Veronesi-Focaccia

TRATADO DE INFECTOLOGIA

7ª edição
Revista e Atualizada

Editores Científicos
Roberto Focaccia
Rinaldo Focaccia Siciliano

Editor Científico Associado
Marcelo Simão Ferreira

Atheneu

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

TRATADO DE INFECTOLOGIA

7ª edição

Revista e Atualizada

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS


SAL
SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO LEITOR
Tel.: 08000267753
www.atheneu.com.br
(21) 99165-6798 Facebook.com/editoraatheneu Twitter.com/editoraatheneu Youtube.com/atheneueditora

Veronesi-Focaccia

TRATADO DE INFECTOLOGIA

7ª edição

Revista e Atualizada

Editores Científicos

Roberto Focaccia

Rinaldo Focaccia Siciliano

Editor Científico Associado

Marcelo Simão Ferreira

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

Atheneu

Rio de Janeiro • São Paulo

2026

EDITORA ATHENEU

São Paulo — Rua Maria Paula, 123 – 13º andar
Conjuntos 133 e 134
Tel.: (11) 2858-8750
E-mail: atheneu@atheneu.com.br

Rio de Janeiro — Rua Bambina, 74 – lojas A e B
Tel.: (21) 3094-1295
E-mail: atheneu@atheneu.com.br

Pré-Produção e Produção Gráfica: Equipe Atheneu

Capa: FK Estudio

Produção Editorial: Know-How Desenvolvimento Editorial

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO
SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ

T698

7. ed.

Tratado de infectologia / Veronesi-Focaccia [editores] ; editores científicos Roberto Focaccia, Rinaldo Focaccia Siciliano ; editor científico associado Marcelo Simão Ferreira. - 7. ed., rev. e atual. - Rio de Janeiro : Atheneu, 2026.

il. ; 28 cm.

Inclui bibliografia e índice

ISBN 978-85-388-1316-3

1. Infectologia. 2. Doenças transmissíveis. 3. Doenças transmissíveis - Epidemiologia. 4. Infecção. I. Veronesi, Ricardo, 1919-2004. II. Focaccia, Roberto. III. Siciliano, Rinaldo Focaccia. IV. Ferreira, Marcelo Simão.

CDD: 616.91

26-106426.0 CDU: 616-022.1

Carla Rosa Martins Gonçalves - Bibliotecária - CRB-7/4782

16/07/2026 16/07/2026

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

Focaccia R, Siciliano RF, Ferreira MS
Tratado de Infectologia – 7ª edição (Revista e Atualizada)

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU – Rio de Janeiro, São Paulo, 2026.



Parte I
Introdução

1

Imunizações

Renato de Ávila Kfouri ■ Juarez Cunha ■ Marcelo Genofre Vallada

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUT

INTRODUÇÃO

A imunização de indivíduos sadios contra as doenças mais prevalentes na sua faixa etária e região de moradia constitui uma das mais importantes ações em prevenção primária. A vacinação é uma ação de impacto tanto na saúde do indivíduo que a recebe, quanto na população da qual aquele indivíduo faz parte.

A vacinação abrangente da população contribuiu para a queda substancial da prevalência de diferentes infecções potencialmente graves, permitindo, assim, a erradicação da varíola no mundo. No Brasil, eliminamos a poliomielite, o sarampo, a rubéola, a síndrome de rubéola congênita e o tétano neonatal. Além disso, controlamos várias outras doenças como a coqueluche e as infecções invasivas por pneumococo e meningococo, difteria, entre outras.

Para que a eficácia de uma vacina seja mantida, deve-se atentar a uma série de recomendações no que diz respeito a envasamento, transporte, conservação e administração no paciente. Neste capítulo, serão abordados os cuidados relacionados ao indivíduo, além de contar com a descrição sumária das vacinas disponíveis no Brasil. Exposição detalhada sobre as doenças para as quais essas vacinas se destinam são encontradas nos capítulos correspondentes. Os calendários vacinais são dinâmicos, e o rápido acúmulo de novos conhecimentos constantemente resulta em mudanças nesses calendários e em indicações das várias vacinas já licenciadas, bem como em introdução de novas vacinas. Assim, é conveniente sempre consultar as fontes oficiais governamentais, as diferentes sociedades médicas e as bulas dos produtos antes da prescrição dos mesmos.

CONCEITOS BÁSICOS

Para as finalidades deste capítulo, pode-se definir imunidade como a capacidade de um indivíduo de reconhecer e diferenciar os constituintes do próprio organismo, daqueles estranhos a ele, como micro-organismos, proteínas ou polissacárides, por exemplo, tolerando todo material que o compõe e ativando mecanismos específicos para neutralizar e eliminar tudo o que lhe é desconhecido. Aquilo que o sistema imune reconhece como estranho ao organismo e para o qual elabora uma resposta para tentar eliminar é denominado “antígeno”. A resposta imune pode ser predominantemente exercida pela ação direta de células do sistema imune (imunidade tipo celular), ou pela ação de anticorpos produzidos por essas células contra antígenos específicos (imunidade humoral). Frequentemente, os dois mecanismos estão envolvidos na resposta imune a um determinado agente infeccioso. Além da resposta imune, conhecida como “adaptativa”, a imunidade inata (barreira de pele e mucosas, macrófagos, fagocitose etc.) exerce importante papel nos mecanismos de defesa.

Um alvo especialmente importante do sistema imune são os agentes infecciosos: fungos; bactérias; vírus; e parasitas. Grande parte da resposta imune é direcionada para proteger o organismo da ação deletéria desses agentes, neutralizando e eliminando-os. Com frequência, a imunidade contra um micro-organismo é indicada pela presença de anticorpos contra ele. Quando o próprio organismo é o responsável pela elaboração de anticorpos e produção dos mecanismos de defesa, diz-se que a imunidade é ativa; quando os elementos que conferem proteção são produzidos por outro organismo (animal ou

humano) e transferido para o organismo humano, diz-se que a imunidade é passiva. Geralmente, a imunidade passiva é transitória, e, com a degradação dos fatores transferidos ao longo do tempo (p. ex., anticorpos), o indivíduo volta a ser suscetível ao micro-organismo.

A forma mais comum de imunidade passiva é a transferência de anticorpos da mãe para o feto, durante a gestação. No 3° trimestre da gestação, essa transferência se torna mais significativa, de modo que o recém-nascido terá anticorpos muito semelhantes aos de sua mãe. Ao longo do 1º ano de vida, esses anticorpos progressivamente desaparecem, e a criança deixa de estar protegida contra os agentes para os quais eles foram dirigidos.

Pacientes que necessitam da transfusão de sangue ou hemoderivados também recebem anticorpos de forma passiva. Praticamente todos os produtos sanguíneos contêm anticorpos, em menor ou maior quantidade. Quando se deseja transferir grande quantidade de anticorpos, com a finalidade de proteção imediata contra um determinado agente infeccioso ou toxina, utilizam-se imunoglobulinas da classe IgG, obtidas a partir do plasma de milhares de doadores, as quais contêm anticorpos para diferentes antígenos. Pode-se selecionar um grupo de doadores humanos que apresentem altos títulos de anticorpos para um antígeno específico e obter uma imunoglobulina hiperimune autóloga para aquele agente ou toxina (p. ex., raiva ou varicela). Outra possibilidade é o uso de soro hiperimune heterólogo, obtido, em geral, de equinos, mas que, não raro, causa reações a sua administração.

Ainda como imunização passiva, salientamos os anticorpos monoclonais, em especial o nirsevimabe, recém-lançado, que é desenvolvido especificamente para prevenir infecções pelo vírus sincicial respiratório (VSR) em bebês e crianças pequenas. Ele é um anticorpo monoclonal IgG1 humano recombinante, de meia-vida estendida, que tem como alvo um sítio específico na proteína de fusão do VSR, proporcionando atividade antiviral direcionada. Essa especificidade permite que o nirsevimabe neutralize as duas cepas de VSR de forma eficaz, oferecendo uma abordagem focada na prevenção do VSR. Outro anticorpo monoclonal de longa meia-vida, o clesrovimabe, foi licenciado nos Estados Unidos em 2025.

Um dos objetivos da vacinação de um indivíduo é fazer seu organismo a produzir uma resposta imune, humoral e celular, similar àquela produzida contra determinado antígeno na infecção natural. A imunidade produzida pelo organismo, por ser ativa, tende a durar por mais tempo, eventualmente por toda sua vida. A eficácia e a duração da imunidade induzida pela vacinação dependem de antígeno utilizado, presença de anticorpos maternos, via de administração e fatores relacionados ao indivíduo, como idade, condição nutricional, presença de comorbidades, uso de medicamentos, doenças genéticas etc.

As vacinas disponíveis na rotina são basicamente de dois tipos, vacina de agente vivo atenuado e vacinas inativadas.

Nas vacinas atenuadas, os vírus ou as bactérias selvagens são modificados em laboratório, de modo a permitir que o agente se reproduza no organismo do receptor da vacina, mas sem produzir doença. Essa multiplicação do organismo é essencial na indução da imunidade, e vacinas atenuadas cujos agentes infecciosos sejam inadvertidamente inativados (p. ex., por má conservação) perdem a capacidade imunogênica. A imunidade é geralmente duradoura, e pouco se diferencia daquela induzida pela infecção natural.

As vacinas inativadas podem ser constituídas pelo próprio vírus ou bactéria, inativados em laboratório, ou por apenas um componente específico do agente infeccioso, que seja o responsável pela imunidade. As vacinas inativadas não replicam no organismo, não sofrem interferência significativa de anticorpos circulantes e não representam risco para o paciente imunocomprometido. A imunogenicidade das vacinas inativadas tende a ser menor quando comparada com aquelas de agente vivo atenuado, sendo frequentemente necessárias várias doses para a imunização de uma criança pequena, e doses de reforço periódicas, para se manter o título de anticorpos protetores em níveis adequados.

As vacinas inativadas disponíveis podem ser constituídas pelo agente infeccioso (hepatite A, pertússis, poliovírus), pelos polissacárides que constituem a cápsula de determinada bactéria, por subunidades produzidas por engenharia genética (hepatite B), por partículas semelhantes ao *Virus-Like Particles* (VSP) ou ainda por segmentos de RNA mensageiro. As vacinas constituídas de polissacárides puros não são suficientemente imunogênicas em crianças menores de 2 anos de idade. Para algumas bactérias específicas, esses polissacárides podem ser conjugados a proteínas carreadoras, tornando-os imunogênicos em crianças a partir de 2 meses de idade. Atualmente, estão disponíveis no Brasil as vacinas conjugadas para o Haemofilus, para o meningococo e para o pneumococo.

RECOMENDAÇÕES GERAIS EM IMUNIZAÇÕES

PRINCÍPIOS BÁSICOS DA VACINAÇÃO

O conhecimento e a capacitação dos profissionais de Saúde sobre as doenças imunopreveníveis, as vacinas existentes, suas recomendações e esquemas, assim como os diferentes calendários, são fundamentais para o sucesso dessa que é considerada uma das principais estratégias de prevenção e promoção da saúde. O médico deve estar familiarizado com os aspectos relacionados aos eventos adversos, manejo de esquemas vacinais em atraso, possibilidade de intercambialidade entre diferentes vacinas, aplicações simultâneas e intervalos entre doses, além de vários outros aspectos. Além disso, deve ter conhecimento sobre o controle de temperatura (rede de frio), o registro de doses, a notificação de eventos adversos graves, a profilaxia pós-exposição e as raras contraindicações de uso de vacinas. Uma linguagem simples e adequada, evitando termos técnicos, deve ser sempre utilizada com os pais e pacientes. O documento vacinal deve ser sempre exigido em todas as consultas da criança, do adolescente e do adulto; e a avaliação da situação vacinal, realizada periodicamente.

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

INTERCÂMBIO DE VACINAS DE DIFERENTES FABRICANTES

Sempre que possível, deve-se aplicar a vacina do mesmo laboratório produtor para completar o esquema recomendado para aquela vacina. Em caso de falta ou desconhecimento do produto utilizado em doses prévias, administrar a apresentação disponível.

IDADES E INTERVALOS MÍNIMOS ENTRE DOSES

Tanto idades mínimas para uso de determinada vacina como intervalos mínimos entre doses devem ser respeitados para se obter a resposta imune esperada de cada vacina. Segundo o Centro de Controle de Doenças dos Estados Unidos (CDC), são consideradas válidas vacinas administradas ≤ 4 dias antes da idade mínima ou do intervalo mínimo. Esse período é denominado *grace period*.

INTERVALOS ENTRE DIFERENTES VACINAS

Os intervalos entre diferentes vacinas dependem dos tipos de vacinas que serão administradas, inativadas e/ou atenuadas, ver regras no Quadro 1.1.

PROFILAXIA DA FEBRE OU DA DOR

Não é recomendado uso rotineiro de medicações analgésicas e/ou antipiréticas profiláticas. Amamentação, anestésicos tópicos e atividades de distração podem ser eficientes em diminuir a dor no momento da vacinação.

CONTRAINDICAÇÕES, PRECAUÇÕES E EVENTOS ADVERSOS

Apesar de eventos adversos graves ocorrerem raramente, os serviços que administram vacinas devem estar capacitados e preparados para atendê-los. Reação anafilática prévia a determinado imunobiológico contraindica doses posteriores daquele produto. É importante avaliar histórico de alergia assim como de eventos adversos que ocorreram em doses prévias de vacinas. Dependendo da situação, podem estar contraindicadas determinadas vacinas, utilizando um produto alternativo ou, ainda, por precaução, ser recomendada a administração da vacina em um ambiente seguro. Eventos supostamente atribuíveis à vacinação e imunização (Esavi) devem ser notificados à Secretaria de Saúde local.

VACINAÇÃO DOS IMUNODEPRIMIDOS E SEUS CONTACTANTES

Em situações especiais de saúde, como imunodepressão e presença de comorbidades, existem outras vacinas recomendadas e disponíveis para os contactantes nos centros de referência para imunobiológicos especiais (CRIE). Além disso, tanto familiares como os profissionais de Saúde devem ter as vacinas recomendadas para sua idade e/ou ocupacional em dia.

AMAMENTAÇÃO

A nutriz pode e deve receber as vacinas recomendadas para a sua idade. A exceção para essa regra são as vacinas contra dengue e febre amarela (FA). Quando necessária a vacinação de uma lactante de crianças menores de 6 meses de idade contra FA e dengue, a nutriz deve ser orientada para suspender o aleitamento materno temporariamente, por 10 dias (FA) e 15 dias (dengue).

VACINAS E IMUNOGLOBULINAS NA PÓS-EXPOSIÇÃO A DOENÇAS

Após uma exposição a um caso confirmado, vacinas e/ou imunoglobulinas podem evitar ou atenuar as manifestações clínicas de algumas doenças, especialmente em indivíduos imunocomprometidos. São exemplos: hepatites A e B; tétano; sarampo; rubéola; varicela; e raiva.

INTERVALO ENTRE VACINAS E IMUNOGLOBULINAS E/OU SANGUE E SEUS DERIVADOS

O uso de hemoderivados pode interferir na resposta imune de vacinas vivas atenuadas de uso parenteral, e intervalos mínimos devem ser respeitados de acordo com o produto utilizado. Para as vacinas inativadas, nenhum intervalo é necessário.

IMUNOSSUPRESSORES E USO DE VACINAS

Vacinas inativadas podem ter sua eficácia diminuída na vigência de tratamento com drogas imunossupressoras, porém não se constituem contraindicação para seu uso. Já com relação às vacinas atenuadas, é necessário um maior cuidado, pois, dependendo do tipo de medicação e/ou da dose administrada, as vacinas podem estar contraindicadas definitiva ou temporariamente.

QUADRO 1.1 Recomendações de intervalo entre diferentes vacinas.

