

Imunização em imunodeprimidos: as vacinas para pessoas HIV+

A adoção de ações preventivas anti-infecciosas mediante uso de imunobiológicos representa um importante recurso para o controle da infecção pelo HIV e Aids. Ao lado da terapia anti-retroviral de alta potência, a imunização de indivíduos soropositivos se tornou uma estratégia eficiente na redução da morbimortalidade dessa população. São várias as vacinas que podem ser utilizadas para melhorar a imunização dos pacientes vivendo com HIV e Aids, devendo ser observadas as recomendações preconizadas pelos programas de DST/Aids e de Imunizações do Ministério da Saúde.

Segundo o *Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais – CRIES (2006)*, do Programa Nacional de Imunizações (PNI), os diversos tipos de imunocomprometimento – seja por razões congênitas, pela infecção por HIV/Aids, devido a câncer ou imunossupressão terapêutica, entre outras – vão exigir esquemas diferentes de vacinação, com variação na dose e na apresentação do imunobiológico, na via de administração e na necessidade de maior número de doses de reforço.

Os estudos de eficácia vacinal que levam em conta indicadores tais como marcadores sorológicos ou outras provas laboratoriais são geralmente conduzidos em indivíduos imunocompetentes. Não se sabe se resultados semelhantes têm o mesmo significado em indivíduos imunodeprimidos. Dados sobre proteção vacinal nesse grupo de pacientes ainda são escassos para a

São vários os imunobiológicos disponíveis, mas as vacinas com agentes biológicos vivos ou atenuados exigem cautela para administração em soropositivos

maioria das vacinas disponíveis.

Há sempre um risco quando se aplicam imunobiológicos destinados à imunização ativa ou passiva; mas em geral ele é mínimo para as vacinas administradas em indivíduos imunocompetentes. Já em pessoas imunodeprimidas, o risco praticamente não aumenta para vacinas de vírus inativado, mas é bastante variável para vacinas de vírus vivo atenuado.

Segundo o Manual dos CRIES, uma vacina de vírus vivo atenuado só deve ser considerada para vacinação de imunodeprimido em caso de experiência na literatura que autorize este uso e quando a situação epidemiológica indicar que o risco da doença natural e suas complicações são claramente maiores do que os riscos das complicações vacinais para aquele tipo de imunodepressão.

Imunização em pessoas vivendo com HIV/Aids

Em meados de 2006, o Programa Nacional de DST/Aids divulgou a versão preliminar das *Recomendações para Terapia Anti-Retroviral em Adultos e Adolescentes Infectados pelo HIV*, com orientação quanto à imunização. Segundo o documento, os pacientes sem alterações imunológicas e sem sinais ou sintomas clínicos indicativos de imunodeficiência podem receber todas as vacinas do calendário nacional de imunização.

No caso de pacientes adultos sintomáticos ou com imunodeficiência laboratorial grave (contagem de CD4 < 200/mm³ ou < 15%), sempre que possível, deve-se postergar a administração da vacina até que grau satisfatório de reconstrução imune seja obtido com o uso de terapia anti-retroviral. Reduzir o risco de complicações pós-vacinais e melhorar a resposta vacinal são os objetivos dessa estratégia.

À medida que aumenta a imunodepressão, aumenta o risco da aplicação de vacinas de agentes vivos, bem como a possibilidade de resposta imunológica insuficiente ou inadequada. Independente da circunstância, a carga viral plasmática não deve ser verificada antes de quatro semanas após a imunização.

O Quadro 1, na próxima página, indica os principais esquemas vacinais disponíveis para adolescentes e adultos soropositivos.

Vacinas com agentes biológicos não-vivos

Não há contra-indicação do uso de vacinas contendo imunógenos não-vivos em pessoas com imunodeficiência celular, embora a maioria delas não tenha tido sua eficácia e segurança extensamente avaliada em pacientes HIV+, conforme demonstra o Quadro 2. É possível que a resposta imune celular e/ou humoral a essas vacinas

Quadro 1: Esquema vacinal para adolescentes > = 13 anos e adultos infectados com HIV

Vacina	Conduta
Hib	2 doses com intervalo de 2 meses nos menores de 19 anos não vacinados
Pneumocócica (Pn23)	2 doses com intervalo de 5 anos, independente da idade
Hepatite B (HB)	4 doses, aos 0, 1, 2, 6 a 12 meses, com o dobro da dose
SCR*	Aplicar conforme avaliação da contagem de linfócitos T CD4+
VZ*	Não há dados que respaldem seu uso de rotina em adultos e adolescentes HIV+ suscetíveis a varicela. Avaliar risco/benefício individual, conforme situação imunológica
FA*	Avaliar risco/benefício individual conforme situação imunológica e epidemiológica da região
Influenza (INF)	Aplicar anualmente, de acordo com as indicações do Ministério da Saúde
Hepatite A (HA)	Aplicar 2 doses com intervalo de 6 meses nos portadores de vírus de hepatite B ou C ou nos hepatopatas crônicos
dT	3 doses (0, 2, 4 meses) e reforço a cada 10 anos; gestantes devem seguir o calendário habitual

Fonte: PN DST/Aids (2006). (*) Contra-indicada em gestante

seja, geralmente, menor do que a observada em indivíduos imunocompetentes e esteja relacionada diretamente ao grau de imunodeficiência.

