

# **RECOMENDAÇÕES SOBRE VACINAS: ACTUALIZAÇÃO 2014**

**Comissão de Vacinas da Sociedade de Infeciologia Pediátrica (SIP) e Sociedade Portuguesa de Pediatria (SPP)**

A Comissão de Vacinas da SIP-SPP actualiza as recomendações sobre vacinas para 2014. Estas indicações dirigem-se a pediatras, médicos de família e a todos os profissionais de saúde envolvidos na vacinação. Todas as vacinas do Programa Nacional de Vacinação (PNV) estão recomendadas. Estas recomendações incidem, apenas, sobre vacinas não incluídas no PNV.

## **Vacina contra *Neisseria meningitidis* serogrupo B**

### **Introdução**

A doença meningocócica é uma infecção grave causada por *Neisseria meningitidis*. Dos 13 serogrupos conhecidos, a quase totalidade dos casos de doença são provocados pelos A, B, C, Y, W135 e X<sup>1</sup>. Apesar de todos eles poderem dar origem a surtos ou epidemias, a sua distribuição geográfica não é uniforme. Na Europa predominam os serogrupos B e C, em África o A enquanto nos Estados Unidos da América, nos últimos anos, o serogrupo mais frequente é o Y. Nos países industrializados a maior parte dos casos de doença meningocócica invasiva, sob a forma de sépsis ou de meningite, ocorre nos meses de inverno e na primavera e afecta sobretudo os lactentes pequenos e, em alguns países, os adolescentes. As características imunológicas dos serogrupos A, C, W135 e Y permitiram a produção de vacinas polissacarídeas ou conjugadas que mostraram ser seguras e efectivas no controlo de surtos e/ou da doença endémica nos países onde foram utilizadas em larga escala.

A vacina contra o meningococo C está disponível, em Portugal, desde 2002 no mercado livre e no Programa Nacional de Vacinação (PNV) desde 2006 o que levou à quase ausência de casos de doença por este serogrupo nos últimos anos (INSA, 2012). Os dados mais recentes disponíveis em Portugal, da vigilância epidemiológica de base laboratorial do Instituto Nacional de Saúde (INSA, 2012), mostram uma redução da incidência, por 100.000 habitantes, da doença invasiva de cerca de dois casos em 2003, para menos de um caso em 2011. Esta descida poderá ser explicada pela natureza cíclica da doença causada pelo meningococo B e pela utilização da

vacina contra o meningococo C. De realçar que a incidência é máxima nos lactentes (ligeiramente acima dos 16 casos por 100.000 habitantes), diminui de forma acentuada até a adolescência e mantêm-se relativamente estável, em valores baixos, durante a idade adulta.

Durante este período o serogrupo predominante foi sempre o B com percentagens que variaram, aproximadamente, entre 40% em 2003 e 80% em 2008. Em 2011, último ano a que reporta o relatório, 72% dos isolados de *N. meningitidis* pertenciam ao serogrupo B (INSA, 2012). Desde 2007 o número total de casos tem-se mantido relativamente estável.

O homem é o único reservatório conhecido de *N. meningitidis* colonizando o trato respiratório superior. A duração do estado de portador é variável de apenas alguns dias a semanas ou mesmo meses. A transmissão faz-se pessoa a pessoa pelas secreções respiratórias de um portador são ou indivíduo doente. O período de incubação é, habitualmente, de três a quatro dias mas pode variar de dois a sete dias. As formas mais graves são a sépsis e a meningite podendo apresentar-se as duas formas no mesmo doente. Classicamente a infecção meningocócica apresenta-se com febre, exantema petequial ou purpúrico. A taxa de letalidade situa-se entre os 5% e os 14% sendo que 11 a 19% sobrevivem com alguma sequela a longo prazo<sup>2</sup>. Entre elas, sequelas neurológicas, perda de audição, alterações cognitivas, cicatrizes cutâneas e amputações. A forma mais eficaz de controlo da infecção meningocócica é a vacinação.

### **Vacina de quatro componentes anti-meningocócica tipo B (4CMenB)**

O polissacárido da cápsula do meningococo B é pouco imunogénico e possuiu similitude antigénica com tecido neuronal humano pelo que o desenvolvimento de vacinas contra o meningococo B se centrou em antígenos não capsulares. A primeira a ser autorizada pela Agência Europeia do Medicamento (EMA)<sup>3</sup> para uso na Europa foi desenvolvida pelo laboratório Novartis, utilizando uma técnica inovadora denominada “vacinologia reversa”<sup>4</sup>. Sucintamente, esta técnica parte do conhecimento completo do genoma do microorganismo para seleccionar genes que codifiquem proteínas potencialmente imunogénicas, expressas à superfície da bactéria, que possam ser incorporadas numa vacina.

Por este processo foram escolhidas três proteínas, a *Neisserial heparina-binding antigen* (NHBA), *factor H binding protein* (fHbp) e a *Neisserial adhesina A* (NadA). Estas proteínas foram escolhidas por, em teoria, desempenharem funções importantes para a sobrevivência, virulência ou patogenicidade de *N. meningitidis*. Posteriormente adicionou-se a *Outer Membrane Vesicle* da estirpe da Nova Zelândia (OMVnz) por se tratar de um estirpe muito virulenta, ser uma proteína reconhecidamente imunogénica e proporcionar uma cobertura de estirpes mais ampla. Cada dose de vacina contém 50µg de proteína recombinante NHBA, 50µg

de proteína recombinante NadA e 50µg de proteína recombinante fHbp e 25µg de OMV da estirpe NZ98/254, adsorvidos em 1,5 mg de hidróxido de alumínio, como adjuvante.

Uma vez que se trata de uma doença pouco frequente, não é possível realizar ensaios clínicos que comprovem a eficácia da vacina. A título individual, poderia ser extrapolada medindo a actividade bactericida do soro (*human serum bactericidal assay*, hSBA), avaliada pelos níveis de anticorpos funcionantes produzidos após a inoculação da série completa da vacina e assumindo-se como níveis protectores um aumento de quatro vezes do título de anticorpos ou valores superiores a 1:4<sup>5</sup>. No entanto, o meningococo B possui uma grande diversidade genética e seria necessário testar cada soro contra as várias estirpes circulantes, o que exigiria grandes quantidades e tornaria o teste quase impossível de realizar, sobretudo em crianças.

Para ultrapassar estas limitações e avaliar a possível eficácia da vacina numa dada região, foi desenvolvido o *Meningococcal Antigen Typing System* (MATS) que permite calcular qual a percentagem de estirpes circulantes nessa região que expressam, pelo menos, um dos antigénios da vacina e, desta forma, calcular a probabilidade de serem mortas pelos anticorpos induzidos pela vacinação<sup>6</sup>. Através deste método, a cobertura estimada para a Europa é de 78% (CI:63-90), variando nos países estudados de 69% em Espanha até 87% em Itália<sup>7</sup>. As estirpes portuguesas não foram testadas pelo que não é possível calcular com precisão a cobertura estimada para Portugal.

Ao longo do processo de desenvolvimento da vacina foram realizados vários ensaios clínicos em lactentes com idade superior a dois meses, adolescente e adultos para avaliação da imunogenicidade, segurança e optimização do esquema vacinal<sup>8,3</sup>. A vacina demonstrou ser imunogénica, segura e induzir memória imunológica em todos os grupos etários. Os efeitos secundários esperados como febre (10 a 15%) e reacções locais têm uma incidência semelhante às vacinas do PNV e são facilmente controláveis com paracetamol. A duração da imunidade não está, ainda, estabelecida<sup>9</sup>. A administração, em simultâneo, com as vacinas do PNV e pneumocócica conjugada foi, também, avaliada verificando-se compatibilidade. No entanto, os resultados para a imunogenicidade para o pneumococo serotipo 6B, vírus polio inactivado tipo 2 e pertactina foram inconsistentes desconhecendo-se a relevância clínica destes achados. Por outro lado, a frequência de efeitos secundários, locais e sistémicos, é maior quando administrada em simultâneo com as vacinas do PNV.

Actualmente a vacina 4CMenB é a única disponível para prevenção da doença invasiva por *N. meningitidis* tipo B. No entanto, a sua utilização, fora dos ensaios clínicos realizados para o seu licenciamento, é ainda limitada. No final de 2013, foi administrada para controlo de dois surtos em universidades americanas não se tendo verificado efeitos secundários relevantes, não sendo

ainda possível avaliar a sua efectividade. Recentemente, o *Joint Committee of Vaccination and Immunisation* do Reino Unido, recomendou a sua introdução no programa nacional de vacinação sujeita a negociações de preço com a companhia farmacêutica. Foi também recomendada numa das regiões de Itália. Na Alemanha, Polónia e República Checa algumas sociedades científicas recomendam, também, a sua utilização. No entanto, os estudos de custo-effectividade publicados não são, ainda, conclusivos<sup>10,11</sup>.

### Esquema vacinal aprovado pela EMA

Idade de início da vacinação	Imunização primária	Intervalos entre as doses	Dose de reforço
2 a 5 meses	3 doses	Mínimo 1 mês	Uma, entre os 12 e 23 meses
6 a 11 meses	2 doses	Mínimo 2 meses	Uma, entre os 12 e os 23 meses, no mínimo 2 meses após a última
12 a 23 meses	2 doses	Mínimo 2 meses	Uma, 12 a 23 meses após a primovacinação
2 a 10 anos	2 doses	Mínimo 2 meses	Não estabelecida
Adolescentes e adultos até aos 50 anos	2 doses	Mínimo 1 mês	Não estabelecida

### Conclusões

A vacina 4CMenB (Bexero®) é imunogénica e segura em lactentes, crianças e adolescentes. Apesar de ligeiramente mais reactogénica quando administrada, em simultâneo, com as vacinas incluídas no PNV e com a vacina pneumocócica conjugada, os efeitos secundários observados não são graves e a resposta imunológica aos antígenos das várias vacinas não é significativamente alterada. Mesmo desconhecendo-se com precisão qual será a percentagem das estirpes circulantes em Portugal cobertas pela vacina, ela é, actualmente, a única forma de protecção contra a doença invasiva meningocócica tipo B.

### Recomendações

A SIP considera que a vacina de quatro componentes anti-meningocócica tipo B pode ser administrada a todos os lactentes, crianças e adolescentes, nos esquemas recomendados, para protecção da doença invasiva por *N. meningitidis* tipo B.

### Bibliografia

1. Halperin SA, Bettinger JA, Greenwood B, et al. The changing and dynamic epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine* 2012;30S:B26-36.