Tipo de vacina	Intervalo mínimo necessário
Vacina inativada + vacina inativada	▪ Nenhum; podem ser administradas no mesmo dia* ou com qualquer intervalo
Vacina inativada + vacina atenuada parenteral ou oral	▪ Nenhum; podem ser administradas no mesmo dia* ou com qualquer intervalo
Vacina atenuada + vacina atenuada, ambas com administração parenteral	▪ Se não forem administradas no mesmo dia*, intervalo de 4 semanas entre elas**
Vacina atenuada parenteral + vacina atenuada oral	▪ Nenhum; podem ser administradas no mesmo dia* ou com qualquer intervalo

* Mesmo dia: é considerado o intervalo de até 24 horas entre elas. ** Exceção: em crianças, na primovacinação das vacinas Tríplice viral e febre amarela, por interferência na resposta imune das duas vacinas se aplicadas no mesmo dia, obedecer ao intervalo de 4 semanas entre elas.

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

CALENDÁRIOS VACINAIS RECOMENDADOS NO BRASIL

Algumas vacinas não disponibilizadas de rotina estão disponíveis nos CRIE para grupos considerados de maior risco, com indicações específicas. Os CRIEs são centros especializados, presentes em todos os estados brasileiros, equipados com produtos de moderna tecnologia e de alto custo, destinados a uma parcela especial da população brasileira que, por algum motivo, necessita de imunobiológicos não disponíveis na rotina da rede pública. As indicações para esses produtos considerados especiais estão normatizadas no Manual dos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais do Ministério da Saúde (Quadros 1.2 a 1.4).

PARTICULARIDADES DAS VACINAS

BACILO DE CALMETTE E GUERIN (BCG)

Obtido pela atenuação do *Mycobacterium bovis*, o BCG é utilizado na imunização contra a tuberculose. A eficácia da vacina BCG varia muito entre os diversos estudos disponíveis, resultando em grandes discussões sobre a adoção da vacina nos esquemas básicos de imunização. Quando se considera a sua capacidade na proteção contra a infecção pela micobactéria, a vacina varia de 18% a 40%. Embora haja discrepância nos estudos, a maioria indica uma proteção da ordem de 50% a 60% para a tuberculose em geral, com proteção de até 80% quando se leva em consideração as formas mais graves de apresentação, especialmente a meningite tuberculosa. Nesses estudos, também se observa um resultado

QUADRO 1.2 Calendário de imunização da criança e do adolescente.

Idade	Vacina
RN	BCG, hepatite B, nirsevimabe
2 meses	Poliomielite[a], difteria, tétano, coqueluche inteira ou acelular, Hib, hepatite B, rotavírus, pneumocócicas conjugadas 10, 13, 15 ou 20
3 meses	Meningocócicas conjugadas C ou ACWY e meningocócica B
4 meses	Poliomielite[a], difteria, tétano, coqueluche inteira ou acelular, Hib, hepatite B, rotavírus, pneumocócicas conjugadas 10, 13, 15 ou 20
5 meses	Meningocócicas conjugadas C ou ACWY e meningocócica B
6 meses	Poliomielite[a], difteria, tétano, coqueluche inteira ou acelular, Hib, hepatite B, rotavírus, pneumocócicas conjugadas 13, 15 ou 20, influenza[b] trivalente ou quadrivalente, covid-19[c]
9 meses	Febre amarela
12 meses	Sarampo, caxumba, rubéola, varicela, hepatite A, pneumocócicas conjugadas 10, 13, 15 ou 20, meningocócicas conjugadas ACWY e meningocócica B
15 meses	Poliomielite[a], difteria, tétano, coqueluche inteira ou acelular, Hib[d], sarampo, caxumba, rubéola, varicela, hepatite A
18 meses	Hepatite A
4 a 6 anos	Poliomielite[a], difteria, tétano, coqueluche inteira ou acelular, varicela, febre amarela, dengue[e], meningocócica conjugada ACWY
9 a 19 anos	Difteria, tétano, coqueluche acelular, papilomavírus humano 4 ou 9[f], meningocócica conjugada ACWY

Em azul: vacinas recomendadas como rotina pelo PNI. **Em preto:** vacinas ou esquemas recomendados pela SBIm e SBP. Qualquer vacina ou dose não administrada na idade recomendada deve ser aplicada na visita subsequente. [a]Vacina poliomielite: no calendário de vacinação infantil do Ministério da Saúde é aplicada a vacina inativada aos 2, 4 e 6 meses e, desde 2024, no reforço dos 15 meses. SBIm e SBP mantém a recomendação do 2º reforço aos 4 a 6 anos. [b]Vacina influenza (gripe): indicada a partir dos 6 meses de idade. No 1º ano de vacinação de criança < 9 anos, administrar 2 doses com 1 mês de intervalo. Disponível no PNI dos 6 meses a < 6 anos, pela SBIm e SBP recomendada para todos a partir dos 6 meses de idade. [c]Vacina covid-19: somente disponível no PNI. Rotina para crianças de 6 meses a < 5 anos, acima disso em grupos especiais como portadores de comorbidades. [d]Vacina Hib: a SBIm e a SBP indicam a dose de reforço entre 12 e 15 meses para todas as crianças, em especial quando forem utilizadas vacinas combinadas Hib com DTPa na série básica. [e]Vacina dengue: recomendada pela SBIm dos 4 a 60 anos. Pelo PNI dos 10 a 14 anos em determinados municípios do País. Em 2 doses com 3 meses de intervalo. [f]Vacinas papilomavírus humano: duas vacinas estão disponíveis no Brasil, HPV4 e HPV9, licenciadas para meninas(os), mulheres e homens de 9 a 45 anos. No PNI para meninas(os) dos 9 aos 14 anos HPV4 em dose única. Pela SBIm a vacina HPV9 dos 9 a 19 anos em 2 doses (0 e 6 m) e dos 20 a 45 anos em 3 doses (0,1 e 6 m).

Fonte: Calendários vacinais PNI, SBIm e SBP.

QUADRO 1.3 Calendário de imunização da gestante.

Idade	Vacina
Independente da idade	Hepatite B[a,b], difteria, tétano e coqueluche acelular[c], influenza [b], covid-19[b], vírus sincicial respiratório[d]

Em azul: vacinas recomendadas como rotina pelo PNI. **Em preto:** vacinas ou esquemas recomendados pela SBIm e SBP. [a]Vacina aplicada em suscetíveis. [b]Vacinas aplicadas em qualquer momento da gestação. [c]Vacina aplicada a partir da 20ª semana de IG, em cada gestação. [d]Vacina aplicada a partir da 28ª semana de IG, em cada gestação.

Fonte: Calendários vacinais PNI, SBIm e SBP.

MATERIAL DIDÁTICO - TODOS OS DIREITOS RESERVADOS

QUADRO 1.4 Calendário de imunização do adulto e do idoso.

Idade	Vacina
20 a 59 anos	Hepatite B[a], difteria, tétano, coqueluche[b], febre amarela[c], sarampo, caxumba e rubéola[d], varicela[d], influenza[e], covid-19[e], papilomavírus humano[f], dengue[g], VSR[h], pneumocócicas[i], herpes-zóster[j]
60 anos ou mais	Hepatite B[a], difteria, tétano, coqueluche[b], febre amarela[c], influenza HD[k], pneumocócicas[i], herpes-zóster[j], VSR[h]

Em azul: vacinas recomendadas como rotina pelo MS. Em preto: vacinas ou esquemas recomendados pela SBIm. Obs.: conforme situação epidemiológica, utilizar as vacinas contra meningococo B, C ou ACWY e hepatite A. [a]Vacina aplicada em suscetíveis. [b]Vacina difteria, tétano e coqueluche acelular (dTpa) disponível na rede pública para gestantes e alguns profissionais de Saúde. Recomendada pela SBIm nos reforços de 10 em 10 anos. A dT pelo PNI reforços de 10 em 10 anos. [c]Vacina contra febre amarela: em suscetíveis. PNI em dose única. SBIm recomenda 2 doses independentemente da idade, intervalo de 10 anos. [d]Vacina sarampo, caxumba e rubéola: em suscetíveis. O PNI indica em 2 doses até os 29 anos e dos 30 aos 59 anos em dose única. SBIm recomenda 2 doses, independentemente da idade. Varicela em suscetíveis, não disponibilizada pelo PNI para adultos. [e]Vacinas influenza e covid-19: o PNI indica para gestantes, pessoas a partir dos 60 anos de idade e determinados grupos (comorbidades específicas). Influenza SBim recomenda para todos. [f]Vacinas papilomavírus humano: em suscetíveis. Duas vacinas estão disponíveis no Brasil, HPV4 e HPV9, licenciadas para meninas(os), mulheres e homens de 9 a 45 anos. SBIm recomenda a vacina HPV9 dos 20 a 45 anos, em ambos os sexos em 3 doses (0,1 e 6 m). [g]Vacina dengue: em suscetíveis. Recomendada pela SBIm dos 20 aos 60 anos, em 2 doses com intervalo de 3 meses. [h]Vacinas VSR: em gestantes a partir de 28ª semanas de IG (Abrysvo), a partir dos 70 anos (Abrysvo e Arexvy) na rotina e partir dos 50 anos se comorbidades (Abrysvo). [i]Vacinas pneumocócicas: recomendadas pela SBIm rotina a partir dos 50 anos ou antes em qualquer idade se comorbidades. Esquemas: vacinas conjugadas 13 ou 15 sequencial com a vacina pneumocócica polissacarídica 23 ou vacina pneumocócica conjugada 20 em dose única. [j]Vacina contra herpes-zóster: a partir dos 50 anos na rotina e a partir dos 18 anos se comorbidades. [k]Vacina influenza *high dose* – HD: de altas doses, preferencial pela SBIm para pessoas a partir dos 60 anos.

Fonte: Calendários vacinais PNI, SBIm e SBP.

melhor quando a vacina é administrada no nascimento, com resultados de proteção menores, quando administrada em crianças mais velhas. A duração da proteção máxima contra a tuberculose, quando o BCG é administrado no 1º mês de vida, é de 10 a 15 anos, e esta proteção diminui após este período. Há estudos de longo prazo que mostram proteção parcial por até 50 anos. A vacinação de reforço na adolescência não aumenta a eficácia do BCG para a proteção contra a tuberculose.

A vacina de BCG, adotada no calendário nacional, é administrada pela via intradérmica. Após 1 a 3 semanas da aplicação intradérmica, forma-se uma pápula no local, a qual evolui para pústula e finalmente para úlcera, em um período médio de 3 meses. Eventualmente, pode-se desenvolver enfartamento ganglionar do mesmo lado da aplicação da vacina, geralmente axilar, e com menor frequência supra ou infraclavicular. São gânglios firmes à palpação, indolores e sem sinais flogísticos, com menos de 3 cm de diâmetro e que não exigem nenhum tipo de intervenção. A úlcera tem resolução total, com a formação de uma cicatriz no local.

Reações locais e regionais mais intensas são bastante raras e se caracterizam por úlcera maior que 1 cm, que não cicatriza em 4 meses, abscesso subcutâneo frio, abscesso piogênico e linfadenite regional supurada. Essas condições indicam a avaliação e tratamento por especialistas. Pacientes com imunodeficiências congênitas podem apresentar disseminação do bacilo e lesões generalizadas, muito semelhantes à tuberculose, e requerem tratamento específico.

A vacina está indicada a partir do nascimento, e não se recomenda dose de reforço. Deve ser administrada de preferência no braço direito, na altura da inserção do músculo deltoide, e está contraindicada em pessoas com imunodeficiência congênita ou adquirida, incluindo os infectados pelo HIV e que já apresentem comprometimento imunológico grave e sintomas de aids. A aplicação da vacina deve ser adiada em crianças que ainda não atingiram 2 kg de peso e na presença de doença dermatológica extensa e em atividade.

A ausência de cicatriz após a vacinação com o BCG não é indicativa de falta de proteção, e o aumento da proteção nas crianças que por não tiverem cicatriz foram revacinadas é muito pequeno. Assim, a Organização Mundial da Saúde não tem indicado a revacinação nessas situações. Uma nova dose da vacina está indicada apenas nos pacientes menores de 5 anos, sem comprovação de dose anterior; nos pacientes que se identificou erro de imunização, como aplicação de dose insuficiente, uso de vacina vencida ou malconservada que não formaram cicatriz, e nos contactantes de doentes com hanseníase.

HEPATITE B

O vírus da hepatite B (VHB) tem distribuição ubíqua e afeta pessoas no mundo inteiro. Nos Estados Unidos, estima-se que cerca de 78 mil indivíduos são infectados a cada ano pelo VHB e que ocorram cerca de 6 mil óbitos relacionados à doença hepática crônica. A infecção pelo VHB é considerada a segunda maior causa de câncer no mundo, o de fígado. Quanto mais jovem o indivíduo se infectar, maior o risco de a infecção progredir para doença crônica. As principais formas de transmissão são perinatal, por intermédio do contato sexual, e pelo contato com sangue de indivíduos com infecção ativa. A utilização rotineira da vacina em idades mais tenras é recomendada pelas altas morbidade e mortalidade da infecção, principalmente quando ocorre na infância; pela possibilidade de transmissão entre crianças, ainda que rara; pela dificuldade em se imunizar grupos de risco para a infecção; e pela falta de adesão dos pacientes mais velhos ao esquema de 3

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

doses. A vacinação da criança já no período neonatal ou quando lactente jovem se mostrou efetiva na diminuição da incidência da hepatite B.

A vacina disponível é produzida com a utilização de tecnologia de DNA recombinante, com a produção do antígeno de superfície (HBsAg) em leveduras, e não contém plasma humano. Após a administração de 3 doses da vacina, mais de 95% das crianças desenvolvem anticorpos. Adultos jovens têm uma soroconversão por volta de 90%, a qual cai até 75% em pessoas com 60 anos ou mais. Apesar da diminuição do título de anticorpos com o passar do tempo, a maioria das pessoas permanece protegida graças à indução de memória imunológica pelos linfócitos B. O período de incubação relativamente longo do vírus e a memória imunológica permitem que esses indivíduos produzam quantidade suficiente de anticorpos quando de uma nova exposição.

Neonatos prematuros, com menos de 2.000 g de peso ao nascimento, podem apresentar uma diminuição da resposta à vacinação para hepatite B e devem receber 4 doses da vacina.

Doença renal, imunossupressão, tabagismo e obesidade também estão associados a diminuição da soroconversão no adulto. A sorologia não está recomendada rotineiramente, devendo ser reservada para aqueles pacientes com alto risco de exposição e que necessitam ter certeza da presença de anticorpos em níveis protetores. No caso de não haver soroconversão, o esquema deve ser repetido. Uma opção é a administração de uma 4ª dose da vacina de hepatite B e repetição da sorologia entre 4 e 6 semanas depois. Se houver soroconversão, considerar o paciente protegido, caso contrário completar o segundo esquema com mais 2 doses respeitando os intervalos preconizados entre elas.

Os eventos adversos são infrequentes na vacinação para hepatite B e, na maioria dos casos, estão restritos à presença de dor no local da aplicação, a qual é relatada por 13% a 29% dos adultos e 3% a 9% das crianças. Uma pequena porcentagem dos pacientes refere sintomas gerais moderados, como cefaleia e fadiga. A febre não é frequente, sendo descrita em 1% das aplicações.

O esquema rotineiro de imunização preconizado para a hepatite B é de 3 doses, com intervalos de 1 mês, entre a 1ª e a 2ª doses, e de 5 meses, entre a 2ª e a 3ª. No PNI, a vacina é administrada ao nascer e em associação com as vacinas tríplice bacteriana de células inteiras e *Haemophilus influenzae* tipo b (DTP/Hib/HepB) aos 2, 4 e 6 meses de vida. A apresentação da vacina hepatite B é diferente para crianças e adolescentes, até 19 anos, e adultos, e está disponível nas formulações pediátrica e para adultos. A vacinação deve ser iniciada nas primeiras horas de vida, com boa eficácia. A vacina pode ser encontrada também combinada à hepatite A, com o esquema de 3 doses, semelhante ao da hepatite B. Existe a possibilidade de se utilizar a apresentação para adultos da vacina combinada com hepatite A em crianças entre 1 e 15 anos, com a utilização de 2 doses com intervalo de 6 meses entre elas, e eficácia semelhante ao esquema de 3 doses da apresentação pediátrica. Também está disponível a vacina hepatite B combinada com a tríplice acelular, Hib e VIP (vacina hexavalente).

