramento após injeção via muscular. Nesses casos, deve-se utilizar uma agulha mais fina e pressionar o local por pelo menos dois minutos. Quando possível, preferir a via subcutânea.

Para alívio da dor local após a vacinação, recomenda-se o uso de compressas geladas e ibuprofeno ou outro analgésico não esteroide.

INTERVALO ENTRE AS DOSES

A maioria das vacinas requer mais de uma dose para desenvolver imunidade. Em razão da memória imunológica produzida a cada dose, intervalos entre doses maiores do que os recomendados não têm impacto negativo em relação às vacinas tanto vivas quanto inativadas.⁽¹³⁾ Portanto, no caso de retomada do esquema vacinal após interrupção ou atraso, não é necessário reiniciar todo o esquema. Vacina dada é vacina computada.

Administração de doses de vacinas em intervalos mais curtos do que os mínimos definidos no esquema sugerido pode resultar em menos resposta imune, devendo ser evitada. Mas, em algumas circunstâncias, a administração das doses subsequentes pode ser acelerada, com diminuição dos intervalos entre as doses, como nos casos de bloqueio de surtos ou viagens.⁽¹³⁾

APLICAÇÃO DE VACINAS DIFERENTES

Em relação ao momento da aplicação de vacinas diferentes, sabe-se que vacinas inativadas não interferem na resposta do sistema imune a outras vacinas inativadas ou vivas.⁽¹³⁾ 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 à segunda vacina.⁽¹⁴⁾ Desta forma, preconiza-se que diferentes vacinas vivas possam ser administradas no mesmo dia ou após um intervalo de quatro semanas.⁽¹³⁾

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

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.⁽¹⁶⁾ 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 variar em intensidade, com leves sintomas locais até anafilaxia. O início das reações adversas pode ser imediato ou tardio. 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.

Embora rara, pode ocorrer reação anafilática após alguns minutos da vacinação, tornando-se necessário o acesso fácil a equipamento de respiração e epinefrina. O paciente deve ser colocado com as pernas elevadas e ser realizada administração intramuscular ou subcutânea de epinefrina (1:1.000), podendo ser repetida em dez a 20 minutos:

Epinefrina ou adrenalina, via IM (ou SC):

- Bebês → 0,01 mL/kg (máximo de 0,05-0,1 mL).
- Crianças → 0,1-0,3 mL.
- Adultos → 0,3-0,5 mL.

Síncope após a vacinação: podem ocorrer, porém não relacionadas com reações alérgicas, sendo mais frequentes em adolescentes. Cerca de 90% dessas síncopes ocorrem dentro de 15 minutos após a vacinação. A recomendação é manter adolescentes ou adultos jovens por 15 a 30 minutos em observação.

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 à vacina ou a algum componente vacinal e doença febril aguda moderada a grave. Doença febril leve não é contraindicação à vacinação. Doenças leves não contraindicam imunização ativa. Nos casos de febre com temperatura axilar maior que ou igual a 37,8°C, a vacinação deve ser adiada, a não ser que a condição epidemiológica ou a situação de risco pessoal torne a vacina necessária. Pessoas com história de reação anafilática sistêmica após ingestão de ovo (urticária generalizada, hipotensão e/ou obstrução de vias aéreas superiores ou inferiores comprovada) devem ser vacinadas com precauções, em unidade capacitada para atendimento de emergência.

Gestação: o risco de alterações fetais após vacinação é considerado teórico. Assim, não existem evidências científicas de riscos para a gestante nem o feto após vacinação com vírus inativado, vacinas bacterianas ou toxoides.⁽¹⁷⁾ As vacinas vivas têm risco teórico para o feto e devem ser evitadas na gestação.

Os casos de imunossupressão por doença ou medicação e gestação são contraindicações para o uso de vacinas vivas.⁽¹⁸⁾ O uso de corticoides sistêmicos em pacientes saudáveis pode suprimir o sistema imune, embora não se saibam a dosagem nem o tempo necessários para essa supressão. Na prática, utiliza-se contraindicar vacinação em geral, principalmente as vacinas vivas, para pessoas que estejam recebendo altas doses de corticoides (20 mg/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 um mês do final da corticoterapia.⁽¹⁸⁾

Puerpério e lactação: 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 dez dias se o recém-nascido tiver menos de 6 meses.^(19,20)

RESPOSTA IMUNE DA GESTANTE À VACINAÇÃO

O sistema imune da gestante é adaptado para permitir a sobrevivência do feto semialógênico. essa mudança sugere que a resposta imune da gestante é menor do que na mulher não grávida, mas estudos que compararam a imunogenicidade das vacinas nas mulheres gestantes e não grávidas geralmente não têm demonstrado diminuição da resposta de anticorpos.

Em gestantes saudáveis, a transferência de ige através da placenta começa no primeiro trimestre e aumenta progressivamente até o final da gestação (20% a 30% dos níveis maternos no termo).

O momento ideal para a vacinação materna depende de qual é o alvo da proteção e de quando a máxima proteção materna e/ou fetal é desejada. por exemplo, para proteger a gestante das complicações da *influenza*, a vacina deve ser administrada logo no início da gestação e antes do pico sazonal da doença. para a proteção do recém-nascido contra coqueluche, a gestante deve receber a vacina dtpa a partir de 20 semanas de gestação para prover um bom nível de transferência transplacentária de anticorpos.

PRINCÍPIOS BÁSICOS DAS VACINAS SARS-COV-2

O SARS-CoV-2 pertence à família dos betacoronavírus e compartilha importante semelhança genética e funcional com outros betacoronavírus humanos patogênicos, incluindo o coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV) e o coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV).

O SARS-CoV-2 é um vírus RNA de cadeia simples positiva. É o sétimo coronavírus conhecido que pode infectar seres humanos, sendo os restantes: 229E, NL63, OC43, HKU1, MERS-Cov e SARS-CoV original. Uma análise filogenética de amostras

revelou estarem relacionadas até sete mutações com um ancestral comum e já foram publicados 410 genomas de SARS-CoV-2.⁽²¹⁾

Assim como outros coronavírus, o SARS-CoV-2 tem quatro proteínas estruturais conhecidas como S (*spike*), E (envelope), M (membrana) e N (nucleocapsídeo). A proteína N contém o genoma RNA e, em conjunto, as proteínas S, E e M criam o envelope viral. A proteína S é a proteína que permite ao vírus ligar-se à membrana celular de uma célula hospedeira.⁽²²⁾

As primeiras experiências de modelação de proteínas na proteína S do vírus sugeriram que o SARS-CoV-2 tinha suficiente afinidade pelos receptores da enzima conversora da angiotensina 2 (ACE2) nas células humanas para as usar como mecanismo de penetração celular.⁽²³⁾ O processo de contágio acontece quando o vírus entra na célula após o ligamento entre o domínio ligante do receptor (RBD) viral da proteína transmembrana *spike* e o receptor da célula-alvo da enzima de conversão da angiotensina 2 (ACE2).

A maioria das vacinas que vêm sendo desenvolvidas objetiva produzir anticorpos contra a proteína S, prevenindo que o vírus seja capturado pelo receptor ACE2 (*angiotensin-converting enzyme 2*) humano.^(24,25) A vacina ideal contra SARS-CoV-2 deveria ser efetiva após uma ou duas doses, proteger grupos de risco, como idosos e aqueles com comorbidades e imunodeficiências, conferir proteção por, no mínimo, seis meses e reduzir a transmissão entre contactantes.

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. 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 Immunopatol.* 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. Igietseme 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-Loebenstien 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.* 1965; 2(7409):401-5.
15. Bergeson PS. Immunization in the deltoid region. *Pediatrics.* 1990; 85(1):134-5.

16. Bush LM, Moonsamy 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. 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. 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
21. Hodcroft E, Müller N, Wagner C, et al. Genomic analysis of COVID-19 spread: Situation report 2020-03-13». [cited 202 Mar 18]. Available from: nextstrain.org
22. Xu X, Chen P, Wang J. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci*. 2020; 63 (3): 457-60
23. Dearlove B, Lewitus E, Bai H, Li Y, Reeves DB, Joyce MG, et al. A SARS-CoV-2 vaccine candidate would likely match all currently circulating variants. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(38):23652-62.
24. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). Safety and immunogenicity study of 2019-nCoV vaccine (mRNA-1273) for prophylaxis of SARS-CoV-2 infection (COVID-19). *ClinicalTrials*. 2020 Feb; [cited 2020 Jun 6]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04283461?term=NCT04283461&draw=2&rank=1>
25. Thomas T. How long will it take to get the Oxford vaccine to deployment? Oxford: Oxford Vaccine Group; 2020. [cited 2020 Jun 06]. Available from: <https://covid19vaccintrial.co.uk/blog-how-long-will-it-take-get-oxford-vaccine-deployment>

CAPÍTULO 3

CALENDÁRIO DE VACINAÇÃO DA MULHER: RECOMENDAÇÕES FEBRASGO

Márcia Marly Winck Yamamoto de Medeiros¹

Isabella de Assis Martins Ballalai²

Renato de Ávila Kfour²

¹Instituto Tropical de Medicina Reprodutiva, Cuiabá, MT, Brasil.

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

Como citar:

Medeiros MM, Ballalai IA, Kfour RA. Calendário de vacinação da mulher: recomendações FEBRASGO. In: Programa Vacinal para Mulheres. 2a ed. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2021. Cap.3, p. 24-30. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO, no.1 /Comissão Nacional Especializada de Vacinas).

INTRODUÇÃO

As várias recomendações propostas pelos Programas de Vacinação da mulher, pelas diferentes organizações médicas de vários países, nas diferentes fases da vida, têm como base de sustentação algumas variáveis fundamentais: histórico vacinal prévio, características de cada vacina, faixa etária, imunocompetência e duração da imunização ao longo do tempo. Em adição, condições como gestação, puerpério, lactação e situações epidemiológicas especiais devem ser consideradas. Deve-se sempre tentar buscar informações sobre a vacinação prévia da mulher, com o intuito de reconhecer vacinas já administradas, número de doses e eventual necessidade de doses de reforço. Dependendo do tipo de formulação das vacinas, a aplicação simultânea pode ser contraindicada ou, ainda, pode ser necessário aguardar intervalos mínimos entre elas. Gravidez, lactação e algumas condições de base podem alterar tais recomendações. Para cada idade, há um calendário específico de vacinação, adaptado em função dos riscos de cada faixa etária. Além disso, algumas vacinas necessitam de doses de reforço periódicas.⁽¹⁻⁶⁾

Com base nessas premissas, este capítulo sintetiza o calendário de vacinação para a mulher no quadro 1.

Quadro 1. Calendário de vacinação da mulher: recomendações FEBRASGO 2020/2021

VACINA	ESQUEMA BÁSICO ¹		9-19 ANOS		20-59 ANOS		≥ 60 ANOS		GESTANTES	SUS/UBS/CRIE*
	DOSES PRÉVIAS	CONDUITA	DOSES PRÉVIAS	CONDUITA	DOSES PRÉVIAS	CONDUITA	DOSES PRÉVIAS	CONDUITA		
Tríplice viral (sarampo, caxumba, rubéola)	2 doses (intervalos > 30 d)	Completar	0 ou 1	Completar	0 ou 1	Completar	Indicada em epidemias ou a critério médico (surto, viagens)	Contraindicada	X	
		Vacinada	2	Vacinada	2	Vacinada				
Hepatite A	2 doses (0-6 meses)	Completar	0 ou 1	Completar	0 ou 1	Completar	Baixa prevalência de suscetíveis.	Vacina inativada. Pode ser utilizada considerando risco por comorbidades ou epidemiológico	C	
		Vacinada	2	Vacinada	2	Vacinada	Vacinar, mesmo esquema, se sorologia (-)	Recomendada		
Hepatite B	3 doses (0-1-6 meses)	Completar	0, 1 ou 2	Completar	0, 1 ou 2	Completar	0, 1 ou 2	Completar	X/C	
		Vacinada	3	Vacinada	3	Vacinada	3	Vacinada		
Hepatites A e B	3 doses (0-1-6 meses) Em ≤ 15 anos 2 doses (0-6 m)	Completar	0, 1 ou 2	Completar	0, 1 ou 2	Completar	0, 1 ou 2	Completar	Ver Hepatite A	
		Vacinada	3	Vacinada	3	Vacinada	3	Vacinada		
HPV 6-11-16-18	3 doses (0-2-6 meses) Em ≤ 15 anos 2 doses (0-6 m) 3 doses (Imunodeprimidas ≤ 45 anos)	Completar	0, 1 ou 2	Completar	0, 1 ou 2	Completar	→ Licenciada para mulheres até 45 anos e homens até 26 anos	Contraindicada	X/C	
		Vacinada	3	Vacinada	3	Vacinada				
Varicela (catapora)	2 doses (0-6 a 12 m) 2 doses (intervalo de 1 a 3 m) (Se < 13 a = 3 m)	Completar	0 ou 1	Completar	→ Esquema para idade de 9 a 14 anos e não imunossuprimidos, ambos os sexos			Contraindicada	X	
		Vacinada	2	Vacinada	0 ou 1	Completar	0 ou 1	Completar		
Vacina Recombinante Inativada para Herpes Zoster	Duas doses com intervalos de 0 e 2 meses (aceitável até 6 meses) Indicada a partir de 50 anos ou adultos com comorbidades	Completar	0 ou 1	Completar	0 ou 1	Completar	0 ou 1	Completar	C	
		Vacinada	2	Vacinada	2	Vacinada	2	Vacinada		
Vacina Recombinante Inativada para Herpes Zoster	Duas doses com intervalos de 0 e 2 meses (aceitável até 6 meses) Indicada a partir de 50 anos ou adultos com comorbidades	Indicada se história negativa							Contraindicada	
		Indicada a partir dos 18 anos para quem tem risco aumentado para o herpes zoster, especialmente as doenças que possam gerar imunossupressão		A critério médico a partir de 50 anos		0	2 doses			

continua....

VACINA	ESQUEMA BÁSICO ¹		9-19 ANOS		20-59 ANOS		≥ 60 ANOS		SUS/UBS/CRIE*	
	Dose anual	3 doses (0-2-6 meses) Reforço cada 10 anos	DOSES PRÉVIAS	CONDUTA	DOSES PRÉVIAS	CONDUTA	DOSES PRÉVIAS	CONDUTA		
Influenza (3V ou 4V) Dupla (dT) e Tríplice bacteriana (dTpa) acetular do "adulto" (difteria, tétano, coqueluche)	Dose anual	3 doses (0-2-6 meses) Reforço cada 10 anos	Completa (3 doses)	Reforço com dTpa cada 10 anos	Completa (3 doses)	Reforço com dTpa cada 10 anos	Completa (3 doses)	Reforço com dTpa cada 10 anos	Recomendada Recomendada 1 dose de dTpa após 20ª semana de IG em cada gestação	X X
			Incompleta 0, 1 ou 2	1 dose de dTpa e completar com dT	Incompleta 0, 1 ou 2	1 dose de dTpa e completar com dT	Incompleta 0, 1 ou 2	1 dose de dTpa e completar com dT		
Meningocócica conjugada (C)	1 dose (duas doses no esquema básico só se imunodeprimidos)	0	Dose única	Na vigência de surtos ou de algumas comorbidades de risco ou a critério médico	Dose única	Na vigência de surtos ou de algumas comorbidades de risco ou a critério médico	Dose única	Epidemias ou a critério médico	Vacina inativada. Pode ser utilizada considerando risco por comorbidades ou epidemiológico	X/C
			Recomendar dose de reforço a cada 5 anos a imunocomprometidas, asplênicas ou em uso de eculizumabe ou ravulizumabe							
Meningocócica conjugada (ACWY)	1 dose (duas doses no esquema básico só se imunodeprimidos)	1 dose com 11 anos ou 5 anos após a última dose	Dose única	Na vigência de surtos ou de algumas comorbidades de risco ou a critério médico	Dose única	Na vigência de surtos ou de algumas comorbidades de risco ou a critério médico	Dose única	Epidemias ou a critério médico	Vacina inativada. Pode ser utilizada considerando risco por comorbidades ou epidemiológico	X/C
			Recomendar dose de reforço a cada 5 anos a imunocomprometidas, asplênicas ou em uso de eculizumabe ou ravulizumabe							
Meningocócica recombinante (B)	2 doses (0-1 a 2 m) licenciada até 50 anos	0 ou 1	Completar	Na vigência de surtos ou de algumas comorbidades de risco ou a critério médico	Não indicada	Na vigência de surtos ou de algumas comorbidades de risco ou a critério médico	Não indicada	Epidemias ou a critério médico	Vacina inativada. Pode ser utilizada considerando risco por comorbidades ou epidemiológico	
		2	Vacinada	Recomendar dose de reforço 1 ano após o fim do esquema básico para cada faixa etária para pessoas em uso de eculizumabe ou ravulizumabe e revacinar a cada 2 ou 3 anos						

continua....

...continuação

VACINA	ESQUEMA BÁSICO ¹		9-19 ANOS		20-59 ANOS		≥ 60 ANOS		SUS/UBS/CRIE*
	DOSES PRÉVIAS	CONDUITA	DOSES PRÉVIAS	CONDUITA	DOSES PRÉVIAS	CONDUITA	DOSES PRÉVIAS	CONDUITA	
Pneumocócicas (VPC13 e VPP23)	Esquema sequencial (vide idade ≥ 60 a)	Na vigência de algumas comorbidades a critério médico	Na vigência de algumas comorbidades a critério médico	Na vigência de algumas comorbidades a critério médico	Iniciar com 1 dose da VPC13 Após 6-12 m: 1 dose de VPP23 Com 5 anos: 1 dose de VPP23	Vacina inativada. Pode ser utilizada considerando risco por comorbidades	X/C		
Febre amarela	1 dose (segunda dose indicada de acordo com o risco epidemiológico)	0	1 dose	0	1 dose	0	1 dose	X	
Dengue	3 doses (0-6, 12 meses)	0, 1 ou 2 3	Completar Vacinada	0, 1 ou 2 3	Completar Vacinada	Não indicada a idosos	Mais risco de efeitos adversos	Contraindicada (possível utilização em situações de alto risco, em não vacinadas)	
COVID-19	Contraindicada a soronegativas para dengue De acordo com as vacinas disponíveis e recomendações do PNI								

X - disponível no sistema público, embora haja variação da disponibilização por tipo de vacina e faixa etária, conforme orientação do Programa Nacional de Imunização (PNI); C - disponibilização para grupos específicos; centros de referência de imunológicos especiais (CRIE); SUS/UBS/CRIE - disponibilização no serviço público

RECOMENDAÇÕES FINAIS

1. Esquema básico: os intervalos propostos entre doses são os ideais para garantir resposta imune adequada.

2. De modo geral, não existe “tempo máximo” entre doses. Assim, independentemente de se ter ultrapassado o tempo ideal, as vacinas dadas são sempre computadas e não repetidas.

3. Na ausência de informações, deve-se considerar vacinação não realizada.

4. Havendo necessidade de antecipação das doses, deve-se respeitar os “intervalos mínimos” recomendados para cada vacina.

5. Havendo história de reação anafilática prévia ou alergia grave relacionada aos componentes da vacina, novas doses são contraindicadas.

6. Nenhuma vacina mostrada na tabela é contraindicada no puerpério. No entanto, durante a lactação, as vacinas dengue e febre amarela são contraindicadas. No caso da vacina febre amarela, deve-se adiar até os 6 meses de idade do lactente; se necessária a vacinação de lactantes de bebês menores de 6 meses (alto risco epidemiológico), a amamentação deverá ser suspensa por um período de 10 dias.

7. Por conterem componentes vivos, as vacinas SRC, varicela, febre amarela, herpes-zóster e dengue, a princípio, são contraindicadas a gestantes ou indivíduos imunodeprimidos.

8. Para a imunização contra a hepatite B em indivíduos imunodeprimidos ou com insuficiência renal crônica, deve-se utilizar o dobro da dose preconizada para a faixa etária, no esquema de quatro doses (0, 1, 2, 6 a 12 meses), com a realização da sorologia 30 a 60 dias após o término do esquema. Sorologia anual e revacinação caso anti-HBs seja < 10 mUI/mL são indicadas a grupos específicos: pacientes renais crônicos em hemodiálise, pessoas vivendo com HIV/aids (PVHIV) e indivíduos transplantados.

9. Vacinas para SARS-CoV-2: Até 30 de março de 2021 aproximadamente 84 vacinas para Covid-19 estão sendo testadas em fase clínica e 184 vacinas se encontram em fase pré clínica de desenvolvimento. A Organização Mundial de Saúde (OMS) atualiza periodicamente a tabela dos estudos clínicos das vacinas detalhando seus estágios de desenvolvimento.⁽⁷⁾

No Brasil, o PNI iniciou com dois imunizantes desenvolvidos no exterior e produzidos em parceria com institutos brasileiros: a *CoronaVac*, da chinesa Sinovac em parceria com o Instituto Butantan, e a vacina do laboratório britânico AstraZeneca com a Universidade de Oxford, em parceria com a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), ambos aprovados pela Agência Nacional de Vigilância sanitária (ANVISA) em 17 de janeiro de 2021 para uso emergencial. A vacina Oxford/Astra Zeneca obteve seu registro definitivo em março de 2021.⁽⁸⁾

A Febrasgo orienta os Ginecologistas e obstetras com recomendações atualizadas de acordo com a disponibilidade dos novos imunizantes no nosso país. Assim, temos as recomendações para as gestantes, puérperas e lactantes constam no capítulo 14. Também é necessário reforçar que até o momento não existem evidências para contraindicar a vacinação contra a covid para mulheres que desejam engravidar, incluindo as que procuram os métodos de fertilização assistida.⁽⁹⁾

Em relação à coadministração da vacina covid-19 com outras vacinas do calendário de vacinação das mulheres, por não haver estudos suficientes, neste momento não se recomenda a administração simultânea das vacinas Covid-19 com as demais. Assim é preconizado um intervalo mínimo de 14 dias entre as vacinas covid-19 e as diferentes vacinas do Calendário Nacional de Vacinação.⁽⁸⁾

REFERÊNCIAS

1. ACOG Committee Opinion No. 741: Maternal Immunization. *Obstet Gynecol.* 2018;131(6):e214-e217.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pregnancy and vaccination. Guidelines for vaccinating pregnant women. Washington: CDC; 2016.
3. Omer SB. Maternal Immunization. *N Engl J Med.* 2017;376(13):1256-7.
4. Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm): Calendários de vacinação. São Paulo: SBIm; 2021. [citado 2021 Apr 10]. Disponível em: <https://sbim.org.br/calendarios-de-vacinacao>.
5. Manual dos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIE). [citado 2020 Set 12]. Disponível em: <https://sbim.org.br/calendarios-de-vacinacao>.
6. Levi M. Quando revacinar hepatite B? In: Kfour RA, Levi GC. Controvérsias em imunizações. São Paulo: Segmento Farma Editores; 2019. cap. 7, p. 55-63.

- 7.** World Health Organization (WHO). The COVID-19 candidate vaccine landscape and tracker. Geneva: WHO; 2020. [cited 2021 Mar 30]; Available from: <https://www.who.int/who-documents-detail/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
- 8.** Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação Geral do programa Nacional de Imunizações. Informe Técnico. Campanha Nacional de Vacinação contra a Covid 19. Brasília 18/01/2021. [citado 2021 Mar 30]. Disponível em: conasems.org.br/wp-content/uploads/2021/01/Informe_Tecnico_Vacina_COVID-19.pdf.
- 9.** Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). Comissão Especializada em Vacinas. Recomendação Febrasgo na Vacinação de gestantes e lactantes contra COVID-19. São Paulo: FEBRASGO; 2021. [citado 2021 Mar 31]. Disponível em: <https://www.febrasgo.org.br/pt/noticias/item/1207-recomendacao-febrasgo-na-vacinacao-gestantes-e-lactantes-contra-covid-19>.

CAPÍTULO 4

PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV)

Cecília Maria Roteli Martins¹

Fabiola Zoppas Fridman²

Valentino Magno³

¹Centro Universitário Saúde ABC, Santo André, SP, Brasil.

²Santa Casa de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

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

Como citar:

Martins CM, Fridman FZ, Magno V. Papilomavírus humano (HPV). In: Programa Vacinal para Mulheres. 2a ed. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2021. Cap.4, p. 31-47. (Série Orientações Recomendadas FEBRASGO, no.1 /Comissão Nacional Especializada de Vacinas).

RESUMO

A infecção por papilomavírus humano (HPV) é muito prevalente e ocorre precocemente após o início sexual na maioria das vezes. Entre as doenças associadas à infecção por HPV, destaca-se o câncer do colo de útero que, apesar dos programas de rastreamento, continua a acometer muitas mulheres em todo o mundo, principalmente nos países em desenvolvimento, como o Brasil. 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, as vacinas estão sendo incorporadas nos programas nacionais em todo o mundo, promovendo a prevenção de neoplasias cervicais e das consequências do tratamento destas. A proposta deste capítulo é descrever as vacinas contra HPV disponíveis e as indicações de utilização, incluindo a vacina contemplada no Programa Nacional de Imunização (PNI) do Brasil.

Descritores

Vacina; HPV; Papilomavírus humano

INTRODUÇÃO

A infecção por papilomavírus humano (HPV) é considerada a infecção sexualmente transmissível de mais incidência no mundo. Estima-se cerca de 600 milhões de pessoas infectadas pelo HPV no mundo e que 80% da população sexualmente ativa já tenha entrado em contato com o vírus em algum momento da vida. O primeiro pico de incidência ocorre por volta da segunda década de vida e o segundo pico está entre a quinta e a sexta década 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 com a imunossenescência. A imunidade da mulher climatérica é fragilizada por vários fatores relacionados a idade, entre eles a deficiência hormonal sistêmica e local.^(1,2)

A relevância da infecção por HPV foi consolidada quando se comprovou sua associação com câncer do colo de útero, sendo considerado a causa de todos os casos. A presença de DNA dos tipos oncogênicos de HPV foi encontrada em 99,7% dos casos de câncer de colo uterino, a maior relação de causa e efeito entre um agente e câncer em humanos.⁽¹⁾ Diversos estudos demonstraram que a infecção persistente pelo HPV é o principal fator de risco para neoplasia intraepitelial cervical (NIC) e câncer cervical em mulheres jovens e adultas.⁽³⁾

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 cânceres em várias localizações, predominando os de colo de útero e do trato anogenital.⁽¹⁾

Há mais de 200 tipos do vírus e os mais frequentes em câncer são os tipos HPV-16 e HPV-18, considerados oncogênicos. Os tipos HPV-6 e HPV-11, considerados não oncogênicos, estão associados a 90% dos condilomas acuminados e papilomatose recorrente juvenil. Os tipos de HPV-16 e HPV-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.⁽¹⁾

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.⁽¹⁾ No Brasil, a estimativa do Instituto Nacional de Câncer (Inca) para 2020 foi de 16.710 novos casos.⁽⁴⁾ Os tipos histológicos mais frequentes do câncer de colo de útero são carcinoma epidermoide (80% dos casos) e adenocarcinoma/carcinoma adenoescamoso (cerca de 20%).

Além das lesões no colo do útero, há risco aumentado de mulheres diagnosticadas com NIC 2/3 desenvolverem outras doenças relacionadas a HPV, como citado previamente.⁽⁵⁾

HISTÓRIA NATURAL DA INFECÇÃO

A transmissão viral se faz por meio do contato sexual pele a pele ou pele com mucosa. No primeiro contato sexual, uma em cada dez mulheres é contaminada e, após três anos com o mesmo parceiro, 46% delas já terão adquirido o vírus.⁽⁶⁾

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 a diferenciação das sucessivas camadas epiteliais. Pode se propagar para as células vizinhas. Apresenta duas formas de atuação na célula, assumindo a forma episomal, que corresponde ao mecanismo utilizado para produzir cópias virais, ou a forma integrada ao DNA do hospedeiro. Nesse último caso, na presença de outros cofatores, pode ser iniciado o processo de oncogênese.

Com a ação viral, surgem lesões intraepiteliais escamosas (SIL), as quais, 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.⁽⁶⁾

As lesões HPV induzidas têm altas taxas de remissão espontânea em até dois anos, especialmente aquelas de baixo grau (LSIL) e em mulheres jovens. A infecção natural não cursa com viremia nem, conseqüentemente, estimula a produção de anticorpos suficientes para proteger contra a nova infecção. Em um estudo realizado na Costa Rica que avaliou 10.049 mulheres, observou-se que a incidência de infecção pelo HPV em mulheres já soropositivas para HPV (com anticorpos), após infecção natural, é similar à de mulheres soronegativas, indicando a ineficiência da imunidade adquirida naturalmente na proteção de reinfeção ou recidiva da doença.⁽²⁾

É importante salientar também que, apesar de a população jovem ser o grupo com maiores taxas de contaminação, as mulheres continuam sob risco de contrair HPV durante toda a vida.⁽⁷⁾

IMUNOGENICIDADE DA INFECÇÃO PELO HPV

- Trata-se de um vírus epiteliotrópico, em que a infecção se restringe ao epitélio, sobretudo da região genital.
- Apresenta a característica de produzir processo inflamatório discreto, portanto suscita do organismo pouco estímulo imunológico.
- Apresenta ação inibitória do sistema imune.
- A ação mantida pelos vírus, persistente por longo período (anos), pode levar a lesões precursoras e câncer anogenital.
- O sistema imune eficiente pode impedir a evolução ou curar lesões precursoras (imunidade celular).
- A imunidade humoral, após 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 *PubMed*, em publicações no período de 2000 a 2020, utilizando-se as palavras-chave e combinações: “vacina” e “HPV” ou “papilomavírus humano”, “vaccine” e “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 essa fase, as publicações escolhidas foram obtidas na íntegra para reavaliar a metodologia e os resultados. Na lista final, foram incluídos estudos que investigaram 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 (*virus like particles* [VLP]) construídas por proteínas codificadas pela região tardia L1 do HPV. Essas partículas são desprovidas de material genético, portanto não causam doença.⁽⁶⁾ 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 este. Assim, há 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 por meio de anticorpos não ocorre. Por isso, a eficácia máxima da vacinação ocorre quando é aplicada antes do risco de infecção, ou seja, antes do início sexual.

Por outro lado, 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 nem duradouros e a proteção adicional vacinal acaba sendo um ganho importante.⁽⁷⁾ A vacina apresenta elevada eficácia na população adulta e a maioria das mulheres adultas não foi exposta nem apresentou infecção ativa pelos tipos de HPV contidos na vacina.^(8,9)

A literatura mostra também que, apesar de a vacina ser primariamente profilática em pacientes com lesões prévias desencadeadas por HPV e que já foram tratadas, existem evidências de redução das recidivas com a aplicação das vacinas.^(10,11)

Existem duas vacinas com diferentes características aprovadas pelos órgãos regulatórios no Brasil (Quadro 1):⁽¹²⁾

- Vacina quadrivalente recombinante contra HPV tipos 6, 11, 16 e 18 (Gardasil®, MSD).
- Vacina contra HPV oncogênico tipos 16 e 18 (Cervarix®, GSK).

Quadro 1. Comparativos entre as vacinas contra HPV disponíveis no Brasil em 2019

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 de sulfato de hidroxifosfato de alumínio	500 µg de alumínio + 50 µg de MPL ('AS04')	
Esquema vacinal	0-2-6 meses por via IM	0-1-6 meses por via IM	
	0-6 a 12 m (9-14 anos)*	0-5 a 13 m (9-14 anos)*	
Aprovação por idade e gênero	Homens: 9 a 26 anos	Mulheres: 9 a 45 anos	Mulheres a partir de 9 anos
Foco principal da prevenção	Verrugas genitais, NIV, NIVA, NIC 2/3, cânceres cervical e anal	Lesões pré-cancerosas NIC 2/3 pelo HPV 16 e/ou 18 e infecções incidentes e persistentes causadas por HPV 31 e/ou 45 e câncer cervical	

Fonte: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consultoria Pública no.102 de 22 de Outubro de 2007. 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)⁽¹²⁾

* Imunossuprimidos devem receber três 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 nessa 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 essa idade, praticamente não se alterou a incidência.⁽¹³⁾

Em uma recente revisão sistemática sobre o impacto da vacina HPV no mundo real,⁽¹⁴⁾ nos últimos dez anos com estudos publicados de janeiro de 2007 a fevereiro de 2016, observaram-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 dessas doenças está diretamente relacionada com altas taxas de cobertura, especialmente onde 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.⁽¹⁴⁾

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 ampla cobertura, espera-se diminuir substancialmente a morbidade e a mortalidade por doenças atribuíveis ao HPV em todo o mundo, proporcionando um grande avanço na saúde pública global.⁽¹⁵⁾

Em 2014, a *US Food and Drug Administration* (FDA) aprovou 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, aumentando o potencial de prevenção de câncer de 70% para 90%.⁽¹⁶⁾ No Brasil, essa vacina foi aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em 2017, mas aguarda licenciamento para utilização, ainda sem previsão, talvez devido a direcionamentos da produção para outros países. No início de 2020, a FDA aprovou a vacina 9-valente contra o HPV também para prevenir cânceres de cabeça e pescoço.⁽¹⁶⁾

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+) relacionadas aos tipos vacinais em 100% dos casos. Diminuem a incidência, a prevalência e a persistência

viral. A vacina quadrivalente tem-se mostrado eficaz em prevenir neoplasias intraepiteliais de colo de útero, vagina, vulva e ânus para os tipos virais contidos na vacina,^(12,13) também prevenindo infecções causadas pelos tipos 6 e 11, responsáveis por 90% das verrugas na região genital e lesões em colo uterino de baixo risco. Ainda, mostrou-se eficiente contra metade das infecções por HPV 31.⁽⁵⁾

Estudos com a vacina bivalente demonstram que os títulos de anticorpos após a vacinação são maiores que a infecção natural em até 11 vezes,⁽¹⁷⁾ tendo persistido elevados por mais de dez anos em estudos clínicos.⁽¹⁷⁾

A proteção cruzada é um fato real, entretanto deve ser visto como um benefício adicional que talvez possa ocorrer em alguns indivíduos.⁽¹⁸⁾ 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 esses tipos virais. Entretanto, a imunização com a vacina bivalente mostrou-se efetiva em 93%. Esse fato pode ser atribuído à proteção ampliada, que é conhecido em várias outras vacinas. É desconhecido, porém, o tempo que essa proteção pode durar.⁽¹⁸⁾

Mulheres sexualmente ativas e aquelas que já tiveram infecção pelo HPV não têm contraindicação em receber a vacina. O tratamento das lesões HPV-induzidas associado à 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 lesões HPV-induzidas em comparação àquelas vacinadas com controle ou placebo.⁽¹⁹⁻²¹⁾

Outros estudos avaliaram se a vacinação após tratamento de lesão de alto grau do colo teria algum impacto na recorrência da própria lesão cervical. A literatura atual demonstra que em pacientes com lesões de alto grau do colo que já foram tratadas há evidências de redução do risco de recidivas das lesões com a vacinação.^(22,23)

Em 2018, foi publicado um estudo que confirmou os dados apresentados em anos anteriores de que a vacinação em mulheres que realizaram terapia cirúrgica para lesões de colo de útero NIC2+ reduz o risco de recorrência da doença em aproximadamente 80%. Nesse estudo de caso-controle, 536 mulheres com idades entre 18 e 45 anos foram selecionadas para participar do *SPERANZA Project* com *follow-up* de até quatro anos pós-vacinação. A vacinação foi associada à redução significativa de risco de lesão NIC de alto grau após cirurgia cervical no valor de 81,2% (IC95%: 34,3-95,7).