2. Pace D, Pollard AJ. Meningococcal disease: Clinical presentation and sequelae. *Vaccine* 2012; 30S:B3-9.
- 4+3. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. Assessment report: Bexsero, meningococcal group B vaccine. Nov 15, 2012.  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002333/human\\_med\\_001614.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002333/human_med_001614.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) (accedido a 10 Março de 2014).
- 3+4. Serruto D, Serino L, Massignani V, Pizza M. Genome-based approaches to develop vaccines against bacterial pathogens. *Vaccine* 2009;27:3245-50.
5. Borrow R, Carlone GM, Rosenstein N, et al. Neisseria meningitidis group B correlates of protection and assay standardization--international meeting report Emory University, Atlanta, Georgia, United States, 16-17 March 2005. *Vaccine* 2006;24:5093-107.
6. Donnelly J, Medini D, Boccadifuoco G, et al. Qualitative and quantitative assessment of meningococcal antigens to evaluate the potential strain coverage of protein-based vaccines. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107:19490-5.
7. Vogel U, Taha MK, Vazquez JA, et al. Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB) in Europe - a qualitative and quantitative
8. O’Ryan M, et al. A Multi-Component Meningococcal Serogroup B Vaccine (4CMenB): The Clinical Development Program. *Drugs* 2014;74:15-30.
9. McQuaid F, Snape MD. Will booster doses be required for serogroup B meningococcal vaccine? *Expert Rev Vaccines* 2014;13:313-5.
10. Pouwels KB, Hak E, van der Ende A, Christensen H, van den Dobbelsteen GP, Postma MJ. Cost-effectiveness of vaccination against meningococcal B among Dutch infants: Crucial impact of changes in incidence. *Hum Vaccin Immunother* 2013;9:1129-38.
11. Christensen H, Hickman M, Edmunds WJ, Trotter CL. Introducing vaccination against serogroup B meningococcal disease: An economic and mathematical modelling study of potential impact. *Vaccine* 2013;31:2638-46.

# Vacinação contra *Bordetella pertussis*

## Introdução

A tosse convulsa é uma doença infecciosa aguda causada pela bactéria *Bordetella pertussis*. É caracterizada por tosse paroxística, persistente, frequentemente acompanhada por um guincho inspiratório<sup>1,2</sup>. Os adolescentes e adultos têm formas clínicas geralmente benignas, mas os lactentes podem ter quadros graves e complicados<sup>2</sup>.

## Epidemiologia global

A tosse convulsa continua a ser um problema de saúde pública, permanecendo endémica em todo o mundo<sup>1</sup>. A Organização Mundial de Saúde estima que em 2008 tenham ocorrido 16 milhões de casos no mundo e 195.000 mortes em crianças<sup>3</sup>. A incidência de tosse convulsa aumentou nos Estados Unidos da América (EUA), vários países da Europa e Austrália, observando-se surtos a cada 2 a 5 anos<sup>4-6</sup>. Nos EUA, a taxa anual média de tosse convulsa subiu de 0,5 na década de 80, para 15,2/100.000 em 2012<sup>7</sup>. Na Europa, apesar da incidência se manter estável (4,4 a 5,57/100.000 de 1998 a 2011), as notificações têm sido muito heterogéneas, com valores muito superiores nos países do Norte da Europa, como a Noruega (89,5/100.000) ou Holanda<sup>4</sup>.

Para além do aumento da incidência, a distribuição etária também mudou.<sup>1,8,9</sup> Nos últimos anos o número de casos em adolescentes e adultos aumentou<sup>8-10,4,11</sup>. No entanto, o risco de infeção, morbidade e mortalidade é muito superior em lactentes com menos de 6 meses<sup>10,12</sup>. Nos EUA (126,7/100.000) e nos países do Norte da Europa (115/100.000) a incidência abaixo do ano de idade tem sido elevada. No Reino Unido, o aumento da incidência em crianças com menos de 3 meses (258/100.000) em 2012 levou este país a declarar um surto a nível nacional<sup>13,14</sup>.

Várias razões têm sido sugeridas para explicar o reaparecimento da doença. A principal parece ser a perda de imunidade, que ocorre 4 a 12 anos após a vacinação, e que dura menos que a doença natural<sup>15</sup>. Outras razões apontadas incluem o maior reconhecimento da doença, o desenvolvimento de novas definições clínicas e novos métodos de diagnóstico, a menor cobertura vacinal, a utilização de vacinas menos eficazes<sup>16</sup> e a adaptação da bactéria<sup>17</sup>.

## Epidemiologia em Portugal

Em Portugal, a vacina combinada contra a tosse convulsa do tipo célula inteira (DTPw) foi introduzida em 1965 e substituída pela vacina pertussis acelular (DTPa) em 2006. A doença está controlada desde a introdução da DTPw com óptimas coberturas vacinais (93-96%). No entanto,

o nível de endemicidade manteve-se, com picos regulares. Na última década, a incidência manteve-se entre 0,02 a 0,72/100.000. Contudo nos últimos anos tem-se observado um aumento do número de casos, com uma incidência que aumentou para 2,14/100.000 em 2012. Em crianças com menos de 12 meses o número de casos tem sido crescente (Tabela 1), embora variável (entre 14,05 em 2010 a 195,36/100.000 em 2012) (Fonte: DEE-DSIA: Divisão de Epidemiologia e Estatística- Direcção de Serviços de Informação e Análise – Direcção-geral da Saúde, dados não publicados). Os adolescentes e adultos representam cerca de 4,4% dos casos, números claramente subnotificados.

**Tabela 1 – Tosse convulsa em PORTUGAL, incidência por grupo etário**

	2009		2010		2011		2012	
	N	Taxa incidência (/100000 hab)	N	Taxa incidência (/100000 hab)	N	Taxa incidência (/100000 hab)	N	Taxa incidência (/100000 hab)
<b>Total</b>	<b>67</b>	<b>0,63</b>	<b>14</b>	<b>0,13</b>	<b>32</b>	<b>0,30</b>	<b>225</b>	<b>2,14</b>
0 anos	58	57,28	14	14,05	30	30,58	181	195,36
1-4 anos	0	0,00	0	0,00	1	0,25	24	6,11
5-14 anos	5	0,45	0	0,00	0	0,00	10	0,93
15-24 anos	4	0,34	0	0,00	1	0,09	5	0,44
25-34 anos	0	0,00	0	0,00	0	0,00	3	0,22
35-44 anos	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
45-54 anos	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	0,07
55-64 anos	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	0,08
65-74 anos	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
75ou+anos	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00

Fonte: Sistema de Vigilância de Doenças de Declaração Obrigatória DEE/DSIA

### **Vacinas disponíveis**

Em Portugal estão disponíveis dois tipos de vacinas acelulares, geralmente combinadas com toxóide tetânico e diftérico: a DTPa, utilizada no programa nacional de vacinação em crianças com menos de quatro anos; e a dTpa com menor quantidade do componente antigénico, para utilização em adultos e adolescentes. As vacinas acelulares diferem no número e na quantidade de antigénios pertussis, no clone bacteriano utilizado para a produção antigénica primária e nos métodos de fabrico. A eficácia destas vacinas é variável, embora a vacina DTPa seja, em geral, menos eficaz que a vacina DTPw<sup>18</sup>. A efetividade vacinal não é óptima e factores como a perda da imunidade ao longo do tempo e a expansão de clones com polimorfismo antigénico, levam a que as vacinas contra a tosse convulsa sejam talvez as menos efectivas das vacinas pediátricas<sup>19</sup>. A dTpa parece ter uma imunogenicidade semelhante às vacinas utilizadas para imunização primária<sup>20</sup>.

Em Portugal está licenciada a Boostrix® para imunização de adolescentes<sup>21</sup>. Vários estudos demonstraram que é uma vacina eficaz e segura<sup>21</sup>, com altas taxas de seroproteção um mês após administração, em 80% dos adolescentes e adultos<sup>21,22</sup>. Contudo, as taxas de seroproteção decaem para níveis pré-vacinais 9 a 15 anos após a vacinação<sup>23</sup>. Os efeitos adversos locais e sistémicos são menos frequentes nas vacinas acelulares do que nas de célula inteira<sup>24</sup>. No entanto a taxa e intensidade das reações locais aumenta com o número de administrações<sup>22</sup>.

O intervalo entre as administrações de dTap não está bem estabelecido. Foi inicialmente recomendado um intervalo mínimo de 2 a 5 anos após administração de vacinas contendo toxóide tetânico ou diftérico<sup>21</sup>. Contudo não têm sido documentados efeitos adversos com intervalos mais curtos, pelo que nos EUA e Canadá não é necessário qualquer intervalo mínimo<sup>25</sup>.

## **Estratégias vacinais / Recomendações**

As estratégias a adoptar para controlar a tosse convulsa não são consensuais. Em 2010 a OMS recomendou um esquema de primovacinação com 3 doses de DTPa, reforço no segundo ano de vida e na idade pré-escolar<sup>1</sup>, o que já é feito em Portugal. Outras estratégias são preconizadas, não sendo ainda evidentes o impacto destas na morbilidade.

### **1. Vacinação de adolescentes e adultos**

A vacina acelular é imunogénica e segura em adolescentes e adultos<sup>26,27</sup>, com eficácias entre 78.0% a 92%<sup>28,29</sup>. No entanto, o impacto desta política na protecção contra a doença na infância não está ainda estabelecido<sup>32,33</sup>. Na Austrália alguns dados parecem sugerir benefícios<sup>34</sup>. Na Europa, continuamos a não ter dados sobre a redução da doença nos grupos alvo<sup>8</sup>. Nos EUA o reforço reduziu o número de casos em adolescentes, contudo não trouxe benefícios nas crianças com menos de 1 ano, o que poderá estar relacionado com a baixa cobertura vacinal e a reduzida interação entre adolescentes e crianças<sup>33</sup>. Por outro lado, o declínio da imunidade 6 a 10 anos após a adolescência poderá levar a um aumento da susceptibilidade dos adultos em idade fértil. Para contornar este problema alguns países sugerem reforços dos adultos<sup>35</sup>.

### **2. Vacinação seletiva de familiares e contactos próximos do recém-nascido (estratégia *coccon*)**

Vários estudos sugerem que os lactentes são infectados pelos membros do agregado familiar em 76 a 83% dos casos<sup>36</sup>. Em 2010 a OMS concluiu que o impacto desta estratégia não está ainda definido, mas que deve ser proposta a adultos com contacto próximo com recém-nascidos<sup>1</sup>. A Austrália, EUA, França e Alemanha adoptaram esta estratégia. Não é contudo uma estratégia fácil de implementar, como demonstram as baixas coberturas vacinais alcançadas<sup>38</sup>, e é por si



só insuficiente para diminuir a morbidade no lactente pequeno e a incidência global da doença.