ROTAVÍRUS (RV)

A infecção pelo rotavírus é a causa mais importante de diarreia grave na infância em todo o mundo. A frequência de isolamento de RV em crianças com diarreia aumenta de acordo com a gravidade dos episódios. Um estudo prospectivo multicêntrico envolvendo instituições hospitalares de 11 países latino-americanos, inclusive o Brasil, na era pré-vacinal, mostrou que os RV foram identificados nas fezes de 49% de 5.856 crianças menores de 3 anos de idade com gastroenterite aguda.

O rotavírus é um RNA-vírus de fita dupla pertencente à família Reoviridae. Duas proteínas presentes na superfície externa do vírus induzem a formação de anticorpos neutralizantes, importantes no estabelecimento da imunidade ao agente, e são utilizadas na caracterização dos diferentes sorotipos: a proteína VP7 (ou antígeno G); e a proteína VP4 (ou antígeno P). Cinco tipos virais são responsáveis pela maioria das infecções: G1; G2; G3; G4; e G9, apesar do genótipo G5 também ser uma importante cepa emergente em nosso meio. O G9 é muito preocupante por apresentar maior capacidade patogênica, estando relacionado com infecções mais graves.

Os dois tipos P mais comuns são P8 e P4, e o sorotipo de RV mais comum, globalmente, é o G1P[8]. Dados provenientes de estudos epidemiológicos nacionais mostram grande variação regional de genótipos de rotavírus em nosso País. Estudo realizado entre os anos de 2005 e 2006, com base hospitalar, com crianças de 0 a 5 anos de idade, de quatro estados brasileiros (Goiás, Bahia, Rio Grande do Sul e São Paulo), com gastroenterite aguda e que necessitaram de internação ou terapêutica de reidratação oral ou venosa, revelou que rotavírus foram identificados nas fezes de 43,3% delas, com diferenças regionais não só quanto à positividade, mas também na sazonalidade e distribuição por faixa etária. Os genótipos circulantes encontrados também foram diferentes nessas quatro regiões, sendo o G9 predominante, presente em 51,65% das amostras, seguido pelos genótipos G2 (34,8%) e G1 (14,4%). Com relação aos genótipos P, foram predominantes P[4] e P[8], encontrados com a mesma frequência (43,9%). No Estado de São Paulo, houve predomínio da combinação G9 P[8].

Duas vacinas estão atualmente disponíveis para a prevenção da diarreia por RV: uma vacina monovalente, obtida pela atenuação em células Vero de uma cepa humana subtipo G1P[8], produzido pelo laboratório *GlaxoSmithKline*; e outra, produzida pelo laboratório *MSD*, pentavalente, composta por cinco cepas humano-bovinas rearranjadas. Quatro rearranjos expressam, além dos componentes do vírus bovino, uma das proteínas do capsídeo externo de rotavírus humanos (G1, G2, G3 ou G4) e o quinto, a proteína de vírus humano P[8] e a proteína G6 do capsídeo externo de bovinos.

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

Nos dois grandes estudos que resultaram em seus licenciamentos, as duas vacinas mostraram-se muito eficazes na prevenção da diarreia por RV, especialmente das formas graves.

A eficácia da vacina monovalente foi avaliada em mais de 20 mil lactentes vacinados em vários países da América Latina, inclusive o Brasil. Após 2 doses da vacina, administradas aproximadamente aos 2 e 4 meses de idade, a eficácia observada foi de 70% na prevenção de qualquer tipo de diarreia por RV, 85% na prevenção de diarreia grave e também de 85% na prevenção de diarreia por RV que exigia tratamento médico ou hospitalização. Com o aumento da gravidade da doença, a proteção da vacina chega a 100%. Após uma única dose da vacina, a proteção para formas graves é de 50% a 85%. Um aspecto importante é que essa vacina monovalente mostrou eficácia protetora heterotípica. Assim, a eficácia específica da vacina contra diarreia grave por RV dos sorotipos G1, G3 e G9 foi de 92%, 88% e 91%, respectivamente. Com relação ao sorotipo G2, a eficácia foi de apenas 45%; entretanto, incluindo em uma metanálise estudos anteriores de fases 1 e 2, a proteção contra diarreia grave por RV do sorotipo G2 chega a 67%. No grande estudo citado, houve uma diminuição geral nas hospitalizações por gastroenterite de cerca de 40%.

Quanto à vacina pentavalente, nas crianças que receberam as 3 doses, a eficácia contra gastroenterite por RV (GERV) de qualquer gravidade foi de 74% (intervalo de confiança 95% (IC) = 67% a 79%) e contra formas graves foi de 98% (IC 95% = 95% a 100%). A eficácia foi semelhante para os sorotipos vacinais analisados (G1, G2, G3, G4 e G9) e manteve-se elevada no segundo ano após a vacinação. A vacina modificou muito o impacto da doença, com redução de 86% do número de consultas médicas, 94% dos atendimentos de emergência e 96% das hospitalizações por gastroenterite por rotavírus. Houve redução de 59% nas hospitalizações por gastroenterites de qualquer etiologia.

As duas vacinas são consideradas muito seguras, com pequena incidência de eventos adversos. Nos estudos que resultaram em licenciamento (cada um incluiu cerca de 70 mil crianças), não se verificou aumento na incidência de intussuscepção, preocupação que era relevante em face do que ocorreu com uma vacina anterior contra RV, não mais utilizada.

Em um estudo de avaliação pós-comercialização, realizado no Brasil e no México, a vacina monovalente de vírus humano atenuado para o RV foi associada a um risco de intussuscepção em cerca de 1 em cada 51 a 68 mil crianças vacinadas. Porém, os autores mostraram que o número absoluto de mortes e hospitalizações evitadas excedeu em muito o número de casos de intussuscepção eventualmente associados à vacina. Alguns eventos adversos mais leves foram relatados com a utilização das vacinas, incluindo vômitos (15% a 18%), diarreia (9% a 24%), irritabilidade, sangramento intestinal e febre.

As duas vacinas são administradas por via oral, a vacina monovalente em esquema de 2 doses (2 e 4 meses de idade) e a pentavalente, em esquema de 3 doses (2, 4 e 6 meses). As vacinas podem ser administradas a partir da 6ª semana de vida. No Brasil, em caso de recuperação de esquemas de atraso vacinal, a D1 pode ser aplicada, no máximo, até 11 meses e 29 dias, e a última dose até 23 meses e 29 dias (uso *off label*). O intervalo mínimo entre doses é de 30 dias. Se a criança cuspir, regurgitar ou vomitar após a vacinação, não repetir a dose. Se alguma dose na série for RV5 ou desconhecida, aplicar 3 doses. Não utilizar em crianças hospitalizadas.

A administração da vacina de RV é contraindicada em lactentes que apresentaram uma reação alérgica grave à dose anterior da vacina ou a algum de seus componentes. A vacinação também está contraindicada em crianças com história prévia de intussuscepção e naquelas com imunodeficiência severa combinada (SCID), pelo risco documentado de diarreia crônica e doença grave pelo vírus vacinal. Em outras situações nas quais há imunodeficiência congênita ou adquirida, os dados são escassos em relação ao uso da vacina de RV, e a opção de vacinar deve ser cuidadosamente avaliada pelo médico, considerando os riscos e eventuais benefícios.

A experiência já acumulada com o uso das vacinas em larga escala em alguns países mostra um significante declínio no número de casos de diarreia por RV confirmados laboratorialmente.

POLIOMIELITE

O poliovírus é um vírus que pertence ao grupo dos enterovírus e apresenta três sorotipos (1, 2 e 3), todos relacionados com a doença no homem. A presença de imunidade a um dos sorotipos não confere proteção contra os outros dois. A transmissão se dá principalmente pela via fecal-oral, podendo também ocorrer transmissão oral-oral. A multiplicação viral se dá na faringe e no trato gastrointestinal, com posterior invasão da corrente sanguínea e eventualmente do sistema nervoso central. O período de incubação é bastante variável, de 3 a 35 dias. A maioria dos indivíduos infectados (mais de 90%) apresentará infecção subclínica ou inaparente. Cerca de 5% dos pacientes manifestarão um quadro clínico semelhante a uma infecção viral inespecífica, com recuperação total; uma minoria terá um quadro clínico característico de meningite viral, sem paralisia (1%); e menos de 2% dos pacientes infectados apresentará o quadro de poliomielite paralítica. O óbito ocorre em 2% a 5% das crianças e em 15% a 30% dos adultos com o quadro paralítico.

A introdução da vacina na rotina, com o subsequente aumento da cobertura vacinal, e as repetidas campanhas ocasionaram a eliminação da doença nas Américas. Atualmente, o Brasil utiliza apenas a vacina inativada de poliovírus de administração intramuscular (VIP) que contém os três sorotipos do poliovírus. O esquema primário de imunização consiste em 3 doses da vacina no 1º ano de vida, com intervalos de 2 meses entre elas. A vacinação para poliomielite deve começar no 2º mês de vida. O PNI adota 1 dose de reforço aos 15 meses, já as sociedades científicas recomendam,

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

também, a 2ª dose de reforço entre os 4 e 6 anos de idade. A vacina VIP é considerada muito eficaz na indução de imunidade aos poliovírus.

A vacina VIP deve ser aplicada por via intramuscular e é muito bem-tolerada, sendo infrequente o relato de efeitos adversos, os quais, na sua grande maioria, se limitam a desconforto no local da vacina. A vacina VIP também está disponível para crianças em apresentações nas quais está associada às vacinas tríplice acelular e Hib (pentavalente) e tríplice acelular, Hib e Hepatite B (hexavalente).

Com a eliminação da doença em nosso País, o adulto não precisa ser rotineiramente revacinado para a poliomielite. Em situações em que há um grande risco de exposição ao vírus, como no caso de viagens para regiões onde ainda há circulação endêmica ou epidêmica do poliovírus, ou trabalhadores de laboratório que possam ser acidentalmente expostos, recomenda-se a vacinação.

HAEMOPHILUS INFLUENZAE

Trata-se de uma bactéria gram-negativa, responsável tanto por infecção respiratória alta, particularmente a otite, como por doença invasiva em crianças menores de 5 anos. Antes do advento da vacina, o *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) era a bactéria responsável pela maior parte das meningites em crianças entre 6 meses e 2 anos de idade. A doença tem uma mortalidade da ordem de 2% quando precocemente diagnosticada e tratada, sendo que até 30% dos sobreviventes desenvolvem algum tipo de sequela neurológica. A bactéria também é responsável por outras formas de doença invasiva, como epiglotite, celulite facial e periorbital, pneumonia, osteomielite, artrite séptica, pericardite e bacteremia, todas com risco de vida.

O principal responsável pela virulência da bactéria é sua cápsula de polissacáride. Os anticorpos que têm como alvo esse polissacáride protegem contra a doença invasiva. Uma vez que a doença atinge em maior escala crianças menores de 2 anos de idade, e como a capacidade dessas crianças desenvolverem anticorpos quando estimuladas pelo polissacáride é pequena, desenvolveu-se vacinas conjugadas, na qual o polissacáride do Hib é ligado a uma proteína, com a finalidade de melhorar a resposta imune de lactentes jovens. A proteína habitualmente utilizada na maioria das vacinas é o toxoide tetânico. A eficácia da vacina conjugada é excelente, da ordem de 95% a 100% para doença invasiva pelo Hib. A vacina não é eficaz na prevenção de doença respiratória alta não invasiva por *Haemophilus* não tipável, ou por outros tipos de *Haemophilus* (tipos a, c, d, e, f). A vacina também diminui o número de portadores assintomáticos do Hib em orofaringe.

A vacinação também é indicada para adultos que não tenham sido previamente vacinados e que estejam sob risco aumentado de desenvolver doença invasiva pelo Hib. Nesse grupo, estão pacientes com asplenia funcional ou anatômica (após esplenectomia), imunodeficiência, imunossupressão por quimioterapia para câncer, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana ou aqueles submetidos à transplante de medula óssea.

A vacina é bem-tolerada, tendo como efeito adverso mais comum dor no local da aplicação em 5% a 30% das crianças. Febre ocorre em menos de 5% dos vacinados. A vacinação deve começar aos 2 meses de idade, e são preconizadas 3 doses, com intervalo entre as doses podendo variar conforme o esquema adotado por diferentes países, sendo o mais comum o intervalo de 2 meses entre as doses. A SBIm e SBP adotam uma 4ª dose, de reforço, nos seus calendários, pelo risco de falha vacinal no esquema inicial, ainda que muito baixo (de 3% a 5%).

A vacina para *Haemophilus influenzae* tipo b está disponível no Brasil, isolada ou combinada com a tríplice de células inteiras e hepatite B (vacina pentavalente do PNI), com a tríplice acelular e VIP (vacina pentavalente), e combinada com a tríplice acelular, VIP e hepatite B (vacina hexavalente).

DIFTERIA

Doença causada pelo *Corynebacterium diphtheriae* por meio de produção de uma exotoxina, responsável por uma angina pseudomembranosa que pode obstruir as vias respiratórias: a crupe. A toxina produzida pelo bacilo diftérico pode provocar paralisias e miocardite. O período de incubação é de 2 a 10 dias, e a transmissão se dá por perdigotos ou objetos contaminados pelo indivíduo doente. A introdução da vacina nos esquemas de rotina fez com que a doença praticamente desaparecesse, restando apenas poucos casos esporádicos. No entanto, a boa cobertura vacinal permanece importante para se evitar a disseminação da doença a partir de um caso importado.

A vacina é composta pelo toxoide diftérico (toxina privada de sua capacidade de causar doença) em diferentes concentrações, variando de acordo com o laboratório produtor e a idade do paciente. Em crianças com mais de 7 anos de idade e adultos, realiza-se a imunização com uma dose menor da toxina, pelo risco aumentado de efeitos adversos intensos.

A vacinação deve ser iniciada aos 2 meses de idade, sendo recomendadas 3 doses no 1º ano de vida, e 2 doses de reforço, uma entre 15 e 18 meses, e a outra entre 4 e 6 anos. Está recomendada a vacinação periódica, a cada 10 anos, necessária para se manter títulos de anticorpos protetores. Gestantes podem receber a vacina sem risco para o feto. A vacina é de administração intramuscular. Cerca de 95% das crianças apresentam proteção pela vacina após o esquema inicial de 3 doses, a qual diminui com o passar do tempo. Adultos que não tenham sido previamente vacinados devem receber um esquema de 3 doses, com intervalos 0, 2 a 4 e 8 meses.

Os eventos adversos mais comuns são edema e hiperemia no local da aplicação. Menos frequentes, o paciente pode referir mal-estar, febre transitória e cefaleia. No local da vacina pode se formar um pequeno nódulo,

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

que desaparece em poucas semanas. As reações locais e sistêmicas são mais frequentes no adulto, sendo, por este motivo, indicada a utilização de uma dose menor. É considerada contraindicação para essa vacina reação anafilática em dose prévia ou a algum de seus componentes.

A vacina está disponível no Brasil em combinação com as vacinas de tétano e coqueluche (tríplice de células inteiras [DTP], tríplice acelular [DTPa] e tríplice acelular apresentação de reforço [dTpa]), e com a vacina para o tétano, nas apresentações pediátrica (DT) e adulta (dT). As vacinas tríplices bacterianas podem estar combinadas com outras vacinas.

TÉTANO

Doença aguda caracterizada por contratura muscular involuntária com crises paroxísticas. É causada pela toxina produzida pelo *Clostridium tetani*, bacilo anaeróbico que se desenvolve frequentemente no local de um ferimento, após a introdução de esporos presentes no solo e meio ambiente. O período de incubação varia de 4 a 21 dias, sendo de 10 dias na média. Não há transmissão interpessoal. Um grupo com risco muito grande de contrair tétano é o de recém-nascidos, pela infecção umbilical, com possibilidade de doença grave e óbito. Desde a introdução da vacina no PNI, a queda do número de casos e óbitos em todas as idades foi constante, estando a doença atualmente eliminada no Brasil na sua forma materno neonatal. Com relação aos poucos casos de tétano que ainda ocorrem no País, a maior parte se concentra nas faixas etárias mais velhas, pela falta de reforço vacinal.