Dessa forma, em indivíduos HIV+ assintomáticos com contagem de CD4 mais próxima do normal, a imunização com esses antígenos deve ser feita o mais precocemente possível, levando em consideração o risco/benefício e o contexto epidemiológico. Segundo estudos já realizados, não há risco aumentado em relação a indivíduos sadios e não-infectados pelo HIV, independente do grau de imunodeficiência.

A imunogenicidade e eficácia da vacina contra hepatite B em pacientes imunodeprimidos são menores do que em pessoas imuno-

competentes. Doses maiores e/ou número aumentado de doses são necessários para indução de anticorpos em níveis protetores. Por este motivo, são recomendadas quatro doses da vacina, com o dobro da dose habitual. Segundo o Manual dos CRIES, a eficácia está estimada entre 24% e 43% em pacientes infectados pelo HIV. Para os pacientes que não soroconvertem com o esquema de quatro doses com o dobro da dose, pode se oferecer novo esquema semelhante. Se após estas oito doses não ocorrer soroconversão, a pessoa é considerada não respondedora.

A vacina contra a hepatite A está recomendada aos HIV+ suscetíveis e, segundo estudos realizados, as taxas de soroconversão são elevadas nesses pacientes. Disponível nos

CRIES, esta vacina é recomendada para os soropositivos maiores de 13 anos e com doença hepática crônica, em especial os co-infectados com os vírus das hepatites B ou C.

As taxas de soroconversão, após duas doses da vacina, variam de 52% a 94%, sendo que a melhor resposta é observada em indivíduos com níveis de CD4 > que 300. Estudo com pacientes sob terapia anti-retroviral observou resposta sorológica em 130 de 214 vacinados e esta resposta também se correlacionou apenas com o nível de CD4, sendo nula quando este nível foi menor que 200 e mais intensa quando maior que 500, sugerindo a necessidade de se aguardar reconstrução do sistema imunológico antes de vacinar.

A vacina contra hepatite A também é recomendada para crianças HIV+ menores de 13 anos, independente de doença hepática associada. Esta recomendação, introduzida na revisão do Manual dos CRIES de 2006, leva em consideração a situação epidemiológica de grande parte da população, em que a maioria dos adultos não é mais suscetível ao vírus da hepatite A.

Quadro 2: Recomendações específicas para imunização com agentes biológicos não vivos

Imunógenos não vivos	Conduta
DPT/dT	Vacinar
Hib	Vacinar
Hepatite A (HA)	Vacinar
Hepatite B (HB)	Vacinar
Influenza (INF)	Vacinar
Pn23	Os adultos devem receber uma dose e considerar a revacinação a intervalos de 5 anos
Raiva	Vacinar conforme esquema habitual. Usar preferencialmente as vacinas produzidas em cultura celular para pacientes imunodeprimidos
Salk (pólio inativada)	Vacinar (pacientes sintomáticos e/ou com imunodeficiência grave e seus contatos)

Fonte: PN DST/Aids (2006)

Vacinas com agentes biológicos vivos/atenuados

A análise cuidadosa do risco da vacina contra o risco da infecção natural, bem como a disponibilidade de outros meios de proteção em caso de risco iminente de infecção natural, deve orientar a decisão de

Quadro 3: Parâmetros imunológicos para tomada de decisão em imunização com agentes biológicos vivos ou atenuados

Contagem de linfócitos T CD4 em células/mm ³	Recomendação para o uso de vacinas com agentes vivos
350 (> 20 %)	Indicar uso da vacina
200-350 (15 a 19 %)	Avaliar parâmetros clínicos e risco epidemiológico para a tomada de decisão
< 200 (< 15 %)	Não vacinar

Fonte: PN DST/Aids (2006)

Quadro 4: Recomendações específicas para imunização com agentes biológicos vivos ou atenuados

Imunógenos vivos	Conduta
Febre amarela (FA)	Eficácia e segurança para os pacientes portadores de HIV não estão estabelecidas. Pode ser recomendada levando-se em consideração a condição imunológica do paciente (contagem de linfócitos T-CD4+) e a situação epidemiológica local
Poliomielite (pólio oral – Sabin)	Quando houver indicação para vacinar adultos, usar obrigatoriamente a vacina inativada.
Sarampo (SCR)	Não vacinar em pacientes adultos sintomáticos ou com imunodeficiência grave
Varicela (VZ)	Não há dados disponíveis sobre o uso dessa vacina em pacientes adultos HIV+

Fonte: PN DST/Aids (2006)

usar ou não uma vacina com agentes biológicos vivos ou atenuados em uma pessoa imunodeprimida. Doenças com expressão de imunodeficiência variável exigem análise individual da situação clínica e laboratorial do paciente. Deve-se considerar, ainda, a situação epidemiológica para a decisão de vacinação.