### **3. Vacinação da grávida**

A proporção de grávidas seropositivas para a tosse convulsa é variável, mas geralmente inferior a 50%<sup>39</sup>, sendo provável que menos de 25% dos recém-nascidos nasçam com anticorpos circulantes<sup>40</sup>. A passagem transplacentar de anticorpos foi já confirmada, sobretudo no último trimestre da gravidez<sup>41</sup>. No entanto, a correlação entre os níveis de anticorpos e a seroprotecção não está ainda estabelecida. Poderá ainda haver interferência dos anticorpos maternos com a posterior resposta vacinal do à DTPa no lactente, embora a relevância pareça ser mínima<sup>42,43</sup>.

A evidência científica sobre a segurança e imunogenicidade na grávida é ainda escassa<sup>21</sup>, mas alguns estudos demonstram que é segura<sup>44,45</sup>. Em 2011 os EUA foram o primeiro país a aconselhar a vacinação na gravidez<sup>43</sup> e desde 2012 que as vacinas contra a tosse convulsa são por rotina oferecidas às mulheres em cada gravidez<sup>46</sup>. No Reino Unido a vacinação das grávidas foi proposta em 2012<sup>14</sup>.

### **4. Vacinação de Recém-nascidos/ Antecipação da primovacinação**

A imunização com DTPa no período neonatal parece interferir com a resposta imunitária subsequente à tosse convulsa, não sendo recomendada<sup>47</sup>. A administração da vacina monovalente contra a tosse convulsa (Pa) ao nascimento e no primeiro mês parece induzir resposta imune aos 2 meses<sup>27</sup>. Contudo, não existe vacina monovalente licenciada<sup>27,48</sup>.

Antecipar a administração da DTPa para as 6 semanas, tem sido proposto por vários países. Está estimado que poderia reduzir 8 a 12% dos casos<sup>49</sup>. Contudo o impacto não está bem estabelecido.

### **5. Vacinação selectiva de profissionais de saúde**

Os profissionais de saúde podem ser uma fonte importante de contágio para os lactentes. Vários estudos têm sido publicados sobre surtos de infecção nosocomial em unidades de saúde<sup>50</sup>. A OMS recomenda a vacinação dos profissionais de saúde, especialmente, de unidades de cuidados intensivos neonatais e maternidades. No entanto, não há estudos que avaliem o impacto e é difícil implementar.

## **Esquemas vacinas contra a tosse convulsa em alguns países**

Na Europa, EUA e Austrália os países têm implementado diferentes estratégias (Tabela 2)<sup>4</sup>.

**Tabela 1 – Estratégias vacinais de vários países da Europa, EUA e Austrália\***

País	Esquema infância	Reforço 3-7 anos	Reforço 9-18 anos	Outra estratégia
------	------------------	------------------	-------------------	------------------

Alemanha	2,3,4 e 11-14	5-6	9-17anos	Adultos (1 dose), coccon
Áustria	2,4,6 e 12-24	Não	13-16 anos	Adultos 10/10 anos
Bélgica	2,3,4 e 15	5-7	14-16 (2009)	Coccon, grávidas, Profissionais
Dinamarca	3,5 e 12	5	Não	
Espanha	2,4,6 e 15-18	4-6	14-16 (Madrid)	
Eslovénia	3,4,6 e 12-24	Não	Não	
Finlândia	3,5 e 12	4	14-15	Adultos, coccon, Profissionais
França	2,4 e 11	6	11-13 (1998)	Adultos (1 dose), coccon (2004), Profissionais
Holanda	2,3,4 e 11	4	Não	Coccon, grávidas
Irlanda	2,4,6	4-5	11-14	Coccon, grávidas 27-38S (2013), Profissionais
Itália	3,5 e 11	5-6	Alguns 11-15	
Luxemburgo	2,3,4 e 12	5-6	15-16 (2002)	Adultos 10/10 anos
Noruega				
Reino Unido	2,3,4	3-5	-	Coccon, grávidas 28-38S (2012)
Suécia	3,5 e 12	5-7	14-16	
Suíça	2,4,6 e 15-24	4-7	Não	Adultos, coccon, Profissionais
EUA	2,4,6 e 11-18	4-6	11-18	Adultos, coccon, Grávidas, Profissionais
Austrália	2,4,6	4	11-12	Adultos, coccon, Profissionais

[www.ecdc.europa.eu](http://www.ecdc.europa.eu); [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov); [www.health.gov.au](http://www.health.gov.au)

## Conclusão e Recomendações

A tosse convulsa é um problema de saúde pública a nível mundial. Várias estratégias têm sido propostas para controlar a doença. Nenhuma delas demonstrou, isoladamente, impacto significativo na redução global da doença.

A vacinação individual de adolescentes e adultos é segura e eficaz e pode ser recomendada como medida de protecção individual.

A vacinação deve ser proposta aos jovens pais e conviventes que desejam reduzir o risco de infecção para si e para os recém-nascidos com quem residem. Nas alturas de surtos, como o que ocorre atualmente na Europa, a vacinação durante o terceiro trimestre da gravidez deve, também, ser considerada.

A vacinação dos profissionais de saúde é recomendada uma vez que têm um risco aumentado de ser infectados e de transmitir a doença a lactentes susceptíveis, especialmente em unidades de cuidados intensivos neonatais e maternidades.

## Bibliografia

1. Epidemiol WHO, 2010;85:385–400. R. In.

2. Cherry JD, Heininger, U. Pertussis and other Bordetella infections. In: Feigin R, ed. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 6th edition ed. Philadelphia: Saunders elvservier; 2009:1683-705.
3. Vaccine Assessment and Monitoring team. WHO-recommended standards for surveillance of selected vaccine-preventable diseases. Geneva SDoVaB, World Health Organization, 2003. In.
4. Control. ECfDPa. Annual Epidemiological Report 2013. Reporting on 2010 surveillance data and 2011 epidemic intelligence data. Stockholm: ECDC; 2013.
5. Tanaka M, Vitek CR, Pascual FB, Bisgard KM, Tate JE, Murphy TV. Trends in pertussis among infants in the United States, 1980-1999. *Jama* 2003;290:2968-75.
6. Quinn HE, McIntyre PB. Pertussis epidemiology in Australia over the decade 1995-2005--trends by region and age group. *Commun Dis Intell Q Rep* 2007;31:205-15.
7. Available on: <http://www.cdc.gov/pertussis/downloads/pertussis-surveillance-report.pdf>. (Accessed at
8. Celentano LP, Massari M, Paramatti D, Salmaso S, Tozzi AE. Resurgence of pertussis in Europe. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:761-5.
9. Guris D, Strebel PM, Bardenheier B, et al. Changing epidemiology of pertussis in the United States: increasing reported incidence among adolescents and adults, 1990-1996. *Clin Infect Dis* 1999;28:1230-7.
10. Cherry JD. The epidemiology of pertussis: a comparison of the epidemiology of the disease pertussis with the epidemiology of Bordetella pertussis infection. *Pediatrics* 2005;115:1422-7.
11. Wright SW, Edwards KM, Decker MD, Zeldin MH. Pertussis infection in adults with persistent cough. *Jama* 1995;273:1044-6.
12. Munoz F, Englund J. Infant pertussis: is cocooning the answer? *Clin Infect Dis* 2011;53:893-6.
13. Amirthalingam G. Strategies to control pertussis in infants. *Arch Dis Child* 2013;98:552-5.
14. Pregnant women to be offered whooping cough vaccination. . 2012. (Accessed at Available from: <http://www.dh.gov.uk/health/2012/09/whooping-cough/>.)
15. Wendelboe AM, Van Rie A, Salmaso S, Englund JA. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:S58-61.
16. Cherry JD. Why do pertussis vaccines fail? *Pediatrics* 2012;129:968-70.
17. Mooi FR, van Loo IH, van Gent M, et al. Bordetella pertussis strains with increased toxin production associated with pertussis resurgence. *Emerg Infect Dis* 2009;15:1206-13.
18. Gustafsson L, Hallander HO, Olin P, Reizenstein E, Storsaeter J. A controlled trial of a two-component acellular, a five-component acellular, and a whole-cell pertussis vaccine. *N Engl J Med* 1996;334:349-55.
19. Hallander HO, Gustafsson L. Efficacy and effectiveness of acellular pertussis vaccines: a 20-year Swedish experience. *Expert Rev Vaccines* 2009;8:1303-7.
20. Knuf M, Zepp F, Meyer C, et al. Immunogenicity of a single dose of reduced-antigen acellular pertussis vaccine in a non-vaccinated adolescent population. *Vaccine* 2006;24:2043-8.
21. McIntyre PB, Turnbull FM, Egan AM, Burgess MA, Wolter JM, Schuerman LM. High levels of antibody in adults three years after vaccination with a reduced antigen content diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine. *Vaccine* 2004;23:380-5.
22. Zepp F, Knuf M, Habermehl P, Mannhardt-Laakmann W, Howe B, Friedland LR. Safety of reduced-antigen-content tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine in adolescents as a sixth consecutive dose of acellular pertussis-containing vaccine. *J Pediatr* 2006;149:603-10.
23. Bailleux F, Coudeville L, Kolenc-Saban A, Bevilacqua J, Barreto L, Andre P. Predicted long-term persistence of pertussis antibodies in adolescents after an adolescent and adult formulation combined tetanus, diphtheria, and 5-component acellular pertussis vaccine, based on mathematical modeling and 5-year observed data. *Vaccine* 2008;26:3903-8.
24. Zhang L, Prietsch SO, Axelsson I, Halperin SA. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;3:CD001478.
25. Additional recommendations for use of tetanus toxoid, reduced-content diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap). *Pediatrics* 2011;128:809-12.
26. Bechini A, Tiscione E, Boccalini S, Levi M, Bonanni P. Acellular pertussis vaccine use in risk groups (adolescents, pregnant women, newborns and health care workers): a review of evidences and recommendations. *Vaccine* 2012;30:5179-90.
27. Wood N, McIntyre P, Marshall H, Robertson D. Acellular pertussis vaccine at birth and one month induces antibody responses by two months of age. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:209-15.