A vacina antitetânica é obtida pelo tratamento da toxina com formol, o qual a transforma em um toxoide, que mantém sua capacidade imunogênica, mas sem toxicidade. A imunogenicidade da vacina é frequentemente aumentada pela adição de um adjuvante, o hidróxido de alumínio.

A vacinação deve ser iniciada no 2º mês de vida, sendo recomendadas 3 doses no 1º ano de idade, com intervalo de 2 meses entre elas. Um primeiro reforço deve ser feito entre 15 e 18 meses, e o segundo entre 4 e 6 anos. A partir daí, está indicada 1 dose de reforço a cada 10 anos. Adultos que não tenham sido previamente vacinados devem receber um esquema de 3 doses, com intervalos 0, 2 a 4 e 8 meses. Caso haja um intervalo maior entre as doses, o esquema não necessita ser reiniciado, deve-se apenas completar as doses faltantes.

Como o título de anticorpos pode diminuir mais rápido em uma pequena parcela dos indivíduos, caso haja um ferimento extenso ou potencialmente contaminado após 5 anos da última dose de vacina, o reforço deve ser adiantado. Gestantes devem receber, em cada gravidez, 1 dose de reforço da vacina tríplice acelular (dTap) a partir da 20 semana de IG. Aquelas que nunca tenham recebido a vacina ou não tenham informação confiável, devem receber um esquema completo, com 2 doses adicionais da vacina dupla tipo adulto (dT).

Após um ferimento potencialmente contaminado, além da limpeza com água e sabão, e desbridamento profundo, se necessário, deve-se proceder à profilaxia do tétano, utilizando-se a vacina e a imunoglobulina hiperimune específica, conforme o Quadro 1.5.

Reações adversas locais são frequentes com a vacina antitetânica; na maioria das vezes, apenas dor e hiperemia restritos ao local da aplicação. Pode-se observar o aparecimento de febre nas primeiras 48 horas após a vacinação. Não existe contraindicação específica, exceto reação anafilática à dose anterior.

A vacina está disponível no Brasil em combinação com as vacinas de difteria e coqueluche (tríplice de células inteiras [DTP], tríplice acelular [DTPa] e tríplice acelular apresentação de reforço [dTpa]), ou só com a vacina para a difteria, nas apresentações pediátrica (DT) e adulta (dT). Existem também disponíveis produtos nos quais as tríplices estão combinadas com outras vacinas.

Imunização passiva: preferencialmente com imunoglobulina humana antitetânica, na dose de 250 unidades, pela via intramuscular; utilizar local diferente daquele no qual foi aplicada a vacina.

COQUELUCHE

A coqueluche, ou tosse comprida, é uma doença infecciosa causada pela *Bordetella pertussis* e transmitida pelos perdigotos expelidos com a tosse. A doença tem um período de incubação de 5 a 21 dias, tipicamente entre 7 e 10 dias, e se apresenta clinicamente em três

QUADRO 1.5 Profilaxia vacinal pós-limpeza cirúrgica após ferimento tetanogênico.

História de imunização contra o tétano	Ferimento limpo e superficial		Outros ferimentos tetanogênicos	
	Vacina	Imunização passiva	Vacina	Imunização passiva
Incerta ou menos de 3 doses	Sim	Não	Sim	Sim
Três doses ou mais				
Última dose há menos de 5 anos	Não	Não	Não	Não
Última dose entre 5 e 10 anos	Não	Não	Sim	Não
Última dose há mais de 10 anos	Sim	Não	Sim	Não

Vacina: para crianças abaixo de 7 anos, tríplice (DPT ou DTpa e suas combinações) ou dupla tipo infantil (DT), se o componente pertússis for contraindicado; a partir dos 7 anos, dupla tipo adulto (dT) ou tríplice acelular apresentação de reforço (dTap ou dTpa+VIP).

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

fases. A primeira fase, denominada “catarral”, é o período mais contagioso. Na segunda fase, a tosse irritativa passa a apresentar paroxismos, podendo durar até 2 ou 3 meses. Em seguida, vem a fase de convalescença. As complicações da doença incluem pneumonia, convulsões, encefalopatia e lesão cerebral permanente. O risco de óbito é maior em lactentes jovens.

A doença é altamente contagiosa, estimando-se que entre 70% e 100% dos contactantes domiciliares suscetíveis e 50% a 80% dos contactantes suscetíveis em creches ou escolas se infectarão. O risco de transmissão existe entre 7 dias após a infecção e 3 semanas depois do início dos sintomas. As principais fontes de infecção para as crianças pequenas são adultos e adolescentes. Com a introdução da vacinação para coqueluche na rotina da criança e gestante, a incidência da doença diminuiu mais de 95%, refletindo no pequeno número de óbitos a ela atribuídos. Mais recentemente está se observando um aumento da incidência da doença em adultos jovens em diversos países, inclusive no Brasil, com o consequente reflexo no aumento do número de casos graves e óbitos em lactentes jovens ainda não vacinados. Entre as causas estão a ciclicidade característica da doença, melhor diagnóstico, eventuais mutações da bactéria e o fato de tanto as vacinas como a doença não oferecerem imunidade permanente.

Atualmente existem disponíveis dois tipos de vacina para a coqueluche: a vacina de células inteiras – que é constituída por células de *Bordetella pertussis* inativadas e em suspensão, com concentração superior a 4 UI, com o hidróxido de alumínio como adjuvante –; e a vacina acelular, a qual contém antígenos purificados da bactéria, em número de 2 a 5, dependendo do fabricante. Os antígenos utilizados são: a) fator indutor da linfocitose (*pertussis toxin*), o qual interfere com a função imune celular, contribui com a lesão celular, e participa da adesão bacteriana ao epitélio respiratório; b) hemaglutinina filamentosa, a qual auxilia a adesão bacteriana às células ciliares do epitélio respiratório; c) pertactina, que também participa da adesão bacteriana ao epitélio ciliar; d) aglutinógenos fimbriais 2 e 3, que participam para que a adesão ao epitélio seja permanente.

A vacina de células inteira tem eficácia variando de 36% a 98%, conforme a literatura, e a proteção contra a coqueluche diminui com o passar do tempo, aceitando-se que seja quase nenhuma após 12 anos da última dose. A vacina acelular tem eficácia entre 80% e 85%, e a duração da proteção ainda não está plenamente estabelecida, mas parece não ser maior do que aquela obtida com a vacina de células inteiras. Nos estudos que compararam a eficácia das boas vacinas de células inteiras com as acelulares, não se demonstrou clara superioridade de uma sobre a outra.

A vacinação para coqueluche está indicada a partir de 2 meses de idade, sendo administradas 3 doses no 1º ano de vida, com intervalo de 2 meses entre elas. Duas doses de reforço são indicadas, a 1ª entre 15 e 18 meses, e a 2ª entre 4 e 6 anos. A vacina de células inteiras não deve ser utilizada para crianças com mais de 7 anos, pelo risco aumentado de reações intensas. A vacina acelular pode ser administrada em adolescentes e adultos na formulação de reforço, que apresenta uma quantidade menor do toxoide diftérico e dos antígenos da *Bordetella* em relação à formulação pediátrica, e está indicada para profissionais de Saúde e gestantes (PNI) e pela SBIm para todas as faixas etárias em reforços de 10 em 10 anos. Gestantes devem receber a vacina a dTpa a partir da 20 semana de IG, em cada gestação. Se a mulher não receber a vacina durante a gravidez, a administração deve ocorrer no pós-parto assim que possível. A vacinação do pai e de todas as pessoas que terão um contato muito próximo com o recém-nascido também é recomendada, diminuindo a chance de exposição à bactéria. A vacina dTpa passou a fazer parte do PNI no final de 2014, para gestantes e para profissionais de Saúde que trabalham no atendimento de recém-nascidos.

As reações adversas mais comuns são 2 a 4 vezes menos frequentes com a vacina acelular quando comparadas com a vacina de células inteiras. A reação mais frequente é a dor no local da aplicação, com hiperemia ou aparecimento de um nódulo transitório. A febre também é frequente, geralmente entre 38 e 39 °C. Reações mais intensas podem ser observadas, com febre acima de 40 °C, choro persistente e inconsolável por 3 horas ou mais, episódio transitório de hipotonia (síndrome hipotônica hiporreativa), convulsões, aparecimento de sinais neurológicos de encefalopatia e choque. Apesar de em grande parte dos casos haver resolução espontânea, o aparecimento dessas reações implica na adoção de precauções para uma nova dose, dando-se preferência à vacina acelular, ou mesmo contraindicação de dose posterior de qualquer tipo da vacina tríplice, nos casos de reação anafilática ou encefalopatia.

No Brasil, a vacina para a *Bordetella pertussis* existe associada à vacina para tétano e difteria na forma de vacina de células inteiras (DTP) ou acelular (DTPa) para uso infantil e acelular com dose reduzida para uso adulto (dTpa). A vacina tríplice de células inteiras pode ainda ser encontrada em combinação com a vacina para *Haemophilus influenzae* do tipo B e vacina de hepatite B (vacina pentavalente). A vacina tríplice acelular pode ser encontrada combinada às vacinas de *Haemophilus* e VIP (pentavalente) ou ainda também à vacina para hepatite B (hexavalente). Na apresentação de reforço para uso adulto, pode ser encontrada na apresentação de tríplice (dTpa) ou estar combinada a VIP.

SARAMPO, CAXUMBA E RUBÉOLA

O sarampo é uma doença exantemática causada por um paramyxovírus. Os sinais clínicos incluem febre, exantema macular, conjuntivite e síndrome catarral oculonasal com tosse. O período de incubação dura cerca de 10 dias, e o quadro clínico característico é procedido por um pródromo de 2 ou 3 dias, durante o qual o paciente apresente febre e exantema característico

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

da doença em mucosa oral, as manchas de Koplik. As principais complicações da doença são pneumonia bacteriana secundária, com grande morbidade e mortalidade em lactentes jovens; encefalite pós-infecciosa; e a panencefalite esclerosante subaguda. Desde a introdução da vacinação para o sarampo no calendário nacional, a queda da incidência da doença foi marcante. Em 2016 o Brasil recebeu da OPAS a certificação de eliminação do sarampo, mas por baixas coberturas vacinais, houve retorno da doença em 2018 e, somente em dezembro de 2024, o país obteve a recertificação. Como o sarampo está presente em vários países do mundo, com números de casos registrados muito importantes, é fundamental manter uma vigilância ativa para não termos o retorno da doença em nosso País.

A rubéola é uma doença exantemática de etiologia viral comum na infância, com baixa morbidade e mortalidade. A transmissão se dá por contato direto com secreção de pessoas infectadas via nasofaringe. O período de incubação varia de 14 a 21 dias, e, na semana que antecede o aparecimento da erupção cutânea, o paciente já transmite o vírus, permanecendo o contágio até 1 semana após o início do exantema. São assintomáticos ou oligossintomáticos 25% a 50% dos casos; os sintomáticos se caracterizam por exantema macular transitório, de progressão craniocaudal, com adenopatia, particularmente retroauricular e cervical, conjuntivite e artrite, especialmente nos pacientes mais velhos. O grande risco da doença é representado pela infecção de mulheres grávidas suscetíveis. A infecção do feto pode ocasionar o desenvolvimento de cardiopatia, em 80% dos casos, e a alterações oculares em 50%, incluindo a catarata congênita e surdez. Em 2015 a rubéola e a síndrome da rubéola congênita foram consideradas eliminadas no Brasil.

A caxumba, ou parotidite epidêmica, é uma doença endêmica de transmissão respiratória, que esporadicamente se apresenta sob a forma de surtos. É uma doença viral que acomete principalmente crianças entre 5 e 9 anos, mas que pode ocorrer em qualquer faixa etária. Cerca de 30% dos indivíduos infectados têm um quadro assintomático ou oligossintomático. As manifestações clínicas são caracterizadas pelo edema doloroso das parótidas, uni ou bilateralmente, acompanhado de febre. Indivíduos do sexo masculino, no período pré- ou pós-pubertário, podem apresentar, como manifestação da doença, orquite, geralmente referida como muito dolorosa. A meningite viral é uma complicação frequente da doença, geralmente evoluindo sem sequelas. A esterilidade, decorrente da atrofia testicular pós-orquite, é muito rara.

No Brasil, estão disponíveis, para uso rotineiro no PNI, a vacina de vírus vivo atenuado na qual se encontram combinados os três vírus (SCR, vacina tríplice viral), e a apresentação combinada com a vacina de varicela (SCRV, tetraviral), utilizada no reforço dos 15 meses. A administração é pela via subcutânea.

As cepas utilizadas na constituição das diferentes apresentações comerciais existentes variam conforme o fabricante, de modo que a incidência de efeitos adversos associados à vacina também varia. A vacina tríplice viral é recomendada para crianças a partir de 1 ano de idade, com 1 dose de reforço aos 15 meses. Adultos suscetíveis devem receber 2 doses da vacina com um intervalo mínimo de 1 mês entre elas. Disponível em 2 doses pelo PNI até os 29 anos e em dose única até os 59 anos. A vacina está especialmente recomendada para mulheres em idade fértil, não gestantes, e suscetíveis à rubéola, como a melhor forma de se prevenir o quadro grave da rubéola congênita. No controle de surtos, a vacina tríplice viral pode ser utilizada a partir dos 6 meses de idade, mas toda dose recebida antes de 12 meses (dose “0”) deve ser desconsiderada.

Quando a 1ª dose da vacina é feita aos 12 meses, 95% das crianças apresentam títulos protetores de anticorpos contra o sarampo. Para a rubéola e para a caxumba, a proteção na 1ª dose varia entre 85% e 96% dos vacinados. A proteção para as três doenças é próxima de 100% após a 2ª dose e é considerada duradoura.

No local da aplicação, podem ocorrer dor e hiperemia, geralmente pouco intensas. Entre 4 e 14 dias após a administração da vacina, pode-se observar febre, geralmente não superior a 38 °C e com duração de 2 dias, eventualmente acompanhada por um exantema morbiliforme e quadro catarral. Alguns pacientes podem apresentar adenopatia e artrite, especialmente mulheres jovens. Homens podem ter orquite transitória. Pode haver o aparecimento de aumento de volume da parótida, indolor. Há relatos de trombocitopenia decorrente da vacina, com uma incidência bastante baixa. A meningite pós-vacinal geralmente está associada ao componente de caxumba da vacina, e a incidência é variável conforme a cepa utilizada na fabricação do produto. Entre as utilizadas no Brasil, a cepa Urabe apresenta risco maior para essa complicação, tendo sido abandonada em vários países.

A vacina tríplice viral, por ser uma vacina de vírus vivo atenuada, está contraindicada para pacientes imunocomprometidos e gestantes. A mulher que recebe a vacina deve aguardar pelo menos 1 mês antes de engravidar. A lesão do feto pelo vírus vacinal da rubéola, apesar de teoricamente ser possível, não foi descrita na literatura médica. O acompanhamento de mulheres grávidas que inadvertidamente receberam a vacina não detectou nenhum caso de malformação fetal, mesmo naqueles em que se comprovou a infecção do feto pelo vírus vacinal. Desse modo, a administração da vacina em mulheres que desconheciam estar grávidas não é indicação para a interrupção da gestação.

HEPATITE A

Trata-se de uma doença de transmissão fecal-oral, causada por um picornavírus, e endêmica em países com baixas condições sanitárias. A doença é adquirida pela ingestão de água ou alimentos contaminados, ou pelo contato íntimo com pessoas doentes, incluindo o contato sexual. As manifestações clínicas da infecção pelo vírus da hepatite A são bastante variáveis, desde

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

o quadro anictérico assintomático até as manifestações clássicas de hepatite aguda. Nas crianças pequenas, predominam os quadros assintomáticos ou oligossintomáticos, sem icterícia ou alteração de enzimas hepáticas, e o diagnóstico só será evidenciado quando da realização de sorologia; nos adultos, 70% dos indivíduos infectados apresentam icterícia. O período de incubação varia de 15 a 50 dias, sendo, na média, de 4 semanas. Nos pacientes sintomáticos, o quadro clínico da infecção pelo VHA não pode ser diferenciado daquele que ocorre na infecção aguda por outros vírus. Com a melhoria das condições de saneamento básico nas principais cidades brasileiras, a infecção está se deslocando para idades mais avançadas, com grande parcela dos indivíduos alcançando a idade adulta ainda suscetível à doença.