A recomendação é que se evite o uso desses imunobiológicos, particularmente em pacientes com imunodeficiência clínica e/ou laboratorial grave. Nesses casos, deve-se avaliar a viabilidade do uso de vacinas inativadas, imunização passiva e/ou outras medidas profiláticas.

A decisão quanto à imunização com vacinas de bactérias ou vírus vivos em pacientes HIV+ com mais de 13 anos de idade deve levar em conta os parâmetros imunológicos do paciente, principalmente a contagem de CD4. Os principais indicadores de referência estão descritos no Quadro 3.

Para avaliação do nível de CD4, devem ser considerados os dois últimos exames, de preferência os

realizados no último ano, sendo que o último exame não deve ultrapassar três meses. Em termos da avaliação clínica, é importante que o paciente não tenha manifestação de imunodeficiência, com ou sem uso de terapia anti-retroviral. O Quadro 4 indica as recomendações específicas para imunização com agentes biológicos vivos ou atenuados. Caso haja forte indicação para a imunização desse paciente - em virtude de risco elevado de contágio ou viagem para área de risco - deve-se postergar, sempre que possível, a administração da vacina em

pacientes sintomáticos ou com imunodeficiência laboratorial grave, até que se alcance um grau satisfatório de reconstrução imune a partir do uso de terapia anti-retroviral.

Vacina contra febre amarela

A decisão pela vacinação contra febre amarela em soropositivos adultos ou crianças com 13 anos ou mais deve levar em consideração a contagem de CD4 e as regiões de risco, conforme traz o Quadro 5.

Os pacientes com CD4 < que 200 que desejem ou necessitem viajar para regiões de alto risco devem ser aconselhados (ou seus responsáveis, no caso de crianças) a não viajar. As áreas consideradas de alto risco são as regiões onde já foram confirmados casos autóctones de febre amarela silvestre.

Caso não seja possível convencê-los, deve se orientar quanto aos riscos e métodos alternativos para diminuir a exposição ao mosquito, procedimento a ser repetido aos responsáveis no caso de crianças com alteração imunológica grave. Já a avaliação da imunidade de crianças soropositivas menores de 13 anos deve valorizar, preferencialmente, o percentual de CD4, pois o número absoluto é passível de maiores variações.

Outra observação importante é quanto aos riscos de evento adverso grave e ao fato de que, em pacientes imunodeprimidos, a resposta vacinal poderá não ser satisfatória. Os HIV+ vacinados contra febre amarela devem ser acompanhadas, preferencialmente em centros de referência, adotando-se protocolo específico.

Quadro 5: Recomendações para imunização contra febre amarela em adultos e adolescentes > = 13 anos infectados pelo HIV

Contagem T CD4+ (em células/mm ³)	Risco da região		
	Alto risco	Médio risco	Baixo risco
> 350	Indicar vacinação	Oferecer vacinação*	Não vacinar
200 – 350	Oferecer vacinação*	Não vacinar	Não vacinar
< 200	Não vacinar	Não vacinar	Não vacinar

Fonte: PN DST/Aids (2006)

(*) O médico responsável pela decisão deverá explicar ao paciente o risco/benefício levando em conta a possibilidade de não resposta à vacina, a possibilidade de eventos adversos e o risco epidemiológico da infecção

Vacina contra Influenza em HIV+

São limitadas as informações disponíveis em relação à frequência e gravidade dos casos de gripe ou quanto aos benefícios de vacinação contra a gripe entre pessoas soropositivas. Porém, um estudo retrospectivo realizado nos EUA com mulheres jovens e de meia-idade demonstrou que, durante o período de gripe, o risco para hospitalização era maior entre soropositivas do que entre mulheres com outras condições de risco elevado, incluindo as com doenças crônicas do coração e com problemas pulmonares.

Outro estudo calculou que o risco para óbitos relacionados à gripe era 9,4 – 14,6/10.000 entre pessoas com Aids, em comparação ao risco de 0,09 – 0,10/10.000 observado entre todas pessoas com idade de 25 a 54 anos e de 6,4 – 7,0/10.000 entre aquelas com mais de 65 anos. Há relatórios indicando que os sintomas da gripe podem ser prolongados e com maior risco de complicações entre as pessoas soropositivas.

A vacinação contra Influenza em HIV+ demonstrou produzir signifi-

ficativa resposta imune entre as pessoas com elevada contagem de CD4 e sintomas mínimos de Aids. Um ensaio clínico randomizado, com uso de placebo, revelou que a vacina de gripe com vírus inativado era altamente efetiva entre soropositivos com CD4 na faixa de 400; no entanto, um número limitado de pacientes com CD4 < que 200 foi incluído nessa pesquisa.

Já um outro estudo não-randomizado entre HIV+ demonstrou que a vacina contra a gripe é mais efetiva entre pessoas com contagem de CD4 acima de 100 e entre aquelas com carga viral inferior a 30.000/mL. Entre aqueles com quadro clínico avançado de Aids e baixa contagem de CD4, a vacinação com vírus inativado de gripe poderia não induzir proteção vacinal, sendo que uma segunda dose não melhora a resposta imune nestas pessoas.