28. Pichichero ME, Rennels MB, Edwards KM, et al. Combined tetanus, diphtheria, and 5-component pertussis vaccine for use in adolescents and adults. *Jama* 2005;293:3003-11.
29. Pichichero ME, Blatter MM, Kennedy WA, Hedrick J, Descamps D, Friedland LR. Acellular pertussis vaccine booster combined with diphtheria and tetanus toxoids for adolescents. *Pediatrics* 2006;117:1084-93.
30. Purdy KW, Hay JW, Botteman MF, Ward JI. Evaluation of strategies for use of acellular pertussis vaccine in adolescents and adults: a cost-benefit analysis. *Clin Infect Dis* 2004;39:20-8.
31. Rozenbaum MH, De Cao E, Postma MJ. Cost-effectiveness of pertussis booster vaccination in the Netherlands. *Vaccine* 2012;30:7327-31.
32. Rank C, Quinn HE, McIntyre PB. Pertussis vaccine effectiveness after mass immunization of high school students in Australia. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:152-3.
33. Skoff TH, Cohn AC, Clark TA, Messonnier NE, Martin SW. Early Impact of the US Tdap vaccination program on pertussis trends. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012;166:344-9.
34. Quinn HE, McIntyre PB. The impact of adolescent pertussis immunization, 2004-2009: lessons from Australia. *Bull World Health Organ* 2011;89:666-74.
35. Zepp F, Heininger U, Mertsola J, et al. Rationale for pertussis booster vaccination throughout life in Europe. *Lancet Infect Dis* 2011;11:557-70.
36. Wendelboe AM, Hudgens MG, Poole C, Van Rie A. Estimating the role of casual contact from the community in transmission of *Bordetella pertussis* to young infants. *Emerg Themes Epidemiol* 2007;4:15.
37. Halperin BA, Morris A, Mackinnon-Cameron D, et al. Kinetics of the antibody response to tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine in women of childbearing age and postpartum women. *Clin Infect Dis* 2011;53:885-92.
38. Castagnini LA, Healy CM, Rench MA, Wootton SH, Munoz FM, Baker CJ. Impact of maternal postpartum tetanus and diphtheria toxoids and acellular pertussis immunization on infant pertussis infection. *Clin Infect Dis* 2012;54:78-84.
39. Francis PT. Maternal vaccination against pertussis. *Lancet Infect Dis* 2008;8:214; author reply -5.
40. Healy CM, Munoz FM, Rench MA, Halasa NB, Edwards KM, Baker CJ. Prevalence of pertussis antibodies in maternal delivery, cord, and infant serum. *J Infect Dis* 2004;190:335-40.
41. Gall SA, Myers J, Pichichero M. Maternal immunization with tetanus-diphtheria-pertussis vaccine: effect on maternal and neonatal serum antibody levels. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:334 e1-5.
42. Englund JA, Anderson EL, Reed GF, et al. The effect of maternal antibody on the serologic response and the incidence of adverse reactions after primary immunization with acellular and whole-cell pertussis vaccines combined with diphtheria and tetanus toxoids. *Pediatrics* 1995;96:580-4.
43. (CDC) CfDCaP. Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis (Tdap) vaccine from the Advisory Committee on Immunization Practices, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60:13-5.
44. Zheteyeva YA, Moro PL, Tepper NK, et al. Adverse event reports after tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccines in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:59 e1-7.
45. Newell KW, Duenas Lehmann A, LeBlanc DR, Garces Osorio N. The use of toxoid for the prevention of tetanus neonatorum. Final report of a double-blind controlled field trial. *Bull World Health Organ* 1966;35:863-71.
46. (CDC). CfDCaP. Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women--Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013 62:131-5.
47. Halasa NB, O'Shea A, Shi JR, LaFleur BJ, Edwards KM. Poor immune responses to a birth dose of diphtheria, tetanus, and acellular pertussis vaccine. *J Pediatr* 2008;153:327-32.
48. Knuf M, Schmitt HJ, Jacquet JM, et al. Booster vaccination after neonatal priming with acellular pertussis vaccine. *J Pediatr* 2010;156:675-8.
49. Foxwell AR, McIntyre P, Quinn H, Roper K, Clements MS. Severe pertussis in infants: estimated impact of first vaccine dose at 6 versus 8 weeks in australia. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:161-3.
50. Bonmarin I, Poujol I, Levy-Bruhl D. Nosocomial infections and community clusters of pertussis in France, 2000-2005. *Euro Surveill* 2007;12:E11-2.

# Vacina conjugada contra *Streptococcus pneumoniae*

## Actualização das recomendações elaboradas pela Comissão de Vacinas em 2010

### Introdução

*Streptococcus pneumoniae* pode causar um espectro amplo de doença, desde infecções menos graves como otite média aguda e sinusite, a pneumonia, bacteriémia, meningite e sépsis. Estas infecções são frequentes em idade pediátrica, particularmente abaixo dos 2 anos de idade. O aumento de estirpes resistentes aos antimicrobianos veio colocar problemas adicionais de tratamento destas infecções<sup>1</sup>. O pneumococo coloniza a nasofaringe humana, sendo os seus portadores a principal fonte de transmissão da bactéria. São conhecidos mais de 90 serotipos de *S. pneumoniae*, que diferem na sua capacidade de colonização e transmissão, virulência, idade em que predominam, manifestações de doença, resistências aos antimicrobianos, distribuição geográfica, capacidade para causar doença endémica ou surtos. Um pequeno número causa a maioria dos casos de doença na criança<sup>2,3</sup>.

### Epidemiologia da doença invasiva pneumocócica (DIP)

Na era pré-vacinal, nos EUA, cerca de 80% dos casos de DIP em idade pediátrica ocorriam nos 2 primeiros anos de vida<sup>4</sup>. Em 2000 foi introduzida neste país, para administração em menores de 2 anos de idade, uma vacina conjugada pneumocócica que incluía 7 serotipos (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F), responsáveis por cerca de 80% dos casos de DIP. O impacto desta vacina traduziu-se numa diminuição muito importante da incidência de DIP causada pelos serotipos vacinais; diminuição do número de casos de pneumonia e de otite média aguda; diminuição da doença por serotipos vacinais na população pediátrica e adulta não vacinada (imunidade de grupo); diminuição progressiva de portadores de serotipos vacinais na nasofaringe, com aumento de serotipos não vacinais (fenómeno de substituição); diminuição de resistência aos antimicrobianos por redução dos serotipos vacinais resistentes<sup>5-10</sup>. Simultaneamente foi-se assistindo também a um aumento de casos de DIP por alguns serotipos não vacinais, em particular pelo serotipo 19A<sup>13-14</sup>. Estes dados foram sendo confirmados pela experiência de outros países após introdução desta vacina<sup>15-17</sup>.

Em Portugal a DIP não é de declaração obrigatória, pelo que não existem dados oficiais da sua incidência. A vacina conjugada pneumocócica 7 valente (VCP7v) foi introduzida no nosso país em 2001, mas não faz parte do Programa Nacional de Vacinação (PNV). Na era pré-vacinal os serotipos contidos na VCP7v eram responsáveis por aproximadamente 60% da DIP em idade pediátrica<sup>18,19</sup>. Não há dados exactos sobre a evolução da cobertura vacinal mas estima-se que se

aproximava dos 70 a 80% em 2007 e seria cerca de 60% em 2013 (dados cedidos pelo Laboratório Pfizer, baseados nas vendas e taxa de natalidade). Ambos os esquemas (2+1 ou 3+1) têm sido usados. Uma análise da cobertura vacinal na Região Centro (Modulo de vacinação SINUS, cortesia de D Viveiros) revelou que na coorte de nascimento 2011, aos 11 meses, 25% tinham recebido 2 doses e 52% 3 doses.

Dados recentemente publicados mostram uma redução da incidência de DIP no grupo etário abaixo dos 18 anos, de 8.2 casos/100,000 em 2008-09 para 4.5/100,00 em 2011-12<sup>20</sup>.

Os últimos dados conhecidos do estudo prospectivo promovido pelo Grupo de Estudo da Doença Invasiva Pneumocócica (GEDIP) da Sociedade de Infecçologia Pediátrica da SPP, mostram que, de 2010 a 2012, nos grupos etários abaixo dos 2 anos ocorreram 47,9% dos casos de DIP. Os diagnósticos distribuíram-se da seguinte forma: pneumonia (42,4%), bacteriémia oculta (18,8%), meningite (17,3%), sépsis (10,2%) e outras bacteriémias (11,3%). A proporção de crianças com DIP pertencentes a grupos de risco foi 15,8%. A mortalidade foi de 2,4%. O serotipo 19A predominou abaixo dos 2 anos, enquanto o serotipo 1 ocorreu maioritariamente em crianças acima dos 5 anos com pneumonia/empiema<sup>21</sup>.

### **Epidemiologia da colonização**

Há vários estudos de colonização em Portugal na era pré e pós-vacinal. Dados referentes a infantários de Lisboa/Oeiras, de 1996 a 2012 mostraram uma taxa global de colonização mantida (média 61.5%). Os serotipos contidos na VCP7v reduziram significativamente mas estão ainda em circulação, correspondendo a ~10% dos pneumococos isolados. Em 2012, aos 6 serotipos adicionais contidos na vacina conjugada 13 valente (VCP13v) correspondiam valores de ~10%<sup>22</sup>. Dados de 2010 em infantários de Coimbra, mostravam taxas de colonização próximas dos 60%, correspondendo os serotipos da VCP7v a 13.2%, sendo na sua quase totalidade serotipo 19F<sup>23</sup>.

### **Vacinas antipneumocócicas disponíveis**

Actualmente existem dois tipos de vacinas anti-pneumocócicas em Portugal:

- 1.** A mais antiga é uma vacina polissacarida 23-valente (VPP23) que protege contra os serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F. Esta vacina é pouco eficaz abaixo dos 2 anos de idade, uma vez que a resposta imunológica a antígenos polissacarídicos é timo-independente e está ainda pouco desenvolvida nesta faixa etária<sup>24</sup>. A sua utilização tem sido reservada para grupos de risco acima desta idade.
- 2.** Em 2001 foram introduzidas as vacinas conjugadas, em que os antígenos capsulares são conjugados com proteínas que desencadeiam uma resposta imunológica timo-dependente. Esta resposta é eficaz mesmo em lactentes e em crianças com menos de 2 anos, grupo etário que

apresenta risco mais elevado de DIP. Têm ainda a vantagem de, contrariamente à VPP23, induzirem memória imunológica, actuarem no estado de portador nasofaríngeo e consequentemente conferirem protecção indirecta a não vacinados.