A vacina contra a hepatite A é preparada a partir do vírus cultivado em células diploides humanas e inativado por formol. A vacina é administrada por via intramuscular em 2 doses, com intervalo de 6 a 12 meses entre elas. Cerca de 1 mês após a 1ª dose, 95% ou mais dos indivíduos desenvolvem proteção para a doença, sendo que virtualmente 100% dos vacinados estão protegidos após a 2ª dose. Estima-se que a proteção dure ao menos 20 anos.

A vacina pode ser administrada a partir de 1 ano de idade e está indicada para todas as crianças e adultos suscetíveis. A vacinação é especialmente recomendada para indivíduos cuja atividade profissional aumente o risco de exposição à doença, como profissionais de creches, de instituições dedicadas ao cuidado de crianças com déficits neurológicos, profissionais de Saúde que têm contato direto com pacientes, especialmente crianças, profissionais dos serviços de saneamento básico e coleta de lixo, e profissionais que trabalhem diretamente no preparo de alimentos em restaurantes. No PNI, a vacina é administrada como rotina somente para crianças em dose única aos 15 meses.

A vacina é muito bem-tolerada, sendo raros os efeitos adversos. Nos poucos casos reportados, a maioria restringiu-se a dor e calor no local da aplicação. Não foram relatados efeitos adversos graves com a utilização dessa vacina.

A vacina está disponível no Brasil nas apresentações pediátrica e adulta, podendo ser administrada a partir de 1 ano de vida. A vacina também está disponível em combinação com a hepatite B, em apresentação pediátrica e adulta, devendo ser respeitado o esquema posológico de 3 doses com intervalo de 1 mês entre a 1ª e a 2ª doses e 5 meses entre a 2ª e a 3ª. Existe a possibilidade de se utilizar a apresentação para adultos da vacina combinada em crianças entre 1 e 15 anos, com a utilização de 2 doses, com intervalo de 6 meses entre elas, e eficácia semelhante ao esquema de 3 doses da apresentação pediátrica.

VARICELA

A varicela é uma doença exantemática causada por um vírus do grupo herpes, o vírus varicela-zóster (VVZ). O vírus tem o seu genoma constituído por DNA e, como outros membros do grupo herpesvírus, a capacidade de persistir no organismo na forma de infecção latente. Os seres humanos constituem a única fonte de infecção, e a doença é altamente contagiosa. A infecção acontece quando o vírus entra em contato com as mucosas do trato respiratório superior ou conjuntiva. A transmissão ocorre quando há o contato com uma pessoa doente. As pessoas doentes geralmente infectam todos os moradores suscetíveis da mesma casa, e crianças cujos irmãos tiveram varicela têm um risco aumentado de apresentarem uma doença mais grave. A primoinfecção pelo vírus se manifesta na forma de doença exantemática maculo-papulovesicular, com polimorfismo regional.

Pessoas imunocomprometidas têm um risco aumentado de desenvolverem doença grave e complicações após a primoinfecção pelo VVZ. Estão também sob risco aumentado lactentes jovens cujas mães não tiveram varicela, pacientes com doenças cutâneas ou pulmonares crônicas, e pacientes que façam uso continuado de corticosteroide ou ácido acetilsalicílico. A varicela no adulto imunocompetente suscetível geralmente é mais exuberante, com maior risco de complicações. As principais complicações são infecção bacteriana secundária de pele, pneumonia, meningite, glomerulonefrite, trombocitopenia, ataxia cerebelar, artrite e hepatite, com risco de óbito. Os doentes podem começar a transmitir o vírus cerca de 2 dias antes do início das lesões, e a transmissão ocorre até que todas as lesões estejam em crosta. O período de incubação em um indivíduo sadio varia de 10 a 21 dias, podendo se prolongar até 28 dias naqueles que receberam imunoglobulina.

A vacina contra a varicela disponível no Brasil é uma vacina de vírus vivo atenuado (cepa Oka), aplicada por via subcutânea em 2 doses a partir de 1 ano de idade. Deve ser respeitado o intervalo mínimo de 3 meses entre as doses para crianças até 13 anos e de 1 mês de intervalo para adolescentes maiores de 13 anos e adultos. No PNI, a 1ª dose da vacina de varicela é aplicada aos 15 meses na forma da vacina tetraviral (sarampo/rubéola/caxumba/varicela) e há um reforço aos 4 anos, com a vacina de varicela. A SBP e SBIm recomendam aplicar a vacina varicela na apresentação tetraviral, ou separadamente tríplice viral e varicela, já aos 12 de idade com a 2ª dose aos 15 meses de idade. Cerca de 90% das crianças entre 1 e 12 anos desenvolvem anticorpos e resposta imune celular após 1 dose da vacina. Nos adolescentes e adultos, a soroconversão ocorre em 80% dos vacinados após a 1ª dose, e 99% após a 2ª. A vacina varicela pode ser também utilizada na profilaxia pós-exposição até 72 horas do contato, com eficácia na prevenção da doença superior a 80%. Quando utilizada até 120 horas após a exposição, a eficácia na proteção do aparecimento de doença é menor, mas deve ser considerada como opção. Não existem dados precisos da duração da imunidade induzida pela vacinação. Uma pequena parcela dos indivíduos vacinados pode vir a apresentar varicela, mas geralmente é muito leve, com poucas vesículas, febre de intensidade

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

e duração menores que na doença do não vacinado e ausência de complicações graves.

Os efeitos adversos associados à vacina são leves e pouco frequentes. Dor local e eritema ocorrem em 2% a 20% das crianças e em 10% a 25% dos adultos após a primeira dose. De 4% a 10% dos indivíduos vacinados desenvolvem algumas lesões (média de cinco) semelhantes à varicela no local da aplicação ou no tronco, no intervalo entre 4 e 42 dias após a administração da vacina, geralmente acompanhada de febre baixa. Essas lesões persistem por 2 a 8 dias. Alguns pacientes apresentam apenas a febre nesse período, sem as lesões cutâneas. A utilização da vacina tetraviral (SCRV) é associada com maior incidência de febre na 1ª dose e um pequeno aumento do risco de convulsão febril. Assim, se possível, crianças com antecedentes de convulsão febril, quando da administração da 1ª dose das vacinas tríplice viral e varicela, devem preferencialmente ser vacinadas com a administração concomitante das duas vacinas em injeções separadas.

Quando administrada simultaneamente à vacina tríplice viral, a vacina de varicela pode ser aplicada no mesmo dia, ou deve ser respeitado um intervalo mínimo de 4 semanas entre elas, pela possibilidade de diminuição da eficácia vacinal.

A vacina não deve ser administrada em indivíduos com comprometimento da função imune, incluindo pacientes com leucemia, linfoma, outras neoplasias em quimioterapia, imunodeficiências congênitas e aids com comprometimento imunológico instalado. Pacientes em uso continuado de corticosteroide sistêmico e ácido acetilsalicílico também não devem receber a vacina, bem como gestantes. Em situações especiais, alguns pacientes nesses grupos de risco podem se beneficiar da vacinação, mas a indicação e o acompanhamento devem ser feitos por um especialista.

Na situação de pós-exposição, crianças e adolescentes suscetíveis, sob risco de desenvolver uma doença grave e que tem contraindicação de usar a vacina, devem receber a imunoglobulina humana anti-varicela-zóster (IGHAVZ) até 96 horas após o contato. Para maior eficácia, a administração deve ser feita o mais cedo possível. A decisão de utilizar a IGHAVZ deve se basear na possibilidade de que a exposição sofrida pela criança pode resultar em doença, no risco aumentado de complicações da varicela para aquele paciente, e na probabilidade de suscetibilidade da criança à infecção.

Está indicada a utilização de IGHAVZ como profilaxia pós-exposição em crianças imunocomprometidas sem antecedente de varicela, gestantes suscetíveis, recém-nascidos de mulheres que iniciaram quadro clínico de varicela 5 dias antes ou 2 dias após o parto, prematuros hospitalizados com idade gestacional maior que 28 semanas e cujas mães não tenham tido varicela, e prematuros hospitalizados com idade gestacional inferior a 28 semanas ou peso inferior a 1.000 g, independente da história materna de varicela.

A imunoglobulina para varicela é administrada por via intramuscular, na dose de 125 UI (1,25 mL) para cada 10 kg de peso, até a dose máxima de 625 UI (5 ampolas). A duração da proteção não é bem-estabelecida, mas se uma segunda exposição ocorrer após 3 semanas da aplicação do imunobiológico, uma nova dose deve ser administrada. A IGHAVZ está disponível nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais.

Os adultos com mais de 50 anos e, consequentemente, com maior risco de desenvolverem herpes-zóster, devem receber uma vacina específica para a prevenção da doença.

HERPES-ZÓSTER

O vírus da varicela pode reativar ao longo da vida, na forma de herpes-zóster, mas o mecanismo imunológico responsável por manter o vírus latente ainda não é totalmente conhecido. O herpes-zóster é caracterizado por uma erupção vesicular unilateral, acompanhando a zona de inervação de um determinado nervo, e geralmente acomete o tronco ou um nervo craniano. Em pacientes imunocomprometidos, pode haver lesão disseminada. A principal complicação do herpes-zóster é a dor que se segue ao aparecimento das lesões, a qual pode persistir após sua cura por semanas, meses ou, em alguns casos, por anos (neuralgia pós-herpética).

Está disponível no Brasil uma vacina inativada, recombinante para o herpes-zóster (laboratório *GSK*, Shingrix®), composta pela glicoproteína E recombinante do vírus da varicela-zóster, em associação com um novo adjuvante ($As01_B$). A vacina é administrada em um esquema de 2 doses com intervalo de 2 meses. Estudos de fase III mostraram eficácia superior a 90% na prevenção de herpes-zóster e da neuralgia pós-herpética com o uso da vacina recombinante. Essa vacina é recomendada pela SBIm como rotina a partir dos 50 anos e para pessoas imunocomprometidas e portadores de outras comorbidades a partir dos 18 anos de idade.

Estudos demonstraram segurança e ausência de interferência na resposta vacinal na aplicação simultânea com as vacinas influenza, pneumocócicas e tríplice bacteriana acelular do tipo adulto (dTpa). Pessoas em uso de antivirais como aciclovir, famciclovir ou valaciclovir podem receber a vacina durante o tratamento.

Para a vacinação de pessoas que tiveram episódio agudo de herpes-zóster, a SBIm sugere intervalo de 6 meses, mas o período pode ser encurtado para evitar perda de oportunidade de vacinação.

Pessoas que já receberam a vacina atenuada previamente podem receber a inativada caso desejem aumentar a proteção, desde que aguardem 2 meses após a dose da atenuada. É importante ressaltar, no entanto, que o benefício só será alcançado com 2 doses da vacina inativada. A vacinação prévia com a vacina atenuada não deverá ser considerada como 1ª dose do esquema.

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

De acordo com os ensaios pré-licenciamento, os eventos adversos mais frequentes foram dor no local da injeção (68,1% dos vacinados); mialgia (em 32,9%); fadiga (3%); cefaleia (26,3%). A maioria teve intensidade leve a moderada e melhorou em até 2 ou 3 dias. As reações relatadas como severas duraram de 1 a 2 dias.

O perfil de segurança em imunocomprometidos a partir de 18 anos foi semelhante ao observado em adultos a partir de 50 anos sem imunocomprometimento. Os dados de segurança em adultos entre 18 e 49 anos com risco aumentado para herpes-zóster, mas sem imunodepressão (p. ex., diabéticos) ainda são limitados.

FEBRE AMARELA

Doença infecciosa transmitida pela picada de um mosquito e causada por um vírus do gênero *Flavivírus*, família Flaviviridae. Nas zonas urbanas e em alguns aglomerados rurais, a transmissão é pela picada do *Aedes aegypti* infectado; nas selvas da América do Sul, pela picada de mosquitos silvestres. O período de incubação varia de 3 a 6 dias, e o quadro clínico tem início abrupto, sendo caracterizado por febre alta, cefaleia, náuseas e vômitos, mialgia, hiperemia conjuntival com fotofobia, artralgia e prostração. Nos casos leves, esses sintomas começam a melhorar após 3 dias. Nos casos de maior gravidade, há recrudescência da febre, aparecimento de icterícia e fenômenos hemorrágicos, hipotensão e bradicardia (sinal de Faget), oligúria e anúria. Pode haver comprometimento do sistema nervoso central, com convulsões e coma. A mortalidade nas apresentações mais graves é de 40%.

A vacina para a FA é constituída por vírus vivo atenuado, originária da cepa 17D do vírus da FA. O vírus vacinal é cultivado em ovos embrionados de galinha. A vacina é recomendada no Brasil a partir dos 9 meses de idade. Em situações de surto e epidemia, com grande risco de exposição, a vacina pode ser utilizada a partir de 6 meses de vida. Apesar da recomendação geral de se evitar a utilização de vacinas de vírus vivo em gestantes, mulheres grávidas suscetíveis e que viajem para zona endêmica podem receber a vacina, uma vez que os riscos da doença excedem o da vacinação. A vacina confere imunidade em cerca de 95% dos indivíduos vacinados, a qual está presente a partir do 10º dia após a vacinação. A imunidade obtida em lactentes é menor. Documento recente de um grupo de especialistas da OMS indica que 1 dose da vacina é suficiente para conferir imunidade protetora por toda a vida e que doses de reforço não são necessárias. Assim, o Regulamento Sanitário Internacional (RSI) foi alterado, em maio de 2014, estendendo a validade do certificado internacional de vacinação contra a FA de 10 anos para toda a vida do vacinado. Há, porém, bastante controvérsia entre especialistas sobre a validade dessa medida, particularmente para crianças de baixa idade, e alguns pesquisadores ainda recomendam que se receba pelo menos uma 2ª dose da vacina ao longo da vida. Essa recomendação é seguida pela SBIm, independentemente da idade.

Recomendação do PNI: 2 doses: aos 9 meses; e aos 4 anos de idade. Se recebeu a 1ª dose antes dos 5 anos de idade, indicada uma 2ª dose, independentemente da idade atual; se aplicada a partir dos 5 anos: dose única. Recomendação da SBIm: como há possibilidade de falha vacinal mesmo para quem receber a 1ª dose a partir dos 5 anos, recomenda a 2ª dose após 10 anos. Contraindicada para imunodeprimidos, mas se o risco de adquirir a doença superar os riscos potenciais da vacinação, o médico deve avaliar seu uso. É contraindicada em nutrizes até que o bebê complete 6 meses; se a vacinação não puder ser evitada, suspender o aleitamento materno por 10 dias. Recomenda-se que crianças menores de 2 anos de idade, sempre que possível, não recebam as vacinas febre amarela e tríplice viral no mesmo dia, respeitando-se um intervalo de 30 dias entre elas. Essa vacina pode ser exigida para maiores de 9 meses de vida para emissão do CIVP, atendendo exigências sanitárias de alguns destinos internacionais. Nesse caso, deve ser aplicada até 10 dias antes da viagem.

A vacina é geralmente bem-tolerada e cerca de 5% a 10% dos vacinados apresentam algum avento adverso entre o 3º e o 10º dia de vacinação, como dor local, cefaleia, febre e mialgia. Reações de hipersensibilidade e encefalite são consideradas muito raras. Há a descrição de poucos casos de óbitos relacionados à administração da vacina contra a febre amarela, pela disseminação e visceralização do vírus vacinal. Grande parte dos casos resultou de administração da vacina em indivíduos com comprometimento do sistema imunológico ou doenças crônicas.