Um estudo de caso verificou que os níveis de carga viral aumentaram transitoriamente nas pessoas soropositivas após a infecção pelo vírus de gripe. Outros ensaios demons-

traram um aumento transitório na replicação do HIV nas pessoas soropositivas após receberem a vacina contra gripe. No entanto, há estudos que usaram técnicas de laboratório semelhantes mas não documentaram um aumento significativo do nível da carga viral.

A deterioração da contagem de CD4 ou a progressão da infecção pelo HIV não foram observadas em soropositivos, após vacinação contra gripe, em comparação com não-vacinados. Em pessoas sob terapia anti-retroviral, são limitadas as informações disponíveis sobre aumento da carga viral, seja após a infecção natural pelo Influenza ou após a vacinação.

A possibilidade de a gripe evoluir para complicações de saúde mais sérias e a capacidade de resposta imune adquirida após a imunização com vacina de vírus inativado permitem concluir que a vacinação contra o Influenza pode beneficiar as pessoas HIV+, incluindo as mulheres grávidas, a partir da 14ª semana gestacional.

“Comunicantes” de imunodeprimidos devem ser vacinados

A estratégia de vacinar as pessoas que convivem com imunodeprimidos, chamadas de “comunicantes” tem sido adotada e deve ser considerada sempre que possível. Familiares ou profissionais de saúde podem ser fontes involuntárias de agentes patogênicos, muitas vezes imunopreveníveis. Eles devem ser vacinados com o objetivo de diminuir os riscos de transmissão de doenças aos HIV+.

Essas pessoas são consideradas como grupos em condições especiais e, por essa razão, estão contempladas pela atual política de imunizações para o uso de imunobiológicos especiais, disponíveis nos CRIEs. As seguintes vacinas devem ser administradas:

- ◆ Vacina contra a gripe, anual;
- ◆ Vacina contra a varicela, esquema básico conforme a idade, nos suscetíveis;

- ◆ Vacina tríplice viral, se não vacinados anteriormente;
- ◆ Substituição da vacina oral contra a pólio (VOP) pela inativada (VIP), também em crianças que estejam em esquema vacinal.

A imunização contra a poliomielite deve ser feita com a vacina de vírus inativado devido à possibilidade de transmissão do vírus atenuado do vacinado para o imunodeprimido.

Referências bibliográficas:

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION – CDC. *Prevention and Control of Influenza – Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Morbidity and Mortality Weekly Report*. ER, vol. 55, 28/6/2006. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância à Saúde, Programa Nacional de DST/Aids. *Recomendações para Imunização de pessoas infectadas pelo HIV. Série Normas e Manuais Técnicos*; nº 137.

Brasília, D.F., 2002. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância à Saúde, Programa Nacional de Imunizações. *Manual dos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais*. Brasília, D.F., 2006, 158p. (no prelo). MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância à Saúde, Programa Nacional de DST e Aids. *Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV*. Brasília, 2006, 85p.

LOPES, Marta H. *Imunização em Pacientes com HIV/Aids*. *Jornal Brasileiro de Aids*. São Paulo, ed. esp. nº 1, p.23-24, fev. 2006. **Colaboração:** Dra. Marta Heloisa Lopes, Professora do Depto. de Moléstias Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da USP; médica responsável pelo Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais do HC-FMUSP; coordenadora do Comitê Científico de Imunizações da Sociedade Brasileira de Infectologia - SBI.

EUA aprovam vacina contra HPV

A aprovação da primeira vacina contra papilomavírus humano (HPV) pelo *Food and Drug Administration* (FDA), no início de junho de 2006, significa um importante avanço para a prevenção de uma DST que afeta milhões de mulheres em países do mundo inteiro.

Ainda no final de junho, foi a vez de o *Advisory Committee on Immunization Practices*, do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) aprovar a recomendação para a administração vacina em crianças da faixa etária de 11 a 12 anos, preferencialmente. Mas ela foi aprovada pelo FDA para uso em mulheres entre 9 e 26 anos.

A posologia recomendada, para aplicação intramuscular, é de três doses, nos intervalos de 0, 2 e 6 meses. Até o momento, os estudos com a vacina demonstraram que ela manteve sua eficácia de proteção em 100%, ao longo de cinco anos de acompanhamento.

O HPV dispõe de cerca de cem tipos reconhecidos atualmente, dos quais 20 podem infectar o trato genital. Esta vacina é composta por VLPs (do inglês *virus-like particles*), dos quatro tipos de HPVs mais comuns, tanto de baixo risco – 6 e 11 – quanto de alto risco oncogênico – 16 e 18. A administração destas VLPs, juntamente com adjuvante, dispara respostas imunes capazes de neutralizar os vírions antes que possam entrar nas células e eventualmente causar doença. Estes anticorpos neutralizantes são tipo-específicos.

A vacina previne contra a infecção pelos tipos 16 e 18, responsáveis por 70% dos casos de câncer de colo de útero, e pelos tipos 6 e 11, presentes em 90% das verrugas genitais. Estes quatro tipos também causam mudanças cervicais benignas que resultam em alterações nos testes colpocitológicos. O câncer de colo de útero é o segundo tipo mais comum entre as mulheres em todo o mundo, atrás apenas do de mama.

Vacina quadrivalente contra papilomavírus humano oferece proteção contra os tipos responsáveis por 70% dos casos de câncer do colo do útero e até 90% das ocorrências de verrugas genitais em mulheres

Estudos realizados

Quatro estudos, um nos EUA e três multinacionais, foram realizados para avaliar a eficácia da vacina, contando com a participação de cerca de 21 mil mulheres, entre 16 e 26 anos, tendo sido administrados vacina e placebo. Os resultados mostraram que nas mulheres que ainda não tinham sido infectadas pelo HPV, a vacina foi aproximadamente 100% efetiva na prevenção de lesões pré-neoplásicas de alto grau e câncer do colo do útero não-invasivo.

Os estudos também avaliaram se a vacina protege as mulheres já infectadas por algum dos tipos de HPV incluídos na vacina do desenvolvimento de doenças relacionadas a esses vírus. Os resultados demonstraram que a vacina só é efetiva se administrada previamente à infecção, o que indica a importância da imunização antes de exposição potencial ao vírus. Ainda assim ela é recomendada mesmo para mulheres já infectadas por algum dos tipos de HPV, pois protegerá contra os outros tipos com os quais ainda não houve contato.

Também foram realizados dois estudos para medir a resposta imune à vacina entre mulheres mais jovens, na faixa de 9 a 15 anos. A resposta imune foi tão boa quanto aos resultados obtidos com as faixas de 16 a

26 anos, indicando que a vacina deve ter efetividade semelhante.

Foi avaliada a segurança da vacina em aproximadamente 11 mil pessoas. A maioria dos eventos adversos observados nas participantes de estudo incluiu reações locais moderadas, como dor e calor no local de injeção. Estudos adicionais terão continuidade para avaliar a segurança geral e efetividade a longo prazo, além de monitorar a gestação de mulheres que receberem a vacina sem conhecimento prévio da gravidez. A vacina é contra-indicada para gestantes. Também há estudos em andamento para avaliar a segurança e efetividade da vacina para mulheres nas idades de 25 a 45 anos e para homens de 16 a 23 anos.

Para o maior alcance em termos de saúde pública, recomenda-se que a vacina seja administrada, idealmente, antes do início da vida sexual da população-alvo, como preconiza a recente recomendação do ACIP/CDC nos EUA. Para tanto, iniciativas educacionais serão essenciais para se esclarecer os riscos e conseqüências da infecção de HPV, no sentido de se difundir e estimular a aceitação a esta vacina. A faixa etária ideal dependerá também da aceitação das diferentes sociedades e das condições de cada País para a sua implementação.

Referências bibliográficas:

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. *CDC's Advisory Committee Recommends Human Papillomavirus Virus Vaccination Press Release*. June 29, 2006. <http://www.cdc.gov/od/oc/media/pressrel/r060629.htm>. Acesso: 29/6/2006.

U. S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. *Product Approval Information - Licensing Action: Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine*. <http://www.fda.gov/cber/products/>

[hpvmer060806.htm](http://www.fda.gov/cber/products/hpvmer060806.htm) Acesso: 08/6/2006.

VILLA, Luisa Lina. *Prophylactic HPV vaccines: Reducing the burden of HPV-related diseases*. *Vaccine*, vol. 24, Supplement 1, p. S23-S28, 30/3/2006.

_____. *Vacinas contra o papilomavírus humano (HPV)*. 1º **Simpósio Internacional de Vacinas**. São Paulo/SP, 1 a 3/6/2006.

Colaboração: Dra. Luisa Lina Villa, Diretora do Instituto Ludwig de Pesquisa sobre o Câncer, São Paulo/SP.

Vacina contra rotavírus é novidade no calendário de imunização de 2006

A introdução da vacina contra rotavírus no calendário básico de imunização para crianças, a partir de março deste ano, representa um importante passo do Programa Nacional de Imunizações (PNI), do Ministério da Saúde nas ações de saúde pública para a população brasileira. Esta nova vacina deve ser administrada em crianças aos dois e quatro meses de idade para imunizar antecipadamente a faixa etária em que se observa a maior incidência das infecções pelo rotavírus – dos seis aos 24 meses.

A Vacina Oral de Rotavírus Humano (VORH), introduzida pelo PNI no país, foi desenvolvida a partir do vírus humano atenuado (cepa RIX4414) e é monovalente, oferecendo proteção contra o sorotipo G1P8 do rotavírus.

Os estudos sobre as infecções por rotavírus demonstram que são quatro os sorotipos mais importantes - G1, G2, G3 e G4 -, presentes com maior frequência no mundo. Mais recentemente, uma maior diversidade tem sido observada: no Brasil o sorotipo G9 vem sendo isolado com muita frequência em algumas regiões, além do G5.

Os ensaios clínicos realizados para a aprovação da vacina (fase III) envolveram 63.225 crianças saudáveis, de dois a quatro meses de idade, de onze países latino-americanos, inclusive o Brasil (Belém/PA), e da Finlândia. No estudo, cerca de metade (31.673) das crianças foi vacinada com duas doses e a outra parte (31.552) recebeu placebo. A eficácia da vacina foi avaliada em um subgrupo, em que 10.159 crianças receberam vacina e 10.010, placebo.

Eficácia e segurança

Segundo os resultados dos estudos, a eficácia protetora da vacina

Programa Nacional de Imunizações introduz na rede pública vacina que previne infecções por rotavírus responsáveis por diarreias que podem levar as crianças à hospitalização; esquema vacinal é rígido quanto às idades para aplicação das duas doses

demonstrou ser maior à medida que aumenta a gravidade da diarreia. Após as duas doses da vacina, a eficácia observada foi de 70% na prevenção de qualquer tipo de diarreia causada por rotavírus. Em termos da prevenção de diarreia grave, o resultado foi de uma prevenção de 85%, mesmo percentual observado na prevenção da diarreia que exigia tratamento médico ou hospitalização. Com o aumento da gravidade da doença, estima-se que a proteção da vacina chega a 100%. Após apenas uma dose, a proteção contra formas graves de diarreia por rotavírus variou de 50 a 85%.

Esta vacina é especialmente eficaz na prevenção do sorotipo G1, mas os estudos mostraram que houve proteção cruzada para diarreia e diarreia grave causadas por outros sorotipos não-G1 (G2, G3, G4 e G9). Segundo os estudos, a eficácia específica contra diarreia grave por rotavírus incluindo todos os sorotipos G foi de 91,8%; para os sorotipos G3P8, G4P8, e G9P8, foi de 87,3%; a proteção foi menor para o sorotipo G2P4, de 41%.

Para avaliar os aspectos de segurança da vacina, os estudos procuraram acompanhar a incidência de invaginação intestinal. Nos 30 dias subsequentes à vacinação, ocorreram 13 casos, seis entre as crianças vacinadas e sete no grupo que recebeu placebo, não se demonstrando, assim, qualquer risco aumentado de invaginação decorrente da vacina. Em outro estudo, que incluiu um número menor de crianças, verificou-se que a incidência de

diarreia, vômitos e febre não foi diferente entre as crianças vacinadas e as que receberam placebo.

Esquema vacinal

São recomendadas duas doses, aos dois e quatro meses de idade, simultaneamente com as vacinas Tetravalente (DTP/Hib) e Sabin. O intervalo mínimo entre as doses deve ser quatro semanas. Algumas restrições devem ser observadas e seguidas à risca:

- ◆ Primeira dose: deve ser aplicada aos dois meses de vida, sendo a idade mínima de um mês e 15 dias (seis semanas) e a máxima de três meses e sete dias (14 semanas);

- ◆ Segunda dose: deve ser aplicada aos quatro meses, com a idade mínima de três meses e sete dias (14 semanas) e a máxima de cinco meses e 15 dias (24 semanas).

A vacina não deve, em nenhuma hipótese, ser aplicada fora das faixas etárias preconizadas, pois nos estudos realizados com uma outra vacina, que foi suspensa em 1999, verificou-se um risco aumentado de invaginação intestinal em relação à idade de aplicação.

Para a VORH, os estudos realizados para sua aprovação estabeleceram, como precaução, as aplicações das doses apenas nestas faixas etárias. Caso ocorra a vacinação fora dos períodos estabelecidos, deve ser preenchida a ficha de acompanhamento de criança vacinada inadvertidamente, a ser acompanhada por 30 dias. No Estado de São Paulo, essa recomendação é de 42 dias.

Os estudos clínicos com a atual vacina de rotavírus envolveram mais de 60.000 crianças e concluíram que ela é segura, não estando associada à invaginação intestinal. Não foi observado aumento de risco de invaginação no grupo vacinado comparado ao grupo placebo. No estudo, a vacina foi aplicada precocemente, antes do risco natural de invaginação, sendo a primeira dose até no máximo a 14ª semana de vida. A recomendação é que todos os casos de invaginação que ocorrerem até 30 dias após a vacina deverão ser notificados e investigados.

A vacina pode ser administrada junto com as outras imunizações realizadas rotineiramente, a partir de seis semanas de vida, com exceção da vacina contra o meningococo C, em relação à qual não há experiência acumulada. Quanto à vacina oral contra a poliomielite, não há problemas quanto à administração simultânea, mas se as vacinas não forem feitas no mesmo dia, recomenda-se um intervalo de duas semanas entre elas.

Contra-indicações

A vacinação é contra-indicada nas situações descritas a seguir:

◆ Criança com imunodeficiência congênita ou adquirida;

◆ Uso de corticosteróides (equivalente a 2mg/kg/dia ou mais, por mais de duas semanas) ou outras terapias imunossupressoras (quimioterapia, radioterapia etc.);

◆ Reação alérgica grave a um dos componentes da vacina ou em dose anterior (urticária disseminada, broncoespasmo, laringoespasmo e choque anafilático), até duas horas após aplicação da vacina;

◆ História de doença gastrointestinal crônica, malformação congênita do trato digestivo ou história prévia de invaginação intestinal.

Outras precauções devem ser observadas na administração da vacina: caso a criança vomite ou regurgite após a aplicação, não repetir a dose. A vacinação deve ser adiada em crianças com quadro febril de moderado a grave. O mesmo procedimento é recomendado se a criança estiver com

gastroenterite que necessite de internação hospitalar.

A vacina não está contra-indicada para crianças que convivam com pacientes imunodeprimidos ou gestantes. Filhos de mães soropositivas poderão ser vacinados, desde que não apresentem manifestações clínicas graves ou imunossupressão.

Nos estudos de segurança realizados, as incidências de febre, diarreia, irritabilidade, tosse ou coriza não foram diferentes entre o grupo vacinado e o que recebeu placebo. No entanto, considerando a implantação desta nova vacina, recomenda-se a notificação nas seguintes situações: reação alérgica sistêmica grave (até duas horas da administração da vacina); presença de sangue nas fezes até 42 dias após a vacinação e internação por abdome agudo obstrutivo até 42 dias após a aplicação.

Os eventos adversos também devem ser notificados mediante os procedimentos habituais do sistema de vigilância.

São Paulo analisa casos de invaginação nos últimos 5 anos

A aplicação da vacina contra o rotavírus teve início no Estado de São Paulo no dia 6 março de 2006 e, até o mês de maio, foram vacinados cerca de 199.000 lactentes, incluindo as duas doses, segundo dados da Divisão de Imunização do Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac", da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (CVE-SES). Para a primeira dose, em todo o Estado, já

foi vacinada cerca de 94% da população alvo.

Existe no Estado, desde 1984, um Sistema de Notificação e Investigação de Eventos Adversos, que é adequado toda vez que uma nova vacina é implantada na rotina do serviço público de Saúde.

O CVE está realizando um levantamento, junto a cerca de 60 hospitais do Estado, sobre os casos de invaginação intestinal ocorridos

em crianças menores de um ano de idade, nos últimos cinco anos. Nestes mesmos hospitais foi estabelecido um monitoramento das invaginações que ocorrerem em crianças vacinadas ou não, menores de um ano de idade, até março de 2007. Posteriormente serão comparadas as taxas entre os vacinados e não vacinados. Os dados deste levantamento ainda não foram concluídos.

Referências bibliográficas:

RUIZ-PALACIOS, Guillermo M et al. *Safety and Efficacy of an Attenuated Vaccine against Severe Rotavirus Gastroenteritis*. **The New England Journal of Medicine**, vol. 354, nº 1, pp. 11-22, 05/01/2006.
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO. Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac". *Informe Técnico: vacina contra rotavírus*. São Paulo, jan. 2006, 6p.
MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacio-

nal de Imunizações. *Manual de Eventos Adversos Pós-Vacinação – 2005*. Brasília – D.F. 2006, 155p. (no prelo)
MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Informe Técnico: Doença Diarréica por Rotavírus – vigilância epidemiológica e prevenção pela Vacina Oral de Rotavírus Humano (VORH)*. Brasília – D.F. 01/03/2006, 36p.

Colaboração: Dr. Gabriel Wolf Oselka, professor do Departamento de Pediatria

da Faculdade de Medicina da USP, membro do Comitê Técnico Assessor de Imunizações do Ministério da Saúde e integrante do Comitê Científico de Imunizações da Sociedade Brasileira de Infectologia – SBI.
Dra. Helena Keico Sato, da Divisão de Imunização do Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac" da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo; médica do Instituto da Criança da Faculdade de Medicina da USP.

Leituras Recomendadas

Esta seção traz indicação de bibliografia pertinente à temática central de cada edição do *Infectologia Hoje*, procurando subsidiar o especialista com referências adicionais. Algumas das indicações estarão à disposição para download no site da SBI (ver menu Publicações).

Manual de recomendações que tem como objetivo orientar a utilização dos imunobiológicos nos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais. Destina-se a todos os profissionais da área da saúde responsáveis pelo encaminhamento de pessoas a essas unidades especializadas, bem como àqueles que trabalham nos CRIEs. Traz desde conceitos relacionados a imunizações, a apresentação de cada um dos imunobiológicos e suas indicações, os eventos adversos pós-vacinação, entre outras questões.

Referência: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância à Saúde, Programa Nacional de Imunizações. *Manual dos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais*. Brasília, D.F., 2006, 158p. (no prelo).

Outra publicação de orientação aos profissionais de saúde, este manual traz, em nova edição, uma discussão dos conceitos gerais e controle de qualidade dos imunobiológicos; apresenta do Sistema de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação, detalha 13 vacinas e os principais eventos adversos a elas relacionados, finalizando com os soros heterólogos disponíveis nos CRIEs.

Referência: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância à Saúde, Programa Nacional de Imunizações. *Manual de Eventos Adversos Pós-vacinação 2005*. Brasília, D.F., 2006, 155p. (no prelo).

O documento do CDC norte-americano traz as recomendações para imunização

contra o vírus Influenza destinada aos profissionais que atuam em unidades e serviços de saúde, com informações e orientação quanto a nova vacina com vírus vivo atenuado (*LAIV – Live, attenuated influenza vaccine*) implantada nos Estados Unidos, além de comparações com a vacina trivalente inativada de influenza. Disponível no site <http://www.cdc.gov/flu>.

Referência: Centers for Disease Control and Prevention – CDC. *Influenza Vaccination of Health-Care Personnel. Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) and the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. *MMWR*. ER, vol. 55, 18p., 09/2/2006.

Este guia de recomendações atualiza o documento de 2005 do *Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)* do CDC norte-americano, referente ao uso de vacina contra gripe e os agentes antivirais disponíveis, além de novas orientações para a vacinação de crianças, entre outros aspectos. Disponível em <http://www.cdc.gov/flu>. Referência: Centers for Disease Control and Prevention – CDC. *Prevention and Control of Influenza – Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. *MMWR*. ER, vol. 55, 28/6/2006.

A primeira edição do *The New England Journal of Medicine* de 2006 traz dois artigos que divulgam resultados de ensaios clínicos sobre vacinas contra rotavírus, além de um editorial que analisa as perspectivas desses novos imunobiológicos. Um dos artigos (Ruiz-Palacios, Guillermo M. et al. *Safety and Efficacy of an Attenuated Vaccine against Severe Rotavirus Gastroenteritis*) apresenta os resultados dos ensaios clínicos de fase III da Vacina Oral de Rotavírus Humano, realizados com 63.225 crianças, em 11 países da América Latina (inclusive o Brasil, Belém/PA) e na Finlândia. Trata-se da vacina implantada este ano no calen-

dário vacinal de crianças, pelo PNI. O outro artigo (Vesikari, Timo et al. *Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine*) traz os resultados das pesquisas com a vacina pentavalente reagrupada humana-bovina, testada também em 68.038 crianças nos EUA, Europa, América Latina e Taiwan. Referência: *The New England Journal of Medicine*, vol. 354, nº 01, 05 jan. 2006. Disponível em <http://content.nejm.org/>

Em artigo que comenta os resultados dos ensaios clínicos de duas vacinas profiláticas contra o HPV, salientando a importância para o controle das doenças decorrentes da infecção pelo papilomavírus humano, são discutidas também as questões relacionadas à implementação desses novos imunobiológicos. Por serem vacinas que idealmente devem ser administradas antes da iniciação de atividade sexual, discute-se a importância de iniciativas educacionais para comunicar os riscos e conseqüências de infecção de HPV e difundir a aceitação dessas vacinas. Referência: Villa, Luisa Lina. *Prophylactic HPV vaccines: Reducing the burden of HPV-related diseases (abstract)*. *Vaccine*, vol. 24, suppl. 1, p. S23-S28, 30/3/2006.

Este artigo reporta a continuidade de ensaios clínicos realizados até 2004 de uma nova vacina bivalente contra os tipos 16 e 18 do HPV, ainda em fase de aprovação, que teve por objetivo avaliar a eficácia, segurança e duração da resposta imune alcançados após a vacinação. Os resultados apontaram para um cobertura vacinal estimada em 4,5 anos, a possibilidade de proteção cruzada para outros tipos de HPV (45 e 31) e perfil de segurança de longo prazo.

Referência: Harper D.M. et al. *Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial*. *The Lancet*, vol. 367, nº 9518, pp. 1247-1255, 15/4/2006.

INFECTOLOGIA HOJE Boletim trimestral de atualização técnico-científica da SBI. **Consultora técnica:** Thaís Guimarães. **Editores:** Mário Scheffer e Fernando Fulanetti (MTb 21.186). **Arte e diagramação:** José Humberto de S. Santos. **Secretaria:** Givalda Guanás. O *Infectologia Hoje* foi produzido no contexto da Cooperação Unesco e Programa Nacional de DST/Aids, do Ministério da Saúde, projeto estratégico *Infectologia Hoje*, contrato ED37416/05, ref. 914BRA1101. As opiniões aqui expressas são de responsabilidade do(s) autor(es) e não refletem necessariamente a visão da Unesco sobre o assunto. É permitida a reprodução do conteúdo desde que citada a fonte.

DIRETORIA DA SBI **Presidente:** João Silva de Mendonça. **Vice-Presidente:** Denise Vantil Marangoni. **1º Secretário:** Juvencio José Duailibe Furtado. **2º Secretário:** Érico Antônio Gomes de Arruda. **1º Tesoureiro:** Roberto Márcio da Costa Florim. **2º Tesoureiro:** Flávio de Queiroz Telles Filho. **Coordenadoras:** Thaís Guimarães (*Divulgação*). Vera M. C. de Moraes (*Informática*). Eduardo A. S. Medeiros (*Científico*). **Sede da SBI:** Rua Domingos de Moraes, nº 1061 - cj. 114. CEP 04009-002 - Vila Mariana - São Paulo/SP. Tel/Fax: (11) 5572-8958/5575-5647. Website: www.infectologia.org.br. E-mail: sbi@infectologia.org.br



**Ministério
da Saúde**