As vacinas conjugadas anti-pneumocócicas disponíveis em Portugal são:

- **Synflorix®** (GlaxoSmithKline), vacina conjugada 10-valente, que inclui os serotipos 1, 4, 5, 7F, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F, adiante referida por VCP10v. Foi licenciada na Europa em 2009 para utilização entre as 6 semanas e os 5 anos de idade<sup>25</sup>; e integrada no calendário vacinal de alguns países, como a Finlândia, onde foi demonstrada efectividade na redução da DIP e pneumonia<sup>26,27</sup>.
- **Prevenar13®** (Pfizer), vacina conjugada 13-valente que inclui os serotipos 1, 3, 4, 5, 7F, 6A, 6B, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F, adiante referida por VCP13v. Foi licenciada na Europa em 2010. Substituiu a VCP7v e actualmente tem indicações para utilização entre as 6 semanas e os 17 anos de idade na prevenção de DIP, pneumonia e otite média aguda<sup>28</sup>. Esta é a vacina utilizada na maior parte dos países.

### **Recomendações**

A Direcção-Geral da Saúde (DGS), na sua circular normativa n.º 12/DSPCD de 9/6/2010, definiu a VCP13v como a recomendada para Portugal. De acordo com os dados epidemiológicos nacionais do GEDIP, de 2010-2012, a VCP10v inclui na sua composição os serotipos responsáveis por 47,9% dos casos de DIP e a VCP13v cobre 71,1% destas infecções<sup>21</sup>, mantendo-se assim esta recomendação.

A Comissão de Vacinas recomenda a vacinação universal das crianças menores de dois anos de idade com a VCP13v.

Quanto ao esquema de vacinação, de acordo com o Resumo das Características do Medicamento (RCM)<sup>28</sup>, a VCP13v pode ser administrada de acordo com o esquema 3+1 ou 2+1. O esquema 2+1 é recomendado em programas de vacinação universal, com intervalo mínimo de dois meses entre as duas primeiras tomas, devendo a dose de reforço ser administrada entre os 11 e os 15 meses<sup>28</sup>.

Estudos de imunogenicidade da VCP13v mostraram que a proporção de lactentes que atingiu concentrações de IgG anti-polissacáridos capsulares  $\geq 0.35\mu\text{g/mL}$  no esquema de duas doses, em comparação com o esquema de três doses, foi semelhante para a maioria dos 13 serotipos, sendo mais baixa para os serotipos 6B e 23F no esquema de duas doses<sup>28,29</sup>. As respostas de anticorpos às doses de reforço após primovacinação com duas ou três doses não mostraram diferenças

estatisticamente significativas para os 13 serotipos<sup>29</sup>, traduzindo uma imunização primária eficaz com os dois esquemas.

Uma revisão sistemática de ensaios clínicos e estudos observacionais sobre o efeito de diferentes esquemas de utilização da VCP na prevenção de DIP, concluiu haver dificuldade em demonstrar diferenças entre os mesmos com os dados actualmente disponíveis<sup>30</sup>. Não foram identificados estudos randomizados controlados comparando resultados clínicos para os dois esquemas, concluindo os autores que a relevância clínica das diferentes respostas imunológicas entre os dois esquemas, observadas entre os 6 e os 11 meses, não é conhecida<sup>30</sup>. Quando a imunidade de grupo está estabelecida, a importância clínica destas diferenças poderá não ter grande relevância<sup>29</sup>. Um estudo de colonização utilizando a VCP7v nos esquemas 2+1 e 3+1 dose mostrou que com o primeiro, a concentração sérica de IgG específica era mais baixa para alguns serotipos, em particular para 6B e 23F, estando associada a maior aquisição e taxas de colonização para estes dois serotipos. Esta diferença desaparecia depois da dose de reforço<sup>31</sup>.

Em conclusão, a dose 2+1 parece originar uma resposta de anticorpos após primovacinação inferior para os serotipos 6B e 23F, desaparecendo esta diferença após a dose de reforço. Desconhece-se a relevância clínica desta observação na eficácia protectora.

Em Portugal, de 2010-2012, ocorreram 12 casos DIP por serotipos 6B e 23F<sup>20</sup>. Destes, 10 não estavam vacinados; dois tiveram doença depois dos 12 meses de idade e não tinham dose de reforço. Nos estudos de colonização em Coimbra, em 2010 estes serotipos não foram detectados<sup>23</sup>, mas estavam presentes nos estudos efectuados em Lisboa<sup>22</sup>.

De acordo com os dados epidemiológicos nacionais do GEDIP, em 2010-2012, 52,1% dos casos de DIP ocorreram acima dos dois anos de idade. Estes casos corresponderam maioritariamente a pneumonias causadas pelo serotipo 1<sup>21</sup>. Neste contexto, a vacinação das crianças saudáveis dos dois aos cinco anos de idade com VCP13v deve ser considerada.

Os esquemas de vacinação possíveis para a criança saudável são apresentados nas tabelas I e II. Nos lactentes com factores de alto risco de DIP com défice imunitário, deverá ser efectuado o esquema 3+1. As crianças pertencentes a grupos de risco para DIP, de acordo com a circular normativa n.º 12/DSPCD de 9/6/2010, serão vacinadas gratuitamente.

Os esquemas de imunização possíveis de acordo com a idade do seu início são apresentados nas tabelas seguintes.



<b>Idade de início</b>	<b>Primo-vacinação</b>	<b>Reforço (11-15 meses de idade)</b>
2 – 6 meses	VPC13v; 2 ou 3 doses (Intervalo mínimo entre doses: 4 semanas)	VPC13v (Intervalo mínimo desde a última dose: 8 semanas)
7 – 11 meses	VPC13v; 2 doses (Intervalo mínimo entre doses: 4 semanas)	VPC13v (Intervalo mínimo desde a última dose: 8 semanas)

**Tabela 1.** Esquemas possíveis quando idade de início de imunização entre 2-11 meses

<b>Idade de início</b>	
12 - 23 meses	VPC13v; 2 doses (Intervalo mínimo entre doses: 8 semanas)
≥24 meses	VPC13v; 1 dose (se pertence a grupo de risco deverá fazer 2 doses; Intervalo mínimo entre doses: 8 semanas)

**Tabela 2.** Esquemas possíveis quando idade de início de imunização ≥12 meses

## Bibliografia

- Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al. Increasing prevalence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *N Engl J Med.* 2000; 343:1917-1924.
- Hausdorff W, Brueggemann A, Hackell J et al. Pneumococcal serotype epidemiology. In: Siber J, Klugman K, Makela P, ed. *Pneumococcal vaccines.* Washington: ASM Press 2008; 10:139-160.
- Hausdorff Wp, Brysnt J, Paradiso Pr, Siber GR. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use, part 1. *Clin Infect Dis.* 2000; 30:100-21.
- Black S, Shinefield H, Fireman B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J.* 2000; 19:187-95.
- O'Brien KL, Moulton LH, Reid R, et al. Efficacy and safety of a seven-valent conjugate pneumococcal vaccine in American Indian children: group-randomised trial. *Lancet* 2003; 362:355-361.
- Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med.* 2001; 344:403-409.
- Ghaffar F, Barton T, Lozano J, et al. Effect of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal colonization by *Streptococcus pneumoniae* in the first 2 years of life. *Clin Infect Dis.* 2004; 39:930-938.
- O'Brien KL, Millar EV, Zell ER, et al. Effect of Pneumococcal Conjugate Vaccine on Nasopharyngeal Colonization among Immunized and Unimmunized Children in a Community-Randomized Trial. *J Infect Dis.* 2007; 196:1211-1220.
- Kaplan SL, Mason EO, Wald ER, et al. Decrease of invasive pneumococcal infections in children among 8 children's hospitals in the United States after the introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 2004; 113:443-449.
- Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med.* 2003; 348:1737-1746.
- Poehling KA, Talbot TR, Griffin MR, et al. Invasive pneumococcal disease among infants before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2006; 295:1668-1674.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Emergence of antimicrobial-resistant serotype 19A *Streptococcus pneumoniae* – Massachusetts, 2001-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2007; 56(41):1077-80.
- Mera R, Miller LA, Fritsche TR, Jones RN Serotype replacement and multiple resistance in *Streptococcus pneumoniae* after the introduction of the conjugate pneumococcal vaccine. *Microb Drug Resist.* 2008; 14(2):101-7.
- Jacobs MR, Good CE, Bajaksouzian S, Windau AR. Emergence of *Streptococcus pneumoniae* serotypes 19A, 6C, and 22F and serogroup 15 in Cleveland, Ohio, in relation to introduction of the protein-conjugated pneumococcal vaccine. *Clin Infect Dis.* 2008; 47(11):1388-95.