MENINGOCOCO

A doença causada pela *Neisseria meningitidis* é endêmica no Brasil, com o acontecimento de surtos epidêmicos esporadicamente. É mais frequente no inverno, mas pode aparecer durante o ano todo. As principais manifestações da infecção são a meningococcemia e a meningite, com alta morbidade e mortalidade quando não diagnosticadas e tratadas precocemente, apresentando alto índice de sequelas. Existem 12 sorogrupos do meningococo, sendo que seis estão associados à doença grave: A; B; C; W; Y; e X. No Brasil, predominam os sorogrupos B e C. A transmissão se dá por via respiratória, e crianças pré-escolares são mais atingidas pela doença, com um novo aumento da incidência entre adolescentes em vários países. Também são considerados indivíduos com maior risco de adoecer os comunicantes íntimos de casos, viajantes para áreas que tenham níveis hiperendêmicos ou epidêmicos, pessoas com asplenia funcional ou anatômica, deficiência de properdina ou deficiência de complemento (C5 até C8), além de outros quadros de imunossupressão.

Utilizada desde 1999 na Europa, a partir de 2010 faz parte do Programa Nacional de Imunizações a vacina conjugada para o meningococo C. A vacina tem o polissacáride do meningococo C conjugado à proteína CRM_{197}

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

da toxina diftérica, ou ao toxoide tetânico. A vantagem dessas vacinas está relacionada à conjugação com uma proteína, a qual permite que seja eficaz em crianças muito jovens e induz o aparecimento de imunidade T-dependente, com a possibilidade de memória imunológica.

As vacinas podem ser utilizadas a partir de 2 meses de vida, e são recomendadas em 2 doses, com um intervalo de 2 meses entre elas, seguidas por 1 dose de reforço após 1 ano de idade. Em 2025 o PNI passou a oferecer a dose de reforço aos 12 meses com a vacina conjugada quadrivalente ACWY. Quando o esquema vacinal é iniciado após 1 ano, é administrada apenas 1 dose da vacina, com eficácia superior a 95%. Apesar da presença de memória imunológica, há diminuição dos títulos de anticorpos com o passar do tempo, principalmente em crianças vacinadas no 1º ano de vida. Assim, recomenda-se 1 dose de reforço aos 5 anos, a qual ainda não faz parte do PNI, e um novo reforço no início da adolescência, aos 11 anos, esse sim disponibilizado pelo PNI entre 11 e 14 anos de idade com a vacina ACWY.

As vacinas conjugadas para o meningococo C e ACWY são também muito bem-toleradas, sendo que cerca de 2% a 5% dos lactentes podem apresentar hiperemia e dor, no local da aplicação, e febre baixa. Adultos e adolescentes podem se queixar de mialgia, artralgia, cefaleia e náusea.

Estão licenciadas no Brasil três vacinas quadrivalentes para o meningococo, constituída dos polissacárides da cápsula de quatro tipos de meningococo (A, C, W e Y), conjugada à proteína diftérica modificada CRM_{197} (MenACWY-CRM_{197}) e ao toxoide tetânico (MenACWY-TT). A SBIm e a SBP recomendam como preferenciais as vacinas ACWY em relação à vacina C. As idades preconizadas, bem como o número de doses recomendado, variam para cada uma das vacinas. As vacinas foram licenciadas com base em estudos de imunogenicidade que avaliaram a atividade bactericida do soro (SBA) induzida pelos quatro componentes da vacina, considerado um indicador de imunidade e presença de proteção contra a doença. Todas propiciaram boa resposta aos quatro componentes, com títulos de anticorpos medidos pela SBA superiores aos valores considerados protetores. As vacinas são bem-toleradas, sendo mais comuns os eventos adversos relacionados a reações locais, como hiperemia, edema e dor. Eventos adversos sistêmicos como cefaleia, mialgia e náusea também são reportados, mas com frequência muito menor.

Também estão licenciadas no Brasil vacinas recombinantes para a proteção contra o meningococo B (laboratório *GSK*, Bexsero® e laboratório *Pfizer*, Trumenba®). A vacina, Bexsero®, é constituída por três componentes presentes na parede celular da bactéria: proteína de fusão NHBA recombinante (antígeno de ligação de *Neisseria* com heparina); proteína NadA recombinante (adesina A de *Neisseria*); proteína de fusão fHbp recombinante (proteína de ligação com o fator H); e uma vesícula de membrana externa (OMV) de *Neisseria meningitidis* grupo B cepa NZ98/254. A vacina está licenciada para o uso em crianças a partir de 2 meses de vida, crianças maiores, adolescentes e adultos com menos de 50 anos. O número de doses administradas depende da idade no momento do início do esquema vacinal. Eventos adversos locais, como dor, hiperemia e edema no local da aplicação, são bastantes frequentes, e ainda pode haver o aparecimento de febre superior a 39 °C em mais de 10% dos pacientes. A eficácia vacinal foi estimada por meio da demonstração de indução de resposta de anticorpos bactericidas séricos contra cada um dos antígenos da vacina. Para se fazer uma estimativa da cobertura vacinal proporcionada pela vacina em diferentes países ou regiões, foi desenvolvido um Sistema de Tipagem de Antígenos Meningocócicos (Meningococcal Antigen Typing System – MATS), que relaciona os perfis antigênicos de diferentes cepas por meio de ensaio de anticorpos bactericidas séricos (SBA). Com dessa metodologia, estima-se que para o Brasil essa vacina seja capaz de proteger contra 81% das cepas circulantes (IC 95%: 71% a 95%). A vacina, Trumenba®, é constituída por duas proteínas de fusão fHbp recombinante (proteína de ligação com o fator H) diferentes, uma de cada subfamília (A e B), está licenciada pela Anvisa dos 10 aos 25 anos, em 2 doses com intervalo mínimo de 6 meses entre elas.

As vacinas meningocócicas B são recomendadas pela SBP e SBIm como rotina para todas as crianças e adolescentes, assim como para algumas situações especiais de grupos de risco que incluem outras idades. Até o momento, essas vacinas somente estão disponíveis na rede privada.

PNEUMOCOCO

Streptococcus pneumoniae (pneumococo) é uma bactéria gram-positiva anaeróbica facultativa, que aparece agrupada aos pares (diplococo) ao exame direto, e envolta por uma cápsula de polissacárides. A cápsula da bactéria tem papel importante na virulência e imunogenicidade e determina os sorotipos bacterianos. Atualmente são descritos mais de 100 sorotipos de acordo com as características químicas da cápsula, porém a maioria das doenças invasivas está associada a um grupo desses sorotipos.

O pneumococo é uma das principais causas de pneumonia, meningite e bacteremia em todo o mundo, tanto em crianças como em adultos, com altos índices de mortalidade e sequelas, e um agente importante nas doenças respiratórias de vias aéreas superiores, em especial nas sinusites e nas otites. Atualmente, existem cinco vacinas disponíveis para o pneumococo: a vacina polissacarídica 23-valente; e as vacinas conjugadas 10, 13, 15 e 20-valente.

A vacina polissacarídica 23-valente para o pneumococo foi licenciada em 1983, nos Estados Unidos, e contém 23 sorotipos diferentes de pneumococo (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F). Os polissacárides da cápsula induzem a formação de anticorpos soroespecíficos, os quais se ligam a esses polissacárides na superfície

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

bacteriana e aumentam a opsonização, fagocitose e eliminação dos pneumococos. Alguns sorotipos podem induzir imunidade cruzada com sorotipos relacionados. A vacina de polissacárides estimula a resposta imune T-independente, com estimulação apenas de linfócitos B e sem indução de memória imunológica, não sendo adequada para crianças menores de 2 anos, faixa etária sob grande risco para doença invasiva. Para crianças maiores e adultos, a eficácia vacinal é de 60% a 70% na prevenção de doenças invasivas.

A vacina 23-valente é indicada pela SBIm para todos os adultos com mais de 50 anos de idade. Tanto PNI como SBIm, indicam para adolescentes e adultos com doenças crônicas e imunocomprometidos, incluindo portadores do vírus da imunodeficiência humana, pessoas que vivem em instituições, e crianças com mais de 2 anos e que tenham risco para doença invasiva pelo pneumococo, como asplenia, anemia falciforme, síndrome nefrótica e imunossupressão. A revacinação é feita em dose única 5 anos após a 1ª dose, exceto se essas 2 doses foram aplicadas antes dos 65 anos, nessa situação é recomendada uma 3ª dose desde que tenha intervalo mínimo de 5 anos da última dose recebida. Quando indicada a vacina 23, idealmente, deve-se utilizar o esquema sequencial, iniciando com uma das vacinas pneumocócicas conjugadas.

A vacina é aplicada por via intramuscular ou excepcionalmente subcutânea, preferencialmente no deltoide em adultos, ou no vasto lateral da coxa em crianças. As reações adversas geralmente se restringem a reações locais, com dor e hiperemia, e se resolvem em 48 horas. Reações sistêmicas moderadas, com febre e mialgia, ocorrem em menos de 1% das aplicações. As reações são mais comuns e mais intensas na revacinação.

Uma primeira vacina conjugada para sete sorotipos do pneumococo foi licenciada no ano 2000, nos Estados Unidos, e veio para suprir uma lacuna na imunização de crianças menores de 2 anos, mais expostas a doença invasiva pela bactéria, com alta mortalidade e risco de sequelas. A vacina era constituída pelo polissacáride de sete sorotipos de pneumococo (4, 9V, 14, 19F, 23F, 18C e 6B), os quais eram conjugados a uma variante da toxina diftérica, o CRM_{197}.

Nos Estados Unidos, na época em que foi incorporada a vacinação de rotina, esses sete sorotipos respondiam por cerca de 88% das doenças invasivas, e, após 4 doses, todas as crianças imunocompetentes desenvolviam anticorpos para todos os sorotipos. Estudo realizado após a introdução da vacinação mostrou uma redução de cerca de 90% na incidência de doenças invasivas em crianças vacinadas.

A vacina também foi responsável por uma modesta diminuição na incidência de otite média aguda em crianças, além de diminuir a colonização de nasofaringe pelo pneumococo. Após a introdução da vacina na rotina pediátrica houve também uma significativa redução de doença nos idosos, especialmente aqueles que conviviam com crianças pequenas e que não eram vacinados, demonstrando a presença de imunidade de grupo (efeito rebanho). Em 2010, a vacina foi substituída por uma apresentação 13-valente, que, além dos sete sorotipos prévios, continha os sorotipos 1, 3, 5, 6A, 7F e 19A, visando ampliar a proteção para sorotipos que se tornaram mais prevalentes após a introdução da PCV7, fenômeno denominado *replacement* ou substituição. Em 2024 uma vacina 15-valente foi licenciada, incluindo os sorotipos 22F e 33F e em 2025 uma vacina 20-valente, incluindo os sorotipos 8, 10A, 11A, 12F e 15B, todas conjugadas a mesma variante da toxina diftérica, o CRM_{197}.

As vacinas conjugadas 13,15 e 20-valentes estão indicadas para todas as crianças menores de 2 anos de idade, faixa etária que apresenta as maiores letalidades pela infecção pneumocócica e para crianças até os 5 anos não vacinadas ou incompletamente vacinadas. A partir dessa idade e em adolescentes e adultos que apresentem alguma condição que implique em alto risco para doença pneumocócica grave, como disfunção esplênica e asplenia, anemia falciforme, infecção pelo HIV, outras doenças imunológicas, fístula liquórica, doença pulmonar crônica, cardiopatia congênita, nefropatia e diabetes *mellitus*. Também indicadas pela SBIm como rotina a partir dos 50 anos de idade, independentemente de presença de comorbidades.

Essas vacinas são aplicadas por via intramuscular, e os eventos adversos ocorrem em cerca de 30% dos pacientes, incluindo dor e hiperemia no local da aplicação, eventualmente com o aparecimento de pequeno nódulo que pode perdurar por semanas. Febre e mialgia também são frequentes e duram por cerca de 48 horas após a administração.

O número de doses indicadas varia conforme a idade na qual é feita a 1ª dose, e o intervalo entre elas é de 6 a 8 semanas. Crianças que recebem a 1ª dose antes de 7 meses, devem receber 3 doses e um reforço após 1 ano. Quando a 1ª dose é feita entre 7 e 11 meses, recebem 2 doses e um reforço por volta de 15 meses. Quando a criança recebe a vacina entre 1 e 2 anos, são administradas 2 doses, e quando a vacina é indicada depois de 2 anos, está indicada apenas 1 dose.

Nos estudos nos quais se avaliou o uso sequencial das vacinas conjugadas e 23, evidenciou-se superioridade da resposta imune quando a vacina conjugada era administrada primeiro. A vacina também mostrou boa tolerabilidade, sendo os eventos adversos locais os mais frequentes. Em estudo realizado na Holanda, com pessoas de 65 anos ou mais de idade, a vacina mostrou eficácia de 45,5% na redução da incidência de primeiros episódios de pneumonia adquirida na comunidade causada por sorotipos vacinais. Com base nos estudos de imunogenicidade, recomenda-se para os adultos com mais de 50 anos, e nunca previamente vacinados para o pneumococo, a administração de 1 dose da vacina 20 em dose única ou o esquema sequencial da vacina 13 ou 15, seguida por 1 dose da vacina polissacarídica 23-valente após um intervalo de 2 meses. A Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm) recomenda, para quem fizer o esquema sequencial acima dos 60 anos, uma 2ª dose da vacina

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

23-valente, 5 anos após a 1ª. Para os indivíduos previamente vacinados com a vacina polissacarídica 23, recomenda-se 1 dose da vacina conjugada 13, 15 ou 20, desde que respeitado um intervalo mínimo de 12 meses entre as duas administrações.

No Brasil, foi introduzida em 2010 no PNI a vacina conjugada 10-valente do laboratório *GlaxoSmithKline*, composta pelo polissacárido de dez tipos de pneumococo (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F e 23F), na sua maioria conjugados à proteína D do *Haemophilus influenzae* não tipável, sendo o sorotipo 18C conjugado ao toxoide tetânico, e o sorotipo 19F ao toxoide diftérico. A proteína D é expressa na superfície do *Haemophilus influenzae* e participa na lesão das células epiteliais ciliadas da nasofaringe. A vacina conjugada 10-valente mostrou nos estudos iniciais ser imunogênica, com títulos de anticorpos não inferiores àqueles obtidos com o uso da vacina conjugada 7-valente para os sorotipos comuns, e a avaliação da atividade opsonofagocítica (OPA) desses anticorpos se mostrou adequada.

A vacina é utilizada como rotina para crianças pelo PNI, a partir dos 2 meses de vida, no esquema de 2 doses na vacinação primária (aos 2 e 4 meses) e 1 dose de reforço aos 12 meses. A vacina não está licenciada para ser utilizada por crianças com mais de 5 anos. Ela é bem-tolerada, e os eventos adversos mais frequentes são locais, com hiperemia, edema e dor no local da aplicação. Cerca de 5% das crianças apresentam febre superior a 38 °C após sua administração.

Embora não seja contraindicado, não existem estudos sobre o intercâmbio das vacinas conjugadas 10 e 13, 15 e 20-valentes no esquema de vacinação, e deve-se preferencialmente completar o esquema com a mesma vacina. Já as vacinas VPC13, 15 e 20 são intercambiáveis em qualquer momento do esquema vacinal. A SBIm e SBP, com o intuito de ampliar a proteção para sorotipos adicionais, recomenda no esquema básico e no reforço, preferencialmente, o uso das vacinas VPC20 ou VPC15. Na impossibilidade, utilizar a VPC13.

PAPILOMAVÍRUS

O papilomavírus humano (HPV) tem distribuição ubíqua, e é uma das mais frequentes causas de doença sexualmente transmissível em todo o mundo. Trata-se de um DNA-vírus de fita dupla, que infecta as células basais epiteliais. Já foram identificados mais de 400 tipos de HPV, dos quais cerca de 40 são considerados de alto risco. A tipagem do vírus é feita pela caracterização da sequência genética de uma proteína que compõe o capsídeo externo, a L1. A grande maioria das infecções tem resolução espontânea, e apenas uma minoria dos pacientes apresenta infecção persistente, principal fator de risco para o desenvolvimento do câncer cervical. As manifestações clínicas associadas ao HPV incluem verrugas anogenitais, papilomatose respiratória recorrente, neoplasias intraepiteliais cervicais (consideradas lesões precursoras do câncer cervical), cânceres cervical, anal, vaginal e vulvar, neoplasias penianas e alguns tipos de neoplasias de cabeça e pescoço.