Quanto ao genótipo do HPV identificado nas recorrências clínicas da doença, o grupo não vacinado apresentou os tipos 11, 16, 18, 31, 33, 45, 53, 82; o HPV-16 foi o mais frequente, identificado em 63,6% das recorrências. Já no grupo vacinado, HPV-33 e HPV-82 foram associados a dois casos de recidiva, com nenhum dos tipos de HPV presentes na vacina (6, 11, 16 e 18) relacionados às lesões NIC de alto grau do grupo em questão.⁽²⁴⁾

Recentemente, em 2019, outra revisão da literatura foi publicada, confirmando os dados já apresentados sobre vacinação pós-tratamento de NIC e sua eficácia em prevenir recorrências clínicas.⁽²⁵⁾

Segundo a Anvisa, as indicações das vacinas contra HPV no Brasil são:^(26,27)

- Nas unidades básicas de saúde, a vacina HPV4 está disponível para:
 - meninas de 9 a 14 anos e meninos de 11 a 14 anos no esquema de duas doses (0-6 meses);
 - pessoas de 9 a 26 anos nas seguintes condições:
 - com HIV/aids;
 - transplantadas;
 - pacientes oncológicos em tratamento com radioterapia ou quimioterapia podem ser vacinados nas unidades básicas de saúde ou nos centros de referência para imunobiológicos especiais (CRIE);
 - o esquema para essas pessoas é o de três doses (0-1 a 2-6 meses).
 - Nos serviços privados de vacinação, as duas vacinas (HPV2 e HPV4) estão disponíveis.

As mulheres devem ser vacinadas dentro das faixas etárias autorizadas pela Anvisa, conforme a bula dos produtos.^(28,29)

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 de HPV.
- A vacinação deve ser indicada mesmo a mulheres e homens que já iniciaram a atividade sexual.
- Mulheres e homens com infecção atual ou prévia por 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, reinfecções e diminuindo a recorrência da lesão precursora de colo, vagina e vulva.
- Não há contraindicação para vacinar mulheres até 45 ou mais (dependendo 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 a novas infecções.⁽³⁰⁻³²⁾

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.⁽³³⁾ As vacinas contra HPV apresentam mínimos efeitos adversos (10% a 20%) que, em geral, são dor, edema e eritema no local da injeção.^(17,23,34)

DURAÇÃO DA PROTEÇÃO

É provável que as vacinas forneçam proteção a longo prazo (até 20 anos), mas ainda não se sabe por quanto tempo as mulheres estarão, de fato, protegidas após receber o esquema vacinal completo. Até o momento, não é necessário dose de reforço, mas o tempo indicará a necessidade ou não no futuro. Estudos com mais de dez anos com a vacina bivalente demonstraram a manutenção da imunogenicidade e níveis de anticorpos com ausência de falhas vacinais registradas.⁽¹⁷⁾

CONTRAINDICAÇÕES

- Alergia aos componentes da vacina e 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. Se a mulher engravidar durante o esquema de vacinação, este deverá ser interrompido e continuado no pós-parto. Quando a mulher estiver grávida e for inadvertidamente vacinada, o médico deverá informar ao respectivo laboratório farmacêutico da vacina administrada, por meio de telefones gratuitos no Brasil (GSK: 0800-701-2233 ou do departamento de farmacovigilância da empresa pelo e-mail: farmacovigilancia@gsk.com; MSD: 0800-012-2232). Entretanto, gestantes inadvertidamente vacinadas durante os estudos não apresentaram alterações na gestação nem no feto/recém-nascido.^(34,35)

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.^(28,29)

IMPLEMENTAÇÃO DA VACINA NO PROGRAMA NACIONAL DE IMUNIZAÇÃO

A vacina HPV quadrivalente contra HPV-6, 11, 16 e 18 foi a selecionada para o Programa Nacional de Imunização (PNI) e as indicações atuais incluem:^(27,28)

- meninas de 9 a 14 anos e meninos de 11 a 14 anos de idade: duas doses com intervalo de 0 e 6 meses;
- mulheres e homens com HIV ou imunossupressão por transplante ou tratamento oncológico (9 a 26 anos): três doses com intervalo de 0, 2 e 6 meses.

O racional para essa escolha foi baseado no alto impacto e na incidência desses 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. Nessa faixa etária, a cobertura tende a ser maior, pois pode ser praticada nas escolas e pais ou responsáveis legais têm mais influência sobre a saúde dos filhos.

A vacinação HPV foi iniciada no PNI, 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 a 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

de o 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 que convivem com HIV/AIDS e, em 2017, houve ajustes necessários para atingir certa equidade, com liberação para utilização em homens e mulheres de forma semelhante e portadores de outros tipos de imunossupressão. As atualizações de 2017 e o calendário oficial constam no quadro 2.

O Brasil é o primeiro país da América do Sul e o sétimo do mundo a oferecer a vacina contra HPV para meninos em PNIs.⁽²⁸⁾

DISCUSSÃO

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 de acordo com a faixa etária.

Em relação à vacina nonavalente, ainda não disponibilizada no Brasil, que amplia ainda mais a cobertura contra os subtipos virais minoritários nas doenças causadas pelo HPV, é muito importante que os ginecologistas não percam a oportunidade de prescrever a vacina disponível no seu país para as pacientes dentro da faixa etária, não sendo indicado esperar até que esteja disponível no Brasil.

Somente dessa maneira não se perderá a janela de oportunidade para vacinar adolescentes antes da exposição sexual com a vacina disponível no momento, que apresenta eficácia e segurança confirmadas. A FEBRASGO orienta prescrever as vacinas disponíveis no mercado com alta efetividade na prevenção de lesões precursoras de câncer e não postergar essa prescrição, aguardando vacinas contendo mais tipos virais.⁽¹⁷⁾

É importante ressaltar que a administração da vacina HPV não substitui ações de promoção da saúde. Portanto, pacientes vacinados devem receber orientação quanto ao uso de preservativos para prevenir infecções por outros tipos de HPV não incluídos nas vacinas e 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).⁽⁶⁾

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 deverá ser mantida com as doses faltantes, não sendo necessário 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 têm demonstrado diminuição da recorrência da doença.⁽²⁷⁻³³⁾

Atualmente, a vacinação contra HPV é uma das estratégias a ser adotadas após o tratamento das lesões cervicais. É importante ressaltar que o tratamento não deve sofrer modificações com essa estratégia, sendo a vacinação um método auxiliar para evitar recidivas nas pacientes tratadas. A diminuição das recidivas têm impacto importante na redução do câncer de colo de útero, na prevenção de desgastes físico e psicológico da paciente e na diminuição do risco de complicações com futuros tratamentos.

Mulheres vacinadas não correm risco de adquirir infecção pelo HPV com a vacinação, já que as vacinas são destituídas de DNA viral. No primeiro ano do programa de vacinação contra HPV do Ministério da Saúde e da Educação (PNI), iniciado em 2014 usando as escolas, foi alcançada ampla cobertura vacinal da primeira dose, tendo se ultrapassado a meta estabelecida. Entretanto, a partir da segunda dose e até 2020, a vacinação passou a ser praticada apenas nas unidades básicas de saúde, resultando em queda das coberturas vacinais. Está sendo elaborado um novo plano de vacinação com o apoio das escolas para a retomada de coberturas satisfatórias.

Assim, aguarda-se que o governo federal, de alguma forma, promova os ajustes necessários à vacinação em base escolar, a qual, com duas doses, poderá ser realizada a cada 12 meses com programação anual, organizando e otimizando tanto a força operacional disponível quanto a regulação adequada dos estoques das vacinas, evitando perdas com vencimentos e não utilização, atingindo 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 diminui a prevalência do vírus na população, mas, apesar disso, a orientação atual é manter o rastreamento periódico de câncer de colo de útero e prevenir outras infecções sexualmente transmissíveis. É necessária cobertura vacinal ampla para que os efeitos populacionais se tornem realidade em um futuro próximo.

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_HPВ_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. Castle PE, Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Rodriguez AC, Bratti MC, et al. A prospective study of age trends in cervical human papillomavirus acquisition and persistence in Guanacaste, Costa Rica. *J Infect Dis.* 2005;191(11):1808–16.
4. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Estimativa câncer de colo para 2020. Rio de Janeiro: INCA; 2020. [citado 2020 Ago 20]. Disponível em: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colo_uterо/definicao.
5. Sand FL, Munk C, Jensen SM, Svahn MF, Frederiksen K, Kjær SK. Long-Term Risk for Noncervical Anogenital Cancer in Women with Previously Diagnosed High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Danish Nationwide Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016;25(7):1090–7.
6. Neves NA. Vacinação de mulher: manual de orientação. São Paulo: FEBRASGO; 2010. Vacina papilomavirus humano. p.212-4.
7. Muñoz N, Méndez F, Posso H, Molano M, van den Brule AJ, Ronderos M, et al.; Instituto Nacional de Cancerologia HPV Study Group. Incidence, duration, and

determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results. *J Infect Dis.* 2004;190(12):2077–87.

8. Castellsagué X, Muñoz N, Pitisuttithum P, Ferris D, Monsonego J, Ault K, et al. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age. *Br J Cancer.* 2011;105(1):28–37.

9. Wiley DJ, Masongsong EV, Lu S, Heather L S, Salem B, Giuliano AR, et al. Behavioral and sociodemographic risk factors for serological and DNA evidence of HPV6, 11, 16, 18 infections. *Cancer Epidemiol.* 2012;36(3):e183–9.

10. Kim JJ. Effect of quadrivalent HPV vaccination on HPV related disease in women treated for cervical or vulvar/vaginal disease. *BMJ.* 2012;344 mar27 3:e1544.

11. Kang WD, Choi HS, Kim SM. Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3)? *Gynecol Oncol.* 2013;130(2):264–8.

12. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consultoria Pública no.102 de 22 de Outubro de 2007. 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)

13. 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.

14. Harper DM, DeMars LR. HPV vaccines - A review of the first decade. *Gynecol Oncol.* 2017;146(1):196–204.

15. International Federation of Gynecology & Obstetrics (FIGO). Global guidance for cervical cancer prevention and control. October 2009. Geneva: FIGO; 2009. [cited 2017 July 4]. Available from: http://www.rho.org/files/FIGO_cervical_cancer_guidelines_2009.pdf

16. Foods and Drugs Administration (FDA). GARDASIL® 9 (Human Papillo- mavirus 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>

17. Foods and Drugs Administration (FDA). GARDASIL® 9 (Human Papillomavirus 9-valent Vaccine, Recombinant) Suspension for intramuscular injection. Maryland:FDA;2020. [cited 2016 Jun 15]. Available from://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/gardasil-9acessadoem28/09/2020
18. 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.
19. Wheeler CM, Castellsagué X, Garland SM, Szarewski A, Paavonen J, Naud P, et al.; HPV PATRICIA Study Group. 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.
20. Joura EA, Garland SM, Paavonen J, Ferris DG, Perez G, Ault KA, et al.; FUTURE I and II Study Group. 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 mar27 3:e1401.
21. Szarewski A, Poppe WA, Skinner SR, Wheeler CM, Paavonen J, Naud P, et al.; HPV PATRICIA Study Group. 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.
22. Garland SM, Paavonen J, Jaisamrarn U, Naud P, Salmerón J, Chow SN, et al.; HPV PATRICIA Study Group. 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.
23. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med.* 2007;356(19):1915–27.
24. Ghelardi A, Parazzini F, Martella F, Pieralli A, Bay P, Tonetti A, et al. SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2. *Gynecol Oncol.* 2018;151(2):229–34.

- 25.** Velentzis LS, Brotherton JM, Canfell K. Recurrent disease after treatment for cervical pre-cancer: determining whether prophylactic HPV vaccination could play a role in prevention of secondary lesions. *Climacteric*. 2019;22(6):596–602.
- 26.** Brasil. Ministério da Saúde. Nota Informativa 149 de 2015/CGPNI/DEVIT/ SVS/ MS. Informa as mudanças no calendário nacional de vacinação de 2016. 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
- 27.** Brasil. Ministério da Saúde. Nota Informativa 384. Mudanças no calendário nacional de vacinação de 2017. 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>
- 28.** Cervarix® Vacina HPV 16/18: modelo de texto de bula [bula de remédio]. Responsável técnico Ednilson da Silva Oliveira. Rio de Janeiro; GlaxoSmith- Kline Brasil; s.d. [citado 2017 Jul 4]. Disponível em: http://br.gsk.com/media/536179/rec_1502260559220429145_bl_cervarix_inj_gds023_10467.pdf
- 29.** 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.
- 30.** 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.
- 31.** Wheeler CM, Skinner SR, Del Rosario-Raymundo MR, Garland SM, Chatterjee A, Lazcano-Ponce E, et al.; VIVIANE Study Group. 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.
- 32.** Guia prático de vacinação da mulher. São Paulo: Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm); Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2014. [citado 2016 Fev 19]. Disponível em: https://www.febrasgo.org.br/video/vacinacao_da_mulher/Resumo_Vacinas.pdf

- 33.** World Health Organization (WHO). Safety of HPV vaccines. Geneva: WHO; 2015. [cited 2016 Feb 19]. Available from: http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/Dec_2015/en/
- 34.** 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.
- 35.** Garland SM, Ault KA, Gall SA, Paavonen J, Sings HL, Ciperro KL, et al.; Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Phase III Investigators. 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

Giuliane Jesus Lajos¹

Julio Cesar Teixeira¹

Angelina Farias Maia²

¹Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

²Faculdade Frassinetti do Recife, Recife, PE, Brasil.

Como citar:

Lajos GJ, Teixeira JC, Maia AF.. Difteria, tétano e coqueluche. In: Programa Vacinal para Mulheres. 2a ed. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2021. Cap.5, p. 48-60. (Série Orientações Recomendadas FEBRASGO, no.1 /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 em razão da perda de proteção contra essa doença que ocorreu com a utilização de reforços com a vacina dupla (difteria e tétano) em adolescentes e adultos. Esses últimos mantêm a circulação de pertússis na população, que pode acometer os recém-nascidos (RNs), ainda vulneráveis. Ginecologistas e obstetras têm um papel crucial no controle do tétano e coqueluche neonatais, por meio da vacinação de todas as gestantes. Neste capítulo, serão abordadas as três patologias, suas implicações específicas para as mulheres e seus RNs e como a vacinação pode atuar.

Descritores

Vacina; Difteria; Tétano; Coqueluche; DTP

INTRODUÇÃO

As recomendações nacionais de imunização contemplam 19 vacinas em seu Calendário Básico de Vacinação, que vão desde o nascimento até a terceira idade, sendo

distribuídas de forma gratuita nos postos de vacinação da rede pública.⁽¹⁾ 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 6 meses de vida em 2011.⁽²⁾ Esse fato epidemiológico ocorreu, principalmente, pela perda da imunidade vacinal contra coqueluche que ocorre ao passar dos anos na população e que foi mantida em razão de as vacinas disponíveis 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 Programa Nacional de Imunizações (PNI).⁽³⁾ Esse fato fez adolescentes e adultos manterem pertússis em circulação, pois nessas idades os quadros de coqueluche são mais brandos, embora mantenham o potencial de transmissibilidade aos seus próximos. Entre os susceptíveis, crianças com menos de 6 meses e ainda não imunizadas desenvolvem 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, independentemente da atualização do estado vacinal contra tétano.⁽⁴⁾ Essa ação começou a ocorrer no sistema público no final de 2014, visando transferir anticorpos para o feto.

O objetivo deste capítulo é descrever as vacinas contra difteria, tétano e coqueluche disponíveis e fornecer informações e recomendações da FEBRASGO para que o leitor esteja apto a indicá-las 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 2010 a 2020, utilizando-se as seguintes palavras-chaves: “DTP”, “vacina” e “difteria”, “pertússis”, “tétano”, “vacinação”, “vaccine” e “diphtheria”, “pertussis”, “tetanus”, “vaccination”. A pesquisa foi restrita às línguas inglesa e portuguesa e em humanos. Nessa consulta, foram encontrados 1.821 artigos, dos quais foram selecionados 34 trabalhos potencialmente relevantes com informações do Brasil. As listas de referências bibliográficas mais recentes foram revistas em busca de artigos adicionais. Após essa fase, as publicações escolhidas foram obtidas na íntegra para reavaliação da metodologia e dos resultados. Além disso, foram avaliadas as recomendações nacionais de vacinação,

mediante busca eletrônica dos Manuais de Vacinação da FEBRASGO, da Sociedade Brasileira de Imunização e do Ministério da Saúde (MS). Na lista final, foram incluídos 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 dessa vacina na gestação serão descritos 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-positivos e nem todas as cepas têm capacidade de produzir exotoxina. Incubação de um a seis dias.
- Transmitida com mais 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. A antibioticoterapia (eritromicina oral por dez dias) elimina o bacilo em 24 a 48 horas.
- Pode envolver qualquer membrana mucosa, mas, principalmente, na região faringoamigdaliana, onde a exotoxina produz uma pseudomembrana acinzentada e fortemente aderida.
- Essa toxina pode ser absorvida e acometer outros locais do organismo. O acometimento vaginal é possível, embora raro.
- O quadro clínico é de febre moderada, com sintomas leves relacionados ao local acometido, chamando a atenção certa desproporcionalidade em relação à toxemia que ocorre, gerando prostração, palidez e taquicardia. Pode complicar com obstrução respiratória, miocardite, neurite e problemas renais. A letalidade varia de 5% a 10%.
- No Brasil, em razão da vacinação, o número de casos está caindo (Quadro 1). A cobertura vacinal com DTP vem se elevando nesse período, passando de

66%, em 1990, para mais de 95%, em 2015. Em 2012, não foram confirmados casos de difteria, em 2013, foram confirmados cinco casos e, em 2015, 16 casos de difteria. Entre 2008 e 2019, ocorreram dez óbitos pela doença, três dos quais ocorreram em 2010. Em 2017, ocorreu um óbito (caso que veio da Venezuela) e nos últimos dois anos não houve óbitos por difteria no Brasil (Quadro 1).⁽⁵⁻⁷⁾

Quadro 1. Casos confirmados de difteria no Brasil e por regiões, de 1997 a 2019

REGIÃO	1997	1998	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2015	2016	2017	2018	2019
Brasil	140	81	50	18	23	11	5	8	16	4	5	1	2
Norte	20	4	4	1	4	2	1	2	1	1	2	0	0
Nordeste	48	29	17	7	10	4	3	2	12	1	0	1	1
Sudeste	25	16	16	6	6	5	-	2	2	0	3	0	1
Sul	36	25	10	2	3	-	1	2	1	1	0	0	0
Centro-Oeste	11	7	3	2	-	-	-	-	-	1	0	0	0

Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS). Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan). Brasília (DF): SVS; 2006. Casos confirmados de difteria no Brasil e por regiões, de 1997 a 2019. [citado 2020 Jan 19]. Disponível em: www.gov.br/dezembro/tabela-de-casos-de-difteria-1⁽⁷⁾

Vacinas disponíveis no Brasil: geralmente combinada ao toxoide 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).⁽¹⁾

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

Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Imunização. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2020. [citado 2020 Ago 20]. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/vacinacao/sobre-o-programa>⁽¹⁾
Observação: a letra minúscula na designação da vacina dá um significado relativo a conter menor dosagem de antígeno

Esquema vacinal: basicamente consta de três doses de DTP aos 2-4-6 meses de vida, com reforços após 12 meses, e entre 4 e 6 anos de idade. Depois, reforço a cada dez anos. A eficácia da vacina DTP varia de acordo com o componente, a saber: 80% a 90% para difteria; 75% a 80% para coqueluche; 100% para tétano.

A imunidade conferida pela vacina não é permanente e decresce 10% ao ano. Entre cinco e dez anos, em média, após a última dose da vacina, a proteção pode ser pouca ou nenhuma⁽⁸⁾ para as três doenças.

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

Contraindicações: são raras e apenas para os casos de reação de hipersensibilidade grave à dose prévia ou doenças febris ativas também graves.⁽⁹⁾

TÉTANO

- Doença infecciosa de notificação compulsória, aguda, mediada por exotoxina potente, a tetanospasmina, produzida pela bactéria *Clostridium tetani*. Essa bactéria é amplamente encontrada na natureza sob a forma de esporo, sobretudo em água ou solo contaminados, materiais enferrujados etc. Não é contagiosa (não é transmitida entre humanos).
- Incubação variável a partir de um dia, mais comumente de três a 21 dias. Quanto menor o tempo de incubação, maior a gravidade.⁽¹⁰⁾
- A infecção acidental ocorre por meio de ferimentos de qualquer tamanho ou natureza durante a atividade de manuseio de materiais contaminados com os esporos de *Clostridium*. A infecção se desenvolve se houver condições favoráveis, como tecido desvitalizado, corpo estranho e anaerobiose.
- A tetanospasmia 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.⁽¹⁰⁾
- 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, poderão ocorrer trismo e riso sardônico, opistótono (característico em crianças), contrações de qualquer músculo, que podem ser desencadeadas por estímulos visuais, auditivos ou táteis. O paciente fica sempre lúcido. Os casos graves podem apresentar fraturas de vértebras e parada respiratória.⁽¹¹⁾

- No Brasil, em razão da vacinação, o número de casos está caindo (Figura 1). Em 1980, a incidência era de 1,8/100.000 habitantes e, em 2018, foi de 0,10/100.000 habitantes, correspondendo a 1.512 casos registrados entre 2013 e 2018, com letalidade alta (superior a 30%), especialmente entre idosos.⁽⁹⁾ Os casos foram mais frequentes entre os aposentados-pensionistas, trabalhadores agropecuários, seguidos de trabalhadores da construção civil.

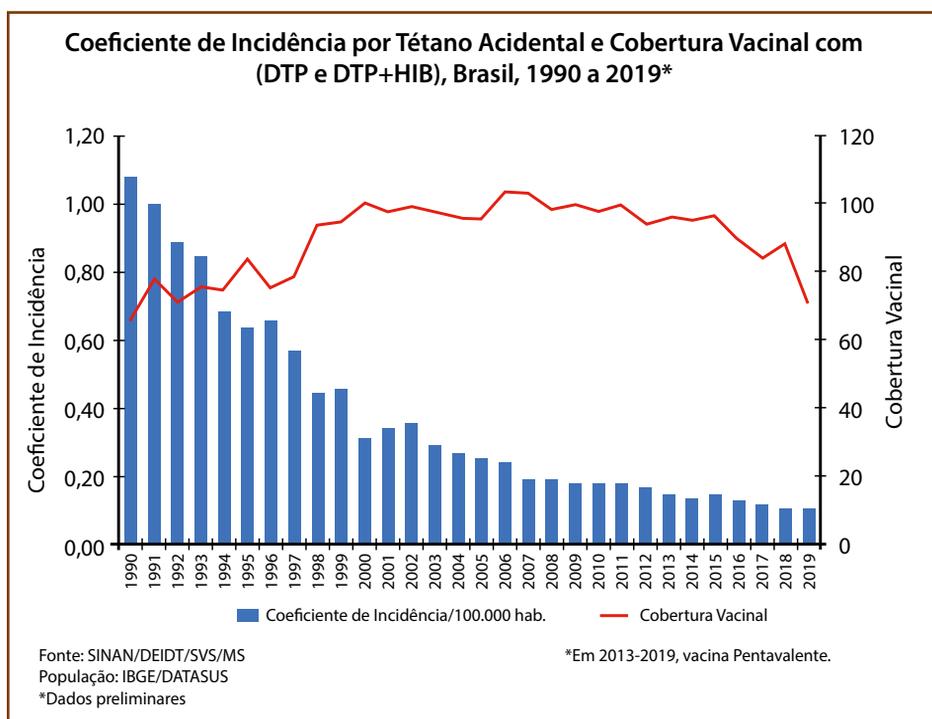


Figura 1. Coeficiente de incidência por tétano acidental e cobertura vacinal com (DTP e DTP + HIB), no Brasil, entre 1990 e 2019

- **Prevenção primária:** vacinas a partir dos 2 meses de idade, três doses com intervalos de dois meses e, depois, reforços a cada dez anos, mantidos durante a vida. A tendência atual é que os reforços sejam feitos com dTpa e, na

falta desta, 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.^(1,10)

- **Prevenção secundária:** para qualquer ferimento, desde os mais simples, se a vacinação estiver em dia, apenas será necessário tratar o ferimento. Se a vacinação for inadequada ou ausente, será essencial iniciar o esquema de vacinação e, nos casos de ferimentos com alto risco para tétano, será indicada também a imunização passiva com imunoglobulina antitetânica.^(9,11) Logicamente que o ferimento deve ser adequadamente tratado e antibióticos não fazem profilaxia antitetânica.

IMUNOGLOBULINAS

- Soro antitetânico (SAT): é indicado na prevenção e no tratamento do tétano, obtido de soro de equinos hiperimunizados com toxoide tetânico, produzido pelos Institutos 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 a dose terapêutica, de 20.000 UI, aplicadas via intramuscular (pode-se dividi-las em sítios diferentes), mas deve-se ter cuidado para não as 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 (RNs), deve ser utilizada imunoglobulina humana hiperimmune antitetânica.^(9,11)
- Imunoglobulina Humana Hiperimmune 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 a dose terapêutica, de 5.000 UI, aplicadas via intramuscular (pode-se dividi-las em sítios diferentes). Efeito protetivo por três a quatro semanas. Pode haver reações de caráter anafilático nas primeiras 24 horas, embora sejam incomuns, ou reações tardias, entre cinco e 24 dias com febre, urticária, adenomegalia, artralgia e a chamada doença do soro, a qual pode apresentar comprometimento neurológico ou renal e é tratada com corticoide, anti-inflamatórios e anti-histamínicos.^(9,11)
- Indicações para uso de imunoglobulina antitetânica em pacientes com alto risco tetânico (ferimentos profundos ou sujos, corpo estranho, tecido desvi-

talizado, 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.^(9,11)

Tétano neonatal: conhecido como tétano umbilical (local de contaminação) ou mal dos sete dias (período clássico de incubação). Ocorre em RNs de até 28 dias, com mesma fisiopatologia do tétano acidental. Incubação de cinco 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.⁽¹²⁾

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, deve-se manter os cuidados necessários na realização do parto e com o coto umbilical. Atualmente, com a vacinação em toda a gestação com dTpa para evitar a coqueluche no RN, por tabela, está se prevenindo o tétano neonatal. Caso a gestante viaje para países onde a poliomielite é endêmica, pode-se indicar dTpa-IPV, ou seja, combinada com pólio inativada.⁽¹⁰⁻¹²⁾

COQUELUCHE

Doença conhecida como tosse comprida.

- Doença aguda causada pela bactéria *Bordetella pertussis*, bacilo Gram-negativo, que acomete exclusivamente humanos e está aumentando nos últimos anos. No Brasil, é um problema atual de saúde pública em razão das dificuldades em controlá-la, particularmente nos mais suscetíveis.⁽¹³⁻¹⁵⁾
- Incubação de cinco a dez dias, mas pode chegar a 42 dias.

- Transmitida com mais 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 PCR e sorologia. A antibioticoterapia (azitromicina oral por cinco dias) elimina a bactéria nos sintomáticos e portadores.
- Pertússis produz toxinas que lesam o epitélio do trato respiratório, além de causar efeitos sistêmicos.
- O quadro clínico pode variar de completamente assintomático à forma clássica da coqueluche, sendo caracterizado por acessos de tosse paroxística.^(8,13-16) Há três fases clínicas de longa duração:
 - Catarral: fase com duas semanas, de mais transmissibilidade. Parece um quadro comum de tosse, sendo impossível diagnosticá-la por coqueluche.
 - Paroxística: muda o padrão da tosse, mais rápida e curta, com guinchos característicos após inspiração profunda; isto acontece em crises paroxísticas, podendo levar a cianose, apneia e vômitos. Nessa fase, ocorre a maioria 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 duram duas a três semanas ou mais.
- O grupo de risco para as formas mais graves e óbito é constituído por crianças com até 12 meses de vida. A imunidade adquirida na infância (natural ou por vacinação) em relação à coqueluche diminui com o tempo e contribui para a circulação da bactéria entre adolescentes e adultos. Estes, por sua vez, transmitem para crianças muito pequenas, com menos de 12 meses, ou ainda não imunizadas, apresentando as formas graves.^(7,13-16)

Prevenção: Presença de anticorpos maternos contra a coqueluche em RNs. Embora não se conheça o nível ideal, deve conferir proteção e prevenir a coqueluche ou modificar sua gravidade.^(7,13-16) Níveis altos desses anticorpos são alcançados por meio da vacinação de todas as gestantes com uma dose de vacina dTpa após 20 semanas. Essa ação se tornou obrigatória no sistema público, no final de 2014, quando o PNI passou a oferecer essa vacina.^(1,2) Já em 2015, começou-se a observar queda na taxa de óbitos por coqueluche, que foi confirmada nos anos seguintes.⁽¹⁷⁾

- Outra estratégia utilizada para prevenir coqueluche neonatal é o bloqueio com vacinação prévia de todos os contatos do RN, a chamada estratégia casulo (*cocoon*), visto que 80% das doenças em RNs são transmitidas pelos seus familiares e cuidadores.⁽¹⁸⁾

DISCUSSÃO

A vacinação contra difteria, tétano e coqueluche é utilizada desde o nascimento das pessoas no mundo todo e, historicamente, apresentou alto impacto no controle dessas doenças, particularmente do tétano. De acordo com o exposto, dois pontos precisam ser ressaltados: primeiro, existem ainda muitas pessoas que não tiveram acesso a essas vacinas ou não completaram o esquema, ou que estão com os reforços desatualizados; para esses casos, se o profissional de saúde, incluindo os médicos, não questionar adequadamente sobre vacinas em sua anamnese, essas pessoas continuarão sob risco. Segundo, a falta de reforços periódicos faz com que se criem grupos de risco para a manutenção da doença, geralmente com desfechos mais graves.

Esse fato foi evidenciado em 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 de pertússis entre adolescentes e adultos, com aumento expressivo de óbitos em crianças até 12 meses de idade, mais vulneráveis. Quem estuda vacinas sabe que esse 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 contam com o Comitê Técnico Assessor em Imunizações (CTAI) de apoio, formado por vários setores da sociedade técnica, incluindo um representante da FEBRASGO. Esse Comitê mantém 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 esse seja um dos poucos campos de que o Brasil possa se orgulhar por manter um trabalho de excelência, sendo exemplar para os demais.

CONCLUSÃO

Os médicos, particularmente ginecologistas e obstetras, devem estar atentos à necessidade de atualização das vacinas regulares e seus respectivos reforços no aten-

dimento de suas pacientes, ação necessária para manter o controle de doenças graves, como tétano, tétano neonatal, difteria e coqueluche nos RNs, 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 escolhem classe social nem etnia. Cabe aos ginecologistas e obstetras assumirem um papel ativo na educação e prescrição para administração de vacinas em mulheres, gestantes e puérperas, visando obter a manutenção do bem-estar da população.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Imunização. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2020. [citado 2020 Ago 20]. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/vacinacao/sobre-o-programa>.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Ministério da Saúde alerta para a situação epidemiológica da coqueluche no Brasil. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2013. [citado 2020 Ago 20]. 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. Brasília (DF): Programa Nacional de Imunizações; 2020. [citado 2020 Ago 20]. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/vacinacao/calendario-vacinacao#adolescente>.
4. Kfourri RA, Neves NA. Vacinação da mulher. Rio de Janeiro: Elsevier; 2016. 209p.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS. Incidência de difteria - D.1.2 – 2010. Fichas de Qualificação da RIPSAs - 2010. Brasília (DF): DATASUS; 2010. [citado 2020 Ago 20]. Disponível em: http://fichas.ripsa.org.br/2010/d-1-2/?l=pt_BR.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Difteria: o que é, causas, sintomas, tratamento e prevenção. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2020. [citado 2020 Ago 20]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z-1/d/difteria>
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS). Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan). Brasília (DF): SVS; 2006. Casos

confirmados de difteria no Brasil e por regiões, de 1997 a 2019. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2019. [citado 2020 Jan 19]. Disponível em: [www.gov.br › dezembro › tabela-de-casos-de-difteria-1](http://www.gov.br/dezembro/tabela-de-casos-de-difteria-1)

8. 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.

9. Wagner NH. Difteria. In: Amato Neto V. Atualizações, orientações e sugestões sobre imunizações. São Paulo: Segmento Farma; 2011. p.157-66.

10. Brasil. Ministério da Saúde. Tétano acidental: o que é, causas, sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2020. [citado 2020 Ago 20]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z-1/t/tetano-acidental>

11. Cavalcante NJ. Tétano. In: Amato Neto V. Atualizações, orientações e sugestões sobre imunizações. São Paulo: Segmento Farma; 2011. p.177-84.

12. Brasil. Ministério da Saúde. Tétano neonatal: o que é, causas, sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2020. [citado 2020 Ago 20]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z-1/t/tetano-neonatal>

13. 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.

14. Gall SA. Prevention of pertussis, tetanus, and diphtheria among pregnant, postpartum women, and infants. *Clin Obstet Gynecol.* 2012;55(2):498-509.

15. 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.

16. 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.

17. São Paulo (Estado). Secretaria de Estado da Saúde. Coqueluche: Distribuição de casos no Estado de São Paulo de 2000 a 2020. São Paulo: Secretaria de Estado da Saúde; 2020. [citado 2020 Ago 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.

18. 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

Renata Robial¹

Cecilia Maria Roteli Martins²

Julio César Teixeira³

¹Hospital de Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

²Centro Universitário Saúde ABC, Santo André, SP, Brasil.

³Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

Como citar:

Robial R, Martins CM, Teixeira JC. Influenza. In: Programa Vacinal para Mulheres. 2a ed. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2021. Cap.6, p. 61-78. (Série Orientações Recomendadas FEBRASGO, no.1 /Comissão Nacional Especializada de Vacinas).

RESUMO

A infecção pelo vírus *influenza* possui um amplo espectro de manifestação que varia de infecção assintomática a insuficiência respiratória aguda e óbito. Apesar de todo conhecimento relacionado à evolução, à prevenção, ao diagnóstico e ao tratamento, essa infecção ainda permanece como um importante problema de saúde pública, apresentando alta incidência, morbidade e mortalidade. A vacinação contra *influenza* é a forma mais eficaz de prevenir a doença. Gestantes e puérperas fazem parte do grupo de risco para complicações, devendo, por isso, receber atenção especial do profissional de saúde que realiza o acompanhamento de pré-natal.

Descritores

Influenza; Gripe; Prevenção; Vacina

INTRODUÇÃO

Apesar de todo conhecimento e formas de prevenção da gripe, grandes pandemias mundiais ocorreram periodicamente por *Influenza A*, levando milhares de

pessoas a óbito.⁽¹⁻³⁾ 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.^(1,4) 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, aos olhos e ao nariz.⁽⁵⁾ Esses 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.^(1,5) Por esse motivo e pelo fato de a duração dos anticorpos induzidos por essa vacina ser de, no máximo, um ano, é necessária uma nova vacinação a cada ano contra os tipos virais principais circulantes.⁽⁶⁾ O vírus A foi descrito pela primeira vez em 1934, enquanto o vírus B, em 1940. A família Orthomyxoviridae compreende os gêneros *Influenzavirus A*, *Influenzavirus B*, *Influenzavirus C*, *D*, *Thogotovirus* e *Isavirus*. O vírus *Influenza A* infecta humanos, cavalos, porcos, baleias e aves. O vírus *Influenza B* infecta humanos apenas e o vírus da *Influenza C* infecta humanos e porcos (raramente causa doença grave; geralmente infecta crianças). O vírus D ainda não foi detectado em seres humanos, afetando apenas animais.⁽⁷⁻⁹⁾ O gênero *Thogotovirus* é uma arbovirose transmitida por carrapatos que infectam humanos e gado na África, Europa e Ásia, enquanto um vírus denominado *Isavirus* causa anemia infecciosa no salmão.^(10,11)

O VÍRUS DA INFLUENZA A E DA B

A primeira pandemia de *influenza* do século XXI ocorreu em 2009, causada pelo vírus *Influenza A* (H1N1). Até o período em que a Organização Mundial da Saúde (OMS) anunciou pós-pandemia (agosto de 2010) foram registradas mais de 18.449 mortes pela doença. No Brasil, foram notificados 50.827 casos confirmados em 2009 como *influenza* com 2.060 óbitos.

A incidência e a distribuição de acordo com a idade foram as seguintes: crianças menores de 1 ano apresentaram mais incidência com 84,2%, seguidas do grupo de 1 a 4 anos (40,6%) e do grupo de 20 a 29 anos (38,5%). Os grupos com menos incidência foram 60 a 69 anos (13,7%), 70 a 79 anos (12,4%) e maiores de 80 anos (11,4%). Em relação às gestantes, 3.267 (53,6%) dos casos notificados naquele ano foram por *Influenza A* (H1N1). Ao avaliar os casos e a idade gestacional, a maioria das mulheres infectadas estava no segundo trimestre de gestação (39,42%), seguido pelo terceiro trimestre com 38,23%. Os casos fatais foram 225 (6,9%).⁽¹²⁾

O vírus *Influenza A* é um RNA vírus com genoma segmentado e subtipado por duas glicoproteínas de superfície, hemaglutinina (H) e neuramidase (N), sendo 18 H e 11 N subtipos. Esse vírus circula entre aves e mamíferos (incluindo humanos) e as aves aquáticas são seu reservatório natural. O vírus da *Influenza A* possui três subtipos (H1N1, H2N2 e H3N2) que são endêmicos em humanos. O H1N1 causou a pandemia de 1918. Uma nova pandemia surgiu em 1957 causada pelo H2N2, seguida da pandemia de 1968 causada por H3N2. A mais recente foi a de 2009 causada por H1N1 de “origem suína”. Atualmente, os vírus H1N1 e H3N2 circulam entre humanos causando a gripe sazonal por *Influenza A*.⁽¹³⁾

O vírus da *Influenza B* é uma importante causa de morbidade e mortalidade durante os períodos entre as pandemias e sua prevenção representa uma prioridade global. É RNA vírus e, assim como o vírus da *Influenza A*, possui na superfície proteínas hemaglutinina (HA) e neuramidase (NE), infectando apenas humanos. O vírus *Influenza B* não é categorizado por subtipos, mas por duas linhagens: B/Victoria/2/87 - abreviado como B/Victoria - e B/Yamagata/16/88, abreviado como B/Yamagata. Enquanto a circulação da linhagem Victoria estava geograficamente limitada à Ásia Oriental na maior parte dos anos 1990, as duas linhagens apresentaram circulação global no século XXI. Até 2012, a vacina para *influenza* trivalente se encontrava disponível, contendo apenas o tipo B *Influenza* pertencente à linhagem B/Victoria ou B/Yamagata. Nesse ano, a OMS emitiu a recomendação para a cepa do vírus B ser incluída na vacina trivalente. Muitos estudos foram feitos para tentar compreender mais as características da infecção pelo vírus B e comparar o custo-efetividade da vacina trivalente e da tetravalente em diferentes populações.^(14,15)

No Hemisfério Sul, as epidemias de *Influenza A* apresentam pico de julho a setembro, enquanto as de *Influenza B* vão de agosto a setembro. No Hemisfério Norte, a *Influenza A* predomina em janeiro e fevereiro, enquanto a B, de fevereiro a março.⁽¹⁴⁾

No Brasil, uma revisão sistemática encontrou dados sobre a circulação das linhagens do vírus B em apenas três anos (2007, 2008 e 2013). Em 2013, houve uma importante diferença no vírus circulante em relação à linhagem do vírus contemplado na vacina trivalente (91,4%) e aparentemente isso ocorreu em outras duas temporadas de *influenza*, porém parcialmente. Estudos sugerem que mesmo um desencontro parcial entre a cepa da vacina e a cepa circulante seja suficiente para causar danos econômicos e sociais. O vírus B foi observado

predominantemente em crianças e adultos jovens (5 a 29 anos) no Brasil, nessa pesquisa.⁽¹⁶⁾

PREVALÊNCIA

De acordo com a OMS, estima-se que *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 290 mil a 650 mil mortes no mundo.⁽¹⁷⁾ Cerca de 1,2 bilhão 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.^(4,6)

No Brasil, o vírus *Influenza A (H1N1)* predomina na faixa etária de 40 a 49 anos (37%), enquanto o vírus *Influenza B*, na faixa de 5 a 19 anos (35%).⁽¹⁶⁾ A taxa de mortalidade por *influenza* no território nacional é atualmente de 0,06/100.000 habitantes, ocorrendo, principalmente, em adultos com 60 anos de idade ou mais, portadores de doença cardiovascular crônica, pneumopatias crônicas, diabetes melito e obesidade.⁽¹⁷⁾

Em relação às gestantes, o vírus *influenza* é uma das causas mais comuns de infecção na gestação e ocupa a nona posição em óbito por *influenza* no Brasil.^(17,18)

Até junho de 2019, 27,5% dos exames realizados para estados gripais no Brasil foram decorrentes de vírus respiratórios, dos quais 39% foram positivos para *influenza*, sendo 42,6% decorrentes de *Influenza A (H1N1)*, 35,6% de *Influenza B*, 5,5% de *Influenza A* não subtipado e 16,3% de *Influenza A (H3N2)*. Nesse período, foram confirmados 222 óbitos, sendo 74,4% por *Influenza A (H1N1)*, 13,6% por *Influenza A (H3N2)* e 7,5% por *Influenza B*. Destes óbitos, cinco foram gestantes e uma puérpera (até 45 dias do parto).⁽¹⁹⁾ Já em 2018, foram 16 óbitos em gestantes e três em puérperas.⁽²⁰⁾

Em 2020, um novo patógeno foi introduzido entre os causadores da síndrome respiratória aguda grave (SRAG), o novo coronavírus - Covid-19. Dos 576.643 casos de SRAG hospitalizados até a semana epidemiológica (SE) 33 de 2020, 51,3% (295.950) foram confirmados para Covid-19, 32,7% (188.365) por SRAG não especificada, 14,9% (86.048) estavam com investigação em andamento, 0,4% (2.283) foi causado por *influenza*, 0,5% (2.661) por outros vírus respiratórios e 0,2% (1.336) por outros agentes etiológicos. Do total de 152.346 óbitos por SRAG com início de sintomas entre a SE 01 e a 33, 68,3% (104.065) foram confirmados para

Covid-19, 28,8% (43.908) por SRAG não especificada, 2,3% (3.473) estavam com investigação em andamento, 0,2% (312) por *influenza*, 0,1% (207) por outros vírus respiratórios e 0,3% (381) por outros agentes etiológicos.⁽²⁰⁾

As infecções entre gestantes no período de 1º de janeiro a 1º de agosto de 2020 internadas por SRAG foram distribuídas da seguinte forma: do total de 5.174 gestantes hospitalizadas, em 43,6% foi confirmado o diagnóstico de Covid-19, 1,4% por *influenza*, 0,6% por outros vírus respiratórios, 0,4% por outros agentes etiológicos, 35,4% por SRAG não especificado e 18,5% em investigação. Ao avaliar o total de óbitos, o Brasil apresentou 199 óbitos em gestantes por SRAG, dos quais 67,8% (135) foram confirmados por Covid-19, 26,1% (52) por SRAG não especificado, 3,5% (7) em investigação, 1,5% (3) por *influenza* e 1% por outros agentes etiológicos.^(21,22)

HISTÓRIA NATURAL

A maioria dos vírus *influenza* que causam infecções respiratórias nos seres humanos é originária de cepas aviárias, enquanto poucos são de origem suína, como H1N1 e H3N2.^(1,4) O período de incubação dos vírus *influenza* varia entre um e quatro dias, sendo os sinais e sintomas da doença muito variáveis, podendo ocorrer infecção assintomática até formas graves, como a síndrome da angústia respiratória (SAR).⁽⁵⁾

A transmissão ocorre principalmente por contato com partículas eliminadas por pessoas infectadas ao falar, tossir ou espirrar ou por meio das mãos e objetos contaminados por secreções, ocorrendo um dia antes do início dos sintomas até cinco a sete dias após.^(4,5,23) 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 da intensidade dos contatos entre pessoas de diferentes faixas etárias.^(24,25)

A transmissão também é elevada em aviões, navios e outros meios de transporte coletivo, onde são frequentemente registrados surtos de *Influenza A* e de *B* que acometem passageiros e tripulantes.⁽²⁶⁾

Crianças com idade entre 1 e 5 anos são as principais fontes de transmissão dos vírus na família e na comunidade, podendo eliminar os vírus por até três semanas.^(15,24) Indivíduos imunocomprometidos podem excretar os vírus *influenza* por períodos mais prolongados, até por alguns meses.⁽²⁵⁾ Recentemente, compro-

vou-se que os vírus sobrevivem em diversas superfícies (madeira, aço e tecidos) por 8 a 48 horas.⁽²⁷⁾

A síndrome gripal se caracteriza pelo surgimento 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.^(1,5) No entanto, em 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.^(1,17,28,29)

É interessante observar que a cepa do vírus *Influenza* A (H1N1) tem acometido predominantemente adultos (40 a 60 anos), a cepa A (H3N2) tem mais impacto em idosos e as cepas B, em crianças, adolescentes e adultos jovens.^(1,4,9) Entretanto, todas as cepas podem causar infecções graves e mortes em pessoas de qualquer faixa etária.⁽³⁰⁾

Este capítulo visa orientar os profissionais de saúde, especialmente ginecologistas e obstetras, em relação aos riscos e às complicações da infecção pelo vírus *influenza* e sua adequada prevenção por meio da vacinação, ressaltando os grupos mais vulneráveis, como gestantes e imunodeprimidas.

Realizou-se uma revisão bibliográfica em bases de dados de periódicos PubMed, Lilacs, Scielo e Scopus com publicações no período de 2000 a 2020, utilizando-se as seguintes 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 línguas inglesa e portuguesa e realizada em seres humanos. Nessa consulta, foram encontrados 25.623 artigos, dos quais foram selecionados 82, considerados trabalhos potencialmente relevantes.

As listas de referências bibliográficas mais recentes foram revistas em busca de artigos adicionais. Após essa fase, as publicações escolhidas foram obtidas na íntegra para reavaliar a metodologia e os resultados. Para a seleção dos artigos, foram utilizados critério de relevância e nível de recomendação. A despeito de privilegiar referências recentes com grau de evidência A e B, foram incluídos, entre as referências, diretrizes de sociedades médicas pela sua reconhecida importância na

divulgação desse conhecimento, *sites* do Ministério da Saúde do Brasil e da OMS e capítulos de livros de especialistas no assunto (D).

Evidências atuais demonstram que a vacinação contra o vírus *influenza* é a melhor forma de prevenir a infecção, principalmente para gestantes e imunocomprometidas que representam grupos de risco podendo evoluir para 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 redução significativa de infecções pulmonares graves, internações hospitalares e óbitos.^(4,17) Por esse motivo, o Programa Nacional de Imunizações do Ministério da Saúde do Brasil prioriza a vacinação dos grupos com mais risco dessas complicações, como crianças menores de 6 anos, idosos acima de 60 anos, gestantes, puérperas e portadores de doenças crônicas.^(17,25,28)

A vacinação consegue reduzir aproximadamente 50% das hospitalizações e 70% dos óbitos pela doença. Nos idosos, reduz drasticamente o risco de hospitalização por doenças cardíaca e cerebrovascular, pneumonia e insuficiência respiratória.^(17,28)

Após duas a três 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 quatro a seis semanas e caem ao longo de um ano (duração entre 6 e 12 meses), sendo necessária a imunização anual.^(14,22) 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% a 93%, nas grávidas, 63%, aproximadamente 57% em pessoas com idade entre 60 e 69 anos e 23% para pessoas com 70 anos ou mais.^(17,28) 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 por vias não oral e parenteral não causa imunossupressão, portanto não interfere na eficácia da vacina.^(28,31)

VACINAS DISPONÍVEIS

As vacinas contra *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.⁽¹⁷⁾ A composição da vacina para o Hemisfério Sul é definida anualmente, em setembro, pela OMS, de acordo com os vírus que circularam no inverno do Hemisfério Norte.^(2,16,28,32)

Existem duas vacinas disponíveis no Brasil, a trivalente, com duas cepas *Influenza* tipo A (H1N1 e H3N2) e uma cepa do tipo B (linhagem varia de acordo com o ano), disponível nos setores público e privado, e a vacina tetravalente com duas cepas *Influenza* tipo A (H1N1 e H3N2) e duas cepas do tipo B (linhagens Victoria e Yamagata), disponível apenas no setor privado.^(4,6,32) Em função das últimas pandemias pelo vírus *Influenza* A (H1N1), atualmente está disponível também a vacina monovalente *Influenza* A (H1N1) para uso específico contra esse vírus nas epidemias/pandemias.^(16,28,31)

Em 23 de dezembro de 2009, foi aprovada nos Estados Unidos uma nova vacina inativada trivalente para adultos com idade igual ou superior a 65 anos. O produto possui duas variações da cepa *Influenza* do tipo A H1N1 associada à H3N2 e à *Influenza* tipo B. Essa vacina foi aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária em 2018. Apresenta dose elevada do antígeno da *influenza* com o objetivo de melhorar a resposta imune nessa faixa etária. Em revisão sistemática, foi demonstrado que a vacina foi bem tolerada, apresentou mais imunogenicidade e melhor eficácia quando comparada à dose usual.⁽³³⁻³⁵⁾

Foi realizado um estudo de monitoramento sobre a segurança dessa vacina entre 2011 e 2019. Quando aplicada inadvertidamente em mulheres grávidas e crianças, não foram reportados eventos adversos graves.⁽³⁶⁾

A vacina *influenza* em dose elevada foi 24,2% mais eficiente em prevenir gripe em adultos com mais de 65 anos do que a dose padrão. Também se associou a menos risco de internação hospitalar quando comparada à dose usual em pessoas com mais de 65 anos.⁽³⁷⁾

Um estudo clínico randomizado, fase 3, sobre imunogenicidade e segurança de uma vacina quadrivalente em dose elevada, para adultos com mais de 65 anos, foi conduzido e demonstrou que as taxas de soroconversão não foram inferiores à vacina de dose elevada trivalente. Adicionar outra cepa da linhagem B não comprometeu a segurança da vacina e aumentou sua imunogenicidade.⁽³⁸⁾

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.^(28,31)

Desde que disponível, a vacina tetravalente (4v) é preferível à trivalente (3v) por conferir mais cobertura das cepas circulantes, inclusive para as gestantes, em qualquer idade gestacional. O objetivo de vacinar gestantes é a proteção pessoal (em razão da imunodeficiência própria da gestação) e a dos recém-nascidos, 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.^(26,29,31,32)

A via subcutânea (apresenta mais reações locais) deve ser restrita às pessoas que apresentam deficiência de coagulação ou estejam utilizando anticoagulantes orais.^(28,31) A vacina contra *influenza* pode ser administrada na mesma ocasião de outras vacinas ou medicamentos injetáveis, sendo aplicada apenas em locais diferentes.⁽¹⁷⁾

A vacinação contra *influenza* na rede pública contempla situações especiais ou grupos de risco, como as gestantes em qualquer idade gestacional, sendo necessários apenas a identificação, a localização e o encaminhamento delas para vacinação nos serviços de saúde dos municípios. Para esse grupo, não haverá exigência quanto à comprovação da situação gestacional, sendo suficiente que a própria mulher afirme seu estado de gravidez.^(17,28)

Também as puérperas, no período até 45 dias após o parto, estão incluídas no grupo-alvo de vacinação. Para isso, deverão apresentar documento que comprove o puerpério (certidão de nascimento, cartão da gestante, documento do hospital onde ocorreu o parto, entre outros) durante o período de vacinação.^(17,28)

Para os ginecologistas e obstetras, é essencial se lembrar também das mulheres que se enquadram nas categorias de idosas (acima de 60 anos), professoras, profissionais de saúde, indígenas e, recentemente, a faixa etária de 55 a 59 anos. Existem outras condições nas quais a vacina é distribuída gratuitamente, como indivíduos com doenças crônicas e os que se encontram em situações de privação de liberdade (Quadro 1).

Quadro 1. Risco aumentado está relacionado às seguintes categorias de risco clínico

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

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, portanto não podem causar a doença.^(6,23,28,31)

Os processos agudos respiratórios (gripe e resfriado) após a administração da vacina significam processos coincidentes e não estão relacionados com esta.^(28,31) Os eventos adversos podem estar relacionados à composição da vacina, aos próprios indivíduos vacinados, à técnica utilizada em sua administração ou a coincidências com outras condições. De acordo com sua localização, podem ser locais ou sistêmicos e, de acordo com sua gravidade, podem ser leves, moderados ou graves:^(6,17,23,28,31)

- Manifestações locais: dor e sensibilidade no local da injeção, hiperemia e endureção ocorrem em 10% a 64% dos pacientes, sendo benignas e autolimitadas (geralmente desaparecem em 48 horas). Em quase todos os casos, há recuperação espontânea e não requerem atenção médica. Se necessário, compressas frias podem ser realizadas nas primeiras 24 horas. Os abscessos normalmente se encontram associados a infecção secundária ou erros na técnica de aplicação.
- Manifestações sistêmicas: é possível também que surjam 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, crianças). Se necessário, analgésicos e antitérmicos, como paracetamol e dipirona, podem ser utilizados nesses casos.
- Reações de hipersensibilidade: reações anafiláticas são raras e caracterizam-se por urticária, edema de glote, broncospasmo e choque que se manifestam, 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 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 HIV-1, hepatite C e, especialmente, 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 nem Imunoblot.⁽²³⁾

CONTRAINDICAÇÕES À VACINA

Apesar de as cepas do vírus *influenza* serem cultivadas em ovos embrionados de galinha, contendo, portanto, traços de proteínas do ovo, como ovoalbumina, essa

quantidade de proteína não é capaz de desencadear reação alérgica. A alergia ao ovo, mesmo em casos mais graves como anafilaxia, não é mais considerada contraindicação nem necessita de precaução para o uso da vacina *influenza*.

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, para não atribuir à vacina as manifestações da doença febril. Como são vacinas inativadas, não há contraindicação (muito pelo contrário) a seu uso a pacientes imunossuprimidos.^(17,25,28,31)

DISCUSSÃO

A maioria dos artigos referentes à infecção pelo vírus *influenza* aborda a epidemiologia e condutas com a doença, ou dados sobre os tipos virais mais frequentes nos surtos da infecção nos diferentes países.^(2,16,30)

Atualmente, não são aceitáveis estudos randomizados nem placebo-controlados (grau de evidência A) para avaliar a eficácia das vacinas contra o vírus *influenza* e também não há estudos recentes que comparem diferentes formulações (vacina *influenza* 3v versus 4v, por exemplo) na redução da 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 a 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 vírus B.⁽³²⁾

Outro estudo publicado em 2015 estimou que o uso da vacina tetravalente em vez da trivalente no Brasil poderia reduzir 654.018 casos de *influenza*, 7.536 hospitalizações e 1.122 óbitos.⁽³⁹⁾

Estudos clínicos têm sido realizados comparando diferentes doses da vacina *influenza* para pessoas mais velhas, como a dose de 60 µg de hemaglutinina/cepa versus 15 µg (dose padrão) em pessoas com mais de 65 anos de idade, demonstrando que essa dose maior é bem tolerada, altamente imunogênica e mais eficaz que a dose habitual na prevenção da infecção.⁽³³⁾

Na gestação, 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 receberá a vacina a partir dos 6 meses de idade. A vacina preferida para a grávida é a tetravalente e deve ser realizada em qualquer idade gestacional.^(29,31) Ainda em 2020, continua disponível no sistema público apenas a vacina trivalente.

Para 2021, a recomendação da OMS para o Hemisfério Sul são as seguintes formulações:⁽⁴⁰⁾

VACINA QUADRIVALENTE

Vacina à base de ovo

- A/Victoria/2570/2019 (H1N1) pdm09 virus-like.
- A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2)-virus-like.
- B/Washington/02/2019 (B/Victoria lineage) virus-like.
- B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata lineage)-virus-like.

Vacina celular ou recombinante

- A/Wisconsin/588/2019 (H1N1) pdm09-like virus.
- A/Hong Kong/45/2019 (H3N2) virus-like.
- B/Washington/02/2019 (B/Victoria lineage) virus-like.
- B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata lineage) virus-like.

VACINA INFLUENZA TRIVALENTE

Vacina à base de ovo

- A/Victoria/2570/2019 (H1N1) pdm09 virus-like.
- an A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2 virus-like.
- a B/Washington/02/2019 (B/Victoria lineage) virus-like.

Vacina celular ou recombinante

- A/Wisconsin/588/2019 (H1N1) pdm09 virus-like.

- A/Hong Kong/45/2019 (H3N2) virus-like.
- B/Washington/02/2019 (B/Victoria lineage) virus-like.

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 6 meses de idade devem ser vacinadas anualmente, de preferência com a vacina tetravalente. As gestantes devem ser vacinadas em qualquer fase da gestação para a proteção materna e a fetal. São vacinas eficazes e seguras para uso tanto em gestantes como puérperas.

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. Potter CW. A history of influenza. *J Appl Microbiol.* 2001;91(4):572–9.
4. Mossad SB. Influenza: still more important than Zika virus in 2016-2017. *Cleve Clin J Med.* 2016;83(11):836–40.
5. Ghebrehewet S, MacPherson P, Ho A. Influenza. *BMJ.* 2016;355:i6258.
6. World Health Organization (WHO). Influenza (seasonal). Geneva: WHO; 2016. [cited 2017 Mai 21]. Available: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en>
7. Noh JY, Kim WJ. Influenza vaccines: unmet needs and recent developments. *Infect Chemother.* 2013;45(4):375–86.
8. George F. História da gripe. [citado 2014 Nov 3]. Disponível em: <https://www.dgs.pt/ficheiros-de-upload-2013/publicacoes-de-francisco-george-historia-da-gripe-pdf.aspx>

9. 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):e247.
10. Nesmith N, Williams JV, Johnson M, Zhu Y, Griffin M, Talbot HK. Sensitive diagnostics confirm that influenza C is an uncommon cause of medically attended respiratory illness in adults. *Clin Infect Dis.* 2017;65(6):1037–9.
11. Burrell C, Howard C, Murphy F. *Fennwe and white's medical virology.* 5th ed. Amsterdam: Elsevier; 2017. Orthomyxoviruses. Chapter 25, p.355-65.
12. Rosseto EW, Luna EJ. A Descriptive study of pandemic Influenza A(H1N1) PDM09 in Brazil, 2009 - 2010. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 2016;58:78.
13. Uyeki TM, Peiris M. Novel Avian Influenza A virus infections of humans. *Infect Dis Clin North Am.* 2019;33(4):907–32.
14. Caini S, Kuszniierz G, Garate W, Wangchuk S, Thapa B, de Paula Júnior FJ, et al.; Global Influenza B Study team. The epidemiological signature of influenza B virus and its B/Victoria and B/Yamagata lineages in the 21st century. *PLoS One.* 2019;14(9):e0222381.
15. Francis ME, King ML, Kelvin AA. Back to the future for influenza preimmunity—looking back at influenza virus history to infer the outcome of future infections. *Viruses.* 2019;11(2):E122.
16. Barros EN, Cintra O, Rossetto E, Freitas L, Colindre R. Patterns of influenza B circulation in Brazil and its relevance to seasonal vaccine composition. *Braz J Infect Dis.* 2016;20(1):81-90.
17. Brasil. Ministério da Saúde. Informe Técnico: 22ª Campanha Nacional de Vacinação contra a Influenza. Brasília (DF), 2020. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2020. [citado 2020 Ago 26]. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/files/notas-tecnicas/informe-tecnico-ms-campanha-influenza-2020-final.pdf>
18. Falavina LP, Lentsck MH, Mathias TA. Trend and spatial distribution of infectious diseases in pregnant women in the state of Paraná-Brazil. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2019;27:e3160.
19. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Influenza: Monitoramento até a semana epidemiológica 21 de 2019. Informe nº 21, de 03 de junho de 2019. Brasília (DF): Ministério da Saúde, 2019.

- 20.** Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Influenza: Monitoramento até a semana epidemiológica 52 de 2018. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2018.
- 21.** Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico Especial. Doença pelo Coronavírus COVID-19. Semana epidemiológica 33, de 08 a 15 de agosto de 2020. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2020.
- 22.** Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico Especial. Doença pelo Coronavírus COVID-19. Semana epidemiológica 31, de 26 de julho a 01 de agosto de 2020. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2020.
- 23.** Fiore AE, Shay DK, Haber P, Iskander JK, Uyeki TM, Mootrey G, et al.; Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2007. *MMWR Recomm Rep.* 2007;56 RR-6:1–54.
- 24.** Ng S, Lopez R, Kuan G, Gresh L, Balmaseda A, Harris E, et al. The timeline of influenza virus shedding in children and adults in a household transmission study of influenza in Managua, Nicaragua. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35(5):583–6.
- 25.** Bricks LF, Domingues CM, Carvalhanas TR, Pereira S, De Moraes JC. Influenza em crianças o que há de novo? *J Health Biol Sci.* 2014;2(3):125–34.
- 26.** 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):tav002.
- 27.** 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.
- 28.** Neves NA. Vacinação da mulher: manual de orientação. São Paulo: FEBRASGO; 2013.
- 29.** Abu Raya B, Edwards KM, Scheifele DW, Halperin SA. Pertussis and influenza immunisation during pregnancy: a landscape review. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(7):e209–22.

- 30.** Falleiros Arlant LH, Bricks LF. Influenza B burden in Latin America and potential benefits of the new quadrivalent Vaccines. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2016;5(1):1–2.
- 31.** Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm). Calendários de vacinação SBIm atualizado em 19/07/2020. São Paulo: SBIm; 2020.[citado 2020 Ago 20]. Disponível em <https://sbim.org.br/calendarios-de-vacinacao>
- 32.** Zerbini CA, Ribeiro Dos Santos R, Jose Nunes M, Soni J, Li P, Jain VK, et al. 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.
- 33.** Wilkinson K, Wei Y, Szwajcer A, Rabbani R, Zarychanski R, Abou-Setta AM, 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.
- 34.** Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). ANVISA aprova vacina influenza para idosos. Brasília (DF): ANVISA; 2018. [citado 2020 Ago 11]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2018/anvisa-aprova-vacina-influenza-para-idosos>
- 35.** Robertson CA, DiazGranados CA, Decker MD, Chit A, Mercer M, Greenberg DP. Fluzone® High-Dose Influenza Vaccine. *Expert Rev Vaccines.* 2016;15(12):1495–505.
- 36.** Moro PL, Woo EJ, Marquez P, Cano M. Monitoring the safety of high-dose, trivalent inactivated influenza vaccine in the vaccine adverse event reporting system (VAERS), 2011 - 2019. *Vaccine.* 2020;38(37):5923–6.
- 37.** Diaz Granados CA, Dunning AJ, Kimmel M, Kirby D, Treanor J, Collins A, et al. Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. *N Engl J Med.* 2014;371(7):635–45.
- 38.** Chang LJ, Meng Y, Janoszyk H, Landolfi V, Talbot HK; QHD00013 Study Group. Safety and immunogenicity of high-dose quadrivalent influenza vaccine in adults ≥65 years of age: A phase 3 randomized clinical trial. *Vaccine.* 2019;37(39):5825–34.
- 39.** Bricks L, Lopez JG, Macabeo B, Piedade AD, Clark OA, Nishikawa AM. 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.

40. World Health Organization (WHO). Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2021 southern hemisphere influenza season. [cited 2020 Sep 26]. Available from: https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2021_south/en/

CAPÍTULO 7

HEPATITES A E B

Cecília Maria Roteli Martins¹

Fabiola Zoppas Fridman²

Renata Robial³

¹Centro Universitário Saúde ABC, Santo André, SP, Brasil.

²Santa Casa de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

³Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Como citar:

Martins CM, Fridman FZ, Robial R. Hepatites A e B. In: Programa Vacinal para Mulheres. 2a ed. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2021. Cap.7, p. 79-91. (Série Orientações Recomendadas FEBRASGO, no.1 /Comissão Nacional Especializada de Vacinas).

RESUMO

As hepatites virais são doenças provocadas por vírus diferentes com tropismo pelo tecido hepático. Apesar de apresentarem certas semelhanças na epidemiologia e no manejo diagnóstico laboratorial, existem importantes diferenças entre elas. As infecções se distribuem 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 sendo que de 2007 a 2018 a 38,2% dos casos se concentrou em indivíduos de 25 a 39 anos. Em 2018, o maior percentual dos casos notificados ocorreu entre as pessoas de 30 a 49 anos. 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 pelas mulheres em suas diversas fases incluindo a gestação e puerpério.

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, tendo o vírus da hepatite A sido identificado em 1973.^(1,2) O vírus da hepatite A (VHA) é um RNA vírus, não envelopado, com 27 nm, icosaédrico, pertencente à família Picornaviridae. Quatro genótipos distintos foram identificados em humanos, entretanto não parece haver diferenças importantes na sua atividade biológica, visto que os quatro genótipos pertencem a um único sorotipo.⁽³⁾

A infecção pelo vírus da hepatite A ocorre em todo o mundo, sendo mais prevalente em áreas de baixo desenvolvimento socioeconômico, com deficiência ou ausência dos serviços básicos para a população.

No Brasil, a prevalência para exposição ao VHA nas capitais brasileiras foi de 39,5% segundo o Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais (2011), do Ministério da Saúde. Cabe destacar que a Região Norte apresentou taxas de incidência por 100 mil habitantes significativamente maiores que a média nacional durante o período de 1999 a 2010.⁽⁴⁾

De modo geral, há dois padrões epidemiológicos no Brasil: uma área de média endemicidade situada 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.⁽⁵⁾

Em relação à hepatite B, estima-se que existam mais de 2 bilhões de indivíduos com sorologia positiva para VHB em todo o mundo. Destes, 400 milhões são portadores crônicos e 500 mil a 1,2 milhão morrerão anualmente, em consequência dessa infecção, seja de cirrose, seja por carcinoma hepatocelular. Apesar do avanço dos tratamentos antivirais, apenas uma minoria de pacientes com hepatite B crônica apresenta resposta terapêutica adequada. Portanto, a prevenção primária por vacinação permanece como a principal estratégia no controle da infecção pelo VHB.^(6,7)

O VHB é um DNA vírus da família Hepadnavirus, classificada em oito 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, podendo os diferentes genótipos estar relacionados à evolução clínica e à 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 HBeAg

que têm indicação para tratamento com interferon, uma vez que os portadores do genótipo A apresentam resposta mais favorável.⁽⁷⁾

Os principais dados epidemiológicos no Brasil apontam 14 mil novos casos e 500 mortes por ano devido à hepatite B, com 120.343 casos acumulados entre 1999 e 2011. Entre os casos de hepatite B confirmados entre 1999 e 2010, 12.261 ocorreram em gestantes.^(8,9) Características da hepatite B incluem predomínio de transmissão sexual, concentração em jovens e adultos e aumento do número de pessoas em tratamento.⁽⁸⁾

HEPATITE A

História natural: a infecção por VHA geralmente é aguda, autolimitada e raramente leva à hepatite fulminante, a qual está mais associada quando há infecção crônica pelo vírus das hepatites B e C. Manifestações clínicas variam com a idade: em geral, crianças menores de 6 anos apresentam infecção subclínica ou silenciosa (70%) e os adultos, sintomas variáveis, de subclínicos a moderados ou, em raros casos, 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.

Em geral, os sintomas iniciais (pródromos) 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, manifestam-se em 70% a 80% dos pacientes sintomáticos. Outros sintomas menos comuns são esplenomegalia, linfadenopatia cervical, *rash* cutâneo, artrite e vasculite.⁽¹⁰⁻¹³⁾

A replicação do vírus ocorre no fígado e o indivíduo infectado eliminará uma grande quantidade de vírus nas fezes, duas semanas antes e uma semana após a instalação dos sintomas clínicos. O VHA é primariamente transmitido por contaminação fecal-oral, contatos íntimos, consumo de água ou alimentos infectados, relação homossexual e 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 a vida.⁽¹³⁾

HEPATITE B

História natural: trata-se de uma infecção crônica dinâmica em que 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.⁽⁷⁾ A infecção pelo VHB pode resultar em infecção subclínica ou assintomática, hepatite aguda autolimitada ou hepatite fulminante, que leva à necessidade de transplante hepático. 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. Há 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.⁽⁹⁾

Realizou-se uma revisão bibliográfica em bases de dados de periódicos *Pub-Med*, em publicações no período de 2000 a 2017, utilizando-se as seguintes palavras-chave e combinações: “vacina”, “hepatite viral” e “hepatite A”, e “hepatite B”, “vaccine”, “viral hepatitis”, “hepatites A”, e “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 essa fase, as publicações escolhidas foram obtidas na íntegra para reavaliação da metodologia e dos resultados. Na lista final, foram incluídos 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 incluídos, entre as referências, diretrizes de sociedades médicas pela sua reconhecida importância na divulgação desse conhecimento, *sites* do Ministério da Saúde do Brasil e da Organização Mundial da Saúde (OMS) e capítulos de livros de especialistas no assunto.

VACINAS DISPONÍVEIS

Hepatite A: existem vacinas com vírus inativado e atenuado para hepatite A. Ambas são 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 há poucos estudos quanto a segurança e tolerabilidade da vacina atenuada. A OMS recomenda vacinação em crianças maiores de 1 ano, com base na incidência de hepatite A, e em lugares onde ocorre mudança na endemidade, de alta para moderada.⁽¹⁴⁾

As vacinas disponíveis para hepatite A são compostas de vírus inativados e apresentaram eficácia de 95% a 100%. Em sua formulação, possuem 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 ao controle da infecção crônica por esse 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.^(15,16)

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 esta associadas. As prioridades para imunização contra hepatite B são vacinação infantil de rotina, prevenção da transmissão perinatal, vacinação ao nascimento e atualização da vacinação para outras faixas etárias.

As vacinas contra hepatite B são constituídas por produtos que contêm 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.⁽¹⁷⁾

As vacinas disponíveis no Brasil são unicamente as produzidas por engenharia genética. Todas apresentam alumínio (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 Programa Nacional de Imunizações (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).⁽⁹⁾

Hepatites A + B: na rede privada, encontra-se disponível uma vacina combinada (Twinrix®, GlaxoSmithKline) que inclui a vacina hepatite B (Engerix-B®) e a vacina hepatite A (Havrix®). Essa vacina foi aprovada para uso em adultos nos Estados Unidos, na Europa e também no Brasil. Sua aprovação foi baseada em dados de 1.551 participantes de 11 estudos clínicos que receberam três doses em esquema de 0, 1 e 6 meses. Resposta imune contra as hepatites 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 (Quadro 1).

Esquema acelerado: 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, deve-se utilizar a vacina combinada (hepatites A + B).⁽¹⁶⁾

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	1.440 U.EL (1 mL)	Duas doses IM (0 e 6 meses)
	MSD	50 U (1 mL)	
	Sanofi Pasteur	160 U (0,5 mL)	
Hepatite B	GSK	20 µg de HBsAg (1 mL)	Três doses IM (0, 1 e 6 meses)
	Sanofi Pasteur	20 mg de HBsAg (1 mL)	
	MSD	10 µg de HBsAg (1 mL)	
Hepatites A + B	GSK	720 U EL vírus A e 20 µg de HBsAg (1 mL)	Três doses (0, 1 e 6 meses)

ADMINISTRAÇÃO DA VACINA CONTRA 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.⁽¹³⁾ Todas as formulações oferecem 90% a 100% de títulos de anticorpos considerados protetores após a primeira dose da vacina.⁽¹⁸⁾

Administração com outras vacinas: sim, porém aplicadas em diferentes locais. Não se deve utilizar a musculatura do glúteo em vacinação.⁽¹³⁾

Efeitos adversos: reações no local da injeção, como dor, eritema e edema, são leves, de curta duração e relatadas 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 diferenças na frequência de eventos adversos pós- vacinação.⁽¹⁹⁾

Contraindicações: anafilaxia a componentes da vacina e gestação, embora a segurança da vacinação durante a gestação ainda não esteja estabelecida. Por serem produzidas de vírus inativados, o risco teórico para o desenvolvimento de anomalias fetais é considerado baixo. A recomendação para uso na gestação deve

contemplar mais benefícios em relação ao risco, principalmente em mulheres sob alto risco de exposição ao VHA.⁽¹⁹⁾

Implementação no Brasil: encontram-se disponíveis apenas vacinas com vírus inativado. A imunização da hepatite A pode ser feita nos CRIEs a partir dos 15 meses até menos de 5 anos. Indicações e cobertura para adultos são para pessoas com mais risco de complicações da doença e mais vulnerabilidade, como hepatite crônica de qualquer etiologia, portadores crônicos do vírus das hepatites B e C, coagulopatias, crianças menores de 13 anos portadoras de HIV ou aids, adultos com HIV/AIDS portadores 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 CONTRA HEPATITE B

Imunogenicidade e duração da proteção: a duração da proteção com a vacinação permanece desconhecida, mas estudos sugerem proteção por longos períodos. Um estudo recente concluiu que em 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 maioria dos indivíduos. Em pacientes imunocomprometidos, mais estudos são necessários para avaliar a eficácia a longo prazo.⁽²⁰⁾

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, necessitarão de notificação. Efeitos adversos sistêmicos, como febre, irritabilidade, fadiga, tontura, cefaleia e desconforto gastrointestinal leve, podem ocorrer e ser controlados com sintomáticos, sem necessidade de notificação. Se ocorrer púrpura trombocitopênica idiopática (até dois meses; raro) ou reação anafilática (até duas horas; 1/600 mil doses), será necessário notificar e contraindicar novas doses.⁽⁹⁾

Contraindicações: alergias a fungos ou componentes da vacina. Não é contraindicada a 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 menos resposta à vacinação (pacientes que estejam recebendo quimioterapia e/ou radioterapia ou altas doses de corticosteroides).
- 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⁾ (capítulo 15).
- Pós-menopausa: mulheres com mais de 65 anos de idade podem apresentar baixas taxas de resposta.⁽¹¹⁾

Uso na gestação

A recomendação do *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) 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. Gestação não é contraindicação à vacinação.⁽¹⁹⁾

Lactação: não existem estudos. Como as vacinas são feitas com vírus inativados, não há contraindicação a uso na lactação.^(18,19)

Importante é considerar o passado vacinal da gestante e, se houver dúvida, dosar o anti-HBs e, se negativo, fazer uma 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 de 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 é necessário reforço vacinal, e nos casos de vacinação incompleta, recomenda-se completar as doses faltantes (capítulo 14).^(15,21,22)

A gestantes HBsAg positivas, recomenda-se vaciná-las contra hepatite B (três doses) e aplicar vacina e imunoglobulina humana anti-hepatite B a recém-nascidos nos primeiros sete dias de vida.⁽²³⁾

Disponibilidade da vacina no Sistema Único de Saúde⁽¹⁸⁾

Idade inferior a 56 anos ou pertencer ao grupo mais vulnerável (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 infecções sexualmente transmissíveis (ISTs), comunicantes sexuais de portadores do VHB, pessoas reclusas (presídios, hospitais psiquiátricos, instituições de menores), politransfundidos, vítimas de abuso sexual e de acidentes com material biológico positivo ou fortemente suspeito de infecção por VHB, hepatopatias crônicas e portadores de hepatite C, doadores de sangue e de órgãos sólidos ou de medula óssea, transplantados de órgãos sólidos ou de medula óssea, potenciais receptores de múltiplas transfusões de sangue ou politransfundidos, nefropatias crônicas/dialisados/síndrome nefrótica, asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas, fibrose cística (mucoviscidose), doença de depósito e imunodeprimidos.

A partir de 2018, o Sistema Único de Saúde (SUS) estendeu a vacinação da hepatite A para a população que tenha prática sexual que possibilite contato oral-anal. A maioria dos casos dessa forma de transmissão ocorre entre gays e homens que fazem sexo com homens, embora tenha sido observado também entre mulheres.

Assim, o Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/Aids e das Hepatites Virais e o PNI do Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis recomendam a indicação do uso da vacina contra hepatite A à população que tenha prática sexual que possibilite o contato oral-anal, com priorização dos grupos anteriormente mencionados que procuram os Centros de Testagem e Aconselhamento (Nota Informativa nº 10/2018 - Covig/CGVP/DIAHV/SVS/MS).

VACINAÇÃO E TESTE DE RASTREAMENTO PARA VHB

Uma vez identificados, os fatores de risco para o VHB permitem um rastreamento direcionado à vacinação dos indivíduos suscetíveis. Os testes devem incluir HBsAg e anti-HBs. Os indivíduos negativos para esses marcadores deverão ser vacinados.⁽¹⁸⁾ O quadro 2 orienta a conduta perante os 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

TESTE PÓS-VACINAÇÃO

Em razão de alguns fatores, como idade, sexo masculino, obesidade, tabagismo, consumo crônico de álcool, alelos DRB1 e DQB1 HLA classe II, entre 5% e 30% de indivíduos imunocompetentes não desenvolvem imunidade após a vacinação completa. A soroproteção é definida como anti-HBs maior que ou igual a 10 IU/L. O teste pós-vacinação é indicado um a dois meses após a vacinação completa a pessoas selecionadas, como trabalhadores da saúde, pacientes em hemodiálise, imunodeprimidos (incluindo HIV) e recém-nascidos de mães HBsAg positivo que foram vacinados no nascimento.

Indivíduos que não responderam à vacinação deverão ser revacinados. Nessas situações, recomenda(m)-se uma a três doses adicionais de vacina. Em geral, 38% respondem após uma dose e 80%, após três doses. É importante também fazer o teste para HBsAg, pois uma parte desses indivíduos pode ser portadora do VHB não diagnosticados. O segundo curso de três doses da vacina geralmente obtém sucesso em 50% a 70% dos pacientes.⁽²⁴⁾

DISCUSSÃO

Ao recomendar a vacinação contra hepatite A, deve-se lembrar que tais vacinas são intercambiáveis e 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 por meio do antígeno de superfície (HBsAg) é mandatório durante o pré-natal. Todos os recém-nascidos devem ser vacinados nas primeiras 24 horas de vida, de preferência nas primeiras 12 horas. A vacinação contra a hepatite B nas primeiras horas após o nascimento é altamente eficaz em prevenir a transmissão vertical do VHB. Deve-se proceder à vacinação sistemática e universal de todos os recém-nascidos, independentemente de realização prévia de sorologia na gestante (Resolução SS nº 39 de 01/04/05). Para prevenir a transmissão vertical em recém-nascidos de mães HBsAg positivo, deve-se administrar, além da vacina, imunoglobulina humana (HBIG 0,5 mL), preferencialmente nas primeiras 12 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.⁽²⁵⁾

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. Desde 2018, encontram-se disponíveis na rede pública para jovens e adultos que tenham prática sexual que possibilite o contato oral-fecal. As vacinas contra hepatite B estão disponíveis na rede pública e é necessária uma recomendação vigorosa pelos ginecologistas e obstetras na orientação de vacinar todas as mulheres, particularmente as gestantes.

REFERÊNCIAS

1. MacCallum FO. Homologous sérum 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 stains 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. 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.
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. 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.

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. Atlanta: CDC; 2013. Atlanta: CDC; 2013. [cited 2017 Jul 5]. Available from: <https://www.cdc.gov/hepatitis/statistics/2013surveillance/pdfs/2013HepSurveillance-Rpt.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. 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. 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
- 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.** Loubet P, Launay O. Alternative hepatitis B vaccine strategies in healthy non-responders to a first standard vaccination scheme. *Lancet Infect Dis.* 2020 Jan;20(1):7-8.
- 25.** Sangkomkamhang US, Lumbiganon P, Laopailboon 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 E RUBÉOLA

Susana Cristina Aidé Viviani Fialho¹

Giuliane Jesus Lajos²

Nilma Antas Neves³

Manoel Afonso Guimarães Gonçalves⁴

¹Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brasil.

²Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

³Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, Brasil.

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

Como citar:

Fialho SC, Lajos GJ, Neves NA, Gonçalves MA. Sarampo, caxumba, rubéola. In: Programa Vacinal para Mulheres. 2a ed. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2021. Cap.8, p. 92-105. (Série Orientações Recomendadas FEBRASGO, no.1 /Comissão Nacional Especializada de Vacinas).

RESUMO

Os objetivos mais almeçados 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 Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS)/Organização Mundial da Saúde (OMS), tendo sido confirmados os últimos casos autóctones em 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 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, é altamente imunogênica, 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 deste 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 às dúvidas de seu paciente em relação à indicação, à segurança e à eficácia das vacinas.

PREVALÊNCIA DAS DOENÇAS

- **Sarampo:** vírus RNA, membro da família Paramyxoviridae e do gênero *Morbilivirus*. Em 2016, considerado erradicado do Brasil pela OPAS/OMS, tendo sido confirmados os últimos casos autóctones em 2000. Em 2011, uma nota técnica emitida pelo Ministério da Saúde confirmou a ocorrência de 18 casos de sarampo genótipos provenientes do continente europeu.^(1,2) Em 2018, o sarampo ressurgiu no País e vem se espalhando. Onze estados enfrentam o surto da doença. Após o surto da região Norte no início de 2019, um novo surto ocorreu no estado de São Paulo. No Brasil, da semana epidemiológica 23 a 34 de 2019 foram confirmados 2.331 casos distribuídos em 13 estados (99% em São Paulo e 1% nos demais estados do Rio de Janeiro, Pernambuco, Goiás, Santa Catarina, Distrito Federal, Paraná, Maranhão, Rio Grande do Norte, Espírito Santo, Bahia, Sergipe e Piauí). Segundo a atualização epidemiológica da OPAS/OMS, a região das Américas registrou 15.802 casos confirmados de

sarampo em 2019, incluindo 18 mortes. A doença foi notificada por 14 países e territórios, de 1º janeiro a 12 de dezembro de 2019, tendo sido registrada a maior proporção no Brasil (13.489 casos), nos Estados Unidos (EUA) (1.276) e Venezuela (552).⁽³⁾ Na região europeia da OMS, foram registrados cerca de 90 mil casos nos primeiros seis meses de 2019, superando a quantidade identificada em todo o ano de 2018 (84.462).⁽⁴⁾ Segundo a OMS, houve um aumento de 300% em casos de sarampo universalmente em 2019 em comparação com 2018.⁽⁵⁾ Em 2020, na semana epidemiológica de 1 a 6, foram confirmados 338 casos de sarampo em 8 unidades da federação: São Paulo, 136 (40,4%), Rio de Janeiro, 93 (27,3%), Paraná, 64 (19,0%), Santa Catarina, 22 (6,5%), Rio Grande do Sul, 11 (3,3%), Pernambuco, 7 (2,0%), Pará, 4 (1,2%), e Alagoas, 1 (0,3%). A faixa etária de 20 a 29 anos apresentou o maior número de registros de casos confirmados. Atualmente, o vírus tem circulação ativa em 19 estados, com destaque para Pará, São Paulo, Rio de Janeiro, Paraná e Santa Catarina.⁽⁶⁾ Em 2018, foram confirmados 12 óbitos por sarampo em três estados da região Norte (Amazonas, Roraima e Pará), destes 50% eram menores de 1 ano de idade. Houve registro de um óbito em adulto de 42 anos sem histórico vacinal no estado de São Paulo.⁽⁷⁾ Em 2020, até o momento, foram registrados quatro óbitos por sarampo, sendo um no estado do Rio de Janeiro, dois no estado do Pará e um no estado de São Paulo, todos em idade abaixo de 2 anos. Nenhuma das vítimas havia sido vacinada.⁽⁶⁾

- **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 mil habitantes, com picos epidêmicos em intervalos de dois até sete anos.⁽⁸⁾ Aproximadamente 80% dos adultos possuem anticorpos, seja por infecção clínica sintomática, forma inaparente, seja por vacina.⁽⁹⁾ A imunização com vacina permanece a melhor maneira de prevenir a infecção da caxumba. Nos EUA, a vacina contra caxumba foi recomendada para uso de rotina em 1977. Em 1989, uma segunda dose de SCR foi recomendada para melhorar o controle do sarampo e, no início de 2000, houve um declínio de 99% em casos de caxumba com um recorde de 231 casos relatados em 2003. Inesperadamente, em 2006, os EUA experimentaram o maior surto de caxumba em quase 20 anos (6.584 casos). Em contraste com sarampo cujos casos são normalmente identificados entre pessoas não vacinadas, a maioria dos surtos de caxumba foi observada em adultos que receberam duas doses de SCR. De 2006 até o

presente, os surtos continuaram e, de 2016 a 2017, mais de 12 mil casos de caxumba foram relatados nos EUA.⁽¹⁰⁾

- **Rubéola:** vírus RNA da família Togavirus, do gênero *Rubivirus*. Mundialmente, estima-se que mais de 100 mil crianças nasçam a cada ano com a síndrome de rubéola congênita, caracterizada por sintomas como cegueira, surdez, doença cardíaca e retardo mental.⁽¹¹⁾ No Brasil, a taxa mais elevada foi registrada em 2001, com 72 casos confirmados.⁽¹²⁾ 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.⁽¹³⁾ Em 2008, foi realizada outra campanha de vacinação contra a rubéola na faixa etária de 19 a 39 anos de idade, incluindo homens, com cobertura vacinal no país de 94,06% da população-alvo.⁽⁹⁾ Como resultado da estratégia de vacinação, observou-se, nos últimos anos, grande diminuição no número de casos de rubéola e síndrome de rubéola congênita no Brasil, no entanto surtos ainda são registrados no país.⁽¹⁴⁾ A rubéola permanece endêmica em muitos países e cerca de 100 mil casos de SRC ocorrem anualmente, no mundo. O Plano de Ação Global de Vacinas (GVAP), que inclui sarampo e rubéola – endossado pelos 194 Estados Membros da Assembleia Mundial da Saúde em maio de 2012 –, é uma estrutura para prevenir milhões de mortes até 2020, por meio de um acesso mais equitativo às vacinas existentes para pessoas em todas as comunidades.⁽¹³⁾

HISTÓRIA NATURAL DA INFECÇÃO

- **Sarampo:** o contágio ocorre por meio de secreções nasofaríngeas de indivíduos afetados, o que caracteriza um obstáculo para conter os surtos. A doença é altamente contagiosa, com taxa de transmissibilidade de 15 em até três gerações, com total de infectados de 3.616. 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 surgimento de manchas de Koplik na mucosa oral, seguidas de exantema maculopapular descendente. Algumas complicações descritas são otite média, pneumonia, laringite, laringotraqueíte e encefalite (0,1% dos casos), sendo particularmente mais graves em grávidas, imunossuprimidos, desnutridos e naqueles com idade jovem. Mulheres grávidas que contraem sarampo têm risco de abortamento ou baixo peso ao nascer.^(5,15,16)
- **Caxumba:** compromete principalmente crianças em idade escolar e adultos jovens. O contágio se faz por meio de gotículas de saliva ou muco nasal conta-

minado. O quadro clínico inicia-se com febre baixa, mal-estar, mialgia e artralgia. Após um período de viremia, o vírus localiza-se nas parótidas, no sistema nervoso central (SNC), nos testículos e em outras glândulas. Entre as complicações, há meningite asséptica, pancreatite, orquite, ooforite e surdez.⁽¹⁷⁾

- **Rubéola:** a infecção pode ser assintomática ou subclínica em mais de 50% dos indivíduos expostos, especialmente em crianças. Os sintomas são leves e autolimitados, com febre baixa, mal-estar e linfadenopatia. Em seguida, nota-se *rush* cutâneo maculopapular, que se inicia na face e dura tipicamente três dias. Complicações são raras e acometem mais frequentemente mulheres grávidas.⁽¹⁷⁾

Realizou-se uma revisão bibliográfica em bases de dados de periódicos *Pub-Med* em publicações no período de 2000 a 2020, utilizando-se as seguintes 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 essa fase, as publicações escolhidas foram obtidas na íntegra para reavaliação da metodologia e dos resultados. Na lista final, foram incluídos estudos que investigavam a SCR 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 e casos autóctones de sarampo não são registrados no país desde 2000. Porém, surtos do vírus ainda ocorrem em outros países, como França, Espanha, Suíça, Argentina, entre outros. O sarampo continua endêmico em muitas regiões do mundo, incluindo muitos países europeus. A baixa cobertura vacinal é a causa da transmissão sustentada da doença. Os viajantes para essas regiões continuam a importar sarampo para países que o eliminaram. Com a intensa mobilidade de pessoas pelos diversos municípios do Brasil, em razão de moradia, trabalho, lazer, estudo, além do isolamento de vírus do genótipo D4, circulantes na Europa, sugere-se que os últimos surtos de sarampo no Brasil tenham sido provenientes da sua importação.^(10,18) Em 2017, na Venezuela, ocorreu um surto de sarampo relacionado ao genótipo D8. O surto extrapolou as fronteiras e chegou em 2018 ao Brasil, Colômbia, Argentina, Chile, Equador e Peru. Outros tipos também foram detectados no Brasil, genótipos D4, D5 E B3 relacionados à importação. Em 2019, casos importados de Israel, Malta e Noruega iniciaram uma

nova cadeia de transmissão no país. O genótipo prevalente do vírus do sarampo que tem circulado pela Europa é o D8, mesmo sorotipo atualmente circulante em São Paulo.⁽⁷⁾

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.⁽¹⁹⁾ Não é doença de notificação compulsória, somente quando se configura um aglomerado de casos (dois ou mais casos).⁽¹⁹⁾ Sobre a rubéola, apesar da redução do número de casos nos últimos anos, seguida das campanhas de vacinação e da declaração pela OPAS/OMS da eliminação da doença e da SRC nas Américas,⁽²⁰⁾ 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.⁽²¹⁾

VACINAS COMBINADAS DISPONÍVEIS NO BRASIL

A 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. Em 1993, o PNI iniciou a aquisição da SCR. 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. Contém estabilizadores e antibióticos, como neomicina ou canamicina. Não contém adjuvantes. É termolábil e perde potência com o calor. Deve ser armazenada entre 2°C e 8°C e utilizada até oito horas 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.⁽⁹⁾

Qualquer que seja o fabricante, as vacinas SCR são altamente imunogênicas; com proteção duradoura para a maioria dos indivíduos que receberam duas 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 o componente 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.^(5,17,22)

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 µg; 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, em multidoses.

ESQUEMA DE UTILIZAÇÃO EM MULHERES POR FAIXA ETÁRIA E GESTAÇÃO

A SCR 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 aos 15 meses. A segunda dose pode ser adiantada desde que respeitado o intervalo mínimo de 30 dias entre as doses. Na segunda dose, deve-se considerar a aplicação da vacina combinada quádrupla viral (sarampo, caxumba, rubéola e varicela/SCRV).⁽²²⁾

A vacinação deve ser utilizada como medida estratégica de bloqueio diante da ameaça de surtos e epidemias. É importante manter-se alerta à detecção precoce dos casos e ter resposta rápida. Diante dos atuais surtos de sarampo, o Ministério da Saúde determinou o bloqueio vacinal seletivo, em que todos os contactantes de casos suspeitos, não imunizados, recebam a vacina preferencialmente até 72 horas após o contato. Essa medida pode impedir o desenvolvimento do sarampo, porém não é capaz de evitar a rubéola nem a caxumba. Na ausência de comprovação vacinal, deve-se considerar como não vacinado. As faixas etárias de mais risco de adoe-

cimento no momento encontram-se entre os menores de 1 ano de idade e 15 a 29 anos de idade. Com isso, o Ministério da Saúde expandiu a recomendação da vacina à faixa etária de 6 a 11 meses e 29 dias que deverá receber a dose zero da vacina SCR. Batizada de dose zero, essa aplicação não dispensa as vacinas regulares, aplicadas aos 12 (primeira dose) e 15 meses (segunda dose). Essa seria uma dose para conferir proteção adicional. O objetivo é intensificar a vacinação desse público-alvo mais suscetível a casos graves e óbitos. Em caso de deslocamento da criança para municípios que apresentam surto ativo do sarampo, a vacina deve ser administrada no período mínimo de 15 dias antes da data prevista para o deslocamento. Outras medidas incluem a vacinação de resgate, dirigida a adultos jovens (pessoas de 20 a 29 anos) que devem regularizar a vacinação contra o sarampo, e a ampliação da vacina até 59 anos, conforme o quadro 1.^(6,7,23,24)

Quadro 1. Orientações para o esquema de vacinação da vacina tríplice viral⁽²³⁾

FAIXA ETÁRIA	ESQUEMA VACINAL (SARAMPO, CAXUMBA, RUBÉOLA _ SCR)
6 a 11 meses	Uma dose (dose zero, não contabilizada)
1 a 29 anos	Duas doses (válidas) com intervalo mínimo de um mês entre elas
30 a 59 anos	Uma dose (válida)

Como ações preconizadas, os trabalhadores da área da saúde devem ter a comprovação de duas doses da vacina com o componente sarampo, independentemente da faixa etária. Pessoas que mantêm contato frequente com viajantes estrangeiros devem receber duas doses da vacina MMR, exceto se apresentarem anticorpos positivos para sarampo ou certificado de imunização. Gestantes que prestam assistência diretamente aos casos suspeitos devem ser remanejadas de seus setores, além de deverem notificar, em, no máximo, 24 horas, à Secretaria de Saúde Municipal ou Estadual ou à Central do Centro de Vigilância Epidemiológica.^(5-7,23)

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.⁽⁹⁾ Após a vacinação, as mulheres em idade fértil devem aguardar um mês para engravidar. Estudos mostram 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.⁽²⁵⁾ Nos EUA, começou-se a observar aumento dos casos de caxumba após dez anos da segunda dose em adolescentes e adultos jovens. A explicação para esse fato poderia ser a diferença na produção das células B e T de memória para as doenças, sendo menor para a

caxumba quando comparada 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, notaram-se menos sequelas graves da doença, sugerindo algum efeito protetivo da vacina.⁽²⁶⁾ Em outro estudo, verificou-se 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. Considerando as evidências, o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) recomenda a terceira dose da vacina SCR a pessoas que estão sob mais risco de adquirir caxumba devido a um surto, sendo evitadas a doença e suas complicações, sem aumentar os efeitos adversos. Estudos futuros sobre aspectos qualitativos e resposta imunitária (por exemplo, avides de anticorpos, memória de células B) são necessários para avaliar o benefício da terceira dose de rotina.⁽²⁵⁾ Atualmente, o CDC criou um grupo de trabalho para estudar a possibilidade de uma terceira dose da vacina SCR entre 11 e 13 anos de idade, com vacinas contra o tétano, difteria, pertússis, meningococo e papilomavírus humano.^(10,26-28)

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; com intervalo de quatro semanas com outras vacinas atenuadas.⁽⁹⁾ As injeções devem ser aplicadas em lugares anatomicamente distintos. A vacina é aplicada por via subcutânea, em uma dose de 0,5 mL.⁽⁹⁾ As recomendações da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia encontram-se no Capítulo 3 com o Calendário de Vacinação da Mulher.

EFETOS ADVERSOS DA VACINA

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

Eventos sistêmicos: 5% a 15% de febre alta (do 5º ao 12º dia após a vacina); exantema ocorre em 5% dos primovacinados e está relacionado aos componentes do sarampo e rubéola (do 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 uma revisão sistemática envolvendo mais de 1.500.000 de crianças vacinadas, não há nenhuma associação entre a vacina e autismo.^(15,17) O risco de desenvolvimento de esclerose múltipla também permanece inalterado.⁽¹⁸⁾ Alguns casos de orquite pós-vacinal são descritos na literatura, mas sua ocorrência é rara.⁽¹⁹⁾ Parotidite pode ocorrer em até 2% dos vacinados e inicia-se sete a 14 dias após a vacina com quadro benigno e de curta duração.⁽⁸⁾ 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.⁽⁹⁾ 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 seis meses.⁽²¹⁾ Artralgia e artrite acometem principalmente mulheres suscetíveis à rubéola (25%), iniciam-se sete a 21 dias após a vacinação e, em geral, são transitórias.⁽⁹⁾

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 a gestantes, porém, caso seja aplicada inadvertidamente, não será indicada interrupção da gravidez.

Recomenda-se evitar gravidez por um mês pós-vacina, em razão do 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 anti-inflamatória, ou tópica, ou em aerossol, não constitui contraindicação. Pacientes com infecção assintomática ou sintomática pelo HIV, mas que não estejam gravemente comprometidos, poderão ser vacinados. A vacina pode ser aplicada um mês após cessar a terapia imunossupressora com corticoides e três meses após cessar quimioterapia ou radioterapia.

Há 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 a 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.⁽⁹⁾

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 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 vigilância epidemiológica, laboratorial e imunizações, Programa de Agentes Comunitários de Saúde (PACS) e da Estratégia de Saúde da Família (ESF).⁽²⁾

CONCLUSÃO

A vacinação é uma grande estratégia na prevenção de inúmeras doenças e suas complicações. A SCR é um exemplo de alto poder de erradicação das doenças e suas implicações, portanto deve ser oferecida e seu uso incentivado por meio de esclarecimentos. Deve-se dar atenção especial ao 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. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2011. [citado 2020 Ago 30]. Disponível em: 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 2020 Set 20]. 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. Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS). Sarampo. [citado 2020 Ago 12]. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_joomlabook&view=topic&id=255.
4. Organização das Nações Unidas (OMS). Casos de sarampo quase triplicaram no mundo durante o primeiro semestre. Brasília (DF): Casa ONU Brasil; 2018. [citado 2020 Ago 10]. Disponível em: <https://nacoesunidas.org/oms-casos-de-sarampo-quase-triplicaram-no-mundo-durante-o-primeiro-semester/#:~:text=Em%202018%2C%20foram%20notificados%20353.236,casos%20de%20sarampo%20%20OMS>.
5. Chen H-L&Tang R-B. Measles re-emerges and recommendation of vaccination. J Chin Med Assoc. 2020; 83: 5-7.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico. Vigilância Epidemiológica do sarampo no Brasil. Semanas Epidemiológicas 01 (29/12/2019) a 06 (08/02/2020). Brasília (DF): Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico. 2020; 51 Mar.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico. Vigilância Epidemiológica do sarampo no Brasil. Semanas Epidemiológicas 23 a 34 de 2019. Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde. 19. Brasília (DF): Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico. 2019; 50 Ago.
8. 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.

9. Ballalai I. Manual prático de imunizações. Rio de Janeiro: A.C. Farmacêutica; 2013. 480p.
10. Bankamp B, Hickman C, Icenogle JP, Rota PA. Successes and challenges for preventing measles, mumps and rubella by vaccination. *Curr Opin Virol*. 2019; 34:110-6.
11. 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.
12. São Paulo (Estado). Campanha Nacional de Vacinação para Eliminação da Rubéola no Estado de São Paulo: Informe técnico. 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.
13. World Health Organization (WHO). Global Vaccine Action Plan 2011-2020, 2013. Geneva: WHO; 2011. [cited 2020 Aug 15]. Available from: https://www.who.int/immunization/global_vaccine_action_plan/GVAP_doc_2011_2020/en/.
14. 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>
15. Carvalho ES. Sarampo. In: Farhat CK, Carvalho ES, Carvalho LH, Succi RC. *Infectologia pediátrica*. Rio de Janeiro: Atheneu; 1993. p.353-63.
16. Brasil. Ministério da Saúde. Coronavirus COVID 19: O que você precisa saber. Boletim Epidemiológico Especial 14. Semana Epidemiológica 18 - 26 de abril de 2020. [citado 2020 Mai 7]. Disponível em <https://coronavirus.saude.gov.br/>.
17. White SJ, Boldt KL, Holditch SJ, Poland GA, Jacobson RM. Measles, mumps, and rubella. *Clin Obstet Gynecol*. 2012;55(2):550-9.
18. 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.
19. Rio de Janeiro (Estado). Subsecretaria de Promoção, Atenção Primária e Vigilância em Saúde Superintendência de Vigilância em Saúde. Informe técnico: Alerta caxumba. Rio de Janeiro: Prefeitura do Rio de Janeiro; 2015. [citado 2017 Mai 16]. Disponível em: <http://prefeitura.rio/web/sms/vigilancia-em-saude#imunizacoes>.

- 20.** Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS). OPAS/OMS entrega Certificado de Eliminação da Rubéola para o Brasil. Brasília (DF): OPAS; 2015. [citado 2020 Ago 15]. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=4958:opas-oms-entrega-certificado-de-eliminacao-da-rubeola-para-o-brasil&Itemid=812.
- 21.** Brasil. Ministério da Saúde. Surtos de rubéola no Brasil. Alerta. 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>
- 22.** 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.
- 23.** Brasil. Boletim epidemiológico: Sarampo vol I nº 4 ano 2019. Centro de Vigilância Epidemiológica Prof Alexandre Vranjac Governo de São Paulo. [citado em 2019 agosto]. Disponível em: (http://www.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilanciaepidemiologica/areas-devigilancia/doencas-detransmissaorespiratoria/sindrome-da-rubeolacongenitasrc/doc/2019/sararub_protocolo_l_atualizado_19jul19.pdf)
- 24.** Brasil. Portal do Ministério da Saúde. Sarampo. Brasília (DF); Ministério da Saúde. s.d. [citado 2020 Ago 15]. Disponível em: www.saude.gov.br/sarampo
- 25.** 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.
- 26.** Offit, AP. Fading immunity to MMR vaccine may be behind the mumps epidemic. 2017 Vaccine Education Center at the Children's Hospital of Philadelphia. [cited 2017 Mar 22]. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/877085>.
- 27.** 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.
- 28.** Marin M, Marlow M, Moore KL, Patel M. Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of a Third Dose of Mumps Virus-Containing Vaccine in Persons at Increased Risk for Mumps During an Outbreak. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018;67(1):33-8.

CAPÍTULO 9

VARICELA E HERPES-ZÓSTER

Isabella Ballalai¹

Susana Cristina Aide Viviani Fialho²

Giuliane Jesus Lajos³

Manoel Afonso Guimarães Gonçalves⁴

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

²Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brasil.

³Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

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

Como citar:

Ballalai I, Fialho SC, Lajos G, Gonçalves MA. Varicela e Herpes-zóster. In: Programa Vacinal para Mulheres. 2a ed. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria (FEBRASGO); 2021. Cap.9, p. 106-18. (Série Orientações Recomendadas FEBRASGO, no.1 /Comissão Nacional Especializada de Vacinas).

RESUMO

A infecção primária pelo vírus varicela-zóster (VVZ) causa a varicela e sua reativação, o herpes-zóster (HZ). O HZ é uma doença neurocutânea causada pela reativação do vírus que leva à varicela. Após a resolução do episódio da varicela, o vírus pode permanecer latente em um gânglio sensitivo da coluna dorsal. Anos mais tarde, com o declínio da imunidade, o VVZ pode ser reativado e causar HZ, uma condição extremamente dolorosa que pode durar muitas semanas ou meses e comprometer, de forma significativa, a qualidade de vida da pessoa afetada. 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

O vírus da varicela-zóster (VZV) é um herpesvírus alfa humano que infecta mais de 90% das pessoas mundialmente. A infecção primária pelo VZV é tipicamente adquiri-

da durante a primeira infância, causando a varicela e estabelecendo ao longo da vida uma infecção latente nos neurônios dos gânglios trigêmeos e nos gânglios da raiz dorsal. Mais tarde, durante a vida, o VZV se reativa em aproximadamente um terço dos indivíduos infectados, causando HZ. O processo natural de envelhecimento está associado à redução da imunidade celular, o que predispõe pessoas mais velhas ao HZ.⁽¹⁾ O risco de HZ aumenta nitidamente com a idade e a imunossupressão.⁽²⁾

A varicela apresenta mundialmente elevada morbidade e, apesar de ser, geralmente, benigna em crianças, pode resultar em hospitalizações, complicações graves e óbitos, tanto em pacientes imunocomprometidos como em imunocompetentes. Adultos são responsáveis por apenas 5% de todos os casos de varicela, mas apresentam frequentemente doença grave com risco de morte 25 vezes maior do que crianças. Também indivíduos imunocomprometidos tendem a apresentar quadros mais graves da doença. Estima-se que 90% a 95% da população adulta no Brasil já teve varicela, índice semelhante ao de países europeus e aos dos Estados Unidos (EUA). Nessas pessoas, o VZV permanece latente nas raízes nervosas e pode se manifestar com o envelhecimento, com incidência e gravidade crescentes como HZ. Vacinas atenuadas compostas de VZV vacinal (cepa Oka) estão disponíveis para prevenir varicela e HZ, sendo amplamente utilizadas em diversos países, demonstrando ser seguras e eficazes.^(3,4)

PREVALÊNCIA

Estima-se que, no Brasil, na era pré-vacinal contra varicela, ocorriam anualmente cerca de 3 milhões de casos, 880 mil consultas ambulatoriais, 4.500 hospitalizações e 120 óbitos decorrentes de complicações da doença, como infecção de tecidos moles, pneumonia, hepatite e encefalite, principalmente em adultos, gestantes e imunocomprometidos. Não há dados nem estudos consistentes em relação à incidência de HZ no Brasil. Em análises epidemiológicas nos EUA, a incidência de 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 de HZ ocorreu entre 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.

Em uma metanálise recente, observou-se que a imunossupressão por meio de HIV/aids ou cânceres coloca os indivíduos em risco significativo de reativar a

supressão viral latente. História familiar de zóster, trauma físico e idade avançada também elevam significativamente o risco. Embora o risco esteja presente mais em mulheres, naqueles com estresse psicológico ou na presença de comorbidades, como diabetes, artrite reumatoide, doenças cardiovasculares, doença renal, lúpus eritematoso sistêmico e doença pulmonar obstrutiva crônica, é um pouco menor que os fatores de risco anteriores.⁽⁵⁾

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.^(4,6) A idade avançada também é um fator de risco para o desenvolvimento de neuralgia pós-herpética (NPH) e outras complicações de 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 com menos idade, e o risco de desenvolver NPH é de 10% a 18%. Segundo o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) americano, 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.^(4,6)

HISTÓRIA NATURAL DA INFECÇÃO

A infecção primária por VVZ causa varicela. A reativação do VVZ, latente nos gânglios neurais, causa HZ. A latência do vírus está presente em 1% a 7% dos gânglios neurais e relaciona-se à magnitude da viremia, ao número de lesões na pele e à gravidade da doença manifestada durante a primoinfecção.⁽³⁾ A presença de anticorpos antivaricela-zóster não é suficiente para evitar a reativação de VVZ, que, provavelmente, está associada a múltiplos fatores ainda pouco definidos, mas está claramente associada à 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 mais incidência de HZ entre indivíduos de mais idade.

A varicela caracteriza-se por surgimento de exantema de aspecto maculopapular e distribuição centrípeta, que, após algumas horas, torna-se vesicular, evolui

rapidamente para pústulas e, posteriormente, forma crostas, em três a quatro 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 muitos meses depois que as lesões de pele desapareceram, prejudicando intensamente as atividades dos indivíduos acometidos. O objetivo deste capítulo é que o leitor, ao final da leitura, seja capaz de conhecer as recomendações, precauções e contraindicações envolvidas com as vacinas VZ e HZ 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 às dúvidas de seu paciente em relação à segurança e à eficácia das vacinas.

METODOLOGIA

Realizou-se uma revisão bibliográfica em bases de dados de periódicos PubMed, em publicações no período de 2014 a 2020, utilizando-se as seguintes 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. Revisaram-se também artigos do Cochrane 2019 e 2020. Na lista final, foram incluídas publicações do CDC e da Organização Mundial da Saúde (OMS). Apesar de privilegiar referências recentes com grau de evidência A e B, foram incluídos, entre as referências, publicações de sociedades médicas pela sua reconhecida importância na divulgação desse conhecimento e capítulos de livros de especialistas no assunto. Na atualização de agosto de 2020, foram acrescentadas mais 14 bibliografias.

RESULTADO

VALOR CLÍNICO DA VACINAÇÃO

A vacina de vírus atenuados contra a varicela foi desenvolvida na década de 1970 por Takahashi et al. no Japão. O sucesso dessa vacina no Japão, observado em um pequeno número de crianças e adultos, levou à exploração e a seu licenciamento nos EUA, onde muitos mais indivíduos foram vacinados em vários ensaios clínicos.⁽⁷⁾

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 aqueles com 4 e 6 anos de idade.⁽³⁾ A experiência prolongada, por meio de um programa de vacinação nacional, aliada 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).⁽⁸⁾ Entre os resultados observados, destacam-se redução de 93% das hospitalizações, diminuição de 99% dos óbitos no grupo etário inferior a 20 anos e redução de 95% das consultas ambulatoriais em lactentes abaixo de 12 meses.⁽⁸⁾ Com a 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 duas doses da vacina.⁽⁹⁾

Em relação à VHZ, um estudo clínico randomizado em pré-aprovação (grau de evidência científica A) da vacina Varivax® produzida pela MSD, que incluiu cerca de 38.500 indivíduos com 60 anos ou mais, estimou a eficácia global da vacina em 51,3%. A análise dos subgrupos evidenciou mais 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 HZO (63%) e para a redução de hospitalizações relacionadas a HZ (65%).^(10,11) No momento, não é indicado reforço com a vacina. No entanto, os resultados de um estudo conduzido por Schmader et al.,⁽¹²⁾ com o objetivo de avaliar a segurança, a tolerabilidade e a imunogenicidade de dose de reforço da vacina dez anos após a primeira em indivíduos com 70 anos, demonstraram que a concentração de anticorpos anti-VVZ após o reforço não foi inferior à aferida em primovacinação 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 em pré e pós-comercialização. Ha 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.

BENEFÍCIOS DA IMUNIZAÇÃO

A vacina varicela previne a infecção por VVZ, reduz a gravidade da doença em casos de avanço, o risco de transmissão, a utilização de cuidados de saúde associados à varicela e está associada à diminuição do risco de HZ em crianças.⁽¹³⁾ A vacina HZ previne a reativação do VVZ ou, quando isso não ocorre, as complicações da doença, principalmente NPH.

VACINAS DISPONÍVEIS

Vacinas Varicela: Varivax[®] (do Laboratório MSD, com um mínimo de 1.350 unidades formadoras de placa [UFPs] de vírus da varicela)⁽⁹⁾ e Varilrix[®] (do Laboratório GSK, com um mínimo de 2.000 UFPs de vírus da varicela),⁽¹⁴⁾ ambas recomendadas a crianças, adolescentes e adultos, em duas doses, com intervalo de 90 dias para crianças e de 30 a 60 dias para adolescentes e adultos. No Brasil, as vacinas varicela estão disponíveis no Sistema Único de Saúde para crianças menores de 6 anos (na apresentação simples ou combinada com a vacina tríplice viral [SCR] e para maiores de 6 anos, adolescentes e adultos em situações de risco aumentado). Pode ser administrada simultaneamente com outras vacinas, incluindo SCR e febre amarela. Na impossibilidade de realizar vacinação simultânea, deve-se adotar o intervalo de 30 dias entre doses das vacinas SCR e febre amarela.⁽¹⁵⁾

Vacinas HZ: atualmente, existem duas vacinas no mercado internacional, Zostavax[®] (vacina viva atenuada), produzida pela MSD, e Shingrix[®] (vacina zóster recombinante), produzida pela GSK.⁽¹⁶⁾ No Brasil, as vacinas HZ não estão disponíveis pelo SUS e apenas Zostavax[®] se encontra disponível na rede privada. A vacina HZ atenuada (Zostavax[®]) está licenciada nos EUA, pela *US Food and Drug Administration* (FDA) e, no Brasil, pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), com a recomendação de bula para uso rotineiro em adultos imunocompetentes com idade superior ou igual a 50 anos. Tem indicação em bula para prevenir HZ e NPH e reduzir dor aguda e crônica associada ao HZ. É apresentada liofilizada e cada dose de 0,65 mL (após reconstituição) contém, pelo menos, 19.400 UFPs de VVZ da cepa *Oka/Merck*, aproximadamente 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. É contraindicada a pessoas imunodeprimidas e gestantes. Sua eficácia após três anos é levemente acima de 50% e diminui para menos de 24% após quatro anos.

A vacina HZ recombinante (Shingrix®) foi licenciada nos EUA pela FDA em 2017, com a recomendação de bula para uso rotineiro em adultos com idade superior ou igual a 50 anos. Contém uma glicoproteína E de VZV recombinante e um componente adjuvante que aumenta a imunidade celular específica da VZV e também a imunidade hormonal.⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ Nos países onde a vacina Shingrix® está disponível, Zostavax®, aos poucos, vem sendo substituída por ela, dada sua eficácia maior, inclusive naqueles com mais de 70 anos.

RECOMENDAÇÕES DO MINISTÉRIO DA SAÚDE E DAS SOCIEDADES MÉDICAS BRASILEIRAS (2020)

No Brasil, o Ministério da Saúde, por meio do Programa Nacional de Imunizações (PNI), conforme o calendário de 2020, recomenda a vacinação contra varicela a crianças no esquema de duas doses: aos 15 meses, com a vacina tetraviral (SCR + varicela), e aos 4 anos, com a vacina varicela. As crianças não vacinadas oportunamente aos 4 anos poderão ser vacinadas com até 6 anos, 11 meses e 29 dias. Além da rotina, por meio dos centros de referência para imunobiológicos especiais (CRIE), de acordo com protocolo específico (manual do CRIE – disponível em: https://sbim.org.br/images/calendarios/manual-centros-referencia_imunobiologicos-especiais-5ed-web.pdf),⁽¹⁵⁾ o Ministério da Saúde disponibiliza a vacina para os seguintes grupos:

- Pessoas imunocompetentes de grupos especiais de risco (profissionais de saúde, cuidadores e familiares), suscetíveis à doença, que estejam em convívio domiciliar ou hospitalar com pacientes imunodeprimidos.
- Maiores de 1 ano de idade, imunocompetentes e suscetíveis à doença, no momento da internação, onde haja caso de varicela.
- Candidatos a transplante de órgãos, suscetíveis à doença, até pelo menos quatro semanas antes do procedimento, desde que não estejam imunodeprimidos.
- Pacientes com nefropatias crônicas.
- Pacientes com síndrome nefrótica.
- Doadores de órgãos sólidos e de células-tronco hematopoiéticas (medula óssea).

- Transplantados de células-tronco hematopoiéticas (TMO): para pacientes transplantados há 24 meses ou mais, sendo contraindicada quando houver doença enxerto *versus* hospedeiro.
- Crianças e adolescentes vivendo com HIV suscetíveis à varicela nas categorias clínicas N, A e B dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), com CD4 superior a 15%. Recomenda-se a vacinação de crianças expostas, mesmo já excluída a infecção por HIV, para prevenir a transmissão da varicela em contato domiciliar com imunodeprimidos.
- Pacientes com deficiência isolada de imunidade humoral (com imunidade celular preservada).
- Pacientes com doenças dermatológicas graves, como ichtiose, epidermólise bolhosa, psoríase, dermatite atópica grave e outras assemelhadas.
- Indivíduos em uso crônico de ácido acetilsalicílico (suspender uso por seis semanas após a vacinação).

Em relação à vacina da varicela, as Sociedades Brasileiras de Pediatria (SBP) e de Imunizações (SBIIm), nos seus calendários de vacinação 2020-2021, recomendam duas doses para crianças: a partir dos 12 meses e entre 15 meses e 4 anos. Crianças maiores e adolescentes não vacinados e sem histórico de varicela devem receber duas doses, com três meses de intervalo, para aqueles com menos de 13 anos de idade, e com um a dois meses de intervalo, para aqueles com mais de 13 anos. Em situações de surtos, pode-se recomendar a partir de 9 meses de idade, no entanto essa dose não será contabilizada e a criança deverá fazer as duas doses recomendadas a partir de 1 ano.

Para adultos, entre 20 e 59 anos suscetíveis (que não receberam duas doses da vacina e sem histórico da doença), a SBIIm recomenda duas doses com intervalo de 30 a 60 dias entre elas. Para os maiores de 60 anos, a vacina não é contraindicada.^(19,20)

Em relação à vacina HZ, a SBP não fez referência e o Ministério da Saúde não disponibiliza. A SBIIm informa o licenciamento da vacina para pessoas com 50 anos ou mais e recomenda a vacinação para maiores de 60 anos, em dose única, mesmo para os que já desenvolveram a doença. Salienta também que intervalo de um ano entre o quadro agudo de HZ e a aplicação da vacina HZ deve ser respeitado. No caso de história de HZ oftálmico, ainda não existem dados suficientes para indicar nem contraindicar a vacina após o episódio.^(19,20)

EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAÇÃO

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. Reações alérgicas sistêmicas intensas com urticária, eritema, prurido, febre, dispneia, edema perioral ou laringeo ocorrem muito raramente e logo após a aplicação da vacina.⁽⁴⁾

Vacina HZ: a segurança da vacina foi avaliada em mais de 20 mil indivíduos acima de 50 anos, inclusive naqueles com mais de 60, 70 ou 80 anos, mesmo 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 que receberam placebo em vez de vacina, tendo sido geralmente leves a moderados, 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% dos vacinados.⁽³⁾

CONTRAINDICAÇÕES DA VACINA

É contraindicação geral se houver história de anafilaxia à dose anterior da vacina ou alergia sistêmica a qualquer um de seus componentes.

As vacinas VZ e HZ são atenuadas, portanto contraindicadas às seguintes pacientes: gestantes, imunodeprimidas, incluindo pacientes com imunodeficiências primárias ou secundárias (exceto os casos previstos nas indicações do CRIE) ou em uso de terapia imunossupressora ou de corticoide por mais de duas semanas em altas doses (≥ 20 mg/dia para adultos). Essas últimas só deverão fazer uso da vacina após três meses da suspensão dessa medicação.^(3,4) 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 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 de o indivíduo vacinado transmitir o vírus vacinal é muito rara e só ocorre na presença de lesões cutâneas. Por esse motivo, não se preconiza o uso de imunoglobulina específica nem de medi-

camento antiviral a 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.

- Mulheres em idade fértil devem evitar a gravidez durante 30 dias após receber a vacina contra varicela (monovalente ou combinada tetraviral). Categoria C de risco na gravidez.
- Após quadro de HZ, é preciso aguardar um ano para aplicar a vacina HZ.
- Para pacientes que já tiveram HZ oftálmico, ainda não existem dados suficientes para indicar nem contraindicar a vacina.

A vacina contra HZ, assim como a da varicela, apresenta muitos dados seguros quanto a seus benefícios, mas sua segurança ainda precisa ser consolidada em alguns pontos. Sua proteção a longo prazo ainda não foi comprovada, tendo sido comprovada apenas nos três primeiros anos. São necessários novos produtos ou novas doses. A vacina contra VZV recombinante, já aprovada em outros países, parece indicar esse avanço. Pesquisas recentes mostram que a incidência de HZ está aumentando. Em um estudo de coorte em uma população dos EUA, verificou-se que a incidência aumentou mais de quatro vezes nas últimas seis décadas.^(21,22)

Apesar de a idade avançada ser o maior fator de risco, a identificação de indivíduos idosos com mais risco poderá ser também uma evolução nesse conhecimento e estudos recentes com a utilização de interferon-gama (IFN- γ) Elisa, com o intuito de identificar idosos de mais alto risco para infecção por HZ, parecem promissores.⁽¹⁸⁾ Alguns autores descrevem o uso de baixas doses de aciclovir para prevenir HZ em pacientes imunocomprometidos que não podem receber a vacina contra VZV.⁽²²⁾ Mesmo com essas recomendações, a vacina HZ é segura e eficaz e deve fazer parte da prescrição do ginecologista na elaboração do programa de vacinação de mulheres com mais de 50 anos de idade.

CONCLUSÃO

Já há alguns anos, os dados da literatura são robustos e coincidentes no que se refere aos benefícios e à segurança da vacina contra a varicela. Essa vacina é segura e eficaz, fazendo parte da prescrição de todo pediatra. No entanto, para mulheres

suscetíveis (não vacinadas e sem histórico da doença), o ginecologista deve recomendá-la principalmente àquelas em idade fértil, na concepção.

REFERÊNCIAS

1. Gagliardi AM, Andriolo BN, Torloni MR, Soares BG, de Oliveira Gomes J, Andriolo RB, Canteiro Cruz E. Vaccines for preventing herpes zoster in older adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Nov 7;2019(11):CD008858.
2. Laing KJ, Ouwendijk WJ, Koelle DM, Verjans GM. Immunobiology of Varicella-Zoster Virus Infection. *J Infect Dis*. 2018;218 Suppl_2:S68-74.
3. Levi GC. Varicela e Herpes zoster. In: Kfoury R, Neves N. *Vacinacao da mulher*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2016. Cap. 11, p.81-8.
4. Burger M. Varicela. In: Ballalai I. *Manual pratico de imunizacoes*. 2a ed. Sao Paulo: Farmaceutica; 2016. Cap. 31, p.272-84.
5. Marra F, Parhar K, Huang B, Vadlamundi N. Risk factors for herpes zoster infection: a meta-analysis. *Open Forum infect Dis*. Oxford. 2020;1-8.
6. 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.
7. Shaw J, Gershon AA. Varicella virus vaccination in the United States. *Viral Immunol*. 2018;31(2):96-103.
8. 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.
9. Baldacci ER, Vico ES. Mortalidade por varicela em crianças atendidas em creche. *Pediatria (Sao Paulo)*. 2001;23(3):213-6.
10. 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.

11. 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.
12. 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.
13. Gabutti G, Valente N, Kuhdari P, Lupi S, Stefanati A. Prevention of herpes zoster and its complications: from the clinic to the real-life experience with the vaccine. *J Med Microbiol.* 2016;65(12):1363-9.
14. Di Pietrantonj C, Rivetti A, Marchione P, Debalini MG, Demicheli V. Vaccines for measles, mumps, rubella, and varicella in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Apr;4:CD004407.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2020. [citado 2021 Jan 23]. Disponível de: https://sbim.org.br/images/calendarios/manual-centros-referencia_imunobiologicos-especiais-5ed-web.pdf
16. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Zoster (Shingles) ACIP Vaccine Recommendations. Atlanta: CDC; 2014. [cited 2020 Aug 24]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/shingles.html>
17. Dooling K, Guo A, Leung J, Belongia E, Harpaz R. Performance of zoster vaccine live (Zostavax): a systematic review of 12 years of experimental and observational evidence. *Open Forum Infect Dis.* 2017;((Suppl 1):S412 -3.
18. Gabutti G, Bolognesi N, Sandri F, Florescu C, Stefanati A. Varicella zoster virus vaccines: an update. *ImmunoTargets Ther.* 2019;8:15-28.
19. Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm). Calendário de vacinação. Vacinas em situações especiais - 2015-2016. São Paulo: SBIm; 2015. [citado 2017 Jun 15]. Disponível em: <https://sbim.org.br/calendarios-de-vacinacao/503-vacinas-em-situacoes-especiais>.
20. Kawai K, Yawn BP, Wollan P, Harpaz R. Increasing incidence of herpes zoster over a 60 year period from a population -based study. *Clin Infect Dis.* 2016;63(2):221-6.

- 21.** Schmader K. Herpes zoster. *Ann Intern Med.* 2018; 169(3): ITC17-ITC32. <https://doi.org/10.7326/AITC201808070>.
- 22.** Yang P, Chen Z, Zhang J, Li W, Zhu C, Qiu P, et al. Evaluation of Varicella-zoster virus-specific cell-mediated immunity by interferon- γ Enzyme-Linked Immunosorbent Assay in adults ≥ 50 years of age administered a herpes zoster vaccine. *J Med Virol.* 2019;91(5):829-35.

CAPÍTULO 10

DOENÇAS MENINGOCÓCICAS

Renato de Ávila Kfourri¹

Valentino Antonio Magno²

André Luís Ferreira Santos³

¹Faculdade de Ciências Médicas de Santos, Santos, SP, Brasil.

²Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

³Universidade de Taubaté, Taubaté, SP, Brasil.

Como citar:

Kfourri RA, Magno VA, Santos AL. Doenças meningocócicas. In: Programa Vacinal para Mulheres. 2a ed. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria (FEBRASGO); 2021. Cap.10, p. 119-28. (Série Orientações Recomendadas FEBRASGO, no.1/Comissão Nacional Especializada de Vacinas).

RESUMO

A infecção por meningococo pode resultar em doenças graves, como meningite e meningococemia. Em geral, as infecções têm início abrupto e podem evoluir rapidamente, com desfechos graves. Acometem todas as faixas etárias, principalmente crianças abaixo de 5 anos. Desde 2010, o Programa Nacional de Imunizações (PNI) do Brasil disponibiliza a vacina meningocócica C (conjugada) na rotina de vacinação para crianças menores de 5 anos. Nessa faixa etária, a vacinação contra meningococo C resultou em importante impacto, com queda no número de casos e óbitos na população vacinada. Atualmente, o PNI oferece também a vacina meningocócica (conjugada) na rotina para adolescentes de 11 e 12 anos de idade, com a utilização da vacina quadrivalente ACWY, que amplia a proteção para mais sorogrupos. O presente capítulo revisa a epidemiologia da doença meningocócica no Brasil e discute o uso das diferentes vacinas para prevenir meningite e meningococemia.

Descritores

Vacina; Meningite; Meningocócica; Doença meningocócica

INTRODUÇÃO

A doença meningocócica (DM) é causada pela *Neisseria meningitidis* (meningococo), um diplococo Gram-negativo e capsulado, podendo resultar em infecções graves, como meningite e meningococemia. O meningococo é o principal agente causador de meningites bacterianas no Brasil.⁽¹⁾ As infecções geralmente têm início abrupto e podem evoluir rapidamente, com taxas de letalidade ao redor de 15% a 20%, ou ocasionar sequelas em até 20% dos sobreviventes, como surdez, déficit neurológico, amputações, cicatrizes, entre outras.⁽²⁾

As manifestações mais comuns de DM são meningite e septicemia, entretanto outras formas podem surgir, como artrite séptica, pericardite e pneumonia.⁽³⁾

Com base na sua cápsula polissacarídica, o meningococo pode ser classificado em 12 diferentes sorogrupos, sendo a maioria dos casos de DM causada pelos sorogrupos A, B, C, W, X e Y.⁽⁴⁾

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

Em razão de sua gravidade, evolução rápida e potencial de causar epidemias, a DM é considerada um problema de saúde pública, sendo uma importante causa de morbimortalidade no mundo.⁽⁵⁾

EPIDEMIOLOGIA

No Brasil, a DM é considerada endêmica, com diferenças geográficas na sua incidência e na distribuição de sorogrupos. Os principais tipos que circulam são B, C, W e Y, com incidência da doença mais alta entre crianças menores de 1 ano e com discreto aumento entre adolescentes e adultos jovens.⁽⁵⁾

Em 2019, 1.037 ocorrências de meningite foram registradas no Brasil, tendo as regiões Sudeste (556 casos), Sul (182 casos) e Nordeste (176 casos) apresentado os maiores números de casos notificados. Esses dados são de acordo com o Ministério da Saúde. Os coeficientes de incidência têm sido reduzidos nos últimos anos, com registro de menos de um caso para cada 100 mil habitantes, entre 2016 e 2018. Aproximadamente 30% dos casos notificados ocorrem em crianças menores de 5 anos de idade. Entre adolescentes e adultos, o coeficiente de infecção médio, no período de

2016 a 2018, para a faixa etária de 15 a 29 anos, foi de 0,55 caso/100 mil habitantes, e para indivíduos com 30 anos ou mais, foi de 0,31 caso/100 mil habitantes.⁽⁶⁾

Embora casos novos e óbitos se concentrem em crianças, especialmente no primeiro ano de vida, vale ressaltar que, como grupo de risco para desenvolver DMs, as mulheres portadoras de deficiência de complemento, infectadas pelo HIV, asplênicas, além de profissionais expostas a riscos por trabalhar em laboratórios, apresentam mais risco de desenvolver a doença.

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.⁽²⁾

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).⁽⁷⁾

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% a 80% em crianças)	Aumento relativo na região Sul
C	70%	A incidência e a mortalidade estão diminuindo após o início da vacinação no PNI em 2010
W	10%	No Sul, responde por 25%, e na Argentina, por 55%
Y	8%	Importante nos Estados Unidos

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 DM ocorre frequentemente por contato com um portador assintomático ou um doente, ou, ainda, mediante contato direto com secreções respiratórias. Em média, 10% a 20% da população, em geral, é portadora assintomática e possui N. meningitidis colonizando a orofaringe, estando as maiores taxas de portadores entre adolescentes e adultos jovens.⁽⁸⁾

Em geral, o período de incubação é muito rápido (dois dias) e o período de transmissão persiste até o desaparecimento do meningococo das secreções nasofaríngeas.

ríngeas do doente ou portador. Em geral, o meningococo desaparece da nasofaringe 24 horas após o 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 DM é a meningococemia (septicemia), que pode estar associada ou não à meningite, tendo elevadas taxas de letalidade.⁽⁸⁾

Realizou-se uma revisão bibliográfica em bases de dados de periódicos PubMed, em publicações no período de 2000 a 2020, utilizando-se as seguintes 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 essa fase, as publicações escolhidas foram obtidas na íntegra para reavaliação da metodologia e dos resultados. Na lista final, foram incluídos, entre as referências, diretrizes de sociedades médicas pela sua reconhecida importância na divulgação desse conhecimento, sites do Ministério da Saúde do Brasil e capítulos de livros de especialistas no assunto.

VACINAS MENINGOCÓCICAS

As vacinas meningocócicas conjugadas, licenciadas há cerca de 20 anos, são capazes de induzir a produção de anticorpos bactericidas na maioria dos vacinados, além de eliminarem o estado de portador da bactéria na nasofaringe.

Existem hoje, licenciadas no Brasil, 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 quadrivalente ACWY, pelo seu maior espectro de proteção. Em todas as idades, na impossibilidade de usar a vacina ACWY, deve-se utilizar a meningocócica C.⁽⁹⁾

Após a introdução da vacina MenC no PNI, o coeficiente de incidência da DM pelo sorogrupo C reduziu de 0,62 caso/100.000 hab., em 2010, para o coeficiente médio de 0,16 caso/100 mil hab., entre 2015 e 2018.

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 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. Em crianças, é aplicada em esquema de três doses: aos 3, 5 e 12 meses, enquanto, em adolescentes e adultos, o esquema é de dose única.⁽¹⁰⁾

Segundo as Sociedades Brasileiras de Imunizações (SBIm) e de Pediatria (SBP), é recomendada a todos os indivíduos até 20 anos de idade de forma rotineira. Acima dessa idade, também pode ser utilizada, especialmente em grupos de mais risco para adquirir a 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 mais risco.⁽¹¹⁾ Para adolescentes, adultos ou idosos com indicação, preconiza-se uma única dose.

O Ministério da Saúde incluiu, no segundo semestre de 2010, a vacina meningocócica C (conjugada) no PNI para crianças de 3 a 24 meses com o objetivo de reduzir o número de casos da doença contra esse sorogrupo nessa população⁽¹²⁾ e registros subsequentes mostram queda significativa do número de casos e óbitos nas faixas etárias em que a vacina foi utilizada.⁽¹³⁾ 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 Ministério da Saúde passou a disponibilizar a vacina meningocócica C conjugada a adolescentes de 11 a 12 anos.⁽¹⁴⁾

Vacina meningocócica quadrivalente ACWY conjugada

Contempla polissacarídeos capsulares dos sorogrupos A, C, W e Y do meningococo, conjugados, dependendo do fabricante, a diferentes proteínas carreadoras. Amplia o espectro de proteção em relação à vacina monovalente C e tem sido recomendada, preferencialmente, no calendário de crianças e adolescentes pelas sociedades científicas. O esquema vacinal em crianças é de três doses, aos 3, 5 e 12 meses. Acima de 1 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.

Em 2020, o Ministério da Saúde incluiu a vacina meningocócica conjugada ACWY para adolescentes de 11 e 12 anos de idade, como dose de reforço.

Vacina recombinante meningocócica B

Em razão das semelhanças antigênicas entre a cápsula do meningococo B e tecidos embrionários neuronais humanos, não foi possível desenvolver vacinas capsulares

conjugadas contra esse sorogrupo. Por meio de uma tecnologia inovadora, a vacinologia reversa, componentes subcapsulares capazes de induzir a produção de anticorpos bactericidas contra o meningococo B foram identificados. Duas vacinas, uma de quatro componentes, três subcapsulares e uma vesícula de membrana externa, e outra de dois componentes subcapsulares foram licenciadas no Brasil, sendo seu uso recomendado rotineiramente a crianças e adolescentes. A sua utilização em adultos fica reservada a grupos de risco, epidemias e viagens para regiões de alta endemicidade.⁽¹⁵⁾

A duração da proteção conferida pela vacina meningocócica B é ainda um tema pouco conhecido. Estudos em crianças demonstram proteção de pelo menos três anos. A vacina licenciada no Brasil, de quatro componentes, não parece desempenhar papel importante na eliminação do estado de portador entre os vacinados.⁽¹⁶⁾

SEGURANÇA – EVENTOS ADVERSOS

Os eventos adversos mais comuns relacionados às vacinas meningocócicas são locais, como dor, enduração, vermelhidão e inchaço, e sistêmicos, como febre, mal-estar, sonolência, vômitos, cefaleia e dor no corpo.⁽¹⁷⁾

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.⁽¹⁸⁾

Não é raro adolescentes e adultos apresentarem desmaios no momento ou logo após a aplicação de qualquer vacina, por receio ou medo. Recomenda-se aplicá-las em posição sentada ou deitada e observar o indivíduo por 15 a 20 minutos após a administração.

CONTRAINDICAÇÕES ÀS 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 nem confundidos com possíveis eventos adversos da vacina.⁽¹⁸⁾

DISCUSSÃO

Em 2010, o PNI introduziu a vacina meningocócica conjugada C no calendário da criança para bebês de 3 a 24 meses. As coberturas vacinais rapidamente foram

alcançadas e a doença apresentou expressivo declínio na sua incidência na população vacinada. Mesmo assim, a DM pelo sorogrupo C predomina nas demais faixas etárias e os casos pelo sorogrupo B têm se mantido estáveis, com mais proporção na região Sul do país. Com o intuito de ampliar a proteção para adolescentes e alcançar proteção indireta para outras faixas etárias, em 2017 foi disponibilizada, no PNI, a vacina meningocócica C para adolescentes de 12 a 13 anos de idade.⁽¹⁴⁾

Para adolescentes não vacinados na infância, a SBP e a SBIm recomendam duas doses com intervalo de cinco anos. Já para adultos, somente em situações que justifiquem, em dose única. Para adultos, a vacina contra o sorogrupo C só se encontra disponível nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIEs) a pacientes imunocomprometidos e de risco para aquisição da doença, no esquema de duas doses com intervalo de cinco anos entre elas.⁽¹⁸⁾ Em casos de epidemia, deve-se considerar a vacinação de mulheres com idade superior a 60 anos.

As vacinas meningocócicas B e a conjugada quadrivalente (tipos A, C, W e Y) devem ser consideradas como as melhores opções para imunizar adolescentes e mulheres adultas. Recomenda-se a vacinação com uma única dose da vacina ACWY e com duas doses da meningocócica B, com intervalo de um mês entre elas. A imprevisibilidade da DM, associada a 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 termos práticos, as vacinas meningocócicas devem ser administradas exclusivamente pela via intramuscular profunda, evitando-se a região glútea. Deve-se administrá-las com cautela em indivíduos com trombocitopenia ou qualquer outro distúrbio de coagulação, uma vez que pode ocorrer sangramento após a administração intramuscular nesses pacientes. Podem ser administradas simultaneamente com qualquer outra vacina do calendário, pois não interferem na resposta de vacinas inativadas nem atenuadas, quando aplicadas em locais diferentes ou com qualquer intervalo entre elas. Deve-se ficar sempre atento às viagens e à epidemiologia para verificar a necessidade de vacinação ou reforços específicos.

RECOMENDAÇÕES PARA O BLOQUEIO VACINAL

A vacinação de bloqueio é indicada em situações em que haja um surto de DM, conhecido o sorogrupo responsável por meio de confirmação laboratorial específica (cultura e/ou PCR) e haja vacina eficaz disponível. A estratégia de vacinação será definida considerando a análise epidemiológica, as características da população e a

área geográfica de ocorrência dos casos. Todos os procedimentos deverão estar de acordo com as normas técnicas preconizadas pelo Programa Nacional de Imunização do Ministério da Saúde.

CONCLUSÃO

Vacinas multivalentes (A, C, W, Y) e contra meningococo B são indicadas a mulheres pertencentes ao grupo de risco para DM, pela maior cobertura. A escolha da vacina meningocócica deve levar em conta a disponibilidade e a epidemiologia de cada local, o que inclui viagens e deslocamentos, controles de surtos e epidemias. A SBIm recomenda e a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia concorda com a orientação de que a vacina meningocócica conjugada quadrivalente (ACWY) seja preferida, não somente por crianças, como também por adolescentes e adultas. Em todas as faixas etárias, na impossibilidade de usar a vacina ACWY, deve-se utilizar a meningocócica C.

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. Pace D, Pollard AJ. Meningococcal disease: clinical presentation and sequelae. *Vaccine.* 2012;30 Suppl 2:B3-9.
4. Harrison LH, Pelton SI, Wilder-Smith A, et al. The Global Meningococcal Initiative: recommendations for reducing the global burden of meningococcal disease. *Vaccine.* 2011;29(18):3363-71.
5. São Paulo. Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”. Orientações técnico-operacionais para vacinação dos Adolescentes e a introdução para os pacientes com Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN) em uso de Eculizumabe nos CRIE. São Paulo: Divisão de Imunização/CVE/CCD/SESSP; 2020. [citado 2020 Mar 3]. Disponível em: http://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/03/1052920/ifttec20_vacmeningo.pdf

- 6.** Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde. 3a ed. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2019. 740p. [citado 2020 Mar 3]. Disponível em <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/junho/25/guia-vigilancia-saude-volume-unico-3ed.pdf>
- 7.** 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.
- 8.** 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.
- 9.** Sáfadi MA, Barros AP. Meningococcal conjugate vaccines: efficacy and new combinations. J Pediatr (Rio J). 2006;82(3 Supl):S35-44.
- 10.** 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.
- 11.** Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm). Calendários de vacinação. São Paulo: SBIm; 2019. [citado 2019 Ago 28]. Disponível em: <https://sbim.org.br/calendarios-de-vacinacao>.
- 12.** 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.
- 13.** Brasil. Ministério da Saúde. Nota Informativa 149 de 2015. Informa as mudanças no calendário nacional de vacinação de 2016. 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.
- 14.** Brasil. Ministério da Saúde. Nota Informativa 384. Mudanças no calendário nacional de vacinação de 2017. 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>

- 15.** 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.
- 16.** Marshall HS, McMillan M, Koehler AP, Lawrence A, Sullivan TR, MacLennan JM, et al. Meningococcal B vaccine and meningococcal carriage in adolescents in Australia. *N Engl J Med*. 2020;382(4):318-27.
- 17.** 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.
- 18.** Brasil. Ministério da Saúde. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE). 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.

CAPÍTULO 11

DOENÇAS PNEUMOCÓCICAS

Renato de Ávila Kfourí¹

Cecilia Maria Roteli Martins²

Valentino Magno³

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

²Centro Universitário Saúde ABC, Santo André, SP, Brasil.

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

Como citar:

Kfourí RA, Martins CM, Magno V. Doenças pneumocócicas. In: Programa Vacinal para Mulheres. 2a ed. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria (FEBRASGO); 2021. Cap.11, p. 129-38. (Série Orientações Recomendadas FEBRASGO, no.1 /Comissão Nacional Especializada de Vacinas).

RESUMO

De acordo com sua apresentação clínica, a doença pneumocócica (DP) pode ser classificada em doença pneumocócica invasiva (DPI), nos casos em que a bactéria invade a corrente sanguínea e atinge sítios previamente estéreis, e doença pneumocócica não invasiva, ou de mucosa. A infecção causada pelo pneumococo é uma das principais causas de morbimortalidade no mundo. Acomete, principalmente, crianças abaixo de 5 anos e adultos com 60 anos ou mais. O pneumococo apresenta mais de 95 sorotipos e a utilização de vacinas multivalentes conjugadas contra os principais sorotipos em crianças tem demonstrado redução de 90% das formas invasivas entre os vacinados e, indiretamente, um efeito rebanho protetor para doenças em adultos e idosos. Atualmente, o Sistema Único de Saúde (SUS) disponibiliza dois tipos de vacinas pneumocócicas para prevenir DPs: a polissacarídica 23-valente (VPP-23), para pacientes de alto risco, e a conjugada 10-valente (VPC-10), para crianças, na rotina, até os 5 anos de idade. Em 2019, o Ministério da Saúde incorporou também a vacina pneumocócica conjugada 13-valente (VPC-13) ao Programa Nacional de Imunizações (PNI)/SUS, ofertada aos pacientes, com idade superior a 5 anos, nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIEs), para indivíduos pertencentes aos grupos de risco para o desenvolvimento de formas graves da DP. Este trabalho tem o objetivo de apresentar e discutir os efeitos e as indicações das vacinas pneumocócicas disponíveis no Brasil.

Descritores

Vacina; Pneumocócica; Doença pneumocócica invasiva

INTRODUÇÃO

A doença pneumocócica (DP) é causada pela bactéria *Streptococcus pneumoniae*, conhecida como pneumococo. A DP pode ser classificada em dois tipos: doença pneumocócica invasiva (DPI) – nos casos em que a bactéria invade a corrente sanguínea – e DP não invasiva, sendo esta menos grave, mas mais frequente e, consequentemente, com mais peso econômico para o sistema de saúde. A infecção causada pelo pneumococo é uma das principais causas de morbimortalidade no mundo.⁽¹⁾

As DPs incluem uma série de enfermidades que vão de doenças de mucosa (formas não invasivas), como conjuntivite, sinusite, otites e pneumonias não bacterêmicas, até formas graves (invasivas), em que o agente etiológico invade, via hematogênica, sítios previamente estéreis, causando meningites, osteomielite, artrite, endocardite, pneumonia bacterêmica, sepsé, entre outros.⁽²⁾

Os extremos das idades, crianças abaixo de 5 anos e idosos acima de 60 anos, constituem os principais grupos de risco para desenvolver DP. A imunossenescência, que acompanha o envelhecimento, torna a mulher no climatério mais vulnerável à infecção e, portanto, grupo-alvo para a prevenção por vacinas.⁽³⁾

Outras condições clínicas, em qualquer idade, favorecem a infecção pneumocócica. Essas condições de risco são asplenia anatômica ou funcional, imunodeficiência secundária ao 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, entre outras.⁽⁴⁾

Outro aspecto relevante da DP é o crescente aumento de cepas de pneumococo resistentes aos antibióticos e a facilidade com que os sorotipos resistentes se disseminaram progressivamente pelo mundo.⁽¹⁾

Streptococcus pneumoniae ou pneumococo é uma bactéria capsulada, Gram-positiva, que tem no seu polissacarídeo capsular o principal fator de virulência. As taxas de colonização variam de acordo com a idade. Estima-se que de 30% a 70% das crianças e menos de 10% dos adultos sejam colonizados por *S. pneumoniae*.

Os pneumococos colonizam comumente o trato respiratório humano e a disseminação se dá por gotículas no ar. Epidemias reais de infecções pneumocócicas são raras, mas alguns sorotipos parecem estar associados a surtos em certas populações (p. ex., militares, pessoas institucionalizadas).⁽⁵⁾

A doença clássica causada por eles, em adultos, é a pneumonia. É contra sua cápsula que são dirigidos anticorpos bactericidas induzidos pela infecção natural ou pela vacinação.^(6,7)

De acordo com a composição desse polissacarídeos capsulares, é possível classificar o pneumococo em diferentes sorotipos, já existindo mais de 95 tipos descritos. A maioria das infecções graves é causada por um pequeno número de sorotipos que estão incluídos na vacina pneumocócica conjugada 13-valente. Esses sorotipos são responsáveis por cerca de 90% das infecções invasivas em crianças e 60% nos adultos. A proteção induzida pela vacinação é primordialmente sorotipo-específica, podendo haver graus variados de proteção cruzada.⁽⁶⁾

EPIDEMIOLOGIA

A prevalência dos diferentes sorotipos de pneumococo em uma determinada população varia temporal e geograficamente, em função da patologia a ser considerada ou de suas complicações, bem como do uso de vacinas na população pediátrica.⁽⁸⁾

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 diferentes apresentações clínicas.⁽⁸⁾

A crescente resistência antimicrobiana para algumas cepas de pneumococo é um tema que vem merecendo especial atenção nos últimos anos.⁽⁹⁾

Durante décadas, a penicilina foi efetiva contra o pneumococo, porém cepas resistentes à penicilina se disseminaram pelo mundo, aumentando a importância da prevenção contra a bactéria. Em muitos países, o uso das vacinas pneumocócicas conjugadas, na vacinação de rotina das crianças, reduziu dramaticamente a incidência de DP invasiva. Em alguns locais, levou ao desaparecimento de DP invasiva causada pelos sorotipos contidos na vacina, mesmo em faixas etárias não contempladas pela vacinação (proteção de rebanho).⁽¹⁾

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%.⁽¹⁰⁾

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 a introdução de uma vacina.⁽⁵⁾

Realizou-se uma revisão bibliográfica em bases de dados de periódicos PubMed, em publicações no período de 2000 a 2020, utilizando-se as seguintes palavras-chave e combinações: “vacina” ou “pneumococo” e “doença pneumocócica invasiva”, “vaccine” or “pneumococcal” and “invasive pneumococcal disease”. A pesquisa foi restrita às línguas inglesa e portuguesa e em humanos. As listas de referências bibliográficas mais recentes foram revistas em busca de artigos adicionais. Após essa fase, as publicações escolhidas foram obtidas na íntegra para reavaliação da metodologia e dos resultados. Na lista final, foram incluídos, entre as referências, diretrizes de sociedades médicas pela sua reconhecida importância na divulgação desse conhecimento, *sites* do Ministério da Saúde do Brasil e *Centers for Disease Control and Prevention* e capítulos de livros de especialistas no assunto.

VACINAS PNEUMOCÓCICAS

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

Existem dois tipos de vacinas pneumocócicas, disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS), para prevenir DPs: a vacina polissacarídica 23-valente (VPP-23) para pacientes de alto risco e a vacina conjugada 10-valente (VPC-10) para crianças até 5 anos de idade. Em 2019, o Ministério da Saúde incorporou também a vacina pneumocócica conjugada 13-valente (VPC-13) ao PNI/SUS, ofertada aos pacientes, com idade superior a 5 anos, que compõem alguns grupos de risco para o desenvolvimento de formas graves das DPs: pacientes oncológicos, vivendo com HIV/Aids, transplantados de órgãos sólidos ou de células-tronco hematopoiéticas (TCTH).⁽⁵⁾

Para uso em lactentes e crianças, há a vacina pneumocócica conjugada 10-valente (VPC-10) que contém polissacarídeos capsulares de dez diferentes sorotipos de pneumococo (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F), oito deles conjugados com a proteína D do *Haemophilus influenzae* não tipável, um com toxoide tetânico e outro com toxoide diftérico. É a vacina utilizada pelo PNI desde 2010.⁽⁵⁾

Para uso em adultos, duas vacinas estão disponíveis:

- Vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente (VPP-23): contém polissacarídeos 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).⁽¹¹⁾
- Vacina pneumocócica conjugada 13-valente (VPC-13): contém polissacarídeos capsulares de 13 diferentes sorotipos de pneumococo (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F) conjugados a uma proteína carreadora.⁽¹¹⁾

CARACTERÍSTICAS GERAIS DAS VACINAS PARA ADULTOS

Vacina polissacarídica 23-valente (VPP-23): 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 sorotipos associados à resistência antimicrobiana. Nos Estados Unidos, 15% a 30% das cepas isoladas apresentam resistência a mais ou menos três classes de antibióticos.⁽¹¹⁾

A resposta imune ao polissacarídeo não conjugado não tem participação dos linfócitos T nem B de memória, levando a uma proteção de curta duração (três a cinco 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 esse conhecido como tolerância imunológica.⁽¹²⁾

Embora utilizada há décadas, existem ainda controvérsias quanto à eficácia da VPP-23 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 iguais ou superiores a 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 menos risco de pneumonia entre os vacinados. Ainda na citada metanálise, estudos que avaliaram pneumonia pneumocócica

confirmada bacteriologicamente (e por sorotipos vacinais) mostraram eficácia de 87%. Um estudo japonês controlado com placebo, em idosos institucionalizados, mostrou eficácia de 64% (IC95%: 32% a 81%) para a prevenção de pneumonia pneumocócica.⁽¹³⁾

Atualmente, a vacina está disponível no Brasil, no PNI, para idosos institucionalizado de 60 anos ou mais, e encontrada nos CRIEs para pacientes de risco para aquisição de DP (asplênicos, com diabetes, doença falciforme, transplantados, oncológicos, imunocomprometidos, entre outros).⁽¹⁴⁾

Vacina pneumocócica conjugada 13-valente (VPC-13): Em 2019, o PNI incorporou a vacina pneumocócica conjugada 13-valente aos CRIE⁽⁵⁾ para pacientes de risco, maiores de 5 anos de idade (pacientes que vivem com HIV/aids, pacientes oncológicos e para indivíduos submetidos a TCTH e de órgãos sólidos). A conjugação do polissacarídeo capsular a uma proteína carreadora resulta em um antígeno apto a induzir resposta imunológica T-dependente, estimulando a produção de anticorpos e memória imunológica capaz de gerar resposta secundária.⁽¹⁵⁾

Em um grande estudo controlado, a vacina conjugada demonstrou 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 da doença.⁽¹⁶⁾

RECOMENDAÇÕES DE USO

A prevenção, por meio da imunização ativa, é a forma mais eficiente de reduzir a ocorrência de formas graves da DP e de suas consequências, como hospitalização e morte. A vacinação é responsável por diminuir a transmissão da bactéria entre a população de forma geral, diminuindo a ocorrência de doenças em todas as idades, em razão da proteção da população infantil (proteção indireta). Idosos são os maiores beneficiados por meio da proteção indireta, que proporciona redução do número de infecções e mortes ocasionadas pelos pneumococos naqueles com mais de 65 anos.⁽⁵⁾

O uso de vacinas pneumocócicas em mulheres está reservado a 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 VPC-13 e, após dois meses, uma dose da VPP-23. Para mulheres acima de 60 anos saudáveis, o intervalo ideal é de seis meses entre elas.^(5,17,18) Se a mulher já tiver recebido uma dose da VPP-23, deve-se obedecer a um intervalo mínimo de 12 meses para a aplicação da VPC-13. Para todos os casos, uma segunda dose da VPP-23 deve ser aplicada cinco anos após a primeira. Em casos de esplenectomia eletiva, a vacina deve ser aplicada, idealmente, pelo menos 15 dias antes da cirurgia. Em casos de quimioterapia (QT), a vacina deve ser aplicada pelo menos 15 dias antes do início desse tratamento, preferencialmente.^(17,18)

SEGURANÇA - EVENTOS ADVERSOS

Ambas as vacinas pneumocócicas têm excelente perfil de segurança, podendo, eventualmente, ocasionar 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 vacinas pneumocócicas conjugadas, primeiramente com sete sorotipos (VPC-7) e, posteriormente, com a VPC-13, resultou em importante decréscimo de casos entre as crianças. O interessante foi a observação do efeito rebanho sobre a população não vacinada, diminuindo os casos também em adultos e idosos.^(19,20) Essas 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.^(10,17,18)

Mudanças epidemiológicas na incidência da DP, tanto no Brasil como em todo o mundo, têm como fator fundamental a introdução das vacinas conjugadas na rotina de vacinação infantil. Em um primeiro momento, a redução se dá entre crianças, nas coortes vacinadas, seguida de quedas das taxas de infecção em adultos.

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 o preferido e deve ser utilizado sempre que possível. A Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) recomenda o esquema sequencial nas mulheres idosas saudáveis, iniciado com a vacina 13 valente e, após seis meses, a 23 valente. A dose de reforço somente deve ocorrer com a 23 valente após cinco anos.

O aumento da resistência aos tratamentos com antimicrobianos é fator adicional para estimular a vacinação dos grupos de risco.

REFERÊNCIAS

1. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). Vacina pneumocócica conjugada – Relatório de recomendação. Brasília (DF): CONCITEC; 2019. [citado 2020 Ago 3]. Disponível em http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_Vacina-VPC13valente_pneumococo_SECRETARIO_435_2019.pdf.
2. 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.
3. Daniele AW, Silva AB, Palmer DB. Immunosenescence: emerging challenges for an ageing population. *Immunology*. 2007;120(4):435-46.
4. 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.

5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais. 5a ed. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2020. [citado 2021 Jan 23]. Disponível de: https://sbim.org.br/images/calendarios/manual-centros-referencia_imunobiologicos-especiais-5ed-web.pdf
6. 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.
7. Kfoury RA, Brandileone MC. Doenças pneumocócicas. In: Amato Neto V. Atualizações, orientações e sugestões sobre imunizações. São Paulo: Segmento Farma; 2011. p.339-58.
8. 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.
9. 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.
10. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 1997;46(RR-8):1-24.
11. Pletz MW, Maus U, Krug N, Welte T, Lode H. Pneumococcal vaccines: mechanism of action, impact on epidemiology and adaptation of the species. *Int J Antimicrob Agents.* 2008;32(3):199-206.
12. 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.
13. 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.

- 14.** 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.
- 15.** 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.
- 16.** 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.
- 17.** Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm). Calendários de vacinação: Idoso: recomendações 2019/2020. São Paulo: SBIm; 2019. [citado 2019 Ago 19]. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/calendarios/calend-sbim-idoso.pdf>.
- 18.** Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm). Calendários de vacinação: Pacientes especiais 2019-2020. São Paulo: SBIm; 2019. [citado 2019 Ago 19]. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/calendarios/calend-sbim-pacientes-especiais.pdf>.
- 19.** Musher DM. Editorial commentary: should 13-valent protein-conjugate pneumococcal vaccine be used routinely in adults? *Clin Infect Dis.* 2012; 55(2):265-7.
- 20.** 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

Juarez Cunha¹

Júlio César Teixeira²

Fabiola Zoppas Fridman³

¹Sociedade Brasileira de Imunizações, Porto Alegre, RS, Brasil.

²Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

³Santa Casa de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

Como citar:

Cunha J, Teixeira JC, Fridman FZ. Febre amarela. In: Programa Vacinal para Mulheres. 2a ed. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2021. Cap.12, p. 139-48. (Série Orientações Recomendadas FEBRASGO, no.1 /Comissão Nacional Especializada de Vacinas).

RESUMO

A febre amarela é uma doença que ocorre em animais silvestres e, ocasionalmente, acomete o homem que adentra nesses locais. Desde 2016, houve ressurgimento de surtos da doença documentados tanto nas Américas quanto na África (Angola, Brasil, Nigéria). O Brasil detém 95% da produção mundial da vacina contra febre amarela e essa vacina apresenta próximo de 100% de soroconversão. Em nosso país, a partir de 2020, voltou a ser recomendada em duas doses a crianças menores de 5 anos e mantida a recomendação em dose única quando aplicada acima dessa idade. A vacinação de gestantes é condicionada a situação epidemiológica da febre amarela no local onde elas vivem e aos seus deslocamentos para áreas onde estejam ocorrendo casos da doença, pois trata-se de vacina de vírus vivo atenuado. A partir de 2017, o deslocamento dos casos silvestres para localidades onde não existiam, como Bahia, Espírito Santo, Minas Gerais, São Paulo e Rio de Janeiro, com novos surtos e a possibilidade de ocorrer a forma urbana da doença (última registrada em 1942), fez o Ministério da Saúde, gradativamente, ampliar a recomendação de área de vacinação para todo o país, o que se concretizará em 2021.

Descritores

Vacina; Imunização; Febre amarela; Flavivírus; Arbovirose

INTRODUÇÃO

A febre amarela é uma doença hemorrágica, infecciosa, viral, aguda, imunoprevenível, causada por um arbovírus, do gênero *Flavivirus*, transmitido por mosquitos infectados. Segundo um relatório da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2019, 47 países da África (34) e das Américas Central e do Sul (13) são endêmicos ou têm regiões endêmicas para a febre amarela.^(1,2) Um estudo de modelagem baseado em fontes de dados africanas estimou que o impacto da febre amarela durante 2013 foi de 84 mil a 170 mil casos graves e 29 mil a 60 mil mortes.⁽¹⁾

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 da metade deles vai a óbito entre sete e dez dias.⁽³⁾

EPIDEMIOLOGIA

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. Em 2016, os principais surtos urbanos na África foram em Angola, República Democrática do Congo (RDC) e Uganda.⁽²⁾

Nas Américas, a maioria dos casos notificados é decorrente 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.⁽⁴⁾ Em janeiro de 2017, a OMS reportou um surto de febre amarela no Brasil, em áreas onde antes estava erradicada, e recomendou ampliar a recomendação de vacinação a viajantes que se dirigissem aos estados da Bahia, do Espírito Santo, de Minas Gerais, do Rio de Janeiro e de São Paulo.^(4,5) Posteriormente, essa recomendação foi ampliada mais ainda, incluindo a região Sul do Brasil.^(6,7)

Como essas recomendações são dinâmicas, sugere-se acessar o *site* da OMS com informações atualizadas para viajantes (<https://www.who.int/travel-advice> e [https://www.who.int/publications/m/item/countries-with-risk-of-yellow-fever-transmission-and-countries-requiring-yellow-fever-vaccination-\(july-2020\)](https://www.who.int/publications/m/item/countries-with-risk-of-yellow-fever-transmission-and-countries-requiring-yellow-fever-vaccination-(july-2020))).

No período 2017/2018, foi registrado um dos eventos mais expressivos da história da febre amarela no Brasil. A dispersão do vírus alcançou a costa leste brasileira, na

região do bioma Mata Atlântica, que abriga uma ampla diversidade de primatas não humanos e potenciais vetores silvestres, onde o vírus não era registrado havia décadas.

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 etiológicas, clínicas, imunológicas e fisiopatológicas. 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 a transmissão possa ocorrer pela picada do mosquito *Aedes aegypti* infectado, embora não haja comprovação a esse respeito.⁽⁷⁻⁹⁾ É importante destacar que desde 1942 não havia um caso de febre amarela urbano registrado no Brasil.⁽⁷⁻⁹⁾

O período de incubação dura de 3 a 15 dias. A viremia humana dura aproximadamente sete dias (de um a dois dias antes do surgimento dos sintomas até três a cinco 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 conferirá imunidade perene.⁽⁷⁻⁹⁾

O quadro clínico cursa com manifestações de insuficiências hepática e renal. Em geral, sua apresentação é bifásica. Inicialmente, o período prodrômico tem duração aproximada de três dias. Depois, há início súbito de sintomas inespecíficos, como febre, calafrios, cefaleia, lombalgia, mialgias generalizadas, prostração, náuseas e vômitos. Após esse período, geralmente, ocorrem 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 (gingivorragia, 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.⁽⁷⁻⁹⁾ O óbito ocorre após seis a sete 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 com detecção de IgM, que surge a partir do quinto dia da doença, ou a detecção seriada de IgG com o quá-

druplo de aumento 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 por identificação viral em camundongos pós-inoculação de material biológico da pessoa doente ou por detecção viral por técnicas especiais em sangue ou amostras teciduais (*post mortem*). Ambas as técnicas demoram mais de 15 dias para obter resultado. Diagnóstico diferencial: malária, leptospirose, hepatites virais, dengue (hemorrágica) e púrpuras.⁽⁷⁻⁹⁾

VACINAS DISPONÍVEIS

Atualmente, existem duas vacinas disponíveis mundialmente, sendo 95% a vacina produzida no Brasil e 5% produzida por cinco diferentes fabricantes. Ambas as vacinas são a base de vírus atenuados da cepa 17D, desenvolvida a partir de 1929.⁽⁹⁾

As orientações para vacinação contra a febre amarela, segundo o PNI brasileiro da Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde e a Sociedade Brasileira de Imunizações, estão no quadro 1.⁽¹⁰⁾

Quadro 1. Orientações para a vacinação contra a febre amarela a todos os moradores do Brasil e para quem vai viajar para países com recomendação da vacina

INDICAÇÃO	ESQUEMA
Crianças de 6 a 9 meses de idade incompletos	A vacina é 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 uma dose aos 9 meses de idade e uma 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	PNI: administrar uma dose SBlm: de acordo com o risco epidemiológico, uma segunda dose pode ser considerada pela possibilidade de falha vacinal
Pessoas a partir dos 5 anos de idade que receberam duas 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 os benefícios e riscos da vacinação, levando em conta os riscos da doença e de eventos adversos nessa faixa etária ou decorrentes de comorbidades
Gestantes, independentemente do estado vacinal	A vacinação não é indicada. 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 os benefícios e riscos da vacinação

Continua...

INDICAÇÃO	ESQUEMA
Mulheres que estejam amamentando crianças com até 6 meses de idade, independentemente do estado vacinal	A vacinação não é 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 os benefícios e riscos 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 dez dias). A amamentação não necessita ser suspensa se a criança tiver 6 meses ou mais de idade
Viajantes internacionais	Seguindo as recomendações do Regulamento Sanitário Internacional (RSI), em dose única. Vacinar, pelo menos dez dias antes da viagem, no caso de primeira vacinação. O prazo de dez dias não se aplica no caso de revacinação

Fonte: Sociedade Brasileira de Imunização (SBIM). Calendários de vacinação [Atualizado em: 22/12/2020]. São Paulo: SBIM; c2020. [citado 2021 Jan 21]. Disponível em: <https://sbim.org.br/calendarios-de-vacinaca>⁽¹⁰⁾

Em epidemias ou situações especiais: deve-se avaliar os riscos e benefícios, podendo ser vacinadas pessoas nas seguintes situações:

- Gestantes: a contraindicação usual a vacinas atenuadas em gestantes torna-se relativa e estas podem ser vacinadas; o risco elevado de doença em gestante caracteriza a vacinação como benéfica na comparação com menos risco da vacina com vírus vivo atenuado para o feto.
- Para mulheres que estejam amamentando, é necessário interromper o aleitamento por dez dias (se bebês com menos de 6 meses).
- Pessoas com doença que atingem o sistema imune (HIV), mas sem sinais de imunossupressão.
- Crianças a partir de 6 meses de idade.

VALOR CLÍNICO DA VACINAÇÃO

A vacina contra a febre amarela resulta em resposta imune excepcionalmente forte e duradoura.⁽¹⁾ A vacina brasileira contra a febre amarela é altamente imunogênica, promovendo soroconversão em aproximadamente 97,5% dos adultos vacinados.⁽¹¹⁾

O ótimo perfil dessa vacina de vírus atenuado associa-se à longa proteção, sugerindo que doses de reforço podem ser desnecessárias. Apesar disso, ainda não é consenso sobre a necessidade ou não da revacinação. Segundo alguns trabalhos, de acordo com o risco epidemiológico, uma segunda dose pode ser considerada pelo risco de falha vacinal.^(12,13) Atualmente, duas doses voltaram a ser recomenda-

das para crianças. Para aqueles que receberam uma dose antes dos 5 anos de idade, a OMS, desde 2013, em seu RSI, recomenda que uma dose de vacina é suficiente para toda a vida, sem necessidade do reforço.⁽¹⁴⁾

Em situações de surto, a vacina poderá ser antecipada para os 6 meses de idade, não sendo considerada vacinação de rotina. O esquema vacinal consiste na primeira dose aos 9 meses e a segunda dose aos 4 anos de idade. Em lactentes que estejam amamentando bebês com menos de 6 meses de idade e não puderem evitar a vacinação, o aleitamento deverá ser interrompido por dez dias, 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.

Um estudo brasileiro demonstrou interferência mútua na resposta imune das vacinas febre amarela e tríplice viral quando administradas no mesmo dia, em crianças menores de 2 anos, sendo prudente, se possível, considerar um intervalo de 30 dias entre elas. Nas outras faixas etárias, podem ser aplicadas no mesmo dia ou com intervalo de 30 dias entre elas.⁽¹⁵⁾

No caso de epidemias ou situações especiais, a Comissão Nacional Especializada em Vacinas da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia orienta a avaliar os riscos e benefícios, podendo ser vacinadas também pessoas nas seguintes situações:

- Gestantes: a contraindicação torna-se relativa e estas podem ser vacinadas; o risco elevado de doença em gestantes caracteriza a vacinação como benefício na comparação com menos risco da vacina com vírus vivo atenuado para o feto.
- Para mulheres que estejam amamentando, é necessário interromper o aleitamento por, no mínimo, dez dias (se bebês com menos de 6 meses).
- Pessoas com doença que atingem o sistema imune (HIV), mas sem sinais de imunossupressão.
- Crianças a partir de 6 meses de idade.

EFEITOS ADVERSOS DA VACINA

Após a vacinação, pode-se observar dor e eritema locais. Já sintomas sistêmicos, como febre, mialgia e cefaleia, em geral, ocorrem de 3 a 20 dias após a aplicação. Reações alérgicas e anafiláticas são raríssimas, assim como encefalite e doença viscerotrópica aguda.⁽¹⁵⁾

CONTRAINDICAÇÕES À VACINA

A vacina é contraindicada a crianças menores de 6 meses de idade, pessoas com imunodepressão grave por doença ou uso de medicação, pessoas vivendo com HIV sintomáticos ou CD4 abaixo de 200 células/mm³, 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 progressiva de doenças do timo (miastenia grave, 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 por HIV, mas com CD4 entre 200 e 499.^(1,7,16)

DISCUSSÃO

A febre amarela se mantém na forma silvestre, principalmente em macacos, ocorrendo epizootias localizadas (epidemias em animais). A partir de 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. Nos anos seguintes, essas rotas ecológicas continuaram sendo monitoradas e observou-se que estavam progredindo para a região Sul do País, com ocorrência importante de epizootias pelo vírus amarílico, assim como casos em humanos na região. A partir disso, a vacinação contra febre amarela foi intensificada e as áreas de risco foram ampliadas pela vigilância epidemiológica brasileira, até ficar definido em 2020, como todo o país como área de recomendação da vacina, o que será totalmente consolidado em 2021.⁽⁶⁾

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.

Outros pontos a serem destacados são o domínio brasileiro na produção mundial de vacinas contra febre amarela e a necessidade de um longo processo de produção. Fica claro que havendo a necessidade de grandes quantidades de vacinas, ou seja, no caso de uma epidemia maior, os estoques reguladores poderão não ser suficientes.

Em 2017 e 2018, por falta de vacinas com a ampliação da população a ser vacinada, o Ministério da Saúde passou a recomendar, por um período, a vacina em dose única, mesmo a crianças (seguindo a recomendação da OMS). Além disso, também utilizou a vacina em doses fracionadas em alguns municípios de alguns estados (SP, RJ e BA).⁽⁷⁾

O uso fracionado já tinha sido utilizado em Angola e Congo, em 2016, com 98% de soroconversão após 7 milhões de doses aplicadas e interrompendo o ciclo urbano da doença nesses países. Estudos em andamento deverão mostrar o tempo de manutenção da proteção. Em 2020, o PNI voltou a recomendar o esquema de duas doses, mas somente para crianças. As sociedades científicas mantêm a recomendação do esquema de duas doses, de acordo com a situação epidemiológica, pela observada queda nos anticorpos circulantes.

É importante ressaltar o papel da FEBRASGO em orientar a indicação da vacinação para as mulheres, pois, atualmente, é recomendada a toda a população, em especial para aquelas que vivem ou viajarão para locais onde estão ocorrendo surtos da doença.

Existem poucas informações sobre a febre amarela na gestação, mas acredita-se que haja tendência de pior evolução, associada com risco de abortamento 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 não é indicada como rotina na gravidez. No entanto, na vigência de surtos de febre amarela e risco elevado de doença em gestantes, estas podem ser vacinadas.⁽⁸⁾

CONCLUSÃO

A febre amarela é uma doença de evolução rápida, grave e com alta letalidade. Está presente na região silvestre, mas acomete pessoas que adentram ou vivem nesses locais. No Brasil, houve um avanço para regiões antes livres dessa patologia a partir de 2017 e a área de recomendação de vacinação foi gradativamente sendo ampliada e atingirá todo o país em 2021. Nas recomendações atuais do PNI, quando aplicada após os 5 anos de idade, é considerada suficiente uma dose só na vida. Tal fato ainda é controverso. Embora haja evidências sugerindo que a imunidade com uma dose da vacina febre amarela persista por toda a vida com alguma frequência, observa-se diminuição nos títulos de anticorpos neutralizantes com o tempo. Por

esse motivo, muitos especialistas consideram que, em situações de risco epidemiológico, é interessante recomendar mais uma dose. Por se tratar de vacina de vírus atenuado, não deve ser aplicada de rotina em portadores de imunodeficiência e gestantes, mas algumas exceções são realizadas em vigência de surtos de doenças e risco de exposição dessas pessoas.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). Yellow fever. Geneva: WHO; s.d. [cited 2020 Sep 1]. Available from: https://www.who.int/health-topics/yellow-fever#tab=tab_1.
2. International Coordination Group on Vaccine Provision for Yellow Fever: report of the annual meeting, Geneva, 12 September 2019. Geneva: World Health Organization; 2020.
3. Monath TP, Vasconcelos PF. Yellow fever. *J Clin Virol*. 2015;64:160-73.
4. Wasserman S, Tambyah PA, Lim PL. Yellow fever cases in Asia: primed for an epidemic. *Int J Infect Dis*. 2016;48:98-103.
5. World Health Organization (WHO). Yellow fever – Brazil, 13 January 2017. Disease outbreak news. Geneva: WHO; 2017. [cited 2020 Sep 1]. Available from: <http://www.who.int/csr/don/13-january-2017-yellow-fever-brazil/en/>.
6. Brasil. Ministério da Saúde - Brasil. Orientações técnico-operacionais para implantação da vacina febre amarela (atenuada), nas áreas sem recomendação de vacinação e atualização das indicações da vacina no Calendário Nacional de Vacinação. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2020. [citado 2020 Set 1]. Disponível em: <https://sbim.org.br/informes-e-notas-tecnicas/outras-entidades/1206-ms-orientacoes-para-implantacao-da-vacina-febre-amarela-em-todo-o-territorio-nacional-e-atualizacao-das-indicacoes-no-calendario-nacional-de-vacinacao>
7. Brasil. Ministério da Saúde. Febre amarela. [citado 2020 Set 1]. Disponível em <http://saude.gov.br/saude-de-a-z/febre-amarela-sintomas-transmissao-e-prevencao>.
8. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). CNE vacinas. Febre amarela e gestação: orientações atualizadas. Notícias em 16/02/2018. São Paulo: FEBRASGO; 2018.

9. 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.
10. Sociedade Brasileira de Imunização (SBIm). Calendários de vacinação. [Atualizado em: 22/12/2020]. São Paulo: SBIm; c2020. [citado 2021 Jan 21]. Disponível em: <https://sbim.org.br/calendarios-de-vacinacao>
11. 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.
12. Gotuzzo E, Yactayo S, Córdova E. Efficacy and duration of immunity after yellow fever vaccination: systematic review on the need for a booster every 10 years. *Am J Trop Med Hyg*. 2013;89(3):434-44.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Advisory Committee on Immunization Practices, 2015. Yellow Fever Vaccine Booster Doses: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64(23):647-50.
14. World Health Organization (WHO). Vaccines and vaccination against yellow fever. WHO Position Paper. Geneva: WHO; 2013. [cited 2020 Sep 1]. Available from: <https://www.who.int/wer/2013/wer8827.pdf?ua=1>.
15. Nascimento Silva JR, Camacho LAB, Siqueira MM, Freire MS, Castro YP, Maia M de LS, et al. Mutual interference on the immune response to yellow fever vaccine and a combined vaccine against measles, mumps and rubella. *Vaccine*. 2011;29(37):6327-34.
16. Ribeiro JG, Soares, AD. Febre amarela. In: Kfourri R, Neves N. Vacinação da mulher. Rio de Janeiro: Elsevier; 2016. Cap.15, p.113-8.

CAPÍTULO 13

DENGUE

Isabella de Assis Martins Ballalai¹

Márcia Marly Winck Yamamoto de Medeiros²

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

²Instituto Tropical de Medicina Reprodutiva, Cuiabá, MT, Brasil.

Como citar:

Ballalai IS, Medeiros MM. Dengue. In: Programa Vacinal para Mulheres. 2a ed. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2021. Cap.13, p. 149-56. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO, no.1 /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 o século XX, 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 da Saúde recomendou essa vacina para locais de endemicidade com 50% a 70% ou mais de soroprevalência de dengue. Inúmeros esforços estão sendo feitos para enfrentar a doença, como controle do vetor (mosquito), melhorias na vigilância epidemiológica, investimentos em técnicas de diagnóstico e também na assistência, com o intuito de prevenir, especialmente, suas formas graves. A Organização Mundial da Saúde estipulou a meta de redução de 25% da morbidade causada pela doença e de 50% do número de óbitos até 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

Em 2010, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou que tenham ocorrido 390 milhões de casos no mundo, dos quais 96 milhões (25%) com manifestações clínicas, 500 mil hospitalizações e 12 mil óbitos.⁽¹⁾ Esse 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 o 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, em 2002, 2008, 2010 e 2013, foi, 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 mil 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 graves 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.⁽²⁾

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

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 100 países são endêmicos para essa infecção.⁽¹⁾

É uma doença febril aguda, caracterizada por episódios 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 confirmada por laboratório. O período de incubação dura de cinco a oito dias, período em que começam a febre e outros sintomas. A febre pode ceder em torno do terceiro ao quinto 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 caracterizam pelo aumento da permeabilidade capilar com importante extravasamento plasmático e hipotensão, podendo evoluir para choque. A chance de o paciente apresentar uma forma grave de dengue está fortemente relacionada ao segundo episódio de infecção.⁽¹⁾

Desde 2009, a OMS e, desde 2014, o Ministério da Saúde do Brasil 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 de sete fatores preditivos clínico-laboratoriais e a presença de apenas um deles é suficiente para definir o quadro: vômitos frequentes (mais de seis 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 (aminotransferase ses mitocondrial [ALT] e citoplasmática [AST]) acima de 1.000 UI/ml. Sintomas neurológicos, como 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. Em geral, as plaquetas encontram-se diminuídas, tanto nas formas leves quanto nas graves, quando se situam abaixo de 100.000/mm³. A albumina sérica pode estar diminuída em razão da fuga plasmática e aminotransferases ALT e AST se encontram pouco elevadas (até 100 UI/ml).⁽¹⁾

Foi efetuada uma revisão bibliográfica em bases de dados de periódicos PubMed, em publicações no período de 2015 a 2020, utilizando-se as seguintes palavras-chaves e combinações: “Dengue”, “vaccine” e “epidemiology”. Nessa consulta, foram encontrados 19 artigos de revisão, dos quais foram selecionados quatro 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 incluídas publicações da OMS e do Ministério da Saúde do Brasil. A despeito de privilegiar referências recentes com graus de

evidência A e B, foram incluídos, entre as referências, publicações de sociedades médicas e capítulos de livros de especialistas 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 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 primoinfecção. Esse fato gerou preocupação no desenvolvimento de vacinas dengue para a possibilidade de que a imunidade protetora induzida pela vacina pudesse causar o mesmo fenômeno,⁽⁴⁾ 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-clínico.

A OMS recomenda prevenir a dengue por meio de métodos de controle do vetor e considera que a vacinação deve ser considerada pelas autoridades públicas de países onde os dados epidemiológicos indicarem alta carga de doença.⁽⁵⁾

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 dez anos para reduzir, de modo significativo, os picos epidêmicos anuais. Coberturas vacinais menores ou contingente etário mais estreito prolongariam 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 a manutenção da vacinação populacional, deverá haver redução progressiva da carga de doença e infecção, uma vez que não existe reservatório animal nem ciclo silvestre do DENV.^(1,6)

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 pela soroprevalência, deve ser de 70% ou mais na faixa etária alvo para a vacinação. A vacinação de populações para qual soroprevalência está entre 50% e 70% pode resultar em menos 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.⁽⁶⁾

VACINAS DISPONÍVEIS

A vacina dengue TDV-CYD (Dengvaxia®), desenvolvida pela Sanofi Pasteur, é a única disponível no mundo. É uma vacina quadrivalente composta de 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).⁽⁶⁾ Dois estudos clínicos pivotais de fase III, realizados na Ásia (CYD14) e Américas (CYD15), demonstraram 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% (IC95%: 60,7%–69,9%), sendo maior nos pacientes que apresentavam soropositividade prévia (81,9%) (IC95%: 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%.⁽⁷⁾ Além desses resultados, o estudo demonstrou uma estimativa de eficácia para infecção assintomática, entre indivíduos de 9 a 16 anos, de 38,6%.⁽⁸⁾

Em 2017, a Sanofi Pasteur alterou a recomendação de vacinar apenas pessoas com confirmação de já terem tido dengue previamente, em razão da observação de mais dengues graves nas pessoas vacinadas quando não tinham infecção prévia por dengue. Em dezembro de 2017, a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) com a Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm) e outras associações médicas e, depois, corroborada pela OMS em setembro de 2018, modificaram a recomendação de uso de Dengvaxia® com base na evidência de que pessoas soronegativas e vacinadas apresentaram risco acima do esperado para dengue grave em comparação a indivíduos soronegativos e não vacinados.^(9,10)

ESQUEMA DE VACINAÇÃO

Indicada entre 9 e 45 anos, em esquema de três doses semestrais, subcutâneas, para pessoas previamente infectadas por um dos vírus da dengue (soropositivos, com ou sem história da doença). Contraindicada a gestantes, lactantes e imunossuprimidas.

EVENTOS ADVERSOS DA VACINA

Os eventos adversos locais (dor no local da injeção), além de mal-estar, astenia, febre, cefaleia e myalgia, foram os mais comumente registrados nos estudos. Apresenta perfil comparável ao de outras vacinas vivas atenuadas. Não foi evidenciado mais risco de hospitalização devido à doença da dengue no grupo etário com mais de 9 anos de idade. O estado do Paraná introduziu essa vacina em setembro de 2016 em 30 cidades que apresentavam os critérios orientados pela OMS de índices de prevalência, casos graves e hospitalização aproximada de 80%. Informações preliminares após a segunda dose e mais de 400 mil doses aplicadas reportaram nenhum evento adverso grave notificado.

CONTRAINDICAÇÕES DA VACINA

É contraindicada a indivíduos soronegativos para qualquer vírus da dengue ou 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; nutrizes; 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 o sistema linfático e/ou pessoas que recebam terapias imunossupressoras, como radioterapia, quimioterapia ou doses elevadas de corticosteroides sistêmicos por duas semanas ou mais; pessoas que vivem com HIV/aids.^(9,10)

- 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).^(9,10) 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 à segurança da vacina dengue licenciada e para indivíduos soropositivos para um dos vírus da dengue. Discussões aprofundadas em relação à logística, coberturas esperadas, dados de eficácia e proteção de grupo, duração de proteção e questões econômicas devem ser mais bem avaliados para sua introdução no Programa Nacional de Imunizações (PNI). A SBIIm, a Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI), a Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) e a FEBRASGO recomendam, em âmbito 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) e com comprovação prévia de infecção por um dos tipos virais.^(9,10)

CONCLUSÃO

Do ponto de vista individual, a vacina dengue é uma excelente ferramenta na prevenção da doença e, principalmente, de suas formas graves, hospitalizações e óbitos em soropositivos para um dos vírus da dengue. Do ponto de vista de saúde pública, estudos de custo-benefício são necessários e espera-se que a vacinação no estado do Paraná possa demonstrar, no future, 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. 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. 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); Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Nota técnica 19/12/2017: Vacina dengue: [Internet]. São Paulo: SBIM, SBI, SBP; FEBRASGO; 2017. [citado 2019 Ago 31]. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/files/nt-conjunta-sbim-sbp-sbi-sbmt-febrasgo-dengvaxia-171219.pdf>.

10. Vacina contra dengue. Nota técnica. São Paulo: FEBRASGO; 2018. [citado 2018 Ago 31]. Disponível em: <https://www.febrasgo.org.br/pt/noticias/item/105-vacina-contr-a-dengue>

CAPÍTULO 14

IMUNIZAÇÃO NA GRAVIDEZ, PUERPÉRIO E AMAMENTAÇÃO

Giuliane Jesus Lajos¹

Susana Cristina Aidé Viviani Fialho²

Renata Robial³

¹Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

²Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brasil.

³ Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Como citar:

Lajos GJ, Fialho SC, Robial R. Imunização na gravidez, puerpério e amamentação. In: Programa Vacinal para Mulheres. 2a ed. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2021. Cap.14, p. 157-72. (Série Orientações Recomendações FEBRASGO, no.1 /Comissão Nacional Especializada de Vacinas).

RESUMO

A vacinação materna representa uma ferramenta promissora na melhoria das saúdes materna e infantil, para diversas condições infecciosas. A maior suscetibilidade das gestantes às condições infecciosas, assim como a capacidade de a mãe transferir anticorpos através da placenta, oferecendo proteção vital a seus conceptos antes que eles sejam vacinados, tem despertado mais atenção à imunização materna. A Sociedade Brasileira de Imunizações, a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia e o 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 à gestação e ao 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 mil adultos morram a cada ano por doenças infecciosas e suas complicações, que seriam evitáveis por meio da vacinação.⁽¹⁾

Neste sentido, uma das melhores estratégias de investimento em saúde pública, considerando o custo-benefício, é o incentivo à vacinação, sendo nosso Programa Nacional de Imunizações (PNI) um dos maiores do mundo, disponibilizando 19 vacinas de rotina a serem aplicadas em diversas fases da vida, além de 45 imunobiológicos a serem utilizados em situações específicas.^(2,3) Porém, a cobertura vacinal na vida adulta é muito abaixo do esperado.⁽⁴⁾

Nesse contexto, o ginecologista e o obstetra desempenham um papel importante, por meio da incorporação da vacinação das mulheres sob seus cuidados, sendo ideal a atualização do calendário vacinal na concepção, para que todas as vacinas indicadas sejam contempladas.^(5,6)

A imunização da gestante desempenha um papel significativo na melhoria das saúdes materna e neonatal para diversas doenças infecciosas. A suscetibilidade própria da gestante para condições infecciosas, assim como a capacidade de o anticorpo materno oferecer proteção neonatal, mediante transferência transplacentária, torna a gestação um momento ímpar em que a prática vacinal deve ser garantida.⁽⁷⁻⁹⁾

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 pertússis.⁽⁷⁻¹⁰⁾ Anticorpos maternos podem proteger seus bebês até um pouco mais de seis meses de vida, período em que não há imunidade deles pela vacinação própria.⁽¹⁰⁾

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

Realizou-se uma revisão bibliográfica em bases de dados de periódicos PubMed, em publicações no período de 2010 a 2020, utilizando-se as seguintes palavras-chaves: *maternal immunization*. A pesquisa foi restrita à língua inglesa e em humanos. Nessa consulta, foram encontrados 13.852 artigos, dos quais foram selecionados 138 trabalhos potencialmente relevantes, especialmente revisões sistemáticas e recomendações de sociedades médicas representativas internacionais relevantes ao tema. As listas de referências bibliográficas mais recentes foram revis-

tas em busca de artigos adicionais. Após essa fase, as publicações escolhidas foram obtidas na íntegra para reavaliação da metodologia e dos resultados. Além disso, foram avaliadas as recomendações nacionais de vacinação, mediante 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. Na lista final, foram incluídos 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 ao de bebês e crianças que já completaram o esquema vacinal.⁽⁹⁾

A imunização primária não está completa em bebês antes de 6 meses de vida, na maioria dos países desenvolvidos e em desenvolvimento, e de 14 meses de vida, na maioria dos países subdesenvolvidos.⁽¹⁰⁾ Nesse contexto de vulnerabilidade às infecções, de bebês cujo esquema vacinal básico ainda não se completou, a vacinação materna torna-se uma medida fundamental 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.⁽¹¹⁾ Esses anticorpos também são transmitidos pelo leite materno.

Além disso, em razão das alterações imunológicas que ocorrem durante a gravidez, sabe-se que diversas infecções são associadas a mais morbidade e mortalidade durante a gestação.⁽¹¹⁾ 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.⁽¹²⁾ Para essas 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 nesse período.⁽¹³⁾

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

VACINAS DISPONÍVEIS

As recomendações nacionais para imunização materna incluem a vacina *influenza* inativada, a 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.⁽¹³⁻¹⁵⁾

VACINAS RECOMENDÁVEIS NA GESTAÇÃO

INFLUENZA (GRIPE)

A vacina *influenza* é recomendada a toda gestante (e a cada gravidez) e pode ser administrada com segurança em qualquer idade gestacional.⁽¹³⁻¹⁷⁾

A justificativa para essa recomendação inclui 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 e puérperas.⁽¹⁷⁾ O maior número de infecções por *influenza* ocorre no período de outono-inverno, porém os casos mais graves são observados nas pandemias.⁽¹⁸⁾

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 e a idade gestacional. Sua proteção dura aproximadamente de seis a doze meses. É recomendada mundialmente a todas as gestantes⁽¹⁹⁾ 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.^(2,16)

Apesar de ainda nos depararmos com receio de reações adversas, tanto por profissionais de saúde como por pacientes, a vacina *influenza*, de vírus inativado, tem eficácia e segurança demonstradas em diversos estudos, sendo segura na gravidez, no puerpério e na amamentação.⁽²⁰⁾ A vacina *influenza* quadrivalente, se disponível, é preferível à vacina trivalente, por conferir mais cobertura das cepas circulantes.⁽¹⁴⁾

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 detectar anticorpos contra HIV1, hepatite C e HTLV1, após a vacinação contra *influenza*, porém os resultados não foram confirmados pela reação *Western Blot*. Sabe-se que tais reações falso-positivas são devidas à resposta IgM induzida pela vacinação.⁽²¹⁾

DIFTERIA, TÉTANO E COQUELUCHE ACELULAR (DTPA)

A vacina dTpa é recomendada a todas as gestantes, independentemente de vacinação prévia, devendo ser administrada a partir de 20 semanas de idade gestacional.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ Informações recentes apontam que o nível de anticorpos após a vacinação em gestantes é alto e persistente a partir de 20 semanas, tanto quanto o período preferencial anteriormente orientado (27 a 32 semanas),⁽³⁾ 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 o feto. A mulher deverá receber essa vacina idealmente até 45 dias do puerpério, caso não tenha sido aplicada durante a gestação.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾

Recomendações para administrar a vacina dTpa a mulheres grávidas ocorreram em resposta a grandes surtos de coqueluche nacional e internacionais, como nos Estados Unidos, especialmente a partir de 2012.⁽²²⁾ Mudanças epidemiológicas nos últimos anos vêm indicando a coqueluche como uma doença de todas as idades, podendo surgir como quadro atípico em 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 6 meses.⁽²³⁾ 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 6 meses de vida, nos quais há mais prevalência e evolução desproporcionalmente mais frequente para quadros graves da doença e óbito.⁽²⁴⁾

O tétano é uma doença aguda, frequentemente fatal, causado por uma exotoxina produzida pelo *Clostridium tetani*. O tétano neonatal pode ocorrer nos primeiros 28 dias de vida, mediante contaminação do coto umbilical, em recém-nascidos de mães que não têm circulação suficiente de anticorpos para os proteger passivamente, pela passagem transplacentária.⁽²⁵⁾

A difteria é uma doença aguda do trato respiratório superior. Complicações mais frequentes incluem obstrução respiratória, miocardite, neurite e alterações renais. Apresenta letalidade de 5% a 10% dos casos.⁽²⁶⁾

A vacina dTpa é suficiente para proteger contra tétano neonatal e difteria em gestantes com história prévia de vacinação dupla toxoide tetânico e difteria (dT) completa (três doses) ou que tenham recebido duas doses de dT previamente. Em casos de história vacinal incompleta com apenas uma dose de dT, recomendam-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 após quatro semanas) e a terceira dose deve ser realizada com a vacina combinada dTpa.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾

HEPATITE B

A hepatite B é uma infecção que ocorre em todo o mundo, cem vezes mais contagiosa que a aids.⁽²⁷⁾ Para bebês e crianças, as duas principais formas de infecção são a transmissão por mães infectadas (vertical) ou mediante convívio domiciliar com pessoas infectadas (horizontal).⁽²⁸⁾ 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 o nascimento ocorra de forma completa.⁽²⁹⁾

O esquema vacinal para hepatite B é composto de 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 é necessário reforço vacinal e, nos casos de vacinação incompleta, recomenda-se completar as doses faltantes.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾

VACINAS RECOMENDADAS EM SITUAÇÕES ESPECIAIS NA GESTAÇÃO: HEPATITE A, PNEUMOCÓCICA, MENINGOCÓCICA CONJUGADA ACWY, MENINGOCÓCICA B, FEBRE AMARELA E SARS COV2 (COVID-19)

Trata-se de vacinas inativadas, não havendo riscos teóricos para a gestante nem para o feto.⁽¹⁴⁾ Atualmente, tais 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 considerar a vacinação na gravidez, como é o caso de mulheres que vivem em condições de saneamento inadequado ou daquelas que trabalham com a manipulação de alimentos. Devem ser aplicadas duas doses, no esquema 0 e 6 meses.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ Existe, ainda, a vacina contra as hepatites A e B combinada, que pode substituir a vacinação isolada dessas hepatites; neste caso, se menor de 16 anos, o esquema é 0 e 6 meses, e a partir de 16 anos, 0, 1 e 6 meses.⁽¹⁴⁾

Conforme o Calendário de vacinação da SBIm - Pacientes especiais, gestantes de risco para doença pneumocócica invasiva (DPI) são candidatas a receber esquema sequencial de vacina pneumocócica 13-valente e vacina pneumocócica 23-valente.⁽¹⁴⁾ Da mesma forma, deve-se avaliar o risco para doença meningocócica, dependendo de comorbidades ou da situação epidemiológica da doença. A FEBRASGO concorda com essa recomendação.

A vacina de febre amarela, apesar de ser normalmente contraindicada a gestantes, deverá ser considerada quando o risco de adquirir a doença for maior que o risco potencial da vacinação. Nesse caso, não há ainda consenso sobre a proteção conferida pela vacina, podendo ser considerada uma segunda dose da vacina. Em casos de viagens em que é exigido o Certificado Internacional de Vacinação e Profilaxia (CIVP), se o risco de contrair a doença não for elevado, a gestante poderá ser isentada pelo seu médico. Puérperas que estejam 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.⁽¹⁴⁾

As vacinas contra COVID-19 ainda estão sendo estudadas e testadas em gestantes e lactantes pois, em um primeiro momento, todos os estudos com vacinas para as quais os resultados da Fase III estão disponíveis, foram excluídas mulheres grávidas ou que estejam amamentando.⁽³⁰⁻³²⁾

Até o momento, os dados da Fase III estão disponíveis para quatro vacinas: *Pfizer-BioNTech*, *Moderna mRNA-1273*, *Oxford-AstraZeneca (ChAdOx1 nCoV-19)* e *CoronaVac*. As duas primeiras (*Pfizer-BioNTech* e *Moderna mRNA-1273*) são vacinas de RNAm e têm apresentado eficácia geral superior a 90%. A *ChAdOx1 nCoV-19* utiliza uma plataforma de vacina de vetor de adenovírus, vetor viral não replicante.⁽³³⁾ A *CoronaVac* utiliza o método de vírus inativado, um dos processos mais reconhecidos e seguros na produção de vacinas no mundo. O vírus que entra na formulação não pode se replicar e causar a doença, mas a presença dele estimula o sistema de defesa na síntese de anticorpos. Os dados da Fase III destas últimas demonstram uma eficácia geral da vacina que varia de 50% a 75% contra a doença COVID-19 sintomática, na dependência da população de estudo da Fase III e da metodologia do estudo.⁽³¹⁾

No Brasil, o PNI iniciou com dois imunizantes desenvolvidos no exterior e produzidos em parceria com institutos brasileiros: a *CoronaVac*, da chinesa Sinovac em parceria com o Instituto Butantan, e a vacina do laboratório britânico AstraZeneca com a Universidade de Oxford, em parceria com a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), ambos aprovados pela Agência Nacional de Vigilância sanitária (ANVISA) em 17 de janeiro de 2021 para uso emergencial.⁽³⁴⁾

Apesar da segurança e eficácia das vacinas não terem sido avaliadas em gestantes, estudos em animais não demonstraram risco de malformações.⁽³¹⁻³⁴⁾ A experiência com outras vacinas administradas durante a gravidez sugere eficácia semelhante para as vacinas COVID-19 nas mulheres grávidas, quando comparado às não

grávidas. Embora não haja sinais de alerta ou mecanismos hipotéticos para danos potenciais associados à administração de uma vacina de RNAm durante a gravidez, até que mais dados estejam disponíveis, os riscos potenciais da vacina para a gestante e o feto permanecem desconhecidos.⁽³¹⁾ As vacinas de vírus inativado têm tecnologia conhecida e usada em outras vacinas que já fazem parte do calendário das gestantes como as vacinas do tétano, coqueluche e influenza.

A morbidade grave da COVID-19 em mulheres grávidas parece estar associada a grupos de riscos: receptoras de transplante de órgão sólido, portadoras de problemas respiratórios graves (incluindo fibrose cística e asma grave), portadoras homocigóticas de anemia falciforme, usuárias de terapias de imunossupressão, portadoras de doença renal crônica (estágio 5 ou que necessitam de diálise), portadoras de doença cardíaca significativa (congenita ou adquirida), profissionais que atuam na linha de frente de assistência à pessoa com COVID-19 (elevado risco de exposição), idade ≥ 35 anos, obesidade, portadoras de diabetes (preexistente) e hipertensão crônica.⁽³⁵⁾

Segundo recomendação da Febrasgo,⁽³⁶⁾ até o atual momento, a vacina contra COVID-19 poderá ser recomendada a gestantes e lactantes pertencentes a estes grupos de risco, após criteriosa avaliação de riscos e benefícios, em decisão compartilhada entre a mulher e seu médico. Esta decisão deverá considerar: o nível de potencial contaminação do vírus na comunidade, a potencial eficácia da vacina, o risco e a potencial gravidade da doença materna, incluindo os efeitos no feto e no recém nascido, e a segurança da vacina para o binômio materno-fetal. As mulheres deverão ser informadas sobre dados de eficácia e segurança conhecidos, assim como, dados ainda não disponíveis. Os eventos adversos mais comuns são cefaleia, febre, mialgia, diarreia, náusea e dor localizada e devem ser monitorados.⁽³⁷⁾ O teste de gravidez não deve ser um pré-requisito para a administração das vacinas nas mulheres com potencial para engravidar e que se encontram em condições de risco. As gestantes e lactantes do grupo de risco que não concordarem em serem vacinadas, devem ser apoiadas em sua decisão e instruídas a manterem medidas de proteção como higiene das mãos, uso de máscaras e distanciamento social.^(36,37)

Para as mulheres que forem vacinadas inadvertidamente e estiverem gestantes no momento da administração da vacina, estas deverão ser tranquilizadas sobre a baixa probabilidade de risco fetal e serem encaminhadas para acompanhamento pré-natal. A vacinação inadvertida deverá ser notificada no sistema de notificação e-SUS notifica como um “erro de imunização”, para fins de controle.^(34,36,37)

Considerando a ausência de estudos de coadministração, neste momento não se recomenda a administração simultânea das vacinas COVID-19 com outras vacinas. Desta forma, preconiza-se um intervalo mínimo de 14 dias entre as vacinas COVID-19 e as diferentes vacinas do Calendário Nacional de Vacinação.⁽³⁰⁾

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

Trata-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 excelente estratégia é a utilização destas vacinas no puerpério, quando identificada a pendência destas vacinas no calendário da gestante.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾

A vacina de Dengue é contraindicada tanto na gestação, como no puerpério.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾

A vacina de Varicela (catapora) não é recomendável na gestação, podendo ser aplicada no puerpério e amamentação.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾

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).⁽¹⁴⁻¹⁶⁾

IMUNIZAÇÃO NO PUERPÉRIO

De maneira geral, as recomendações de vacinação de mulheres após o parto são as mesmas descritas para a população geral, tanto com vacinas inativadas, como aquelas com vírus vivo atenuado.⁽³⁸⁾ Com exceção da varicela e febre amarela, as demais vacinas podem ser usadas em puérperas, idealmente nos primeiros 45 dias após o parto, sendo que a amamentação não interfere na segurança e efetividade da vacinação e há evidências de proteção neonatal através de passagem de anticorpos através do leite materno.^(2,14,38)

Recomenda-se:^(2,14,36-38)

- SCR: deve ser administrada a uma mulher não imune, que não tenha completado o esquema ou que desconheça seu *status* vacinal;
- Varicela: usada como prevenção primária, esta vacina contraindicada na gestação deverá ser administrada em puérperas susceptíveis, especialmente por estarem em idade reprodutiva;

- dTpa: quando não administrada na gravidez, deve ser garantida no puerpério;
- COVID-19: em mulheres com fatores ou situações de risco.

Quadro 1. Esquema de atualização das vacinas indicadas na gestação e no puerpério

VACINA	HISTÓRICO VACINAL	CONDUTA NA GRAVIDEZ	CONDUTA NO PUERPÉRIO
dTpa Tríplice bacteriana acelular do tipo adulto (difteria, tétano e coqueluche)	Vacinação completa prévia (três 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 incompleta (duas doses de vacina com componente tetânico)	Uma dose de dTpa (a partir de 20 semanas de cada gestação)	
	Vacinação prévia incompleta (uma 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	Dois doses de dT (no início da gestação com intervalo de um 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 representativas 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.⁽³⁹⁾ Estudos evidenciam que a imunização é menos comum em gestantes com baixo nível socioeconômico, baixa escolaridade e alguns grupos raciais/étnicos.⁽³⁹⁾

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.⁽⁴⁰⁾ 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:⁽⁴¹⁾

- 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;
- Registrar: os obstetras devem documentar em prontuário que as vacinas foram oferecidas, registrar as vacinas já realizadas (no pré-natal ou anteriores) e as que deverão ser administradas no puerpério e, em caso de não aceitação da vacinação pela gestante, isto deverá ser anotado em prontuário médico e, idealmente, retomar o assunto em consultas subsequentes;
- 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. [acesso em 20 de agosto de 2020]. Disponível em: <http://www.nfid.org/publications/factsheets/facts.htm>
2. Brasil. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Imunização [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2020. [acesso em 20 de agosto de 2020]. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/vacinacao/sobre-o-programa>.
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; [acesso em 20 de agosto de 2020]. Disponível em: <https://www.thecommunityguide.org/sites/default/files/assets/What-Works-Vaccines-factsheet-and-insert.pdf>.
5. Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIM). Calendário de Vacinação SBIm ADULTO – 2020/21 [acesso em 20 de agosto de 2020]. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/calendarios/calend-sbim-adulto.pdf>.
6. Leader S, Perales PJ. Provision of primary-preventive health care services by obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol.* 1995;85(3):391-5.
7. 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.
8. 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.
9. The Millenium Development Goals Report 2015 [Internet]. New York: United Nations; 2015. [acesso em 20 de agosto de 2020]. Disponível em: https://www.un.org/millenniumgoals/2015_MDG_Report/pdf/MDG%202015%20PR%20Global.pdf.
10. Omer SB. Maternal immunization. *N Engl J Med.* 2017;376(13):1256-67.
11. Robinson DP, Klein SL. Pregnancy and pregnancy-associated hormones alter immune responses and disease pathogenesis. *Horm Behav.* 2012;62(3):263-71.

- 12.** Pazos M, Sperling RS, Moran TM, Kraus TA. The influence of pregnancy on systemic immunity. *Imunol Res.* 2012;54(1-3):254-61.
- 13.** 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.
- 14.** Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIM). Calendário de Vacinação SBIm da Gestante. Recomendações da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm) – 2020/2021 [Internet]. São Paulo: SBIM; 2020. [acesso em 20 de agosto de 2020]. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/calendarios/calend-sbim-gestante.pdf>.
- 15.** A Vacinação da Gestante. São Paulo: FEBRASGO; 2017. [acesso em 20 de agosto de 2020]. Disponível em: <https://www.febrasgo.org.br/pt/noticias/item/199-a-vacinacao-da-gestante>.
- 16.** Brasil. Ministério da Saúde. Calendário Vacinal - Anexo IV: Calendário da gestante. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2020. [acesso em 20 de agosto de 2020]. Disponível em: <https://saude.gov.br/images/pdf/2020/marco/04/Calendario-Vacinao-2020-Gestante.pdf>.
- 17.** 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 virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet.* 2009;374(9688):451-8.
- 18.** 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, , Thomas J, Santa-Olalla P, Sierra-Moros MJ, Hanshaoworakul 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.
- 19.** Vaccines against influenza WHO position paper – November 2012. *Wkly Epidemiol Rec.* 2012;87(47):461-6.

- 20.** Kahn KE, Black CL, Ding H, et al. Influenza and Tdap Vaccination Coverage Among Pregnant Women – United States, April 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018; 67:1055.
- 21.** Sáfadi MA, coordenador. Vacinas e vacinação: guia prático. São Paulo: Soriak; 2012.
- 22.** 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.
- 23.** Baptista PN, Magalhães VS, Rodrigues LC. The role of adults in household outbreaks of pertussis. *Int J Infect Dis*. 2010;14(2):e111-4.
- 24.** 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.
- 25.** Amato Neto V. Atualizações, orientações e sugestões sobre imunizações. São Paulo: Segmento Farma; 2011. 594p.
- 26.** Pimentel AM. Coqueluche. In: Ballalai I. Manual prático de imunizações. São Paulo: A.C. Farmacêutica; 2013. p.126-32.
- 27.** Wood N, Isaacs D. Hepatitis B vaccination in pregnancy. *Expert Rev Vaccines*. 2012;11(2):125-7.
- 28.** 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 & Wilkins; 2001. p. 2971-3036.
- 29.** 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.
- 30.** Sá R, Fernandes SS, Rezende Filho J, et al. Comissão Temporária COVID -19 SGORJ. Orientação prática para prevenção de COVID-19- Gestantes e Lactantes. Declaração de Consenso (SGORJ/SOGISC) para Vacinação contra SARS-Cov-2. [acesso em 30 de março de 2021]. Disponível em: <https://www.febrasgo.org.br/images/Federadas/Vacinacao-COVID-SGORJ-SOGISC.pdf>.

- 31.** Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC). SOGC Statement on COVID-19 Vaccination in Pregnancy. [acesso em 30 de março de 2021]. Disponível em: https://www.sogc.org/en/content/featured-news/SOGC_Statement_on_COVID-19_Vaccination_in_Pregnancy.aspx.
- 32.** Cohn A, Mbaeyi S. What clinicians need to know about the pfizer-biontech covid-19 vaccine. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2020.
- 33.** Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, et al. Safety and efficacy of the chadox1 ncov-19 vaccine (azd1222) against sars-cov-2: An interim analysis of four randomised controlled trials in brazil, south africa, and the uk. Lancet. 2020. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33306989>.
- 34.** Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação Geral do programa Nacional de Imunizações. Informe Técnico. Campanha Nacional de Vacinação contra a Covid 19. Brasília 18/01/2021. [acesso em 30 de março de 2021]. Disponível em: conasems.org.br/wp-content/uploads/2021/01/Informe_Tecnico_Vacina_COVID-19.pdf.
- 35.** Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Updated advice on COVID-19 vaccination in pregnancy and women who are breastfeeding. [acesso em 30 de março de 2021]. Disponível em: <https://www.rcog.org.uk/en/news/updated-advice-on-covid-19-vaccination-in-pregnancy-andwomen-who-are-breastfeeding/>.
- 36.** Comissão Especializada em Vacinas da Febrasgo (Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia) - Recomendação Febrasgo na Vacinação de gestantes e lactantes contra COVID-19. Publicado em 18 de janeiro de 2021. [acesso em 31 de março de 2021]. Disponível em: <https://www.febrasgo.org.br/pt/noticias/item/1207-recomendacao-febrasgo-na-vacinacao-gestantes-e-lactantes-contracovid-19>.
- 37.** Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Nota Técnica Nº 1/2021-DAPES/SAPS/MS: administração de Vacinas Covid-19 em Gestantes, Puérperas e Lactantes. Brasília, 15 de março de 2021. [acesso em 31 de março de 2021]. Disponível em: <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/atencao-mulher/nota-tecnica-no-1-2021-dapes-saps-ms-administracao-de-vacinas-covid-19-em-gestantes-puerperas-e-lactantes>.
- 38.** Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Adult Immunization Schedule. [Acesso em 20 de agosto de 2020]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/>

vaccines/schedules/hcp/imz/adult.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fvaccines%2Fschedules%2Fhcp%2Fadult.html.

39. 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.

40. 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.

41. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion no. 772: Implementation Strategies for Obstetrician-Gynecologists. *Obstet Gynecol*. 2019;133(3):e254-9.

CAPÍTULO 15

IMUNIZAÇÃO EM MULHERES IMUNOCOMPROMETIDAS

Nilma Antas Neves¹

Susana Cristina Aidé Viviani Fialho²

André Luís Ferreira Santos³

¹Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, Brasil.

²Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brasil.

³Universidade de Taubaté, Taubaté, SP, Brasil.

Como citar:

Neves NA, Fialho SC, Santos AL. Imunização em mulheres imunocomprometidas. In: Programa Vacinal para Mulheres. 2a ed. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria (FEBRASGO); 2021. Cap.15, p. 173-9. (Série Orientações Recomendações FEBRASGO, no.1 /Comissão Nacional Especializada de Vacinas).

RESUMO

Existem várias condições de imunodeficiência, congênitas ou adquiridas, e pessoas nessas condições são mais vulneráveis a doenças infecciosas, com evoluções atípicas e piores prognósticos. Vacinas podem prevenir doenças nesse 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 de resposta imunológica por imunodepressão ou por imunossupressão causadas por inúmeras condições.⁽¹⁾ Entre essas condições, existem as imunodeficiências congênitas e aquelas adquiridas. As principais são asplenia ou esplenectomia, infecção por HIV, leucemia, linfoma, câncer, uso de quimioterápicos, radioterapia,

uso de corticoterapia ou imunossupressores.⁽²⁾ Essa população de pacientes vem aumentando em razão da evolução da tecnologia e de novas terapias, estimando-se que 3% da população mundial apresente tal condição.^(3,4)

Pessoas nessas condições são mais vulneráveis a doenças infecciosas, com evoluções atípicas e piores prognósticos, resultando em alta morbimortalidade, além de tratamentos menos efetivos. Muitas dessas doenças são imunopreveníveis por meio de vacinações. O objetivo deste 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 e responder às dúvidas de seu paciente em relação à indicação, à segurança e à eficácia das vacinas.

Realizou-se uma revisão bibliográfica em bases de dados de periódicos PubMed, em publicações no período de 2000 a 2019, 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 às línguas inglesa e portuguesa e em humanos. As listas de referências bibliográficas mais recentes foram revistas em busca de artigos adicionais. Após essa fase, as publicações escolhidas foram obtidas na íntegra para reavaliação da metodologia e dos resultados. Na lista final, foram incluídos estudos com metodologia adequada, consoante a critério de relevância e nível de recomendação, publicações de sociedades médicas pela sua reconhecida importância na divulgação desse conhecimento e capítulos de livros de especialistas 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 os imunocomprometidos terão respostas imunológicas vacinais e poderão apresentar menos tempo de proteção. Na maioria das situações, utilizam-se recomendações baseadas na resposta imune e segurança das vacinas em geral, por existirem poucos dados relacionados com proteção vacinal nesse grupo específico.^(5,6) Para vacinar uma pessoa imunocomprometida, deve-se avaliar a melhor fase imunológica de resposta. Pensando em esplenectomia, transplante ou quimioterapia, o ideal é vacinar até 14 dias antes do evento.⁽⁷⁻⁹⁾

Em pacientes com HIV ou câncer em tratamento, orienta-se aguardar a melhor fase de recuperação da imunidade. Deve-se lembrar, porém, que em alguns ca-

so não haverá esse período, como em transplantados que não podem interromper a ingesta de imunossupressores.⁽⁹⁾

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

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 de 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 três doses
Meningocócica conjugada (C ou ACWY)	
Meningocócica B	2 doses (0-2 m)
Hemófilo B	Para < 19 anos 2 doses (0-2 m)
Difteria, tétano, coqueluche	
<i>Influenza</i>	
Pneumocócica polissacarídica 23v* (VPP)	2 doses (0-60 m)
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 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 é 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 menos risco pós-vacinal;
- pacientes em tratamento com fármacos citotóxicos ou altas doses de corticoides (> 20 mg 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, a indivíduos que estejam realizando hemodiálise crônica, para parceiros sexuais portadores HBsAg e portadores de HIV após a quarta dose. São considerados soroconvertidos e protegidos quando anti-HBs > 10 mUI/ml;⁽¹⁰⁻¹²⁾

- avaliar a necessidade de vacinação dos cuidadores e pessoas que convivem com imunocomprometidos, incluindo imunobiológicos do Programa Nacional de Imunização (PNI) e outros não aplicados de rotina;
- avaliar e vacinar tanto doadores como receptores de órgãos.⁽⁹⁾

IMUNIZAÇÃO EM PACIENTES INFECTADAS POR HIV

A infecção por HIV leva ao comprometimento progressivo da imunidade. A vacinação no início da infecção, assim como recebedores de terapias antirretrovirais (HAART), leva a respostas satisfatórias e seu uso supera os riscos.

O deterioramento da imunidade ocasiona a necessidade de aumentar as doses das vacinas, mais risco na aplicação de vacinas de agentes vivos atenuados e a possibilidade de menos resposta vacinal sem atingir nível protetor e/ou de curta duração.⁽⁸⁾ Desta forma, pacientes HIV positivas devem ser consideradas possivelmente suscetíveis, mesmo que adequadamente vacinadas, a menos que testes sorológicos tenham confirmado a presença de títulos adequados de anticorpos (Quadro 2).

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

LINFÓCITOS T-CD4 (CÉLULAS/MM ³)	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 as vacinas atualizadas para proteger o 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)	Aérea e contaminação de contato
Vírus: sarampo, caxumba, rubéola, varicela e varicela-zóster (Tríplice viral-SCR, varicela e zóster)	Aérea 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 segu-

ras 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 imunos suprimido por uma semana, pelo risco teórico de contágio pelo vírus vacinal.

- Vacina oral poliomielite (VOP): é contraindicada a contactantes de imunodeprimidos pelo risco de transmissão do vírus vacinal e 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 tratamento imunossupressor precisam ser cuidadosamente avaliadas, com anamnese adequada e iniciar a vacinação necessária o mais precocemente possível. Quanto maior a imunossupressão, menor a resposta de anticorpos após a vacinação e menor a 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, deve-se avaliar alternativas com vacinas inativadas ou a utilização de imunização passiva, geralmente disponíveis nos centros de referência de imunobiológicos especiais (CRIE) para esse tipo de situação. Apesar de todo o conhecimento e disponibilidade de guias de orientação de vacinação de 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, seja 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. 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.** 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. 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
- 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.
- 11.** Pileggi GS, Da Mota LM, Kakehasi AM, De Souza AW, Rocha A, de Melo AK, et al. Brazilian recommendations on the safety and effectiveness of the yellow fever vaccination in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases. *Adv Rheumatol*. 2019;59(1):17.

12. Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm). Calendário de Vacinação SBIm pacientes especiais 2019-2020: Uso de drogas que podem causar imunocomprometimento e intervalo entre descontinuidade do tratamento e aplicação de vacinas atenuadas. São Paulo: SBIm; 2019. [citado 2019 Ago 30]. Disponível em: <https://sbim.org.br/calendarios-de-vacinacao>

CAPÍTULO 16

VACINAÇÃO OCUPACIONAL

Isabella de Assis Martins Ballalai¹

Júlio César Teixeira²

Angelina Farias Maia³

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

²Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

³Faculdade Frassinetti do Recife, Recife, PE, Brasil.

Como citar:

Ballalai IS, Teixeira JC, Maia AF. Vacinação ocupacional. In: Programa Vacinal para Mulheres. 2a ed. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2021. Cap.16, p. 180-9. (Série Orientações Recomendadas FEBRASGO, no.1 /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 prevenir que o trabalhador possa ser fonte de infecção para seu cliente, como o cozinheiro como fonte de hepatite A ou o médico como fonte de influenza ou coqueluche. 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 aposentadorias precoces. Trabalhadores de diferentes áreas de atuação estão em risco biológico, entre eles, infecções imunopreveníveis. Serviços de saúde ocupacional aprimorados, voltados aos 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) uma das intervenções de saúde pública com mais 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, verificou-se que 76% dos pacientes atendidos não completaram os calendários básicos de imunização e, destes, apenas 7% receberam 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 no risco de aquisição de HIV, hepatites B e C. Dados de acidentes relatados pela *International Health Care Worker Safety Center*, em 2001, mostraram 384 mil acidentes percutâneos ocorrendo anualmente, nos hospitais americanos, sendo 236 mil deles resultantes de acidentes com material perfurocortante.⁽¹⁾

Informações do CDC Americano para 2005 relataram o registro de 106 casos comprovados e 238 prováveis de aquisição ocupacional de HIV, 8.700 casos de

hepatite B ocupacional e 10 mil casos de hepatite C. Destes, apenas para hepatite B há prevenção por vacina.⁽²⁾

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

Do ponto de vista ocupacional, a definição da necessidade de imunização depende do posto de trabalho, da identificação de agente biológico, seja no ambiente, posto laboral, seja no processo de trabalho, e do risco de aquisição da infecção decorrente do trabalho (exposição). Essas 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 atualizar a vacinação e, com isso, diminuir os custos sociais ocasionados pela ocorrência de doenças que não foram evitadas, simplesmente pela desinformação, que acomete, geralmente, todos os níveis envolvidos.

De acordo com a Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm), as vacinas indicadas para cada situação laboral estão descritas no quadro 1, seguidas de uma descrição sucinta de cada vacina indicada. Para obter mais detalhes de cada vacina, pesquise o capítulo correspondente.

Foi realizada uma revisão bibliográfica relacionada a doenças ocupacionais na área da saúde e em calendários ocupacionais ou recomendações nacionais de vacinação, mediante busca eletrônica dos Manuais de Vacinação da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), da SBIIm, da 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⁽⁴⁾

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
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
Influenza	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 tifóide			X	X					X				X	

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 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 1 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 uma dose entre 30 e 49 anos. A vacinação rotineira de maiores de 60 anos não é recomendada, já que se estima que a maioria dessas pessoas seja soropositiva 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 se encontra 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.
- **Hepatites A + B:** a vacina combinada é uma opção e pode substituir a vacinação isolada das hepatites A e B. No caso, deve-se seguir o esquema de três doses de hepatite B.

São vacinas aplicadas por via muscular, no músculo deltoide, 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 90% a 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 > 10 mUI/mL.

Nos indivíduos com título anti-HBs < 10 mUI/mL: teste realizado entre um e seis meses após a última dose?

Se sim (5% a 10% dos casos): administrar o segundo esquema (três doses de 40 µg, dose dobrada) e repetir anti-HBs após 4 a 12 semanas. Caso título > 10 mUI/mL, encerrar (imunizado). Se título < 10 mUI/mL, é considerado verdadeiro não respondedor.

- Se não: aplicar uma dose da vacina (20 µg) e repetir 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 anti-HBs após 4 a 12 semanas. Novamente, caso anti-HBs > 10 mUI/mL, encerrar, e se < 10 mUI/mL, considerar verdadeiro não respondedor.

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

- **Contraindicações:** 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 encontram-se 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 duas doses: 0-6 meses) e para portadores de imunodeficiência de ambos os sexos entre 9 e 26 anos de idade (esquema de três 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 momento (independentemente de intervalo prévio com dT ou toxoide 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 duas 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 disponível 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 unidade de terapia intensiva 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

Para 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.

- **Contraindicações:** 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 Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (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 mais cobertura das cepas circulantes. Na impossibilidade de uso da vacina 4V, utilize a vacina 3V.

- **Contraindicação:** adiar a vacinação na presença de doença febril aguda, moderada ou grave. Deve-se contraindicar a vacinação diante de reação anafilática grave após dose prévia ou contato com qualquer componente da vacina. Para indivíduos com história progressiva 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.

- **Contraindicações:** 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. Disponível apenas em clínicas privadas de vacinação.

Febre amarela

Uma dose para residentes ou viajantes para áreas com recomendação de vacinação de acordo com a classificação do Ministério da Saúde. Pode ser recomendada tam-

bém para atender a exigências sanitárias de determinadas viagens internacionais. Em ambos os casos, deve-se vacinar pelo menos dez dias antes da viagem.

- **Contraindicações:** crianças menores de 6 meses de idade, por mais risco de eventos adversos neurológicos; para pessoas com hipersensibilidade a algum dos componentes da vacina e para pessoas com distúrbios imunológicos, como doenças do timo, infectadas por HIV sintomáticas ou com linfócitos CD4+ < 200/mm³, 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, deve-se considerar vacinar assintomáticos a partir de imunossupressão moderada (linfócitos CD4+ 200-499/mm³), quando houver alto risco de exposição ao vírus amarelíco. 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.

- **Contraindicações:** 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, será indicada outra dose após três anos.

- Contraindicações: 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

Para prevenir que o trabalhador possa ser fonte de infecção para seu cliente, como 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 vai utilizar uma ferramenta que assegura o ritmo de produção, evitando faltas, licenças temporárias por motivos de saúde e aposentadorias precoces. Trabalhadores de diferentes áreas de atuação estão em risco biológico, entre eles, infecções imunopreveníveis. Serviços de saúde ocupacional aprimorados, voltados aos 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. 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 Preventions (CDC). Recommended vaccines for healthcare workers. 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.
4. Associação Nacional de Medicina do Trabalho (ANAMT). Guia de imunização SBIM/ANAMT- Medicina do Trabalho, 2016/2017. 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

Fabíola Zoppas Fridman¹

Júlio César Teixeira²

Manoel Afonso Guimarães Gonçalves³

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

²Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

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

Como citar:

Fridman FZ, Teixeira JC, Gonçalves MA. Imunização da viajante. In: Programa Vacinal para Mulheres. 2a ed. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2021. Cap.17, p. 190-9. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO, no.1 /Comissão Nacional Especializada de Vacinas).

RESUMO

O deslocamento entre cidades e países tem aumentado muito nos últimos anos e a imunização do viajante protege diretamente o indivíduo, assim como implica também a proteção da população, prevenindo a propagação de doenças infecciosas associadas a esses deslocamentos. O risco aumenta proporcionalmente ao tempo de permanência no local, por mais exposição à natureza ou à população. Destinos tropicais, por exemplo, são zonas de alto risco. A vacinação deve ser iniciada pelo menos 10 a 15 dias antes da viagem e as vacinas podem ser classificadas da seguinte forma: vacinas de rotina (aquelas incluídas nos calendários básicos de vacinação), obrigatórias (as exigidas por determinação legal dos países de destino) e para viajantes (recomendadas em situações específicas, em razão das características do viajante ou do local a ser visitado). Neste sentido, em 2005, a Organização Mundial da Saúde aprovou o Regulamento Sanitário Internacional que estabelece normas e procedimentos a serem adotados por todos os países.

Descritores

Vacina; Viajante; Mulher; Imunização; Viagem

INTRODUÇÃO

A imunização da mulher viajante deve contribuir para reduzir a morbimortalidade por doenças associadas a viagens e deve protegê-la de doenças infecciosas, pois esse deslocamento pode representar um fator de risco para aquisição, disseminação e transmissão de doenças.⁽¹⁻⁴⁾

Em 2005, a Organização Mundial da Saúde aprovou o Regulamento Sanitário Internacional (RSI), o qual estabelece normas e procedimentos a serem adotados por todos os países, com vistas à detecção oportuna e resposta às emergências em saúde pública de importância internacional. Na imunização do viajante, as vacinas são classificadas como:

- de rotina: são aquelas incluídas no calendário básico de vacinação;
- obrigatórias para viajantes: são aquelas exigidas por determinação local pelos governos dos países de destino. Exemplos: vacina da febre amarela e vacina contra a meningite meningocócica quadrivalente;
- recomendadas em situações específicas: indicadas em razão das características do viajante, do local a ser visitado ou ambos. Exemplos: vacina contra a hepatite A, febre tifoide, raiva, encefalite japonesa e diarreia do viajante.

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 1% de óbitos em viajantes, mas contribuem para mais morbidade, podendo também desencadear epidemia em poucas horas, se não houver vigilância eficiente.^(5,6)

HISTÓRIA NATURAL DA INFECÇÃO EM VIAJANTES

Nem todas as doenças infecciosas associadas a deslocamentos podem ser prevenidas com vacinas (imunoprevenção), por isso outras medidas preventivas são necessárias e devem ser sempre consideradas nessas situações. 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 alcançado.

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

METODOLOGIA

Foi realizada 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 seguintes 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 essa fase, as publicações escolhidas foram obtidas na íntegra para reavaliação da metodologia e dos resultados. Na lista final, foram incluídos 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. A despeito de privilegiar referências recentes com graus de evidência A e B, foram incluídos, entre as referências, diretrizes de sociedades médicas pela sua reconhecida importância na divulgação desse conhecimento e capítulos de livros de especialistas no assunto.

RESULTADOS

VALOR CLÍNICO DA VACINAÇÃO: PLANEJAMENTO

O planejamento do programa de imunização do viajante deve ser personalizado e definido com base nas informações obtidas:

- perfil do indivíduo (idade, doenças crônicas, imunodeficiências etc.);
- tipo de atividade a ser exercida durante a viagem (riscos inerentes à atividade e riscos específicos, como tétano, raiva, febre tifoide etc.);
- conhecer a situação epidemiológica do destino (doenças endêmicas, surtos ou epidemias);
- levantar o histórico vacinal do viajante.

A vacinação deve ser iniciada com adequada antecedência e planejada antes da viagem, proporcionando tempo necessário para gerar resposta imunológica. Deve-se observar, ainda, que existem vacinas com esquemas de mais de uma dose que podem requerer intervalo superior a 30 a 60 dias para sua conclusão. Portanto, os programas de vacinação devem ser iniciados de forma que sejam completados pelo menos dez dias antes da viagem. Há a possibilidade de esquemas acelerados, para serem realizados em menos tempo, mas que precisam ser ponderados quanto à eficácia, que pode ser menor, e à necessidade de doses extras.^(7,8) As exigências por país ou região podem ser consultadas nos *sites* da Organização Mundial da Saúde (www.who.int) ou do Center for *Diseases Control and Prevention* (www.cdc.gov/travel).

VACINAS DISPONÍVEIS

Febre amarela

A vacina contra febre amarela é obrigatória para ingressar em vários países da América do Sul e da África, tanto para não contrair a infecção como para não transmiti-la de viajante infectado para a população local (zonas endêmicas). A vacinação confere 97% de proteção, induzindo a formação de anticorpos sete a dez dias após a aplicação. É necessária a comprovação da vacinação no Certificado Internacional de Vacinação e Profilaxia.⁽⁹⁾

Para saber os locais autorizados para a emissão desse certificado, consulte o *site* www.anvisa.gov.br. Para saber os países que exigem a vacinação, consulte o *site* www.who.int ou www.cdc.gov/travel.

Sarampo

Há alguns anos, o Brasil havia recebido da OMS o certificado de erradicação do sarampo, porém novos casos surgiram recentemente no Norte do país, em razão da migração local, além de casos secundários a casos importados de países europeus e asiáticos, havendo também surtos recorrentes nas Américas. Todas essas situações alertaram novamente para a necessidade de manutenção da vigilância e da necessidade de manter taxas elevadas 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.^(10,11) Apesar dessas facilidades, entre 2017 e 2018, viajantes para o Brasil propiciaram alguns surtos em vários pontos do país e foram considerados associados à migração (principalmente a partir do Norte do país). Desde 2019, várias regiões do Brasil, devido à queda nas coberturas vacinais, estão tendo surtos importantes da doença. Com isso, o Brasil perdeu o certificado de erradicação do sarampo.

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 à Arábia Saudita, principalmente em períodos de peregrinação. De modo geral, fora dessas regiões específicas, a doença meningocócica raramente atinge os viajantes, mas as autoridades de saúde consideram que o alto impacto dessa afecção para qualquer indivíduo pode justificar a recomendação da vacina para viajantes que se dirigem a regiões remotas onde o acesso a serviços médicos adequados e antibióticos é limitado.⁽¹²⁾

Influenza

A vacinação contra *influenza* é recomendada quando o viajante se desloca durante o período de circulação do vírus no país de destino. É recomendada anualmente.⁽¹³⁾

Hepatite A

A hepatite A é transmitida pela via fecal-oral, sendo prevalente em países com condições sanitárias precárias. A vacinação deve ser feita em viajantes com destino a países em desenvolvimento, com vacina monovalente inativada, com o esquema de duas doses (0-6 meses).⁽¹⁴⁾ Vide esquema acelerado a seguir, com vacina combinada (hepatites A + B).

Hepatite B

Por 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 três doses (0-2-6 meses). O esquema acelerado com o uso da vacina combinada contra hepatites A e B com três doses (0-7-21 dias) pode ser indicado em viagens iminentes.⁽¹⁴⁾

Poliomielite

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

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 é indicada quando a viagem será para locais de risco, como a Ásia (principalmente o Sudeste Asiático e o subcontinente indiano). Países da América Latina e África são considerados de risco intermediário. A vacina é sempre uma medida complementar, porque a principal forma de prevenção são medidas de higiene e uso de água tratada.⁽¹⁷⁾

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 mais 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 mais risco de contato com animais, principalmente para profissionais cujas atividades implicam mais exposição a animais silvestres.⁽¹⁸⁾

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 evidências de transmissão endêmica do vírus da rubéola por anos consecutivos (Quadro 1).⁽¹⁹⁻²¹⁾

Quadro 1. Vacinas indicadas para viajantes

PATOLOGIA	LOCALIDADES DE RISCO	VACINA/ESQUEMA	INÍCIO DA PROTEÇÃO	GESTANTES
Febre amarela	Pré-requisito para o ingresso em diversos países	Uma dose	10 dias	Contraindicada (avaliar risco- benefício) Atestado de isenção de vacinação
Sarampo	Essencial para evitar o retorno dessas doenças no Brasil, considerando que ainda afetam outras regiões do mundo	Duas doses de tríplece viral - SRC durante a vida (considerar doses após 1 ano de vida)	Proteção rápida após a primeira dose	Contraindicada
Poliomielite	Endêmica no Afeganistão, na Índia, no Paquistão, na Nigéria e no Egito, além de surtos na América Central	Três doses durante a vida (oral ou inativada, 4 semanas entre as doses) Uma dose de reforço antes da viagem	Para nunca vacinados, proteção após a terceira dose	Utilizar a inativada
Raiva	Continentes africano e asiático	Três doses, via intradérmica ou intramuscular: 0, 7 e 21 ou 28 dias	Recomenda-se sorologia após 14 dias	Sem contra-indicação
Doença meningocócica	Obrigatória: África Subsaariana e Arábia Saudita Recomendada: América do Norte	Vacina meningocócica ACWY: uma dose para adultos	Proteção rápida	Vacina inativada, sem risco teórico
Influenza	Locais em período de circulação do vírus (locais frios ou inverno)	Uma dose anual	10 a 14 dias	Sem contra-indicação
Febre tifoide	Locais com condições sanitárias precárias: Ásia (Índia e sudeste), América Latina e África	Uma dose (revacinar a cada dois anos)	14 dias	Vacina inativada, sem risco teórico
Hepatite A	Destino a países em desenvolvimento: condições sanitárias precárias	Duas doses com intervalo de seis meses	15 dias após a primeira dose	Não há contra-indicação, pois a vacina é inativada

Fonte: Neves N, Kfourri R, editores. Coleções FEBRASGO: Vacinação da mulher. Rio de Janeiro: Elsevier; 2016.⁽²¹⁾

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

OPORTUNIDADE

Infecções sexualmente transmissíveis: o médico deve verificar e atualizar a vacinação da hepatite B e do HPV. Para hepatite B, existe um esquema de vacinação acelerado para aqueles com mais de 16 anos: 0, 7 e 21 dias + reforço em 12 meses com proteção após 15 dias e que pode ser combinada com hepatite A.⁽²¹⁾

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 dez 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). 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. 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. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2014. [citado 2019 Aug 30]. Disponível em: http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/Nota_Informativa_Conjun- ta_07_Poliomielite.pdf.
- 17.** Sohail MR, Fischer PR. Health risks to air travelers. *Infect Dis Clin North Am*. 2005;19(1):67-84.
- 18.** Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm). Guia de vacinação do viajante brasileiro. Rio de Janeiro: SBIIm; 2009. 98p.
- 19.** Saúde do Amanhã. A Região das Américas é a primeira no mundo a ser declarada como livre da rubéola. [citado 2021 Jan 22]. Disponível em: <https://saudeamanha>.

fiocruz.br/a-regiao-das-americas-e-a-primeira-no-mundo-a-ser-declarada-como-livre-da-rubeola/#.YAxOd5NKgk8

20. Ballalai I. Manual prático de imunizações. São Paulo: A.C. Farmacêutica; 2013. 480p.

21. Neves N, Kfourri R, editores. Coleções FEBRASGO: Vacinação da mulher. Rio de Janeiro: Elsevier; 2016.

CAPÍTULO 18

PROGRAMA NACIONAL DE IMUNIZAÇÕES (PNI) E CENTROS DE REFERÊNCIA PARA IMUNOBOLÓGICOS ESPECIAIS (CRIES)

Cecília Maria Roteli Martins¹

Isabella de Assis Martins Ballalai²

Andre Luís Ferreira dos Santos³

¹Centro Universitário Saúde ABC, Santo André, SP, Brasil

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

³Universidade de Taubaté, Taubaté, SP, Brasil.

Como citar:

Martins CM, Ballalai IA, Santos AL. Programa Nacional de Imunizações (PNI) e Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIES). In: Programa Vacinal para Mulheres. 2a ed. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria (FEBRASGO); 2021. Cap.18, p. 200-206. (Série Orientações Recomendadas FEBRASGO, no.1 / Comissão Nacional Especializada de Vacinas).

Descritores

Plano nacional de imunizações; Imunobiológicos; Centros de referência

RESUMO

O ministério da Saúde, por meio do Programa Nacional de Imunizações (PNI), disponibiliza um elenco de 19 vacinas, desde o nascimento até a terceira idade, gratuitamente na rede pública do Brasil. Essas vacinas, consideradas de interesse prioritário para a saúde pública do país, estão indicadas em seis calendários oficiais distintos (da criança; do adolescente; da gestante; do adulto; do idoso e dos povos indígenas) e nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE) para pessoas com recomendações especiais de acordo com o grupo de doenças crônicas elencadas pelo PNI. Portanto, vacinas estão disponíveis para a mulher da infância à terceira idade, da pré concepção à maternidade. Assim, os ginecologistas e obstetras têm um papel relevante na prescrição e monitoramento da situação vacinal da mulher brasileira.

INTRODUÇÃO

Em todo o mundo, as vacinas têm eliminado ou diminuído muitas doenças infecciosas que, no passado, causavam graves enfermidades ou a morte de recém-nascidos, crianças e adultos. Entretanto, os vírus e as bactérias que são imunopreveníveis ainda circulam e podem ser transmitidos por pessoas que ainda não estão protegidas pela vacinação.⁽¹⁾ Para proteger a população dessas doenças, o Ministério da Saúde, por meio do Programa Nacional de Imunizações (PNI), disponibiliza um elenco de 19 vacinas, desde o nascimento até a terceira idade.^(2,3) São consideradas de interesse prioritário à saúde pública do país e estão indicadas em seis calendários oficiais distintos (da criança; do adolescente; da gestante; do adulto; do idoso e dos povos indígenas).⁽²⁾ Além dos calendários da rotina, o PNI disponibiliza imunobiológicos para indivíduos em condições clínicas especiais por meio 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. 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 existia há alguns anos nos calendários infantis. Além disso, ginecologistas e obstetras devem acompanhar as doses de reforços necessárias e incluí-las no programa de vacinação da sua paciente. Essa atitude é considerada uma das principais armas para manter o controle de inúmeras doenças infecciosas, hoje controladas pela vacinação, e que podem recrudescer na população.

A vacinação da mulher, além de protegê-la, ainda possibilita prevenir 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 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.⁽⁴⁾

Assim, durante o pré-natal é fundamental que o médico oriente a mulher a atualizar a 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.⁽⁴⁾

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 e 39 anos. A cobertura vacinal para a vacina *influenza* em campanhas nacionais também tem sido exitosa, destacando-se o alcance ou a superação da meta de 80% de cobertura em todos os grupos elegíveis. Desde 2010, as gestantes foram incluídas na população-alvo de *influenza*, pois foram um dos grupos de risco para pior evolução durante a pandemia de *influenza*/H1N1 em 2009. Naquela época, incluindo as gestantes, foram vacinados 97 milhões de brasileiros. A partir de 2013, as puérperas também passaram a ser vacinadas contra a *influenza* durante as campanhas de vacinação que ocorrem todos os anos nos meses de abril e maio.

Em relação ao tétano, a implementação de uma política para eliminação do tétano neonatal, considerado um problema de saúde pública mundial, incentivou 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 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.^(4,5)

A história recente da indicação da vacina dTpa durante a gestação ocorreu com a observação do recrudescimento da coqueluche em 2011, com 90 óbitos registrados naquele ano, todos em crianças menores de 12 meses, ainda não protegidas pela vacinação com a vacina adsorvida difteria, tétano e pertússis. 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). Essa medida visa garantir que os bebês já nasçam com alguma proteção contra a coqueluche, por conta dos anticorpos maternos, já que estudos apontam que a alta cobertura atingida com vacinas de rotina que contenham o componente pertússis em crianças gerou diminuição drástica da incidência da doença nessa população, conseqüentemente havendo redução dos reforços naturais. Como nem a vacinação nem a infecção conferem imunidade em longo prazo, 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 contraiam a doença até que completem o esquema de vacinação com a pentavalente, o que só ocorre aos 6 meses de idade, ou que a mãe seja uma fonte de infecção para a criança. Após sua introdução em 2014, apesar de a cobertura vacinal nas gestantes ainda estar aquém do esperado, já se observou tendência de queda nos óbitos por coqueluche em 2015, fato confirmado nos anos seguintes.⁽⁶⁾

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. Em razão da relevância do tema, o Ministério da Saúde conduziu a vacinação de meninas entre 10 e 13 anos a partir de 2014, tendo utilizado também as escolas, em um esquema inovador com 0-6-60 meses,⁽⁴⁾ que, na prática, funcionou como de apenas duas doses (0-6 meses), esquema oficializado a partir de 2016.⁽⁷⁾

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 em razão de 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 as 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 sobra de vacinas.⁽⁸⁾

Assim, a partir de janeiro de 2017, foi incluída a coorte de 3,6 milhões de meninos, de 12 a 13 anos, para vacinação contra o HPV. O objetivo é prevenir cânceres

de pênis, ânus, garganta e verrugas genitais, assim como reduzir a incidência dos cânceres 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 a todos os imunodeprimidos, não somente com HIV, de ambos os sexos, até 26 anos de idade, mas com a indicação de realizar o esquema clássico de três doses (0-2-6 meses).⁽⁸⁾

CENTROS DE REFERÊNCIA PARA IMUNOBIOLOGICOS ESPECIAIS

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.⁽⁹⁾ A implantação de um CRIE objetiva facilitar o acesso desses usuários, isto é, indivíduos que por suscetibilidade aumentada a 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 os receber;
- exposição inadvertida a agentes infecciosos por motivos profissionais ou violência contra a pessoa.

Por se tratar de estrutura direcionada ao atendimento diferencial, os CRIEs contam com produtos imunobiológicos de moderna tecnologia e alto custo, como imunoglobulinas para imunização passiva. Como exemplo, gestantes suscetíveis e expostas à varicela ou com contato físico com herpes-zóster devem receber imunoglobulina antivaricela-zóster, em qualquer período da gravidez. Gestantes suscetíveis expostas à hepatite B deverão ser tratadas com esquemas habituais de expostos à hepatite B (descritos no capítulo 7), incluindo vacina e imunoglobulina, se necessário.⁽¹⁰⁾

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste contexto, demonstra-se o compromisso do Ministério da Saúde em 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 discussões permanentes 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 a 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, 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 nº 8.080/90. A Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia mantém um representante no Comitê Técnico Assessor em Imunizações (CTAI) do PNI, participando das discussões para definir diretrizes e estratégias relacionadas à vacinação, com particular atenção 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 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 melhora da saúde integral da mulher, em todos os ciclos da vida.

REFERÊNCIAS

1. Centers for Disease Control and Prevention. Vaccines & Immunization. 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. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2017. [citado 2019 Ago 30]. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/vacinacao/sobre-o-programa>.
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.119-24.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Imunizações. Calendário de Vacinação – Adolescente. Programa Nacional de Imunizações; 2017. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2017. [citado 2017 Jun 10]. Disponível em: <http://portalquivos.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. 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
- 7.** Brasil. Ministério da Saúde. Nota Informativa 149 de 2015. Informa as mudanças no calendário nacional de vacinação de 2016. 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.
- 8.** Brasil. Ministério da Saúde. Nota Informativa 384. Mudanças no calendário nacional de vacinação de 2017. 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. 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
- 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.

febrasgo

Federação Brasileira das
Associações de Ginecologia e Obstetrícia

ISBN 978-65-87832-01-2



9 786587 832012