15. Kellner JD, Vanderkooi OG, MacDonald J, Church DL, Tyrrell GJ, Scheifele DW. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease in Canada, 1998-2007: update from the Calgary-area Streptococcus pneumoniae research (CASPER) study. *Clin Infect Dis*. 2009; 15; 49(2):205-12.
16. Salleras L, Domínguez A, Ciruela P, Izquierdo C, Navas E, Torner N, Borrás E. Changes in serotypes causing invasive pneumococcal disease (2005-2007 vs. 1997-1999) in children under 2 years of age in a population with intermediate coverage of the 7-valent pneumococcal conjugated vaccine. *Clin Microbiol Infect*. 2009 Aug 18. [Epub ahead of print]
17. Kaye P, Malkani R, Martin S et al. Invasive pneumococcal disease (IPD) in England & Wales after 7-valent conjugate vaccine (PCV7). Potential impact of 10 and 13 valent vaccines. [http://www.hpa.org.uk/web/HPAwebFile/HPAweb\\_C/1245581527892](http://www.hpa.org.uk/web/HPAwebFile/HPAweb_C/1245581527892)
18. Dias R, Louro D, Caniça M & The Multicenter Study Group (GEMVSA). 14th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), 2004.
19. Serrano I, Melo-Cristino J, Carriço JA, Ramirez M. Characterization of the genetic lineages responsible for pneumococcal invasive disease in Portugal. *J Clin Microbiol*. 2005; 43(4):1706-15.
20. Aguiar S, Brito MJ, Lopes JP, et al. Decreasing incidence and changes in serotype distribution of invasive pneumococcal disease in persons aged under 18 years since introduction of 10-valent and 13-valent conjugate vaccines in Portugal, July 2008 to June 2012. *Euro Surveill*. 2014 Mar 27;19(12). pii: 20750
21. Grupo de Estudo de Doença Pneumocócica da Sociedade de Infeciologia Pediátrica/SPP. Dados Nacionais DIP 2010–2012. 2012. Available at: [http://www.spp.pt/UserFiles/file/Protocolos/Doenca\\_Invasiva\\_Pneumococica\\_2010\\_2012\\_2.pdf](http://www.spp.pt/UserFiles/file/Protocolos/Doenca_Invasiva_Pneumococica_2010_2012_2.pdf). Accessed 16 August, Access 2012.
22. Nunes S, Félix S, Valente C, et al. Evolution of serotypes carried by young children in Portugal, a country with widespread use of pneumococcal conjugate vaccines (1996-2012). Abstract 0515. 9th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Disease. 2014, Hyderabad, India.; pg 51.
23. Rodrigues F, Morales-Aza B, Holland R, Gould K, Hinds J, Gonçalves G, Januário L, Finn A. Resurgence of serotype 19F carriage in pre-school children in Portugal in the context of continuing moderate conjugate pneumococcal vaccine uptake. *Clin Infect Dis* 2013;57(3):473-4.
24. Preventing pneumococcal disease among infants and young children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) *MMWR* October 06, 2000 / 49(RR09); 1-38.
25. Synflorix® summary of product characteristics. Disponível em: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/synflorix/synflorix.htm>
33. Prevenar13® summary of product characteristics. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/001104/WC500057247.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/001104/WC500057247.pdf)
26. Rinta-Kokko H, Jokinen J, Siira L, et al. Impact of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine (pcv10) against invasive pneumococcal disease (ipd) among vaccine-eligible children in Finland. 31st ESPID Annual Meeting. 2013, Milan, Italy.
27. Kilpi T, Palmu A, Puumalainen T, et al. Effectiveness of the 10-valent pneumococcal haemophilus influenzae protein d conjugate vaccine (phid-cv10) against hospital-diagnosed pneumonia in infants- finip trial. 31st ESPID Annual Meeting. 2013, Milan, Italy.
28. Resumo das Características do Medicamento, Prevenar, Dezembro 2012
29. Spijkerman J, Veenhoven R, Wijmenga-Monsuur AJ, et al. Immunogenicity of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine administered according to 4 different primary. Immunization Schedules in Infants. A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2013;310(9):930-937.
30. Scott P, Rutjes AW, Bermetz L, et al. Comparing pneumococcal conjugate vaccine schedules based on 3 and 2 primary doses: systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2011;29(52):9711-21.
31. Dagan R, Givon-Lavi N, Porat N, Greenberg D. The effect of an alternative reduced-dose infant schedule and a second year catch-up schedule with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal carriage: a randomized controlled trial. *Vaccine* 2012;30(34):5132-40.

# Vacina contra rotavírus

**Actualização das Recomendações publicadas pela Sociedade de Infecção Pediátrica e Secção de Gastrenterologia e Nutrição Pediátricas da SPP, em 2009.**

## Introdução

A gastroenterite aguda (GEA) é uma patologia comum nos primeiros anos de vida, tanto em países industrializados como em vias de desenvolvimento, sendo os vírus os agentes etiológicos mais frequentes<sup>1-10</sup>. Predominam rotavírus (RV), norovírus e, com menor relevância, adenovírus e astrovírus. As bactérias são agentes causais menos frequentes, permanecendo ainda uma proporção de casos sem causa identificável<sup>4,6,11</sup>. RV é um agente causal muito frequente em todo o mundo. Numa publicação de 2004, estimava-se que cerca de 600.000 crianças com menos de cinco anos de idade morriam, por ano, devido a GEA provocada por este vírus<sup>5</sup>; mais de 80% destas mortes ocorriam em países em vias de desenvolvimento<sup>1-3</sup>. Nos países de clima temperado, a GEA devida a RV predomina no Inverno e na Primavera<sup>4,5</sup>. A infecção por RV pode atingir qualquer criança e a grande maioria destas, aos cinco anos de idade, já teve pelo menos um episódio, ocorrendo mais frequentemente entre os seis e os 24 meses. Nos países desenvolvidos, grande parte dos casos de GEA por RV não necessita de hospitalização, mas o impacto desta patologia na saúde pública é muito significativo.

Neste contexto, o desenvolvimento de uma vacina contra RV foi uma prioridade, estando comercializadas e disponíveis no nosso país, desde 2006, duas vacinas, com estruturas e esquemas posológicos diferentes (Tabela).

<b>Características das vacinas contra rotavírus</b>		
<b>Vacina</b>	<b>RotaTeq®</b>	<b>Rotatix®</b>
Laboratório	SPMSD	GSK
Tipo	Viva, oral	Viva, oral
Composição	Reagrupamento bovino-humano G1, G2, G3, G4; P(8)	Humana atenuada G1; P(8)
Número de doses	3	2

**Tabela** – Características das vacinas contra Rotavírus

Estas vacinas foram estudadas de uma forma extensiva antes do seu lançamento, evidenciando um bom perfil de eficácia e segurança. A sua eficácia foi demonstrada em vários países da América do Norte, América Latina e Europa<sup>12,13</sup>. Embora os desenhos dos diversos estudos não

permitam a comparação directa entre as duas vacinas, os resultados podem ser considerados sobreponíveis.

Vários países introduziram já esta vacina nos seus programas. Nos EUA foi recomendada para imunização de rotina desde 2006. Na Europa tem sido descrita uma diminuição significativa no número de internamentos e observações de GEA por RV<sup>14-18</sup> tanto entre as crianças que foram alvo de vacinação como nos grupos mais velhos, sugerindo um efeito de imunidade de grupo. Além da redução da magnitude da curva de casos desta infecção, foi também notado um início mais tardio da mesma<sup>19-21</sup>. Estudos efectuados na Bélgica<sup>15</sup> e Finlândia<sup>21,24</sup> demonstraram efectividade >90%. Um estudo em Israel apresentou efectividade de 60.3% sendo de 86.1% e 80.1% para scores nas Escalas de Clark >16 e Vesikari >15 respectivamente<sup>25</sup>.

A monitorização após comercialização das vacinas demonstrou para ambas um risco pequeno mas mensurável de invaginação<sup>26,27</sup>. Estudos demonstraram que este risco parece estar associado com a idade de administração da primeira dose, não existindo se esta for administrada antes dos 89 dias de idade mas presente se a mesma for administrada entre os 90 e 179 dias<sup>28</sup>. Mantem-se a indicação de que, começando a administração o mais precocemente possível, este risco pode ser minimizado. Há evidência de eliminação do vírus nas fezes após vacinação com as duas vacinas, com taxas mais elevadas para Rotarix<sup>29,30</sup> mas há muito poucos casos documentados de transmissão para contactos. No caso da RotaTeq foi recentemente descrito o aparecimento de *reassortants* entre dois vírus incluídos na vacina<sup>31</sup>.

### **Epidemiologia nacional**

Em Portugal existem vários estudos sobre infecção por RV<sup>32,33</sup>. Embora a metodologia utilizada não seja a mesma nos diferentes trabalhos, as proporções de identificação de RV em GEA em internamento variaram de 40% a 54% (estudos efectuados por períodos de 12 meses), e no ambulatório de 22% a 45% (estudos efectuados em período epidémico, Janeiro a Junho). Os genótipos G9P[8] e G2P[4] foram os predominantes em 2006 e 2007, cabendo ao G3P[8] a proporção mais elevada em 2008. Globalmente os tipos G1-G3 e G9 estiveram associados à maioria das infecções. Adicionalmente, verificou-se que várias estirpes de RV co-circulavam numa região e apresentavam flutuações anuais importantes.

No entanto, atendendo a que todos estes estudos eram de âmbito regional, não nos permitindo uma avaliação representativa e pormenorizada da doença em todo o país, a SPP, em colaboração com a Sociedade de Infecçiology Pediátrica e a Secção de Gastroenterologia e Nutrição Pediátrica, promoveu um estudo nacional multicêntrico, prospectivo, iniciado em Outubro de 2008, que decorreu durante 12 meses e cujos resultados trouxeram um contributo importante

para um melhor conhecimento da epidemiologia da infecção por RV em Portugal. Este estudo desenvolveu-se em 10 hospitais distribuídos de Norte a Sul e Ilhas. RV foi identificado em 27,8% dos casos de GEA em crianças com menos de 5 anos observadas no Serviço de Urgência. Esta proporção atingiu os valores mais elevados em Março (47%) e Abril (48.5%). Embora mais frequente entre os 7 e os 24 meses, 15,6% dos casos ocorreram em crianças com menos de 6 meses, reforçando a importância da imunização precoce num grupo etário com maior risco de complicações. Os génotipos mais frequentes foram o G4P[8] (46%) e o G1P[8] (39%), predominando largamente, um ou outro, em todas as regiões do país. Aos outros génotipos corresponderam proporções muito pequenas.

Uma publicação mais recente, revendo dados de 2006 a 2010, referentes a um serviço de urgência hospitalar da região centro, com coberturas vacinas nacionais estimadas a aumentar de 16 para 40% e com diferenças entre concelhos, mostrou flutuações na GEA por RV ao longo dos cinco anos de vigilância mas sem tendências progressivas e ausência de atrasos nas curvas sazonais epidémicas. Foram detectadas variações anuais importantes na distribuição dos génotipos em co-circulação<sup>34</sup>. Uma avaliação dos anos subsequentes (2011-13), veio a demonstrar uma tendência de descida do número de casos de GEA por RV observados bem como da sua proporção<sup>35</sup>.

### **Recomendações**

De acordo com o conhecimento actual sobre a segurança e eficácia das vacinas contra RV, tendo em conta as recomendações europeias<sup>11</sup> e os dados nacionais disponíveis, mantêm-se as recomendações elaboradas em 2009 pelas Sociedade de Infecciologia Pediátrica e a Secção de Gastrenterologia e Nutrição Pediátrica da SPP. A monitorização da epidemiologia da infecção por RV no país deve continuar.

### **Esquema vacinal**

As duas vacinas comercializadas em Portugal estão autorizadas para administração acima das seis semanas de idade, em duas (Rotarix®) ou três doses (RotaTeq®), por via oral. O intervalo entre doses deverá ser no mínimo de quatro semanas. O RCM da vacina Rotarix® recomenda que a primeira dose seja efectuada antes das 16 semanas de vida e a segunda até às 24 semanas. O RCM da vacina RotaTeq® recomenda que a primeira dose seja efectuada antes das 12 semanas devendo estar completada até às 22 semanas. No entanto, se necessário a terceira dose poderá ser administrada até às 32 semanas.

Podem ser administradas simultaneamente com as outras vacinas do PNV (DTPa, Hib, Polio iv, vacina contra hepatite B) e vacina conjugada pneumocócica. A amamentação não altera a

eficácia da vacina<sup>36</sup>, não sendo necessária a sua interrupção. A vacinação de prematuros deverá ser efectuada no mesmo esquema, de acordo com a idade cronológica<sup>37-39</sup>, sempre que clinicamente estável. Se for efectuada ainda no hospital deverão ser rigorosamente cumpridas as medidas para evitar transmissão a grupos de risco. A evidência da eficácia das vacinas existe para o esquema completo. Esquemas incompletos podem resultar em redução da mesma. Não há informação quanto à utilização de diferentes vacinas do RV na mesma criança, pelo que esta prática não é recomendada. Apesar das limitações dos estudos pelo pequeno número de doentes incluídos, os resultados sugerem que as crianças infectadas pelo VIH têm uma resposta a esta vacina comparável às crianças VIH negativas. As vacinas são ainda bem toleradas<sup>40-42</sup>.

### **Contra-indicações e precauções**

Porque os estudos da vacina foram efectuados em lactentes saudáveis, não há actualmente evidência suficiente para que sejam feitas recomendações específicas para lactentes com patologia subjacente, tais como malformações gastrointestinais, invaginação intestinal prévia ou cirurgia abdominal. Não há dados de segurança e eficácia para a administração da vacina a lactentes imunocomprometidos ou potencialmente imunocomprometidos, incluindo:

1. Imunodeficiência primária grave;
2. Discrasias sanguíneas, leucemias, linfomas ou outras neoplasias malignas que afectam a medula óssea ou do sistema linfático;
3. Em terapia imunossupressora (incluindo altas doses de corticóides sistémicos).

A vacina monovalente está contra-indicada se história clínica de alergia ao látex e deverá ser administrada com precaução se o lactente tiver espinha bífida ou extrofia vesical (alergia cruzada ao látex).

### **Bibliografia**

1. Executive Summary. Rotavirus and Rotavirus Vaccines. Proceedings of the Sixth International Rotavirus Symposium, July 7-9, Mexico City, Mexico. Washington: Albert B. Sabin Vaccine Institute, 2004, VII-IX.
2. Coffin SE, Elser J, Marchant C, et al. Impact of acute rotavirus gastroenteritis on pediatric outpatient practices in the United States. *Ped Infect Dis J* 2006; 25:584-589.
3. Gleizes O, Desselberger U, Tatochenko V, et al. Nosocomial rotavirus infection in European countries. A review of the epidemiology, severity and economic burden of hospital-acquired rotavirus disease. *Ped Infect Dis J* 2006; 25:S12-S21.
4. Charles MD, Holman RC, Curns AT, Parashar UD, Glass RI, Bresee JS. Hospitalisations associated with rotavirus gastroenteritis in the United States, 1993-2002. *Ped Infect Dis J* 2006; 25:489-493.
5. Soriano-Gabaró M, Mrukowicz J, Vesikari T, Verstraeten T. Burden of rotavirus disease in European countries. *Ped Infect Dis J* 2006; 25(Suppl 1):S7-11.
6. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003; 9:565-572.
7. Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe. *J Pediatric Gastroenterol Nutr* 2008; 46(Suppl 2):S81-122.

8. Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez FR, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006; 354:11-22.
9. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006; 354:23-33.
10. CDC. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2009; 58 (No. RR-2).
11. Vesikari T, Van Damme P, Giaquinto C, et al. European Society for Paediatric Infectious Diseases/European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition evidence-based recommendations for rotavirus vaccination in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46(Suppl 2):S38-48.
12. CDC. Delayed onset and diminished magnitude of rotavirus activity – United States, November 2007-May 2008. *MMWR* 2008; 57:697-700.
13. Tate JE, Panozzo CA, Payne DC, Patel MM, Cortese MM, Fowlkes AL, Parashar UD. Decline and change in seasonality of US rotavirus activity after the introduction of rotavirus vaccine. *Pediatrics* 2009; 124:465-71.
14. Perez N, Giaquinto C, Du Roure C, et al. Rotavirus vaccination in Europe: drivers and barriers. *Lancet Infect Dis* 2014; 14:416-425.
15. Hanquet G, Ducoffre G, Vergison A, et al. Impact of rotavirus vaccination on laboratory confirmed cases in Belgium. *Vaccine* 2011; 29:4698-703.
16. Paulke-Korinek M, Rendi-Wagner P, Kundi M et al. Universal mass vaccination against rotavirus gastroenteritis: impact on hospitalization rates in austrian children *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29:319-23.
17. Hemming M, Räsänen S, Huhti L et al. Major reduction of rotavirus but not norovirus gastroenteritis in children seen in hospital after introduction of RotaTeq vaccine into National Immunization Programme in Finland. *Eur J Ped* 2013; 172:739-46.
18. Dudareva-Vizule S, Koch J, An der Heiden M, et al. Impact of rotavirus vaccination in regions with low moderate vaccine uptake in Germany. *Hum Vaccin Immunother* 2012; 8:1407–15.
19. Paulke-Korinek M, Kundi M, Rendi-Wagner P, et al. Herd immunity after two years of the universal mass vaccination program against rotavirus gastroenteritis in Austria. *Vaccine* 2011; 29:2791–6.
20. Zeller M, Rahaman M, Heylen E, et al. Rotavirus incidence and genotype distribution before and after national rotavirus vaccine introduction in Belgium. *Vaccine* 2010; 28:7507–13.
21. Vesikari T, Uhari M, Renko M et al. Impact and Effectiveness of RotaTeq® Vaccine Based on 3 Years of Surveillance Following Introduction of a Rotavirus Immunization Program in Finland: PIDJ 2013;32:1365–73.
22. Raes M, Strens D, Vergison A, Verghote M, et al. Reduction in pediatric rotavirus-related hospitalizations after universal rotavirus vaccination in Belgium. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30:e120-5;
23. Braeckman T, Van Herck K, Meyer N, et al. Effectiveness of rotavirus vaccination in prevention of hospital admissions for rotavirus gastroenteritis among young children in Belgium: case-control study. *BMJ* 2012; 345:e4752.
24. Leino T, Ollgren J, Salo H et al. First year experience of rotavirus immunization programme in Finland. *Vaccine* 2012; 31:176-82.
25. Dagan R. Early effectiveness of the national immunization program (NIP) with RV5 on hospital visits and admission burden, South Israel. Presented in the 10th International Rotavirus Symposium 19-21 September, 2012, Bangkok, Thailand).
26. Haber P, Patel M, Izurieta HS et al. Postlicensure monitoring of intussusception after RotaTeq vaccination in the United States, February 1, 2006, to September 25, 2007. *Pediatrics* 2008; 121:1206-12; 84.
27. Yen C, Tate JE, Steiner CA, Cortese MM, Patel MM, Parashar UD. Trends in intussusception hospitalizations among US infants before and after implementation of the rotavirus vaccination program, 2000-2009. *J Infect Dis* 2012; 206:41-8.
28. Oberle D, Jenke A, von Kries A, Mentzer D, Keller-Stanislawski. Rotavirus vaccination: a risk factor for intussusception? *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2014; 57:234-241.
29. Payne DC, Edwards KM, Bowen MD, et al. Sibling transmission of vaccine-derived rotavirus (RotaTeq) associated with rotavirus gastroenteritis. *Pediatrics* 2010; 125:e438–e441;
30. Donato CM, Ch'ng LS, Boniface KF, et al. Identification of strains of RotaTeq rotavirus vaccine in infants with gastroenteritis following routine vaccination. *J Infect Dis* 2012; 206:377-83.
31. Hemming M, Vesikari T. Vaccine-derived human-bovine double reassortant rotavirus in infants with acute gastroenteritis. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:992-4.

32. Boto A, Simas P, Iturriza M, et al. Rotavirus genotyping – a one year study in Lisbon. ESPID Meeting, Prague, 2008.
33. Antunes H, Afonso A, Iturriza M, et al. G2P[4] the most prevalent rotavirus genotype in 2007 winter season in an European non-vaccinated population. *J Clin Virol* 2009; 45:76-8.
34. Rodrigues F, Iturriza-Gómara M, Marlow R, et al. The evolving epidemiology of rotavirus gastroenteritis in central Portugal with modest vaccine coverage. *J Clin Virol* 2013; 56:129-34.
35. Ferreira M et al. Changes in the epidemiology of rotavirus acute gastroenteritis (over seven years of vaccine use in Portugal. 32th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Dublin, May 2014)
36. Vesikari T, Prymula R, Schuster V et al. Efficacy and immunogenicity of live-attenuated human rotavirus vaccine in breast-fed and formula-fed European infants. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31:509-13.
37. Stumpf KA, Thompson T, Sanchez PJ et al. Rotavirus vaccination of very low birth weight infants at discharge from the NICU. *Pediatrics* 2013; 132:e662;
38. DiNubile MJ and the REST Study Team. Safety and efficacy of the pentavalent human–bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine in healthy premature infants. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26:1099–104.
39. Omenaca F, Sarlangue J, Szenborn L, et al. Safety, reactogenicity and immunogenicity of the human rotavirus vaccine in preterm European Infants: a randomized phase IIIb study. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31:487-93.
40. Steele AD, Madhi SA, Louw CE et al. Safety, Reactogenicity, and Immunogenicity of Human Rotavirus Vaccine RIX4414 in Human Immunodeficiency Virus-positive Infants in South Africa. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30:125-30.
41. Laserson KF, Nyakundi D, Feikin DR et al. Safety of the pentavalent rotavirus vaccine (PRV), RotaTeq®, in Kenya, including among HIV-infected and HIV-exposed infants. *Vaccine* 2012; 30:A61-70.
42. Feikin DR, Laserson KF, Ojwando J et al. Efficacy of pentavalent rotavirus vaccine in a high HIV prevalence population in Kenya. *Vaccine* 2012; 30:A52-60.



## Vacina contra o vírus da hepatite A

### Recomendações publicadas pelas Secções de Infecçologia e de Gastrenterologia e Nutrição Pediátrica da SPP em 2007

A Hepatite A é a causa mais frequente de hepatite aguda no mundo. A infecção pelo vírus da Hepatite A (VHA) na criança é geralmente benigna e muitas vezes assintomática, sendo a prevalência de falência hepática aguda inferior a 1/1000 casos<sup>1,2</sup>. No adulto e em determinados grupos de risco, a doença pode no entanto, ter importante morbidade e até mortalidade significativas<sup>3,4</sup>. A transmissão do VHA faz-se quase exclusivamente por via fecal-oral pelo que a melhoria do saneamento e higiene, mesmo sem recurso à vacinação, pode diminuir drasticamente a endemicidade para o VHA<sup>5,7</sup>. A prevalência de seropositividade para o VHA tornou-se assim um marcador das condições sanitárias de um país.

Nos países de alta endemicidade (África, América do Sul, regiões da Ásia e da Europa de leste), a infecção atinge as crianças desde os primeiros anos de vida e é habitualmente assintomática. A maior parte da população adulta tem anticorpos protectores, sendo raros os surtos<sup>5,7</sup>. No entanto, em países como a Argentina a HVA era a primeira causa de transplante hepático antes da introdução universal da vacina ao ano de idade<sup>8,9</sup>. Nos países com boas condições sanitárias a endemicidade é baixa, os casos são habitualmente esporádicos, e o vírus atinge sobretudo os adultos, com o conseqüente aumento da morbidade, número de internamentos hospitalares e eventual mortalidade. Como grande parte da população está susceptível à infecção, há maior probabilidade de ocorrência de surtos<sup>6,7</sup>. Nos países com endemicidade muito baixa e altos padrões de higiene e vigilância sanitária, os casos são de importação, com vírus geneticamente diferentes entre si, e a ocorrência de surtos é rara<sup>6</sup>.

Os primeiros estudos serológicos de prevalência em Portugal foram efectuados no início dos anos 80 pelo Professor Lecour<sup>10</sup>. Nesses estudos, estimou-se que 84,5% da população geral e 93,4% dos indivíduos abaixo dos 20 anos estavam imunizados o que colocava Portugal como um país de alta endemicidade para o VHA. Nos anos 90, em Lisboa (1992)<sup>11,12</sup>, Coimbra (1995)<sup>13</sup>, Braga (1996)<sup>14</sup>, Porto (1996)<sup>15</sup> e região Norte do país (1996)<sup>16</sup> os estudos de seroprevalência mostravam já um padrão de endemicidade intermédia. Os dados nacionais mais representativos são os do 2.º Inquérito Serológico Nacional, efectuado em 2001-2002 e referente à população de Portugal Continental, que mostram uma taxa de imunidade de 57,7% na população geral e de 22,6% nos indivíduos com menos de 20 anos<sup>17</sup>. Em Braga, verificou-se seroprevalência de baixa endemicidade, pela primeira vez no país, em crianças e adolescentes em 2003 e 2004<sup>18</sup>, dados que se mantiveram em estudo efectuado em 2006<sup>19</sup>. Nos últimos anos

(2008-2012), foram efectuados 88 internamentos por VHA, respectivamente: 21, 27, 12, 18 e 10 casos (dados fornecidos pelo Instituto de Gestão Informática e Financeira da Saúde – IGIF) o que representa um número substancialmente inferior aos anos anteriores. Contudo, poderá ocorrer subnotificação significativa.

A vacina para a Hepatite A existe desde 1992<sup>20</sup>. É uma vacina de vírus inactivado, segura, com elevado grau de imunogenicidade, confere protecção duradoira e não interfere com as outras vacinas. Dado o VHA ter reservatório quase exclusivamente humano, a erradicação da doença será possível com a vacinação universal, associada à melhoria das condições sanitárias dos países mais desfavorecidos.

Em Portugal, há apenas uma vacina disponível, Havrix® (GlaxoSmithKline – GSK), de eficácia reconhecida. Os efeitos laterais desta vacina são sobretudo no local da picada. Deve ser ministrada, em duas doses, por via intra-muscular, no músculo recto lateral (coxa) ou deltóide (braço), com um intervalo de seis meses a um ano. É preferível o intervalo de um ano porque a resposta imunológica é mais duradoira. Não está recomendada abaixo dos 12 meses de idade porque no primeiro ano de vida, os anticorpos maternos, caso existam, podem neutralizar a vacina<sup>21</sup>. Contudo, obteve-se título de anticorpos protectores em lactentes de seis meses, após a primeira dose de vacina, mesmo na presença de anticorpos maternos. Os dados nacionais em 2001-2002, referentes a adultos entre os 20 e 39 anos, mostraram seroprevalência entre 38,8% a 79,0%, o que pode significar que algumas grávidas não passem anticorpos aos seus filhos. Na pediatria não se justifica efectuar serologia prévia à vacinação. Não há risco acrescido da vacinação em indivíduo já previamente imunizado pela infecção natural ou pela vacina.

Após completar o esquema vacinal, não é necessária qualquer dose de reforço nem a confirmação de resposta serológica. Há ainda a possibilidade da vacina combinada anti VHA e antivírus da Hepatite B, (Twinrix®, GSK), mas neste caso a imunização completa requer três doses (0, 1 e 6 meses). Com a vacinação universal dos recém-nascidos e adolescentes contra a Hepatite B, o interesse desta vacina em Portugal tende a desaparecer.

### **Recomendações para a vacinação contra o vírus da hepatite A**

Devem ser prioritariamente vacinadas todas as crianças, adolescentes ou adultos que:

- Viajem para países com endemicidade intermédia ou alta;
- Tenham patologia hepática crónica;
- Sejam hemofílicos e recebam hemoderivados;
- Sejam candidatos a transplante de órgão;
- Doentes com VIH;

- Pertencam a comunidade onde seja detetado um surto.

A vacinação deve ser efectuada a partir dos 12 meses de idade com duas doses intervaladas de 6-12 meses (preferível 12 meses), por via intramuscular no músculo recto lateral (coxa) em crianças pequenas ou deltóide (braço) em adultos e crianças. A vacina da Hepatite A pode ainda ser usada na profilaxia pós-exposição, em vez da imunoglobulina, com resultados sobreponíveis<sup>22</sup>. Deverá ser efectuada em indivíduos susceptíveis nos 14 dias seguintes após contacto e tem a vantagem de não ser um derivado do sangue e ser mais económica.

Devemos continuar a monitorizar o grau de endemicidade da população Portuguesa e os genótipos de VHA isolados em Portugal bem como reforçar a importância da notificação de todos os casos de Hepatite A e suas complicações.

## **Bibliografia**

1. DeVictor D, Desplanques L, Debray D, Ozier Y, Dubousset AM, Valayer J et al. Emergency liver transplantation for fulminant liver failure in infants and children. *Hepatology* 1992; 16:1156-62.
2. Lee WM. Acute liver failure. *N Engl J Med* 1993; 329:1862-72.
3. Brown GR, Persley K. Hepatitis A epidemic in the elderly. *South Med J* 2002; 95:826-33.
4. Cooksley WG. Consensus statement on the role of hepatitis A vaccination in patients with chronic liver disease. *J Viral Hepat* 2000; Suppl 1:29-30.
5. World Health Organization (WHO). Public health control of hepatitis A: memorandum from a WHO meeting. *WHO Bulletin* 1995; 73:15-20.
6. Centers for Disease Control and Prevention (US) – National Center for viral hepatitis 2007. Acessível em <http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/a/index.htm>
7. Shapiro CN, Margolis HS. Worldwide epidemiology of hepatitis A virus infection. *J Hepatol* 1993; 18(suppl.2):11-4.
8. Ellis A, Rüttiman R, Jacobs J, e tal. Cost-Effectiveness of Childhood Hepatitis A Vaccination in Argentina. Is a second dose warranted? *Pan Am J Publ Health* 2007; 21 (6): 345-56.
9. Gentile A. The need for an evidence-based decision-making process with regard to control of hepatitis A. *J Viral Hepat* 2008, 15( Suppl 2), 16-21.
10. Lecour H, Tomé-Ribeiro A, Amaral I, Rodrigues MA. Epidemiological aspects of acute viral hepatitis in Portugal. *Infection* 1986; 14(2):71-3.
11. Marinho RT, Valente AR, Ramalho FJ, Moura MC. The changing epidemiological pattern of hepatitis A in Lisbon, Portugal. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9:795-7.
12. Marinho R, Valente A, Ramalho F, Moura MC. Hepatite A: alteração do padrão epidemiológico. *Rev Port Clin Geral* 2000; 16:103-11.
13. Leitão S, Santos RM, Santos JC et al. Hepatitis A prevalence in rural and urban Portuguese populations. *Eur J Intern Med* 1996; 7:119-21.
14. Cunha I, Antunes H. Prevalência do anticorpo contra o vírus da Hepatite A numa população do Norte de Portugal. *Acta Med Port* 2001; 14:479-82.
15. Barros H, Oliveira F, Miranda H. A survey on Hepatitis A in Portuguese children and adolescents. *J Viral Hepat* 1999; 6:249-53.
16. Lecour H, Santos I, Granjeira L et al: Prevalência de marcadores da Hepatite A e da Hepatite E na população da região norte de Portugal. *Arq Med.* 1999; 143(5/6):244-8.

17. Rodrigues I, Barreiro P. AVALIAÇÃO DO PROGRAMA NACIONAL DE VACINAÇÃO – 2.º Inquérito Serológico Nacional Portugal Continental 2001-2002. Ministério da Saúde, Direcção-Geral da Saúde 2006; 113-22.
18. Antunes H, Macedo M, Estrada A. Epidemiologia da Hepatite A em uma população pediátrica do Norte: primeiros resultados portugueses de baixa endemicidade. Acta Med Port 2004; 17:219-24.
19. Antunes H, A Estrada. Prevalence of hepatitis A virus antibody in a Portuguese paediatric population – six years prospective study. 24rd Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases <http://www.kenes.com/espид2006/program/ViewAbstract.asp2006>.
20. Loutan L, Bovier P, Althans B, Gluck K. Inactivated virosome Hepatitis A vaccine. Lancet 1994; 343(8893):322-4.
21. Fiore AE, Shapiro CN, Sabin K, Labonte K, Darling K, Culver D et al. Hepatitis A vaccination of infants: effect of maternal antibody status on antibody persistence and response to a booster dose. Pediatr Infect Dis J 2003; 22(4):354-9.
22. Victor JC, Monto AS, Surdina TY, Suleimenova SZ, Vaughan G et al. Hepatitis A vaccine versus immune globulin for postexposure prophylaxis. N Engl J Med 2007; 357:1685-94.14 15

### **Comissão de vacinas da SIP – SPP**

Amélia Cavaco  
Catarina Gouveia  
Fernanda Rodrigues  
Filipa Prata  
Luís Varandas

Junho de 2014