Alguns tipos de HPV estão associados com maior frequência ao câncer de colo uterino. O tipo 16 é responsável por cerca de 50% dos casos de câncer cervical em todo o mundo, e o tipo 18 por 20% dos casos. São ainda bastante frequentes os tipos 31 e 45. Alguns tipos de HPV são considerados de baixo risco para neoplasias. Os tipos 6 e 11, por exemplo, respondem por cerca de 90% dos casos de verrugas anogenitais, mas são raramente associados com lesões cancerígenas.

Três vacinas estão licenciadas no Brasil para o HPV, constituídas pela proteína L1 do capsídeo externo do vírus, produzidas pela técnica de DNA recombinante. Para as vacinas quadrivalente e nonavalente do laboratório *MSD*, a proteína L1 é expressa em células do *Saccharomyces cerevisiae*, e as proteínas produzidas espontaneamente se rearranjam e formam uma partícula não infecciosa, que tem uma conformação espacial igual à do capsídeo viral original (VLP = *vírus* like *particles*), mas sem a presença do ácido nucleico. A vacina quadrivalente contém as VLP dos sorotipos 6, 11, 16 e 18 e a nonavalente, além dos anteriores, contém os sorotipos 31, 33, 45, 52 e 58, todos oncogênicos, aumentando sua eficácia na proteção do câncer cervical. O esquema posológico permaneceu inalterado.

A vacina bivalente contém as VLP dos sorotipos 16 e 18, produzida pelo laboratório *GlaxoSmithKline*, não está mais disponível comercialmente no Brasil.

As vacinas HPV4 e HPV9 são cruciais na prevenção de infecções por papilomavírus humano e doenças associadas, particularmente a neoplasia intraepitelial cervical (NIC). Ambas as vacinas demonstram altos perfis de eficácia e segurança, com a vacina HPV9 proporcionando proteção mais ampla contra mais tipos de HPV.

Para a vacina HPV4, a eficácia contra NIC é relatada em 99,85% para NIC2+ e 100% para NIC3, tornando-a altamente eficaz contra os tipos 16 e 18 de HPV. A vacina HPV9, oferece eficácia protetora contra nove tipos de HPV, com taxas de 97,7% para NIC e 96% para infecções persistentes. Estudos de imunogenicidade indicam respostas imunológicas robustas em diferentes faixas etárias, com taxas de soroconversão de 93% a 100%.

Estudos de vida real demonstram que a vacina HPV4 é particularmente efetiva contra infecções persistentes relacionadas aos HPV 16/18, com *odds ratio* (OR) de apenas 0,02 para infecções persistentes em 12 meses. A vacina HPV9 apresenta efetividade semelhante, reduzindo significativamente a incidência de doenças relacionadas ao HPV em diferentes faixas etárias.

Ambas as vacinas apresentam um perfil de segurança favorável, com a maioria dos eventos adversos sendo leves e transitórios. Reações adversas graves são raras.

Embora a vacina contra o HPV4 seja altamente eficaz contra tipos específicos de HPV, a cobertura mais ampla da vacina contra o HPV9 a torna uma opção mais abrangente para a prevenção de doenças relacionadas ao HPV. No entanto, a escolha da vacina pode depender

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

de considerações de saúde individuais e das diretrizes locais de vacinação. Atualmente a vacina quadrivalente está licenciada para mulheres com idade entre 9 e 45 anos e homens com idade entre 9 e 26 anos e a vacina nonavalente para homens e mulheres dos 9 aos 45 anos.

Para pacientes com mais de 20 anos de idade, as duas vacinas disponíveis foram licenciadas para serem administradas em esquema de 3 doses, com intervalos de 2 meses entre a 1ª e a 2ª doses, e de 4 meses entre a 2ª e a 3ª doses. Estudos de imunogenicidade mostraram que, para meninas e mulheres com menos de 19 anos, os títulos de anticorpos para os tipos vacinais após 2 doses da vacina eram igual ou superior àqueles obtidos com 3 doses em meninas e mulheres mais velhas. Assim, crianças e adolescentes com idade entre 9 e 19 anos podem receber as vacinas em esquema de 2 doses, desde que respeitado o intervalo mínimo de 6 meses, com o mesmo resultado que o esquema original de 3 doses. A vacina quadrivalente contra o HPV passou a fazer parte do Programa Nacional de Imunização em 2014, sendo indicada para meninas e meninos com idade entre 9 e 14 anos em 2 doses, esquema que foi alterado para dose única em 2024 com base em recomendações da literatura e da OMS. Também foi colocada em prática uma recomendação temporária de *catch up* de não vacinados entre 15 e 19 anos.

O PNI também disponibiliza a vacina HPV4 nas seguintes situações:

- Mulheres e homens que vivem com HIV, transplantados de órgãos sólidos, de medula óssea ou pacientes oncológicos na faixa etária de 9 a 45 anos.
- Vítimas de abuso sexual, imunocompetentes, de 15 a 45 anos (homens e mulheres) que não tenham tomado a vacina HPV ou estejam com esquema incompleto.
- Usuários de profilaxia pré-exposição (PrEP) de HIV, com idade de 15 a 45 anos, que não tenham tomado a vacina HPV ou estejam com esquema incompleto (de acordo com esquema preconizado para idade ou situação especial).
- Pacientes portadores de Papilomatose Respiratória Recorrente/PRR a partir de 2 anos de idade.

Esquemas vacinais são diferentes nessas situações, em imunossupressão, sempre no esquema de 3 doses.

Em termos de saúde individual, a SBP e a SBIm mantêm a recomendação de 2 doses da vacina HPV9, com intervalo mínimo de 6 meses, dos 9 aos 19 anos e após essa idade em 3 doses aos 0, 2 e 6 meses. Também recomendam que pessoas já vacinadas com a vacina HPV 4 podem se beneficiar com novo esquema da vacina HPV9.

INFLUENZA

A gripe é uma doença infecciosa aguda, bastante contagiosa, causada pelo vírus influenza, e que acomete todas as faixas etárias e camadas sociais. Existem três espécies de influenza (A, B e C), divididas em dois gêneros. Os vírus influenza A e B são causadores de doença epidêmica no homem. O vírus influenza tipo A é subtipado de acordo com seus dois principais antígenos de superfície: a hemaglutinina (H); e a neuraminidase (N). Esses glicopeptídeos sofrem pequenas mutações continuamente, conhecidas como *drift* (desvio), as quais explicam os surtos e epidemias sazonais. Um vírus que sofre um *drift* guarda certa homologia com a cepa circulante anteriormente, de modo que o indivíduo ainda pode ter pequena proteção por anticorpos produzidos a partir de doença anterior, embora não suficiente para evitar o quadro clínico. Em períodos variáveis, geralmente cerca de 15 anos, é comum a entrada em circulação de vírus com antígenos completamente diferentes dos que circulavam até então, para os quais grande parte da população não tem imunidade. Essa mudança radical do vírus circulante é denominada *shift* (mudança, substituição), responsável pelas grandes pandemias. Existem nove tipos de neuraminidase e 12 de hemaglutininas, sendo N1, N2, N3, H1 e H2 aquelas habitualmente encontradas nas infecções humanas. Desde 1977, os vírus circulantes no mundo são Influenza A (H1N1), A (H3N2) e B.

Epidemias de gripe ocorrem anualmente durante os meses de inverno, e o vírus influenza pode também ser responsável por pandemias, quando os índices de morbidade e mortalidade por complicações da gripe podem aumentar dramaticamente. A doença atinge a todos os grupos etários, sendo muito alto o índice de infecção em crianças, e a frequência das complicações é maior em lactentes, indivíduos com idade acima de 65 anos e pessoas com comorbidades, em especial que acarretam imunossupressão em qualquer faixa etária. Nos Estados Unidos, atribui-se à gripe de 20 a 40 mil óbitos anualmente.

A gripe é caracterizada por início abrupto de febre, mialgia, cefaleia, mal-estar e tosse seca, ocasionalmente acompanhados de dor de garganta. No segundo dia da doença, pode aparecer coriza e tosse produtiva. A febre geralmente é alta e pouco responsiva aos antitérmicos. Em indivíduos com doença de base e deficiências imunitárias, o quadro clínico pode ser mais grave, com o desenvolvimento de pneumonite, pneumonia viral e infecções bacterianas secundárias. O uso da vacina é eficaz na prevenção dessas complicações, diminuindo a morbidade e a mortalidade nos grupos de risco.

No Brasil, estão licenciadas para uso as vacinas de influenza inativadas e fragmentadas, constituídas principalmente por antígenos de superfície purificados. A apresentação trivalente de vacina, contém antígenos das cepas com maior probabilidade de circularem no período (atualmente: AH1N1, AH3N2 e B Victoria) e duas apresentações quadrivalentes, com duas cepas diferentes de influenza B (Victória e Yamagata), protegendo as duas linhagens existentes. Uma delas de alta concentração antigênica (*high dose*-HD) para uso a partir dos 60 anos, período da vida em que a eficácia das vacinas tradicionais é menor. A composição das vacinas é determinada pelas informações geradas pela vigilância epidemiológica realizada por uma rede de laboratórios de referência da OMS em todo o mundo. Os diferentes vírus que compõem a vacina são definidos anualmente pela OMS, com a indicação da composição das vacinas para o hemisfério sul e para o hemisfério norte.

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

Desde a pandemia o tipo B Yamagata não tem circulado globalmente, assim, apesar das duas formulações ainda estarem disponíveis, a trivalente passou a ser recomendada pela OMS. As vacinas podem ser aplicadas em crianças com idade acima de 6 meses, sendo especialmente indicada para:

- Idosos (acima de 60 anos), preferencialmente a HD.
- Pacientes com doenças crônicas, como cardiopatias, pneumopatias, asma, diabetes, uso de drogas imunossupressoras, imunodeficiências adquiridas e congênitas.
- Crianças a partir de 6 meses até 6 anos de idade.
- Profissionais de Saúde.
- Contactantes íntimos de pacientes com doenças crônicas e comprometimento do sistema imunológico.
- Crianças que façam uso crônico de AAS (risco de síndrome de Reye).
- A SBIm recomenda as vacinas gripe para todas as pessoas a partir dos 6 meses de idade.

A eficácia da vacina varia, entre outros fatores, conforme a similaridade entre os antígenos presentes e os vírus circulantes naquele dado período. Em crianças pequenas, a eficácia é menor, sendo a soroconversão em crianças entre 1 e 5 anos cerca de 50%, a qual aumenta para até 80% em crianças mais velhas. Estima-se que a vacinação previna a doença em 70% a 90% dos indivíduos sadios com menos de 65 anos. Pessoas com mais de 65 anos e com doenças crônicas podem ter uma resposta menor à imunização. A imunidade conferida pela vacina não é permanente e diminui a partir de 6 meses após a vacinação.

A administração deve ser feita por via intramuscular, sendo recomendadas 2 doses em crianças menores de 9 anos não imunizadas previamente. A vacina pode ocasionar febre, mialgia e mal-estar em cerca de 3% a 9% dos indivíduos após 6 a 8 horas de sua aplicação, com duração média de 1 a 2 dias. A vacina pode ser administrada para pessoas com história de reação alérgica grave a ovo. É necessária a vacinação anual com atualização da vacina para as cepas circulantes naquele ano.

No PNI, está prevista a vacinação prioritária de todas as crianças com idade entre 6 meses e 6 anos, gestantes e puérperas, adultos com mais de 60 anos e pessoas de outras faixas etárias que tenham alguma condição laboral ou clínica que implique em risco aumentado para as complicações da doença.

DENGUE

A dengue tem sido descrita clinicamente há mais de 200 anos. O vírus é transmitido pela picada do mosquito *Aedes aegypti*, que se infecta ao ingerir sangue de uma pessoa durante a fase virêmica da doença, e após um período de incubação de 10 dias pode transmitir o vírus para indivíduos saudáveis. Atualmente, a doença é considerada um grande problema de Saúde Pública, e cerca de 40% da população vive em área de circulação do vírus. Os vírus das dengues pertencem à família Flaviviridae e ao gênero *Flavivírus*. Existem quatro sorotipos, denominados “Den-1”, “Den-2”, “Den-3” e “Den-4”. Os diferentes tipos de vírus geram resposta imune específica, e não existe proteção por imunidade cruzada. Assim, um indivíduo que vive em área endêmica para dengue pode ter até quatro infecções durante sua vida, uma por cada sorotipo. O espectro das manifestações clínicas da infecção pelo vírus da dengue é muito grande, variando de infecções assintomáticas, quadros febris inespecíficos até as manifestações graves da dengue hemorrágica, com alto índice de mortalidade. O período de incubação da doença é de 3 a 7 dias, podendo se estender por até 14 dias.

A vacina dengue QDENGA® (TAK-003) é uma vacina atenuada tetravalente contra os quatro sorotipos da dengue. Baseia-se na tecnologia de DNA recombinante, a partir do sorotipo atenuado DENV-2, que fornece a estrutura genética (*backbone*) para todos os quatro componentes virais da vacina. A cepa vacinal DENV-2 (TDV-2) é composta pelo vírus isolado de um paciente, modificado e atenuado em laboratório pela inoculação em culturas celulares. As outras três cepas vacinais (TDV-1, TDV-3 e TDV-4) são “quimeras” geradas pela substituição dos genes que codificam as proteínas do envelope (E) e da pré-membrana (prM) da cepa TDV-2 pelos genes correspondentes das cepas selvagens DENV-1, DENV-3 e DENV-4.

A Anvisa aprovou a vacina dengue com base nos resultados de 19 estudos de Fases 1, 2 e 3 com mais de 28 mil sujeitos (crianças e adultos, incluindo análise de seguimento por 4,5 anos dos dados clínicos de um estudo global de Fase 3). O ensaio de desenvolvimento da vacina (fase 3) incluiu 20.099 crianças e adolescentes saudáveis de 4 a 16 anos residentes em países endêmicos, randomizados 2:1 (vacina: placebo) para receber 2 doses de 0,5 mL de vacina ou placebo nos meses 0 e 3 (intervalo de 90 dias) por via subcutânea. A autorização da vacina para faixas etárias acima de 16 anos baseou-se na extrapolação de dados de imunogenicidade de estudos realizados em locais endêmicos (DEN-301) e não endêmicos (DEN-304), aplicando os critérios de *immunobridging*, em que foi verificada não inferioridade na resposta imunogênica para a população entre 17 e 60 anos. A vacina demonstrou uma EV contra doença de 80,2% após 12 meses da 2ª dose; e, contra hospitalização, de 90,4% após 18 meses da 2ª dose. Observada uma sustentada proteção até 4,5 anos contra hospitalização (84,1%) e doença dengue (61,2%) independente de exposição prévia. A EV por sorotipo variou, mas o padrão de eficácia satisfatório foi observado contra os quatro sorotipos na população soropositiva e contra os dois sorotipos mais comuns (DENV-1 e 2) na população soronegativa. A eficácia contra DENV-4 não pôde ser demonstrada em razão de baixas incidências de infecção pelo sorotipo, mas não foi observada hospitalização/dengue hemorrágica/dengue grave nos participantes que receberam a vacina durante os últimos 18 meses do estudo.

A vacina demonstrou boa tolerabilidade, sem evidência de aumento da incidência de doença grave em pacientes soronegativos e sem riscos de segurança importantes. As reações adversas mais relatadas são cefaleia, dor

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

no local da injeção, mal-estar e mialgia. As manifestações costumam ser leves ou moderadas e ter curta duração. Em geral, acontecem nas primeiras 72 horas após a vacinação e são mais frequentes na 1ª dose. A viremia pelo vírus vacinal também pode causar febre de início tardio (até 30 dias após vacinação) e erupção cutânea. Outras reações adversas possíveis: hiperemia e edema; hematoma e prurido no local da injeção; artralgia; fraqueza; febre; surgimento de linfoadenomegalia; náuseas. Eventos graves são extremamente raros.

Apesar de não terem sido registradas reações de hipersensibilidade grave durante os ensaios clínicos pré-licenciamento, a partir do início da campanha de vacinação de adolescentes em nosso País identificou-se um sinal de alerta para anafilaxia e outras reações de hipersensibilidade pós-vacinação. Segundo Nota Técnica do PNI, de março de 2023 até o dia 12 de setembro de 2024, foram administradas no Brasil, entre serviços públicos e privados de vacinação, 3.404.877 doses administradas (DA) de vacinas dengue. Entre as notificações de Esavi, independentemente da classificação de gravidade, foram observadas 501 reações de hipersensibilidade (14,7/100.000 DA), entre elas 124 casos de anafilaxia (3,6/100.000 DA), sendo que nenhum desses casos evoluiu ao óbito. Apesar de ser um evento raro, a ocorrência desses eventos se encontra acima do observado para outras vacinas. Por esse motivo, foram recomendadas pelo PNI medidas de prevenção e/ou precaução que auxiliam a garantir uma resposta rápida e efetiva no caso de anafilaxia pós-vacinação, minimizando o risco para as pessoas vacinadas e contribuindo para a segurança da vacinação em geral. Uma delas é o monitoramento imediato e contínuo pós-vacinação, especialmente durante os primeiros 30 minutos, quando a maior parte das reações ocorre.

Após 4,5 anos de seguimento, não houve evidência de aumento de risco para dengue ou risco aumentado de hospitalização em indivíduos que receberam a vacina. Sem evidência de riscos nesse período de acompanhamento de *antibody-dependent enhancement* (ADE). O ADE ocorre quando anticorpos preexistentes de uma infecção anterior por dengue potencializam a entrada do vírus nas células hospedeiras, resultando em doença mais grave em infecções ou vacinações subsequentes.

A QDenga® é indicada para a prevenção da dengue causada por qualquer sorotipo do vírus em indivíduos dos 4 aos 60 anos de idade, tanto soronegativos como soropositivos. A SBIm recomenda dos 4 aos 60 anos e o PNI para adolescentes de 10 a 14 anos que residem em localidades prioritárias, com critérios definidos a partir do cenário epidemiológico da doença no País. Deve ser administrada por via subcutânea, na dosagem de 0,5 mL, em um regime de 2 doses (0 e 3 meses).

São raras as contraindicações da vacina, como alergia grave (anafilaxia) a algum dos componentes da vacina; gestantes; mulheres amamentando; imunodeficiências primárias ou adquirida, incluindo terapias imunossupressoras; pessoas que vivem com o vírus HIV, sintomáticas ou assintomática, quando acompanhado por evidência de função imunológica comprometida.

Estudos realizados com as vacinas hepatite A, HPV (inativada) e febre amarela (atenuada) demonstram segurança na aplicação concomitante com a Qdenga®. Para as demais vacinas são recomendadas as regras gerais de intervalos entre vacinas: para vacinas inativadas, mesmo dia ou qualquer intervalo; para vacinas atenuadas, mesmo dia ou intervalo mínimo de 30 dias.

COVID-19

O Ministério da Saúde (MS), em 3 de fevereiro de 2020, declarou Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (Espin) em decorrência da infecção humana pelo coronavírus (SARS-CoV-2). Esse agente etiológico é um vírus RNA da ordem dos Nidovirales, da família Coronaviridae, do gênero *Betacoronavírus*, altamente patogênico e causador da covid-19.

Em abril de 2022, após 26 meses, o MS publicou a Portaria GM/MS n. 913/2022, que declarou o encerramento da Espin da covid-19 ao considerar a capacidade de resposta do Sistema Único de Saúde (SUS), a melhora do cenário epidemiológico no País e os avanços na estratégia de vacinação.

Desde o primeiro caso de covid-19 identificado no início de 2020 e ao longo dos mais de 4 anos de pandemia, o Brasil registrou mais de 38 milhões de casos e 708 mil óbitos pela doença, conforme notificado pelas Secretarias Estaduais de Saúde ao Ministério da Saúde.

No Brasil, entre 2020 e 2023, até a SE 43, foram notificadas 3.598.936 hospitalizações por síndrome respiratória aguda grave (SRAG) com 870.778 óbitos. Desses, 61% (2.178.608) dos casos ocorreram em decorrência da covid-19, e 79% dos óbitos (686.625) por SRAG decorreram da covid-19. O ano com o maior registro de casos hospitalizados e óbitos por covid-19 foi 2021.

Ressalta-se que, após o alcance de boas coberturas vacinais, observou-se redução nas taxas de hospitalização e óbitos por covid-19, fato observado, principalmente, a partir de 2022.

Em maio de 2023, a Organização Mundial da Saúde (OMS) decretou o fim da Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) da covid-19, justificado pela redução das hospitalizações e das internações em unidades de terapia intensiva resultantes da doença, bem como pelos altos níveis de imunidade da população.

O Brasil mantém a vigilância da covid-19 de forma integrada às demais síndromes gripais, uma vez que atualmente a covid-19 ainda é um problema de saúde estabelecido e contínuo e não constitui mais uma emergência global.

A vacinação contra a covid-19 teve grande impacto na redução da morbimortalidade da doença, evitando milhares de óbitos e internações no Brasil, desde a sua introdução no ano de 2021. No entanto, apesar da elevada eficácia das vacinas contra a covid-19 para prevenção de casos graves e óbitos, observa-se uma redução da proteção imunológica alguns meses após a vacinação, principalmente nas faixas etárias a partir de 60 anos de idade, sendo que esta redução se mostrou mais proeminente com o surgimento da variante Ômicron e suas subvariantes.

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

Dessa forma, visando a recuperação da resposta protetora da vacinação, é recomendada a administração de doses de reforços nas diferentes faixas etárias. Essa estratégia eleva sobremaneira a efetividade das vacinas para prevenção de doença sintomática e formas graves da covid-19, inclusive para a variante Ômicron.

Considerando o menor risco atual na população jovem sem comorbidades e que a covid-19 ainda é um problema de Saúde Pública importante, a vacinação contra a doença passou a ser indicada somente para aqueles com maior risco de infecção e de evolução para formas graves. Conforme recomendado pelo Grupo Consultivo Estratégico de Especialistas em Imunização (Sage), da Organização Mundial de Saúde, em reunião realizada em setembro de 2023, o Brasil passou a recomendar, a partir de 2024, a vacinação periódica não mais universal, mas somente para os grupos de maior risco, composto por gestantes e puérperas, trabalhadores da Saúde, imunocomprometidos e idosos (60 anos ou mais).

Além disso, o Programa Nacional de Imunizações (PNI) adaptou a recomendação da OMS e incluiu grupos com maior vulnerabilidade na realidade brasileira na indicação de vacinação periódica: indígenas; ribeirinhos; quilombolas; pessoas vivendo em instituições de longa permanência (e respectivos funcionários); pessoas com deficiência permanente; pessoas com comorbidades; pessoas privadas de liberdade (≥ 18 anos); adolescentes e jovens cumprindo medidas socioeducativas; e pessoas em situação de rua, grupos estes contemplados, também, para a vacinação contra influenza.

Considerando que a infecção por SARS-CoV-2 é uma importante causa de infecção respiratória grave e morte em crianças menores de 5 anos, principalmente entre os menores de 1 ano de idade, decidiu-se pela inclusão da vacinação contra a covid-19 no calendário nacional de vacinação infantil.

Há evidências substanciais que apoiam a atualização na composição do antígeno da vacina covid-19 na medida em que a evolução genética do vírus continua se distanciando da cepa original.

Desde o início da utilização das vacinas covid, em final de 2020 e início de 2021, várias publicações têm demonstrado a efetividade dessas vacinas, em especial para as formas graves da doença e morte. Isso foi observado independentemente da plataforma utilizada, dos esquemas vacinais, das atualizações em suas composições e do surgimento de novas variantes.

O desenvolvimento das vacinas covid-19 foi essencial para o enfrentamento da pandemia, tendo permitido a prevenção de quase 20 milhões de óbitos em todo o mundo apenas no 1º ano de vacinação.

As vacinas covid-19 têm excelente perfil de segurança e raros ESAVI têm sido reportados. Miocardites já haviam sido relatadas muito raramente em associação a vacinas, em particular as vacinas varíola, com uma ocorrência de 55 casos de miocardite/100 mil vacinados. Já no 1º ano da pandemia da covid-19 foi observado uma importante correlação entre a infecção pelo SARS-CoV-2 e a ocorrência de casos de miocardite tanto isoladamente quanto no contexto da síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica, com uma taxa estimada de 21 casos de miocardite/100 mil infectados. As primeiras publicações indicando a ocorrência de casos de miocardite e pericardite com as vacinas mRNA foram séries de caso publicadas a partir dos dados de farmacovigilância de Israel (2,67 casos/100 mil doses aplicadas) e, posteriormente, Estados Unidos (0,46 casos/100 mil doses aplicadas). Observou-se, nessas publicações, uma ocorrência mais frequente em homens, jovens (pico na faixa etária de 16 a 19 anos) e após a 2ª dose da vacina, particularmente nos primeiros 7 dias após a vacinação. Em crianças menores de 7 anos não há evidências de risco aumentado. Dessa forma, cabe ressaltar, que a relação benefício risco mantém-se favorável à vacinação. Afora serem eventos muito raros, os casos de miocardite associados à vacina têm um prognóstico benigno. A quase totalidade desses casos evolui para cura sem sequelas em poucos dias, mesmo naqueles raríssimos casos que apresentaram disfunção ventricular no diagnóstico.

VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO

O vírus sincicial respiratório (VSR) é a principal causa de infecção do trato respiratório inferior em lactentes jovens, sendo responsável por aproximadamente 80% dos quadros de bronquiolites e até 60% das pneumonias em crianças menores de 2 anos. Virtualmente 100% das crianças experimentam pelo menos um episódio de infecção pelo VSR antes de completarem 2 anos de vida. A elevada prevalência da infecção pelo VSR, assim como as características clínicas e imunes da doença em bebês, faz com que aproximadamente uma em cada cinco crianças necessitem atendimento médico em virtude de infecção pelo VSR e que cerca de uma em cada 50 crianças seja hospitalizada ainda no 1º ano de vida. Estima-se ainda que as infecções do trato respiratório inferior (ITRI) pelo VSR causem entre 2 e 3 milhões de hospitalizações e aproximadamente entre 60 a 120 mil mortes em crianças menores de 5 anos anualmente, com a grande carga dos desfechos mais graves concentrada em países de menor renda – 95% dos episódios agudos de ITRI associados ao VSR e mais de 97% das mortes atribuíveis ao VSR em todas as faixas etárias ocorreram em países de baixa e média renda (LMIC), incluindo o Brasil.

Estes dados fazem do VSR a principal causa de mortalidade entre bebês além do período neonatal. Apesar da idade ser o principal fator de risco associado às formas graves, a presença de determinadas condições também contribui para maiores taxas de hospitalização e óbitos pelo VSR. Entre estas condições destaca-se a prematuridade, a doença pulmonar crônica da prematuridade, doença cardíaca congênita, erros inatos da imunidade, fibrose cística, entre outras.

Idosos e portadores de comorbidades apresentam também alta morbimortalidade associadas ao vírus e são alvo de desenvolvimento de vacinas.

Recentemente foi aprovada uma vacina para uso em gestantes, com o intuito de, por meio da transferência de anticorpos maternos intraútero para o feto (imunização passiva), proteger as crianças nos primeiros

MATERIAL NÃO PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

meses de vida da infecção pelo VSR, especialmente para seus desfechos mais graves.

Após o reconhecimento de uma estrutura estável da proteína de fusão do VSR (proteína F), em sua conformação pré-fusional, foi possível produzir uma vacina bivalente (contra os genótipos A e B do VSR), com base nessa fração proteica. Trata-se de uma vacina inativada, bivalente que demonstrou eficácia e segurança para ser utilizada em gestantes (Abrysvo® – Laboratório Pfizer). O estudo duplo cego, randomizado, pivotal de fase 3 (*Maternal Immunization Study for Safety and Efficacy* – MATISSE) que possibilitou a aprovação da vacina incluiu mais de 7.400 gestantes e bebês menores de 6 meses. O estudo foi realizado em diferentes países e a vacina foi administrada em gestantes entre 24 e 36 semanas de idade gestacional.

O estudo demonstrou:

- Redução significativa de hospitalizações por VSR em bebês menores de 6 meses (eficácia de 82% contra formas graves de VSR nos primeiros 90 dias e 69% nos primeiros 6 meses).
- Boa resposta imune materna com transferência eficiente de anticorpos via placenta.
- Perfil de segurança favorável, semelhante a outras vacinas utilizadas na gravidez (como gripe e coqueluche).
- Embora sem significância estatística houve um discreto desbalanço, no grupo de gestantes que recebeu vacina, de prematuridade e doença hipertensiva gestacional.

Estes sinais de segurança fizeram com que algumas agências regulatórias aprovassem a vacina, num primeiro momento, para gestantes entre 32 e 36 semanas de gestação.

A partir daí, a vacina contra o VSR foi aprovada e está em uso, ou com implementação planejada, em diferentes países, como Estados Unidos (a FDA aprovou em 2023), Reino Unido, Canadá, União Europeia (EMA) entre outros.

No Brasil, a Anvisa aprovou a vacina em março de 2024, com o objetivo de proteger recém-nascidos contra infecções respiratórias graves, como bronquiolite e pneumonia.

Estudos de efetividade (mundo real), demonstrando a experiência de uso em programas públicos da Argentina, Reino Unido e Estados Unidos, têm confirmado os dados de eficácia e segurança dos estudos de licenciamento.

Simultaneamente à aprovação da vacina para o VSR em gestantes, um novo anticorpo monoclonal específico para o VSR, de meia-vida estendida, o Nirsevimabe, foi aprovado para uso universal para todas as crianças, sendo administrado, preferencialmente, logo ao nascimento, independente da sazonalidade do VSR.

O uso do Nirsevimabe tem demonstrado, em diversos países (Chile, Espanha, França, Estados Unidos, Austrália, entre outros), redução substancial no registro de hospitalizações e visitas a serviços de emergência por doença respiratória relacionadas ao VSR.

Ambas as estratégias são igualmente eficazes na prevenção das infecções pelo VSR em lactentes no 1º semestre de vida. A prevenção em crianças maiores, após 1 ano de idade, deve ser considerada naquelas que permanecem vulneráveis à doença grave pelo VSR, incluindo as seguintes condições clínicas: doença pulmonar crônica da prematuridade (DPCP); doença cardíaca congênita (DCC) com repercussão hemodinâmica; fibrose cística; doenças neuromusculares; anomalias congênitas das vias aéreas; crianças imunocomprometidas; ou síndrome de Down.

Duas vacinas estão também licenciadas para indivíduos com mais de 50 anos de idade para prevenção das infecções causadas pelo VSR, recomendadas pelas sociedades de imunizações e geriatria, porém ainda não incluídas no PNI. A recomendação se baseia nos grupos de maior risco para desenvolvimento das formas graves da doença, ou seja, qualquer indivíduo com mais de 70 anos, maiores de 50 anos com comorbidades ou pacientes imunocomprometidos a partir de 18 anos de idade. Não há, até o momento, recomendação de revacinação após duas temporadas.

OUTRAS VACINAS

Existem outras vacinas disponíveis, mas não abordadas neste capítulo porque são de utilização mais restrita, como a vacina para raiva, no caso de ataque de animais suspeitos, ou a vacina para febre tifoide, encontrada nos ambulatórios especiais para orientação de pessoas que viajam para área endêmica. Há algumas vacinas que devem ser licenciadas no Brasil em breve, como novas vacinas contra a dengue, Chikungunya e outras. O conhecimento das vacinas é muito dinâmico, e, além da introdução de novos produtos, frequentemente há mudanças nas indicações, contraindicações e esquemas posológicos dos produtos já disponíveis. Assim, é imperativo que as novas versões das bulas e consensos das sociedades médicas sejam frequentemente consultadas antes da prescrição de uma vacina.

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS