



Sociedade de Infeciologia
Pediátrica da SPP



**RECOMENDAÇÕES SOBRE
VACINAS EXTRA PROGRAMA NACIONAL DE
VACINAÇÃO
ATUALIZAÇÃO 2015/2016**

Comissão da Vacinas SIP-SPP

Novembro 2015

Vacina contra *Neisseria meningitidis* serogrupo B

Introdução

A doença meningocócica é uma infeção grave causada por *Neisseria meningitidis*. Dos 13 serogrupos conhecidos, a quase totalidade dos casos de doença são provocados pelos A, B, C, Y, W e X.¹ 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 mas, desde 2009, na Inglaterra e País de Gales, tem-se assistido a um aumento da identificação do serogrupo W complexo clonal 11 em doença invasiva grave.² Desde 2010 houve também aumento do serogrupo Y em alguns países europeus, em particular na Escandinávia.³ Em África predomina o serogrupo A, enquanto nos Estados Unidos da América o mais frequente nos últimos anos tem sido 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 afeta 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 efetivas no controlo de surtos.

Epidemiologia em Portugal

A vacina contra o meningococo C está disponível em Portugal desde 2002 no mercado livre e incluída no Programa Nacional de Vacinação (PNV) desde 2006, o que levou à quase ausência de casos de doença por este serogrupo nos últimos anos.⁴ Os dados nacionais mais recentes da vigilância epidemiológica de base laboratorial do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (IRJ), mostram uma redução da incidência global da doença invasiva de cerca de dois casos por 100.000 habitantes em 2003, para 0,7 por 100.000 habitantes em 2012.⁵ 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 (20,2 por 100.000 habitantes de 2008 a 2012), diminui de forma acentuada até a adolescência e mantém-se relativamente estável, em valores baixos, durante a idade adulta.

Na última década, o serogrupo predominante foi sempre o B, com percentagens que variaram, entre 47% em 2003 e 80% em 2008. Em 2011, último ano a que reporta o relatório disponível, 72% das *N. meningitidis* identificadas pertenciam ao serogrupo B.⁴ Nos últimos anos o número total de casos tem-se mantido relativamente estável. Os dados de distribuição por grupo etário, referentes aos anos de 2003 a 2012, mostram que o número de casos de doença invasiva por meningococo B é crescente desde o nascimento atingindo o pico aos seis meses de idade (37,8% dos casos ocorreram até aos quatro meses e 67,7% até aos seis meses).⁵

O homem é o único reservatório conhecido de *N. meningitidis*. A taxa de colonização da orofaringe é variável ao longo da vida, mas parece atingir um pico na adolescência e no adulto-jovem.⁶ No único estudo realizado em Portugal, a taxa de colonização global de uma população de estudantes universitários em Coimbra foi de 13,3%, sendo de 5,3% para o serogrupo B.⁷ 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. As manifestações clínicas mais graves são a sépsis e a meningite, podendo apresentar as duas formas no mesmo doente. Classicamente, a infeção meningocócica apresenta-se com febre e 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,⁸ entre elas, sequelas neurológicas, perda de audição, cicatrizes cutâneas e amputações. Em Portugal, a taxa de mortalidade global nos anos de 2003 a 2013 foi de 5,6%

(MJ Simões, comunicação pessoal). A forma mais eficaz de controlo da infeção meningocócica é sua prevenção através da vacinação.

Vacina antimeningocócica B de quatro componentes (Bexsero®)

O polissacárido da cápsula do meningococo B é pouco imunogénico e possuiu homologia estrutural com tecido neuronal humano pelo que o desenvolvimento de vacinas contra o meningococo B se centrou em antigénios não capsulares. A primeira vacina a ser autorizada pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) para uso na Europa, em Janeiro de 2013, foi desenvolvida pelo laboratório Novartis, utilizando uma técnica inovadora denominada “vacinologia reversa”.⁹ Sucintamente, esta técnica parte do conhecimento completo do genoma do microrganismo para selecionar genes que codifiquem proteínas potencialmente imunogénicas, expressas à superfície da bactéria, que possam ser incorporadas numa vacina. Por este processo foram escolhidas três proteínas, *Neisserial heparina-binding antigen* (NHBA), *factor H binding protein* (fHbp) e *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 *Outer Membrane Protein* da estirpe da Nova Zelândia (OMVnz) por se tratar de um estirpe muito virulenta, por 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.

Como se trata de uma doença pouco frequente, não é possível realizar ensaios clínicos que comprovem a eficácia da vacina. A título individual, esta poderia ser extrapolada medindo a atividade bactericida do soro (*human serum bactericidal assay*, hSBA), avaliada pelos níveis de anticorpos produzidos após a inoculação da série completa da vacina e assumindo-se como níveis protetores um aumento de quatro vezes do título de anticorpos ou valores superiores a 1:4.¹⁰ No entanto, o meningococo B possuiu uma grande diversidade genética e seria necessário testar cada soro contra as várias estirpes circulantes, o que 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.¹¹ 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.¹² Dados recentes sugerem que a estimativa de cobertura obtida por este método é conservadora.¹³ De facto, esta depende da variabilidade das estirpes circulantes numa mesma região.¹⁴ O estudo das estirpes portuguesas está em curso pelo que será possível estimar em breve a cobertura para Portugal.

Ao longo do processo de desenvolvimento da vacina foram realizados vários ensaios clínicos em lactentes com idade superior a dois meses, adolescentes e adultos para avaliação da imunogenicidade, segurança e otimização do esquema vacinal.^{15,16} A vacina demonstrou ser imunogénica, segura e induzir memória imunológica em todos os grupos etários. No entanto, a duração da imunidade não está, ainda, estabelecida.¹⁷ Quando administrada de forma isolada, os efeitos secundários esperados tais como febre (10 a 15%) e reações locais têm uma incidência semelhante à que ocorre com as vacinas do PNV, sendo facilmente controláveis com paracetamol. A administração simultânea com as vacinas do PNV foi também avaliada, verificando-se compatibilidade. No entanto, os resultados de imunogenicidade para o pneumococo serotipo 6B, vírus polio inativado 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.

A vacina Bexsero® é a única disponível em Portugal para prevenção da doença invasiva por *N. meningitidis* tipo B. No final de 2013, foi administrada para controlo de dois surtos em universidades americanas, com efetividade elevada e não se tendo verificado efeitos secundários relevantes.¹⁸ Desde o seu lançamento cinco regiões de Itália e uma no Quebec introduziram a vacina em PNV, segundo esquema 3+1, e o Reino Unido e duas regiões de Itália em esquema 2+1. Na Alemanha, Áustria, Austrália, Canadá, Espanha, Grécia, Irlanda, Itália, Polónia, República Checa e Hungria, é recomendada o seu uso pelas sociedades científicas, a crianças com mais de dois meses de idade. Noutros países, como França e Estados Unidos, é recomendada em grupos de risco e controlo de surtos.

Tabela 1 – Esquema vacinal aprovado pela *European Medicines Agency* (EMA) para a vacina Bexsero®

Idade de início da vacinação	Imunização primária	Intervalos entre as doses	Dose de reforço
2 a 5 meses	3 doses	Mínimo 1 mês	Uma dose entre os 12 e 23 meses
6 a 11 meses	2 doses	Mínimo 2 meses	Uma dose entre os 12 e os 23 meses, no mínimo 2 meses após a última
12 a 23 meses	2 doses	Mínimo 2 meses	Uma dose 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

Tendo em conta a epidemiologia nacional, o esquema recomendado para imunização primária é 2, 4 e 6 meses de forma a obter proteção o mais precocemente possível. Para reduzir o número de inoculações e efeitos secundários numa mesma visita, poderá ser considerado o esquema 3, 5 e 7 meses para a imunização primária.

Conclusões

A vacina Bexero® é imunogénica e segura em lactentes, crianças e adolescentes. Apesar de mais reatogénica quando administrada em simultâneo com as vacinas incluídas no PNV, os efeitos secundários observados não são graves e a resposta imunológica aos antigénios 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, atualmente, a única forma de proteção contra a doença invasiva meningocócica tipo B.

Recomendações

A Comissão de Vacinas recomenda:

- 1- A vacinação das crianças dos dois meses aos dois anos, nos esquemas aprovados para proteção da doença invasiva por *N. meningitidis* tipo B; pode também ser administrada a crianças e adolescentes;
- 2- A vacinação das crianças e adolescentes com fatores de risco para doença invasiva por *N. meningitidis*, nomeadamente défices do complemento, asplenia e tratamento com eculizumab;
- 3- A vacinação pode, ainda, ser considerada em crianças e adolescentes com doença ou tratamento imunossupressores e na prevenção de casos secundários intradomiciliários ou em instituições e para controlo de surtos

- 4- Para minimizar os efeitos secundários mais frequentes como a febre e dor local recomenda-se administração de paracetamol

Bibliografia

1. Halprin SA, et al. The changing and dynamic epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine* 2012;30S:B26-36.
2. Ladhani SN, Beebeejaun K, Lucidarme J, et al. Increase in endemic *Neisseria meningitidis* capsular group W sequence type 11 complex associated with severe invasive disease in England and Wales. *Clin Infect Dis* 2015;60:578-85.
3. Bröker M, Emonet S, Fazio C, et al. Meningococcal serogroup Y disease in Europe continuation of high importance in some European regions in 2013. *Hum Vaccin Immunother* 2015;11:2261-8.
4. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Doença Meningocócica Invasiva em Portugal. Vigilância Epidemiológica de base laboratorial 2011. Lisboa, 2013.
5. Simões MJ, Fernandes T, Gonçalves P, Bettencourt C, Furtado C. Doença meningocócica do serogrupo B (MenB) em Portugal: uma reflexão sobre estratégias de imunização. *Observações_Boletim Epidemiológico* 2014;3;28-32.
6. Christensen H, May M, Bowen L, Hickman M, Trotter CL. Meningococcal carriage by age: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010;10:853-61.
7. Rodrigues F, Morales-Aza B, Christensen H, et al. Oropharyngeal Carriage of *Meningococcus* in Portugal by Group and Clonal Complex 6 Years After Adolescent Vaccine Campaign. *Pediatr Infect Dis J* 2015 ; 34:1267-9.
8. Pace D, Pollard AJ. Meningococcal disease: Clinical presentation and sequelae. *Vaccine* 2012; 30S:B3-9.
9. Serruto D, Serino L, Massignani V, Pizza M. Genome-based approaches to develop vaccines against bacterial pathogens. *Vaccine* 2009;27:3245-50.
10. 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.
11. 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.
12. Vogel U, Taha MK, Vazquez JA, et al. Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB) in Europe - a qualitative and quantitative assessment. *Lancet Infect Dis* 2013;13:416-25.
13. Frosi G, Biolchi A, Lo Sapio M, et al. Bactericidal antibody against a representative epidemiological meningococcal serogroup B panel confirms that MATS underestimates 4CMenB vaccine strain coverage. *Vaccine* 2013;31:4968-74.
14. Pérez-Trallero E, Esnal O, Marimón JM. Progressive decrease in the potential usefulness of meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB, Bexsero®) in Gipuzkoa, Northern Spain. *PLoS One* 2014;9:e116024.
15. O’Ryan M, et al. A Multi-Component Meningococcal Serogroup B Vaccine (4CMenB): The Clinical Development Program. *Drugs* 2014;74:15-30.
16. 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 (acedido a 10 Março de 2014).
17. McQuaid F, Snape MD. Will booster doses be required for serogroup B meningococcal vaccine? *Expert Rev Vaccines* 2014;13:313-5.
18. McNamara LA, Shumate AM, Johnsen P, et al. First Use of a Serogroup B Meningococcal Vaccine in the US in Response to a University Outbreak. *Pediatrics* 2015;135:798-804.

Vacinação contra o Papiloma Vírus Humano no sexo masculino

Introdução

Papiloma Vírus Humano (HPV) é responsável, em todo o mundo e em ambos os sexos, por lesões benignas e neoplasias malignas, com incidência elevada. É hoje considerado o segundo carcinogênico mais importante, logo a seguir ao tabaco. Está associado a 5% dos câncros, em geral, e a 10% na mulher.¹

Estão descritos mais de 130 tipos de HPV, dos quais cerca de 40 infetam preferencialmente os órgãos genitais e as áreas perianais.^{2,3} HPVs anogenitais foram divididos em dois grupos: o primeiro, associado ao desenvolvimento do cancro anogenital, cabeça e pescoço, pelo que foi denominado de alto risco (ex. HPV16, 18) e o segundo, com baixo potencial oncogénico, que causa doença benigna, nomeadamente condilomas genitais (90%), papilomatose respiratória recorrente (100%), lesões de baixo grau do colo uterino e anais, foi denominado de baixo risco (ex. HPV6, 11).^{4,5} Infeta a pele e mucosas, com transmissão preferencialmente por via sexual e com uma taxa de transmissibilidade muito alta.⁶ Um ano após o início da atividade sexual, quatro em cada dez mulheres são HPV positivas e dois anos após o seu início, seis em cada dez. Estima-se que 80% da população mundial tenha um episódio de infeção por HPV ao longo da vida.⁷ A origem vírica do cancro do colo do útero está solidamente estabelecida. Diversos estudos mostraram que o DNA de HPV foi encontrado em 99,7% dos câncros cervicais (escamosos e adenocarcinomas), sendo os tipos 16, 18, 45, 31 e 33 os mais frequentes.⁸ HPV é causa necessária mas não suficiente para o desenvolvimento do cancro do colo do útero (CCU).⁹ Não há possibilidade de desenvolver CCU na ausência de infeção por HPV.¹⁰ É também fator causal em 84,3% dos câncros do canal anal, 69,9% dos câncros da vagina, 47,9% dos câncros pênis, 40,4% dos câncros da vulva, 35,6 % dos câncros da orofaringe e 23,5% dos câncros da cavidade oral.¹¹ As verrugas genitais são causadas em mais de 90% dos casos por HPV6 e 11, não existindo diferenças entre sexos. Uma em cada dez pessoas sexualmente ativas vai apresentar um episódio de verrugas genitais ao longo da vida.^{12,13}

Epidemiologia e carga da doença por HPV no sexo masculino

A infeção por HPV causa uma carga de doença significativa no homem. Dados sobre a história natural da infeção por HPV neste sexo indicam que a incidência média acumulada ao longo da vida em heterossexuais, entre os 18 e os 44 anos, oscila entre os 56 e 65%, dos quais 26-50% são HPV de alto risco. A prevalência mantém-se constante ao longo dos anos, ao contrário da mulher em que há uma redução a partir dos 30 anos. Os homossexuais e bissexuais têm prevalências mais elevadas. A duração média da infeção é de 4-5 meses, sendo igual para os vírus de alto e baixo risco. O epitélio do pênis, sem zona de transformação como o do colo, é menos recetivo à infeção. A infeção múltipla e a localização no sulco balano-prepucial são variáveis ligadas positivamente à persistência de infeção.^{14,15} Num estudo prospetivo que envolveu 1159 homens dos 18 aos 70 anos não infetados por Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), oriundos dos EUA, Brasil e México, avaliados durante uma média de 27,5 meses, observou-se uma taxa de incidência de 39% de novas infeções por HPV. A infeção por HPV oncogénico esteve significativamente associada a um número elevado de parceiras sexuais e de parceiros com práticas sexuais anais ao longo da vida. A prevalência global da infeção por HPV foi de 65,2% (25,7% dos casos com infeção múltipla, 26 a 50% por tipos de alto risco) sendo o HPV16 o tipo mais frequente.^{12,16}

Os homens encontram-se em risco de desenvolver condilomas genitais, câncros do ânus, do pênis, da cabeça e pescoço e neoplasias intraepiteliais do pênis e ânus (PIN e AIN), estimando-

se na Europa que o número de novos casos/ano, associados aos tipos de HPV6, 11, 16 e 18, seja elevado.^{17,18}

Vacina contra HPV

Existem duas vacinas contra HPV. Ambas são produzidas por tecnologia recombinante e compostas por partículas semelhantes ao vírus (VLP). As VLPs são produzidas clonando o principal gene da cápside viral (L1) de diferentes tipos de HPV e expressas em vetores (báculo vírus na vacina bivalente e levedura na vacina quadrivalente). Estas VLPs têm grande semelhança com os viriões de HPV, mas não contêm material genético, pelo que não são infecciosas nem oncogénicas. Induzem níveis elevados de anticorpos neutralizantes quando administradas por via intramuscular. Além das VLPs, as vacinas contêm adjuvantes com o objetivo de prolongar e aumentar a resposta imune com menor dose de antígeno e ter uma resposta imune 60-100 vezes superior à da infeção natural.¹⁹ São ambas imunogénicas, eficazes e têm um bom perfil de segurança e tolerabilidade. As reações no local da injeção, como dor ligeira e eritema, são as perturbações mais comuns e não estão documentados efeitos adversos graves.¹⁹

A vacina quadrivalente tipos 6/11/16/18 (Gardasil[®]) está indicada a partir dos nove anos de idade para a prevenção de lesões genitais pré-cancerosas (colo do útero, vulva e vagina), lesões anais pré-cancerosas, cancro do colo do útero e cancro do ânus relacionados com tipos oncogénicos de HPV e verrugas genitais (condiloma acuminado) causalmente relacionados com tipos específicos de HPV.²⁰ Até à data, nos estudos de vigilância a decorrer em ambos os sexos com a vacina quadrivalente, não surgiram preocupações com a segurança da sua utilização. As reações adversas pós-comercialização em homens são semelhantes às observadas nas mulheres e/ou semelhantes às relatadas em homens nos ensaios clínicos de pré-autorização.^{21,22}

A vacina bivalente tipos 16/18 (Cervarix[®]) está indicada a partir dos nove anos de idade para a prevenção das lesões pré-malignas genitais (colo do útero, vulva e vagina) e do cancro do útero causalmente relacionados com determinados tipos oncogénicos de HPV.²³

Está demonstrado que estas vacinas podem ser administradas de forma concomitante com a vacina da Hepatite B (recombinante), mas em local diferente, bem como com a vacina de reforço combinada contra a difteria, tétano, tosse convulsa com ou sem poliomielite inactivada.^{20,23}

Vacina contra HPV em Programas Nacionais de Vacinação (PNV)

A inclusão da vacina Gardasil[®] no PNV em outubro 2008, para todas as adolescentes com 13 anos de idade num esquema de três doses (0, 2 e 6 meses), foi um avanço considerável numa perspetiva de saúde pública.^{24,25} A partir do dia 1 de outubro de 2014, a vacinação em âmbito de PNV passou a ser recomendada para as raparigas entre os 10 e 13 anos de idade num esquema de duas doses (0 e 6 meses).²⁶

A avaliação do impacto da vacinação deve ter em conta os objetivos a curto, médio e longo prazo. O objetivo a curto prazo é uma redução significativa dos condilomas genitais e dos resultados citológicos cervicais anómalos, que incluem atípias incertas, escamosas ou glandulares (ASC-US e AGC) e lesões intraepiteliais de baixo grau (LSIL) que não representam mais do que a resposta cito-histológica aguda à presença vírica, transitória na maioria das vezes. O objetivo a médio prazo é a prevenção das neoplasias precursoras do CCU, do cancro anal, da vulva e vagina. O objetivo principal da vacinação, necessariamente a longo prazo, consiste na prevenção do CCU e de outros cancros relacionados com HPV.¹⁹

Seis anos após a introdução da vacina nos PNV de alguns países como Austrália, EUA e Dinamarca, existem já dados que mostram uma diminuição significativa da incidência de condilomas genitais em mulheres vacinadas, demonstrando uma elevada efetividade da vacina²⁶⁻³⁰. Estudos de impacto em diferentes países revelaram que a redução de condilomas genitais, de lesões genitais de alto grau e prevalência de HPV, está diretamente relacionada com a taxa de cobertura vacinal nesses países.²⁶⁻³¹

Na Austrália, sete anos após a introdução da vacina para mulheres até aos 26 anos, com uma taxa de cobertura vacinal de 83%, observou-se uma redução significativa (93%) da incidência de novos episódios de condilomas genitais e uma redução de 47,5% das lesões genitais de alto grau nas mulheres abaixo dos 21 anos; uma redução de condilomas genitais de 81,8% nos homens heterossexuais abaixo dos 21 anos e de 51,1% entre os 21 e os 30 anos, sem declínio nos homens que têm sexo com homens.³¹

Em Portugal, desde a introdução da vacina, verificaram-se valores de cobertura vacinal superiores a 85% para as várias coortes abrangidas (mesmo para a terceira dose do esquema vacinal) e, embora ainda não existam estudos sobre a efetividade da vacina, será expectável uma redução significativa na incidência de infeção pelos quatro tipos de HPV vacinais e de condilomas genitais associados aos tipos 6 e 11.³²

Modo de administração e posologia

A administração da vacina é por via intramuscular,²⁶ dos nove aos 13 anos (inclusive) existindo dois esquemas possíveis de administração (Tabela 2).²⁶

Tabela 2 – Esquema vacinal aprovado pela EMA para vacina Gardasil®.

Idade de início da vacinação	Nº doses recomendadas	Esquema recomendado	Intervalo mínimo entre as doses
9 - 13 anos	2 doses	0, 6 meses	6 meses
	Esquema alternativo de 3 doses, se 2ª dose com intervalo < 6 meses após a 1ª dose	0, 2, 6 meses	1 mês entre a 1ª e a 2ª dose 3 meses entre a 2ª e a 3ª dose
≥ 14 anos	Esquema de 3 doses	0, 2, 6 meses	

Vacinação no sexo masculino

A vacina Gardasil® é atualmente a única com indicações aprovadas no género masculino. Num ensaio randomizado, duplamente cego, que envolveu 4065 homens entre os 16-26 anos (3463 heterossexuais – HM e 602 homens que tinham sexo com outros homens – MSM), onde foi administrada a vacina quadrivalente versus placebo, com um seguimento de 2,5 anos após a primeira dose da vacina, verificou-se uma eficácia de 90,4% na prevenção de condilomas genitais entre os HM e 79,0% para os MSM e de 77,5% na prevenção de lesões intraepiteliais anais graus 2/3 em MSM. A eficácia da vacina contra a infeção persistente por HPV tipos 6, 11, 16 e 18, foi de 85,6% para os HM e 94,4% para os MSM.^{33,34}

Dado que a vacina quadrivalente demonstrou ter uma eficácia elevada e tem um potencial de redução de uma proporção significativa de doenças que afetam o sexo masculino, razões de saúde pública e ética levaram a que em alguns países, nomeadamente os EUA, Canadá, Austrália, Áustria e Israel, tenham sido emitidas recomendações oficiais para a vacinação universal contra o HPV com a vacina quadrivalente.³⁵⁻⁴² Em Portugal, a taxa de cobertura

vacinal em adolescentes do sexo feminino é elevada e não é previsível a vacinação universal do sexo masculino no âmbito do PNV.

Conclusões

1. A carga da doença por HPV é relevante no sexo masculino e não existem rastreios implementados para a prevenção dos cancros associados a HPV, pelo que a forma de reduzir individualmente o risco de doença, para além da proteção indireta, é através da vacinação;
2. Os homens beneficiam da imunidade de grupo se a taxa de cobertura nas raparigas for muito elevada. No entanto, numa era de globalização em que existe circulação frequente entre países, as viagens para zonas de baixa cobertura vacinal ou onde a vacina não é utilizada, podem colocar em risco os não vacinados;
3. Os homens que têm sexo com homens não beneficiam, de forma significativa, de uma vacina incluída no PNV dirigida apenas ao género feminino;
4. A vacina quadrivalente tem bom perfil de segurança e demonstrou eficácia elevada na redução de verrugas genitais e lesões precursoras de cancros genitais e anais em ambos os sexos o que pressupõe um potencial de redução de uma proporção significativa de doenças que afetam o homem.

Recomendação

A Comissão de Vacinas recomenda, a título individual, a vacinação dos adolescentes do sexo masculino como forma de prevenir as lesões associadas ao HPV.

Bibliografia

1. WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer (www.who.int/hpvcentre).
2. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Res Cancer* 2002;2: 342 – 50.
3. Bernard HU, Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K, zur Hausen H, de Villiers EM. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology* 2010;401:70–9.
4. Lacey CJN, Lowndes CM, Shah KV. Chapter 4: burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease. *Vaccine* 2006;24(Suppl 3):S3/35–41.
5. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, Snijders PJ, Meijer CJ; International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518-27.
6. Burchell AN, Winer RL; De Sanjosé S, Franco E. Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine* 2006; 24(Supl 3): S3/52-61.
7. Baseman JG, Koutsky L.A. The Epidemiology of Human Papillomavirus Infections. *J Clin Virol* 2005 Suppl 1:S16-24.
8. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJ, Peto J, Meijer CJ, Muñoz N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999; 189:12-9.
9. Bosch F, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJL, Shah KV. The casual relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol.* 2002; 55: 244 – 65
10. Castellsagué ,Díaz M, De Sanjosé S, Muñoz N, Herrero R, Franceschi S, et al. World Wide human Papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 303 – 15.
11. WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer, 2nd edition 2009 ().
12. Kjaer, SK et al. The burden of genital warts: a study of nearly 70,000 women from the general female population in the 4 Nordic countries. *JID* 2007; 196:1447-54.
13. McMillan, A. The management of difficult anogenital warts. *Sex Transm Infect* 1999;75:192-194.

14. Palesfsky, JM. Human Papillomavirus – related disease in men: not just a women's issue. *Journal of Adolescent Health* 2010;46:S12-S19.
15. Giuliano, AR et al. Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study. *Lancet* 2011;377:932-40.
16. Giuliano, AR et al. The human papillomavirus infection in men study: human papillomavirus prevalence and type distribution among men residing in Brazil, Mexico, and the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17(8):2036-43.
17. Hartwing S, Syrjanen S, Dominiak-Felden G, Brotons M, Castellsagué X. Estimation of the epidemiological burden of human papillomavirus-related cancers and non-malignant diseases in men in Europe: a review. *BMC Cancer* 2012;12:30.
18. Hebnes JB, Olesen TB, Duun-Henriksen AK, Munk C, Norrild B, Kjaer SK. Prevalence of genital human papillomavirus among men in Europe: systematic review and meta-analysis. *J Sex Med* 2014;11:2630-44.
19. Sociedade Portuguesa de Ginecologia – Vacinas contra o HPV - *Reunião de Consenso Nacional*, 19 e 20 março de 2010. <http://www.spginecologia.pt/noticias-da-spg/consenso-vacinas-contra-o-hpv.html>
20. RCM Gardasil®, Sanofi Pasteur MSD; junho 2014
21. CDC. Vaccine safety: human papillomavirus vaccine. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2014. Available at <http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Vaccines/HPV/index.html>.
22. Iskander JK, Miller ER, Chen RT. The role of the Vaccine Adverse Event Reporting system (VAERS) in monitoring vaccine safety. *Pediatr Ann* 2004;33:599–606.
23. RCM Cervarix®, GlaxoSmithKline ; janeiro 2014.
24. Direção-Geral da Saúde, Comissão Técnica de Vacinação – Vacinação contra infeções por Vírus do Papiloma Humano (HPV); Maio 2008.
25. Ministério da Saúde, Gabinete da Ministra – Despacho nº 8378/2008 no Diário da República, 2ª Série – Nº 57 – 20 de Março 2008.
26. Direção-Geral da Saúde – Norma – Programa Nacional de Vacinação – Alteração do esquema da vacina contra infeções por vírus do Papiloma Humano (HPV); 29 setembro 2014.
27. Ali, H et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ* 2013;346:1-9.
28. Tabrizi, SN et al. Assessment of herd immunity and cross-protection after a human papillomavirus vaccination programme in Australia: a repeat cross-sectional study. *Lancet Infect Dis* 2014;14:1-9.
29. Bauer, HM et al. Evidence of human papillomavirus vaccine effectiveness in reducing genital warts: an analysis of California public family planning administrative claims data, 2007-2010. *American Journal of Public Health* 2012;102:833-5.
30. Baandrup, L et al. Significant decrease in the incidence of genital warts in young Danish women after implementation of a national human papillomavirus vaccination programme. *Sexually transmitted Diseases* 2012:1-6.
31. McCormack, PL. Quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine (Gardasil®): A review of its use in the prevention of premalignant anogenital lesions, cervical and anal cancers, and genital warts. *Drugs* 2014.
32. Direção-Geral da Saúde. Boletim de vacinação nº8, edição especial. A Vacinação contra o vírus do papiloma humano (HPV) em Portugal; Abril 2014.
33. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. *N Engl J Med.* 2011;364:401–11
34. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, et al. HPV Vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 2011;365:1576–85.
35. CDC. FDA licensure of quadrivalent human papillomavirus vaccine (HPV4, Gardasil) for use in males and guidance from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2010;59:630–2.
36. CDC. Recommendations on the use of quadrivalent human papillomavirus vaccine in males—Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. *MMWR* 2011;60:1705–8.
37. CDC. Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) for HPV vaccine for males. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2012. Available at <http://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/GRADE/hpv-vac-males.html>.

38. CDC. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2014. Available at <http://www.cdc.gov/vaccines/acip/index.html>.
39. CCDR. An Advisory Committee Statement (ACS). National Advisory Committee on Immunization (NACI). Update on human papillomavirus (HPV) vaccines. January 2012;38:1-62.
40. Georgousakis M, Jayasinghe S, Brotherton J, et al. Population-wide vaccination against human papillomavirus in adolescent boys: Australia as a case study. Lancet Infect Dis. 2012;12:627–34.
41. Australian Technical Advisory Group on Immunisation of the Australian Government Department of Health and Ageing. The Australian Immunisation Handbook. 10th ed. Canberra: Australian Government; 2013.
42. ECDC. HPV vaccination in EU countries: review of new evidence. April 23, 2014.

Vacina contra rotavírus

Introdução

A gastroenterite aguda (GEA) é uma infecção muito comum nos primeiros anos de vida, tanto em países industrializados como nos países de baixo rendimento, sendo os vírus os agentes etiológicos mais frequentes.¹⁻⁴ 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.⁴

RV é uma causa de GEA muito frequente em todo o mundo. Nos países de clima temperado, a GEA devida a RV predomina no Inverno e na Primavera. Pode atingir qualquer criança e a quase totalidade destas, aos cinco anos de idade, já teve pelo menos um episódio, ocorrendo mais frequentemente entre os seis e os 24 meses. Na história natural da diarreia por RV, as infecções subsequentes por diferentes tipos são frequentes, mas de menor gravidade. 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. Globalmente os tipos G1-G4 e G9 estão associados à maioria das infecções.

Vacinas

Neste contexto, o desenvolvimento de vacinas contra RV foi uma prioridade, estando comercializadas e disponíveis duas no nosso país, desde 2006, com estruturas e esquemas posológicos diferentes (Tabela 3).

Tabela 3 – Características das vacinas contra Rotavírus e esquema vacinal aprovado pela EMA para as vacinas RotaTeq® e Rotarix®.

	RotaTeq®, SPMSD	Rotarix®, 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
Primeira dose	A partir das 6S e nunca depois das 12S	A partir das 6S
Dose(s) subsequente(s)	O esquema de vacinação deve estar concluído preferencialmente às 20-22S. Se necessário, 3ª dose pode ser administrada até às 32S	O esquema de vacinação deve preferencialmente ser administrado antes das 16S, mas deve estar completo pelas 24S
Intervalo entre doses	Mínimo de 4 semanas	Mínimo de 4 semanas
Administração simultânea com as outras vacinas do PNV	Sim	Sim
Administração ao pré-termo	≥ 25S idade gestacional	> 27S idade gestacional

Estas vacinas foram estudadas de uma forma extensa, incluindo países europeus, antes do seu lançamento, evidenciando um bom perfil de eficácia e segurança.^{5,6} Embora os desenhos dos estudos não permitam a comparação direta entre as duas, os resultados podem ser considerados sobreponíveis. A evidência da eficácia das vacinas existe para o esquema completo, podendo esquemas incompletos resultar em redução da mesma.^{7,8} Não há informação quanto à utilização de diferentes vacinas de RV na mesma criança, pelo que esta

prática não é recomendada.^{7,8} A amamentação não altera a eficácia da vacina⁹, não sendo necessária a sua interrupção.

A vacinação do prematuro deverá ser efetuada no mesmo esquema, de acordo com a idade cronológica¹⁰⁻¹², sempre que clinicamente estável. As recomendações americanas do *Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)* de 2009¹³ referem que a administração não deverá ser feita no hospital pelo risco de transmissão do vírus vacinal. As recomendações europeias de 2015 da *European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID)*¹⁴ defendem a sua utilização nos ainda hospitalizados, reforçando que nestas circunstâncias deverão ser rigorosamente cumpridas as medidas para evitar transmissão a grupos de risco. Uma publicação de 2014 sobre segurança da utilização da vacina contra RV numa unidade de cuidados intensivos neonatais americana, concluiu que a vacina era bem tolerada e com baixo risco de transmissão sintomática aos não vacinados.¹⁵

Apesar das limitações dos estudos pelo pequeno número de doentes incluídos, os resultados sugerem que as crianças infetadas por VIH têm uma resposta a esta vacina comparável às crianças VIH negativas sendo ambas bem toleradas.^{16,17}

Contraindicações à vacina e precauções

Porque os estudos da vacina foram efetuados em lactentes saudáveis, não há atualmente evidência suficiente para que sejam feitas recomendações específicas para lactentes com patologia subjacente, tais como malformações gastrointestinais, invaginação intestinal prévia ou cirurgia abdominal. Pelo risco de feitos secundários a vacina não deve ser administrada a lactentes imunocomprometidos ou potencialmente imunocomprometidos. A administração da vacina deve ser adiada em crianças com diarreia aguda ou vômitos. Porque há possibilidade de eliminação do vírus vacinal nas fezes, as vacinas devem ser administradas com precaução a crianças que se encontram em contacto próximo com pessoas que apresentam imunodeficiência.

Experiência da utilização das vacinas

Vários países introduziram estas vacinas nos seus programas nacionais (77 países em 1 de Abril de 2015). Nos EUA está recomendada para imunização de rotina desde 2006. Na Europa faz parte do PNV em vários países tais como Áustria, Reino Unido, Bélgica, Finlândia, Luxemburgo e Noruega. Alguns países têm sistemas de comparticipação e noutros existe no mercado privado com recomendações de sociedades científicas. Tem sido descrita uma diminuição muito significativa no número de internamentos e observações por GEA por RV bem como redução importante do número de testes laboratoriais positivos para RV.¹⁸⁻²³ (<https://www.gov.uk/>), tanto entre as crianças que foram alvo de vacinação como nos grupos mais velhos, sugerindo um efeito de imunidade de grupo.²⁴⁻²⁵ Além da redução da magnitude da curva de casos desta infeção, foi também notado um início mais tardio da mesma.^{18,19} Estudos efetuados na Bélgica²⁶ e Finlândia²⁷ demonstraram efetividade $\geq 90\%$ para prevenir hospitalização.

A monitorização após comercialização demonstrou para ambas as vacinas um risco pequeno, mas mensurável de invaginação intestinal. Estudos observacionais de segurança realizados em vários países mostraram um risco aumentado com até seis casos adicionais por 100.000 lactentes, durante o período de sete dias após a vacinação, em particular depois da 1ª dose. No entanto, não é ainda claro se as vacinas contra o RV afetam a incidência global da invaginação intestinal.^{7,8,28-30} Um estudo recente detetou correlação entre invaginação intestinal e idade de administração da primeira dose, não existindo aumento de risco quando as vacinas foram administradas antes dos 89 dias de idade mas estando presente quando as

mesmas foram dadas entre os 90 e 179 dias.³¹ As recomendações mais recentes da ESPID reforçam a importância da administração o mais precocemente possível para que o risco possa ser minimizado.¹⁴

Há evidência de eliminação do vírus nas fezes após vacinação com as duas vacinas³²⁻³⁴, com taxas mais elevadas para Rotarix^{®34}, mas com muito poucos casos documentados de transmissão para contactos. No caso da RotaTeq[®] foi recentemente descrito o aparecimento de duplo *reassortant* entre dois vírus incluídos na vacina, que pode causar diarreia, e com transmissão para contactos.^{35,36}

Epidemiologia nacional

Em Portugal existem alguns estudos sobre infeção por RV antes do início da comercialização das vacinas e após introdução das mesmas no mercado privado.³⁷⁻⁴⁰ As coberturas vacinais estimadas foram subindo lentamente, até atingir valores entre 40-50% em 2012-13, com utilização semelhante das duas vacinas. A proporção de identificação de RV em GEA em internamento na era pré-vacinal foi de 40% num estudo efetuado durante 12 meses.³⁷ No ambulatório, em estudos efetuados em período epidémico pré-vacinal, a proporção variou entre 55,2%³⁸ e 45%.³⁹ Estudos subsequentes após introdução da vacina, mostraram flutuações importantes de ano para ano (entre 49% e 25%), mas sem tendências de redução óbvias.⁴⁰ Os genótipos G9P[8] e G2P[4] foram os predominantes em 2006 e 2007, cabendo ao G3P[8] a proporção mais elevada em 2008⁴⁰. Adicionalmente, verificou-se que várias estirpes de RV co-circulavam numa região e apresentavam flutuações anuais importantes.⁴⁰

A SPP, em colaboração com a Sociedade de Infeciologia Pediátrica e a Secção de Gastrenterologia e Nutrição Pediátrica, promoveram um estudo nacional multicêntrico, que decorreu entre outubro de 2008 e setembro de 2009, cujos resultados permitiram conhecer melhor a epidemiologia da infeção por RV em Portugal. Este estudo desenvolveu-se em 10 hospitais distribuídos pelo norte, sul e ilhas, incluindo 1846 crianças com GEA observadas no Serviço de Urgência. RV foi identificado em 28,3% dos casos. Esta proporção atingiu os valores mais elevados em março (47%) e abril (48,5%). Embora mais frequente entre os sete e os 24 meses, 15,5% dos casos ocorreram em crianças com menos de seis meses, reforçando a importância da imunização precoce num grupo etário com maior risco de complicações. Os genótipos mais frequentes foram o G4P[8] (46%) e o G1P[8] (39%), predominando largamente um ou outro, em todas as regiões do país.⁴¹

Em 2015 foi publicado um estudo de efetividade efetuado na Região Centro, compreendendo um período de sete anos (2006 a 2012). Observou-se uma efetividade de 83% (IC 95% 71,8-89,7) para proteção para observação no Serviço de Urgência e de 97,5% (IC 95% 81,4-99,7) para proteção contra internamento por GEA por RV, concluindo-se que as vacinas conferem uma elevada proteção individual contra infeção por RV em Portugal. Não houve diferenças significativas entre as duas vacinas.⁴²

Recomendações

1. De acordo com o conhecimento atual sobre segurança, eficácia e efetividade das vacinas contra RV, a Comissão de Vacinas mantém a recomendação de vacinação de todas as crianças saudáveis, reforçando a importância do cumprimento das indicações quanto à idade de vacinação.
2. A Comissão de Vacinas não estabelece preferência entre as duas vacinas.
3. A monitorização da epidemiologia da infeção por RV, da efetividade e dos efeitos secundários das vacinas deve continuar.

Bibliografia

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. RCM Rotarix. http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000639/WC500054789.pdf
8. RCM Rotateq. http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000669/WC500054185.pdf
9. 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.
10. 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;
11. 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.
12. 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.
13. CDC. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2009; 58 (No. RR-2).
14. Vesikari T, Van Damme P, Giaquinto C, et al. European Society for Paediatric Infectious Diseases consensus recommendations for rotavirus vaccination in Europe: update 2014. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:635-43.
15. Monk HM, Motsney AJ, Wade KC. Safety of rotavirus vaccine in the NICU. *Pediatrics*. 2014;133:e1555-60.
16. 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.
17. 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.
18. CDC. Delayed onset and diminished magnitude of rotavirus activity – United States, November 2007-May 2008. *MMWR* 2008; 57:697-700.
19. 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.
20. Hanquet G, Ducoffre G, Vergison A, et al. Impact of rotavirus vaccination on laboratory confirmed cases in Belgium. *Vaccine* 2011; 29:4698-703.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Payne D, Staat MA, Edwards KM, et al. Direct and indirect effects of rotavirus vaccination upon childhood hospitalizations in 3 US Counties, 2006-2009. *Clin Infect Dis* 2011;53:245-53.
25. 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.

26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Haber P, Patel M, Pan Y, et al. Intussusception after rotavirus vaccines reported to US VAERS, 2006-2012. *Pediatrics* 2013;131:1042-49.
31. Oberle D, Jenke A, von Kries A, Mentzer D, Keller-Stanislawski. Rotavirus vaccination: a risk factor for intussusception? *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2014; 57:234-41.
32. Hsieh YC, Wu FT, Hsiung CA, et al. Comparison of virus shedding after lived attenuated and pentavalent reassortant rotavirus vaccine. *Vaccine* 2014;32:1199–204.
33. Payne DC, Edwards KM, Bowen MD, et al. Sibling transmission of vaccine-derived rotavirus (RotaTeq) associated with rotavirus gastroenteritis. *Pediatrics* 2010; 125:e438–e441;
34. 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.
35. Hemming M, Vesikari T. Vaccine-derived human-bovine double reassortant rotavirus in infants with acute gastroenteritis. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:992-4.
36. Payne DC, Edwards KM, Bowen MD, et al. Sibling transmission of vaccine- derived rotavirus (RotaTeq) associated with rotavirus gastroenteritis. *Pediatrics*. 2010;125:e438–e441.
37. F Rodrigues, M Alves, AF Alves, L Lemos. Etiologia das gastroenterites agudas em Unidades de Internamento de Curta Duração: estudo prospectivo de 12 meses. *Acta Pediatr Port* 2007;38:13-7.
38. 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.
39. Rodrigues F, Iturriza M, Gray J, Januário L, Lemos L. Epidemiology of rotavirus in Portugal: G9 as a major cause of diarrhoea in non-hospitalised children. *J Clin Virol* 2007;40:214-7.
40. 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.
41. Rodrigues F, Lopes AI, Iturriza-Gomara M, et al. Acute Rotavirus Gastroenteritis in Portugal: A Multicentre Study. *Acta Pediatr Port* 2015;46:219-25.
42. Marlow R, Ferreira M, Cordeiro E, et al. Case control study of rotavirus vaccine effectiveness in Portugal during 6 years of private market use. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:509-12.

Vacinação contra a Tosse Convulsa

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^{1,2}. Os adolescentes e adultos têm formas clínicas geralmente benignas, mas os lactentes podem ter quadros graves e complicados².

Epidemiologia

A tosse convulsa continua a ser um problema de saúde pública, permanecendo endémica em todo o mundo¹. A Organização Mundial de Saúde estima que em 2008 tenham ocorrido 16 milhões de casos no mundo e 195.000 mortes em crianças³.

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 anos⁴⁻⁶. Nos EUA, a taxa anual média de tosse convulsa subiu de 0,5 na década de 80, para 9/100.000 em 2014⁷. Na Europa, a incidência aumentou de 4,4 para 10,93/100.000 de 1998 a 2012, com valores muito superiores nos países do Norte da Europa, como a Noruega (85,25/100.000) ou Holanda⁴.

Para além do aumento da incidência, a distribuição etária também mudou^{1,8}. Nos últimos anos, o número de casos em crianças com mais de 5 anos, adolescentes e adultos aumentou^{4,7,8}. No entanto, o risco de infeção, morbidade e mortalidade continua a ser muito superior em lactentes com menos de 6 meses⁹. 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 em 2012 (258/100.000) levou este país a declarar um surto a nível nacional¹⁰.

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 natural¹¹. 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 e a adaptação (alterações do genoma com perda da imunidade pré-existente) da bactéria¹².

Epidemiologia da tosse convulsa 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 ótimas coberturas vacinais (93-96%). No entanto, o nível de endemicidade manteve-se, com incidências entre 0,02 a 0,78/100.000, com picos regulares. Nos últimos anos tem-se observado um aumento ligeiro do número de casos, embora flutuante, com uma incidência que aumentou para 2,26/100.000 em 2012, reduzindo para 1,01 em 2013 (Fonte: DEE-DSIA: Divisão de Epidemiologia e Estatística- Direção de Serviços de Informação e Análise – Direção-Geral da Saúde, dados não publicados). Em 2013 os lactentes com menos de seis meses representavam 70% dos casos, com aumento da notificação nas crianças com menos de 10 anos (17%). Os adolescentes e adultos representam cerca de 4,4% dos casos, números claramente subnotificados.

Vacinas disponíveis

Em Portugal estão disponíveis dois tipos de vacinas acelulares, geralmente combinadas com toxoide 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 DTPw¹³. A efetividade vacinal não é ótima e fatores 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 efetivas das vacinas pediátricas¹⁴.

A dTpa parece ter uma imunogenicidade semelhante às vacinas utilizadas para imunização primária¹⁵. Em Portugal está licenciada a Boostrix® para imunização de adolescentes¹⁶. Vários estudos demonstraram que é uma vacina eficaz e segura¹⁶, com altas taxas de seroproteção um mês após administração, em 80% dos adolescentes e adultos^{16,17}. Contudo, as taxas de seroproteção decaem para níveis pré-vacinais 9 a 15 anos após a vacinação¹⁸. Os efeitos adversos locais e sistémicos são menos frequentes nas vacinas acelulares do que nas de célula inteira¹⁹. No entanto a taxa e intensidade das reações locais aumenta com o número de administrações¹⁷.

O intervalo entre as administrações de dTap não está bem estabelecido. Foi inicialmente recomendado um intervalo mínimo de dois a cinco anos após administração de vacinas contendo toxoide tetânico ou diftérico¹⁶. Contudo não têm sido documentados efeitos adversos com intervalos mais curtos, pelo que nos EUA e Canadá não é necessário qualquer intervalo mínimo²⁰.

Estratégias vacinais

As estratégias a adotar para controlar a tosse convulsa não são consensuais. Em 2010 a OMS recomendou um esquema de primovacinação com três doses de DTPa, reforço no segundo ano de vida e na idade pré-escolar¹, o que já é feito em Portugal. Outras estratégias são preconizadas, não sendo ainda evidente o impacto destas na morbilidade.

1. Vacinação de adolescentes e adultos

O objectivo primário desta estratégia é diminuir a doença nos adolescentes sendo o secundário reduzir a doença nos lactentes.^{21,22} A vacina acelular é imunogénica e segura em adolescentes e adultos^{21,22}, com eficácias entre 78.0% a 92%²³. No entanto, o impacto desta política na proteção contra a doença na infância não está ainda estabelecido²⁴. Na Austrália alguns dados parecem sugerir benefícios²⁵. Na Europa, continuamos a não ter dados sobre a redução da doença nos grupos alvo²⁶. Nos EUA o reforço acima dos 11 anos reduziu o número de casos em adolescentes, contudo não trouxe benefícios nas crianças com menos de um ano, o que poderá estar relacionado com a baixa cobertura vacinal e a reduzida interação entre adolescentes e crianças²⁴.

Por outro lado, o declínio da imunidade seis a 10 anos após a vacinação na adolescência poderá levar a um aumento da suscetibilidade dos adultos em idade fértil. Para contornar este problema alguns países sugerem reforços dos adultos a cada 10 anos²⁷.

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

Vários estudos sugerem que os lactentes são infetados pelos membros do agregado familiar em 76 a 83% dos casos²⁸. 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-nascidos¹. A Austrália, EUA, França e Alemanha adotaram esta estratégia. Não é contudo uma estratégia fácil de implementar, como demonstram as baixas coberturas vacinais alcançadas²⁹, 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%, sendo provável que menos de 25% dos recém-nascidos nasçam com anticorpos circulantes³⁰. A passagem transplacentar de anticorpos foi já confirmada, sendo máxima às 34 semanas de gravidez³¹. Embora a correlação entre os níveis de anticorpos e a seroproteção não esteja ainda estabelecida, parece conferir proteção passiva no primeiro mês de vida. Poderá haver interferência dos anticorpos maternos com a posterior resposta vacinal à DTPa no lactente, embora a relevância não esteja ainda estabelecida^{32,33,34}. A evidência científica sobre a segurança e imunogenicidade na grávida é ainda pequena, mas alguns estudos realizados pelos programas de vigilância de efeitos adversos dos EUA e Reino Unido demonstram que é segura³⁵⁻³⁷.

Os EUA foram o primeiro país a aconselhar a vacinação na gravidez³³ e desde 2012 que a vacina contra a tosse convulsa é por rotina oferecida em cada gravidez³⁸. No Reino Unido a vacinação das grávidas entre as 28 e as 38 semanas de gestação foi proposta também em 2012 para controlar o surto nacional³⁹. Em 2013 a cobertura vacinal chegou aos 60%, conferindo uma proteção de 91% para evitar a doença abaixo dos 2 meses⁴⁰.

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 recomendada⁴¹. A administração da vacina monovalente contra a tosse convulsa (Pa) ao nascimento e no primeiro mês parece induzir resposta imune aos dois meses²². Contudo, não existe vacina monovalente licenciada^{22,42}. Antecipar a administração da DTPa para as 6 semanas, tem sido proposto por vários países. Está estimado que poderia reduzir 8 a 12% dos casos⁴³. Contudo o impacto não está bem estabelecido.

5. Vacinação seletiva 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 infeção nosocomial em unidades de saúde⁴⁴. 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 4)⁴.

Conclusão

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

As evidências atuais sugerem que a vacinação da grávida é a medida mais eficaz na prevenção da tosse convulsa em lactentes com menos de três meses. A implementação desta estratégia deverá ser acompanhada de um programa nacional de vigilância epidemiológica. Será

fundamental alcançar coberturas vacinais elevadas para que qualquer destas estratégias tenha impacto.

Recomendações

De acordo com o conhecimento atual sobre segurança, eficácia e efetividade das vacinas contra a Tosse Convulsa, a Comissão de Vacinas recomenda:

1. A vacinação de jovens pais e conviventes que desejem reduzir o risco de infecção para si e para os recém-nascidos com quem residem;
2. A vacinação durante o terceiro trimestre da gravidez (entre as 28 e 36 semanas) durante surtos, como o que ocorre atualmente na Europa.
3. A vacinação de adolescentes e adultos pode ser recomendada como medida de proteção individual;

Tabela 4 – 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), <i>cocoon</i>
Áustria	3,5 e 12	7-9	13-16 anos	Adultos 10/10 anos
Bélgica	2,3,4 e 15	5-7	14-16 (2009)	<i>Cocoon</i> , 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, <i>cocoon</i> , Profissionais
França	2,4 e 11	6	11-13 (1998)	Adultos (1 dose), <i>cocoon</i> (2004), Profissionais
Holanda	2,3,4 e 11	4	Não	<i>Cocoon</i> , grávidas
Irlanda	2,4,6	4-5	11-14	<i>Cocoon</i> , 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
Reino Unido	2,3,4	3-5	-	<i>Cocoon</i> , grávidas 28-38S (2012)
Suécia	3,5 e 12	5-7	14-16	
Suíça	2,4,6 e 15-24	4-7	Não	Adultos, <i>cocoon</i> , Profissionais
EUA	2,4,6 e 11-18	4-6	11-18	Adultos, <i>cocoon</i> , Grávidas, Profissionais
Austrália	2,4,6	4	11-12	Adultos, <i>cocoon</i> , Grávidas, Profissionais

www.ecdc.europa.eu; www.cdc.gov; www.health.gov.au

Bibliografia

1. Epidemiol WHOPvWppW, 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 2014. Reporting on 2010 surveillance data and 2012 epidemic intelligence data. Stockholm: ECDC; 2014.
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 and Available from: <http://www.cdc.gov/pertussis/downloads/pertuss-surv-report-2014.pdf>.
8. 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.
9. Munoz F, Englund J. Infant pertussis: is cocooning the answer? *Clin Infect Dis* 2011;53:893-6.
10. Amirthalingam G. Strategies to control pertussis in infants. *Arch Dis Child* 2013;98:552-5.
11. Wendelboe AM, Van Rie A, Salmaso S, Englund JA. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:558-61.
12. Cherry JD. Why do pertussis vaccines fail? *Pediatrics* 2012;129:968-70.
13. 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.
14. Hallander HO, Gustafsson L. Efficacy and effectiveness of acellular pertussis vaccines: a 20-year Swedish experience. *Expert Rev Vaccines* 2009;8:1303-7.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Zhang L, Prietsch SO, Axelsson I, Halperin SA. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;3:CD001478.
20. Additional recommendations for use of tetanus toxoid, reduced-content diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap). *Pediatrics* 2011;128:809-12.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Quinn HE, McIntyre PB. The impact of adolescent pertussis immunization, 2004-2009: lessons from Australia. *Bull World Health Organ* 2011;89:666-74.
26. Celentano LP, Massari M, Paramatti D, Salmaso S, Tozzi AE. Resurgence of pertussis in Europe. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:761-5.

27. Zepp F, Heininger U, Mertsola J, et al. Rationale for pertussis booster vaccination throughout life in Europe. *Lancet Infect Dis* 2011;11:557-70.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. (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.
34. Ladhani SN, Andrews NJ, Southern J, et al. Antibody Responses After Primary Immunization in Infants Born to Women Receiving a Pertussis-containing Vaccine During Pregnancy: Single Arm Observational Study With a Historical Comparator. *Clin Infect Dis* 2015;61:1637-44.
35. 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.
36. 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.
37. Munoz FM, Bond NH, Maccato M, et al. Safety and immunogenicity of tetanus diphtheria and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy in mothers and infants: a randomized clinical trial. *Jama* 2014;311:1760-9.
38. (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.
39. Pregnant women to be offered whooping cough vaccination. 2012. (Accessed at Available from: [whooping-cough/.](#))
40. Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, et al. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. *Lancet* 2014;384:1521-8.
41. 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.
42. Knuf M, Schmitt HJ, Jacquet JM, et al. Booster vaccination after neonatal priming with acellular pertussis vaccine. *J Pediatr* 2010;156:675-8.
43. 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.
44. 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 contra varicela

Introdução

O vírus Varicela-zoster (VVZ) é um herpes vírus, agente causal da varicela e do herpes-zoster (HZ). A varicela é uma doença altamente contagiosa, com taxas de transmissão aos contactos suscetíveis de 61-100%.¹ Em populações não vacinadas, é uma doença predominantemente da infância (>90% dos casos ocorrem antes da adolescência e <5% dos adultos são suscetíveis)², habitualmente benigna. Contudo podem ocorrer complicações graves, quer associadas a sobre-infeção bacteriana (celulite, pneumonia, fascíte, choque tóxico), quer associadas ao próprio VVZ (cerebelite, encefalite, pneumonia). Estas complicações ocorrem não só em situações de imunodeficiência, mas também em crianças previamente saudáveis.

Os adolescentes, os adultos e os imunocomprometidos são mais suscetíveis a complicações graves²⁻⁴, no entanto, a maior parte das admissões hospitalares por varicela ocorrem em indivíduos saudáveis.⁵ A infeção na grávida acarreta um risco adicional para a mulher, nomeadamente pela maior incidência de pneumonite.⁶ No feto pode ocorrer o síndrome de varicela congénita se a infeção materna ocorrer nas primeiras 20 semanas de gestação^{2,7} e, no recém-nascido pode ocorrer varicela grave quando a doença materna se manifesta cinco dias antes ou dois dias após o parto.²

A carga da doença relativamente ao absentismo escolar e laboral é significativa, uma vez que afeta quase todas as crianças até aos 14 anos de idade e é quase sempre sintomática. A infeção por VVZ pode ressurgir anos ou décadas mais tarde sob a forma de HZ. Esta reativação afeta cerca de 30% da população e está associada a uma morbilidade significativa nos indivíduos idosos e nos imunocomprometidos.⁸ Embora relativamente rara esta infeção pode também ocorrer na criança.

Vacinas

A vacina contra a varicela é composta pelo VVZ vivo atenuado (estirpe Oka). Em Portugal está disponível sob a forma monovalente (apenas varicela),^{9,10} mas em alguns países, existe também em combinação com sarampo, papeira e rubéola.^{11,12} Em Portugal, as duas vacinas monovalentes^{9,10} estão comercializadas e disponíveis no mercado privado, não fazendo parte do PNV e são apresentadas na tabela 5. Ambas demonstraram ser imunogénicas, seguras e eficazes.²

A Comissão de Vacinas não estabelece preferência entre as duas vacinas.

A vacina da varicela está recomendada para vacinação universal nos EUA desde 1995. Na Europa, encontra-se incluída nos calendários vacinais oficiais para vacinação universal da criança na Alemanha, Chipre, Grécia, Letónia, Látvia, Luxemburgo, Polónia, e para vacinação do adolescente suscetível em vários outros países.¹³ Em Espanha foi recentemente decidida a sua introdução em PNV, a partir de 1 de janeiro de 2016.¹⁴

Mais recentemente foram comercializadas duas vacinas combinadas para proteção simultânea contra o sarampo, a papeira, a rubéola e a varicela: ProQuad® (SPMSD, para idade igual ou superior a 12 meses)¹¹ e Priorix-Tetra® (GSK, partir dos 11 meses até aos 12 anos)¹²; em circunstâncias especiais ambas podem ser administradas a crianças a partir dos nove meses.^{11,12} Devem ser administradas duas doses, com um intervalo mínimo de quatro semanas, devendo a 2ª dose preferencialmente ser dada seis semanas a três meses depois da primeira ou entre os 4-6 anos.² Ambas as vacinas demonstraram ser imunogénicas, seguras e eficazes.² Estudos pós licenciamento demonstraram para as duas vacinas aumento do risco de

convulsões febris após a primeira dose quando administradas entre os 9-30 meses¹² e 12-23 meses.^{15,16} Esse risco não existia nas crianças que recebiam a 2ª dose aos 4-6 anos.¹⁷ Os ensaios clínicos demonstraram que podem ser administradas simultaneamente com vacinas do PNV.

Tabela 5: Características das vacinas contra Varicela e esquema vacinal aprovado pela EMA para as vacinas Varilrix® e Varivax®.

	Varilrix®, GSK (9)	Varivax®, SPMSD (10)
Tipo	Viva, atenuada	Viva, atenuada
Via de administração	Subcutânea	Intramuscular ou subcutânea
Local de administração	Região deltoide	Zona anterolateral da coxa em crianças pequenas, e região deltoide em crianças mais velhas e adolescentes
Número de doses	2	2
Primeira dose	≥12 meses	≥12 meses; em circunstâncias especiais (ex. surtos) pode ser administrado a lactentes >9 meses
Intervalo entre doses	Preferencialmente a 2ª dose deve ser administrada pelo menos 6 semanas após a 1ª dose	12M-12 anos: mínimo de 4 semanas ≥ 13 anos: 4-8 semanas
Administração simultânea com as outras vacinas do PNV	Sim	Sim

No mês seguinte à imunização, até 10 % dos adultos e 5% das crianças desenvolvem uma erupção cutânea associada à vacina, localizada à área da injeção ou generalizada.¹⁸ A transmissão secundária do vírus vacinal a contatos próximos suscetíveis tem sido ocasionalmente documentada, mas o risco é muito baixo. Não foi descrita transmissão na ausência de erupção pós-vacinação.¹⁸ A varicela que ocorre nos vacinados é habitualmente ligeira, observando-se uma proteção significativa contra a sobre-infecção cutânea.¹⁹ Tal como VVZ selvagem, a estirpe vacinal causa uma infecção persistente e pode eventualmente causar zona mas o risco não é maior do que na infecção por vírus selvagem.²

Contraindicações à vacina e precauções

A vacina não deve ser administrada a imunodeprimidos, grávidas, menores de 1 ano de idade e hipersensibilidade a algum dos componentes da vacina e terapêutica concomitante com salicilatos (estes devem ser evitados nas seis semanas após a vacinação dado que foi notificado Síndrome de Reye após a sua utilização durante a infecção pelo vírus selvagem).^{2,9-12}

Após administração de plasma, sangue ou imunoglobulina humana, a administração da vacina deve ser adiada, durante um mínimo de três meses. A administração de produtos sanguíneos contendo anticorpos contra o VVZ pode reduzir a resposta à vacina e a sua eficácia protetora. Por este motivo, sempre que possível, a administração de qualquer destes produtos deve ser evitada durante o mês seguinte à administração da vacina. Nos indivíduos saudáveis, se a VASPR não for administrada na mesma altura, recomenda-se que haja, pelo menos, um mês de intervalo. Nos doentes de alto risco, a vacina não deve ser administrada concomitantemente com outras vacinas vivas atenuadas.^{2,9-12}

Posição da Organização Mundial de Saúde (OMS) sobre a utilização da vacina

Em abril de 2014, o grupo de trabalho da varicela e HZ do SAGE (*Strategic Advisory Group of Experts on Immunisation*) da OMS publicou uma extensa revisão sistemática de toda a evidência existente até novembro 2013 sobre a vacina da varicela²⁰ e em junho de 2014, a OMS publicou um artigo com a sua posição sobre a vacina, fornecendo orientações aos estados-membros.² Alguns dos aspetos principais dos dois artigos são em seguida apresentados.

A importância da vacinação em termos de saúde pública, para reduzir a morbilidade e mortalidade causadas pela varicela, está bem definida e há forte evidência científica de que a vacina é imunogénica, segura e eficaz em indivíduos imunocompetentes. A experiência dos países que introduziram a vacinação universal na infância mostra um impacto muito importante na redução da doença. Por estas razões, a OMS considera a introdução de vacinação universal nos países onde a doença constitui um importante problema de saúde pública e tem um impacto socioeconómico significativo. Recomenda que, antes dessa introdução, deve estar implementado um sistema de vigilância adequado para avaliar o impacto da doença e para posterior vigilância. No entanto, com base em modelos matemáticos, alerta para a necessidade de uma cobertura vacinal sustentada $\geq 80\%$ pois valores inferiores poderão desviar a infeção para grupos etários mais velhos, onde o risco de complicações é maior. Recomenda ainda que os países em que os níveis de cobertura vacinal no sector privado atingem valores entre 20%-80% devem dar prioridade à discussão de implementação de um programa de vacinação universal para alcançar coberturas $\geq 80\%$.

Num programa de vacinação universal a primeira dose deverá ser administrada aos 12-18 meses de idade. Poderá ser utilizada a vacina monovalente ou combinada, reconhecendo que há maior risco de convulsões febris depois da 1ª dose da vacina combinada quando esta é administrada entre os 12-18 meses. O número de doses recomendadas depende do objetivo do programa: uma dose é considerada suficiente para reduzir a mortalidade e morbilidade grave da varicela, mas não para impedir a circulação do vírus e surtos. Duas doses têm maior efetividade e, portanto, devem ser recomendadas em países onde o objetivo do programa, além de diminuir a mortalidade e morbilidade grave, é também reduzir ao máximo o número de casos e surtos.

Embora modelos matemáticos tenham sugerido que incidência de HZ poderia aumentar a curto e médio prazo após introdução universal da vacina por redução da exposição repetida ao vírus, estudos epidemiológicos subsequentes não o confirmaram. O aumento da incidência que tem sido observado em alguns países começou antes da utilização da vacina ou ocorreu em países onde esta não é utilizada.

Utilização da vacina na profilaxia pós-contacto

Em 2014 foi efetuada uma revisão de três estudos englobando 110 crianças saudáveis com contacto doméstico de varicela (irmãos de caso-índice), concluindo que a vacina, administrada até três dias após o contacto doméstico de varicela, reduzia a taxa de infeção e a gravidade da doença. Um número reduzido de participantes foi vacinado quatro a cinco dias após exposição pelo que não foi possível avaliar a eficácia da vacina administrada além dos três dias. Contudo os estudos variaram na sua qualidade, desenho, vacina usada e avaliação dos resultados, de forma que não são adequados para meta-análise. A segurança não foi adequadamente avaliada e não foram realizados ensaios clínicos aleatórios controlados em adolescentes.²¹

Epidemiologia nacional

A varicela e o HZ não são doenças de declaração obrigatória. De acordo com os resultados apresentados pela rede de Médicos Sentinela (constituída por médicos de Clínica Geral e

Medicina Geral e Familiar cuja atividade profissional é desenvolvida, na sua maioria, em Centros de Saúde do Serviço Nacional de Saúde), foram registados 722 casos de varicela durante o ano de 2007, 310 em 2009 e 158 em 2010. As taxas de incidência estimadas em cada ano do estudo, por 100.000 utentes, foram respetivamente de 650, 415 e 358, na população geral e de 6241, 5194 e 3857, no grupo etário dos 0-4 anos.²²⁻²⁴

O 2.º Inquérito Serológico Nacional (Portugal Continental), que decorreu entre 2001-2002, mostrou que 41,3% das crianças entre os 2-3 anos contraíram o VVZ, valor que passava para 83,6% aos 6-7 anos e 94,2% no grupo dos 15-19 anos. Apenas 2,85% das mulheres em idade fértil (20-29 e 30-44 anos) eram suscetíveis à infeção pelo VVZ, o que torna diminuto no nosso país o impacto da infeção por VVZ na grávida.²⁵

Não existem em Portugal muitos dados acerca de hospitalização, complicações e mortalidade relacionadas com o VVZ. Em 2006-2007, foi efetuado um estudo da responsabilidade da SPP e do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, baseado na rede da UVP-SPP. Nesse período foram notificados, nos serviços de pediatria, 154 casos de internamento por varicela em crianças e adolescentes. A taxa de internamentos obtida foi de 5,8:100 000, semelhante à de outros países europeus. As complicações predominaram no grupo etário com menos de dois anos (60%). As mais frequentes foram infeções da pele e tecidos moles (54%), seguidas das complicações neurológicas (19%). No entanto, constatou-se que o número de casos notificados era muito inferior ao registado em GDH (dados não publicados).

A vacinação de grupos de risco tais como crianças com infeção VIH, leucemia linfoblástica aguda, tumores sólidos, pré-transplante de órgãos sólidos, tem recomendações próprias^{2,20,26} e deverá ser discutida com um especialista nesta área.

Conclusões

As vacinas são imunogénicas, seguras e eficazes em crianças e adolescentes. A experiência dos países com vacinação universal demonstrou impacto muito importante sobre a doença. No entanto, coberturas vacinas baixas (<80% em programas de vacinação de crianças) têm riscos potenciais de alteração da epidemiologia com desvio da infeção para grupos etários mais velhos, onde o risco de complicações é maior.

Recomendações

1. A Comissão de Vacinas recomenda que sejam seguidas as orientações da OMS, não recomendando vacinação de rotina de crianças saudáveis fora de um programa nacional de vacinação.
2. Porque os adolescentes são mais suscetíveis a doença grave e porque a vacinação deste grupo não acarretará esse risco de modificação da epidemiologia, recomenda-se a vacinação de adolescentes sem história prévia de varicela. Previamente à vacinação, nos indivíduos com história negativa ou incerta de infeção prévia por VVZ, poderão ser determinados os anticorpos IgG para VVZ. Face à alta prevalência de seropositividade em Portugal e ao baixo valor preditivo negativo de história anterior de varicela, esta atitude poderá ser custo-efetiva.
3. A Comissão de Vacinas recomenda ainda que a vacina da varicela seja administrada a crianças que contactam habitualmente com doentes imunodeprimidos.

Referências

1. Heininger U, Seward JF. Varicella. Lancet 2006;368:1365-76.
2. WHO Weekly Epidemiological record: Varicella and herpes zoster vaccines: WHO position paper, June 2014.89:265-288. Acesso em <http://www.who.int/wer/2014/wer8925.pdf?ua=1>

3. Meyer PA, Seward JF, Jumaan AO, Wharton M. Varicella mortality: trends before vaccine licensure in United States, 1970-1994. *J Infect Dis.* 2000; 182(2):383-390.
4. Rawson H, Crampin A, Noah N (2001). Deaths from chickenpox in England and Wales 1995-7: analysis of routine mortality data. *BMJ* 323:1091-93.
5. Bonhoeffer J, Baer G, Muehleisen B, et al. Prospective surveillance of hospitalisations associated with varicella-zoster virus infections in children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2005; 164: 366-70.
6. Lamont RF, Sobel JD, Carrington D, Mazaki-Tovi S, Kusanovic JP, Vaisbuch E, Romero R. Varicella-zoster virus (chickenpox) infection in pregnancy. *BJOG.* 2011;118(10):1155.
7. Enders G, Miller E, Cradock-Watson J, Bolley I, Ridehalgh M (1994). Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy : prospective study of 1739 cases. *Lancet* 343(8912):1548-1551.
8. Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF, Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2008;57(RR-5):1.
9. Varilrix. Resumo das Características do Medicamento (RCM). Acesso em http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=31456&tipo_doc=rcm
10. Varivax. Resumo das Características do Medicamento (RCM). Acesso em http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=35889&tipo_doc=rcm
11. ProQuad. Resumo das Características do Medicamento (RCM). Acesso em http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000622/WC500044070.pdf
12. Priorix-Tetra. Resumo das Características do Medicamento (RCM). Acesso em http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=43833&tipo_doc=fi
13. ECDC. Acesso em <http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx>
14. Associação Espanhola de Pediatria. Acesso em <http://vacunasaep.org/profesionales/noticias/luz-verde-vacunacion-infantil-varicela>
15. Jacobsen SJ, Ackerson BK, Sy LS, Tran TN, Jones TL, Yao JF, et al. Observational safety study of febrile convulsion following first dose MMRV vaccination in a managed care setting. *Vaccine.* 2009;27(34):4656-4661.
16. Klein NP, Fireman B, Yih WK, Lewis E, Kulldorff M, Ray P, et al. Measles-mumps-rubella-varicella combination vaccine and the risk of febrile seizures. *Pediatrics.* 2010;126(1):e1-8.)
17. Klein NP, Lewis E, Baxter R, Weintraub E, Glanz J, Naleway A, et al. Measles-containing vaccines and febrile seizures in children age 4 to 6 years. *Pediatrics.* 2012;129(5):809-814.
18. Annunziato PW, Gershon AA. Primary vaccination against varicella. In: Arvin AM and Gershon AA (eds). *Varicella-zoster virus.* (2000) Cambridge: Cambridge University Press.
19. Chaves SS., Zhang J, Civen R, Watson BM, Carbajal T, Perella D, Seward JF. Varicella disease among vaccinated persons: clinical and epidemiological characteristics, 1997-2005. *J Inf Dis.* 2008; 197(Suppl 2); 127-31.
20. Background Paper on Varicella Vaccine. SAGE Working Group on Varicella and Herpes Zoster Vaccines. Acesso em http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1_SAGE_varicella_background_paper_FINAL.pdf.
21. Macartney K1, Heywood A, McIntyre P. Vaccines for post-exposure prophylaxis against varicella (chickenpox) in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jun 23;6:CD001833.
22. Médicos-Sentinela. Relatório de actividades. O que se fez em 2007. Departamento de Epidemiologia. Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge. Acesso em http://www.insa.pt/sites/INSA/Portugues/Publicacoes/Outros/Documents/Epidemiologia/Relat%C3%B3rioMS_21_2007.PDF
23. Médicos-Sentinela. Relatório de actividades 2009. Departamento de Epidemiologia. Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge. Acesso em http://repositorio.insa.pt/bitstream/10400.18/1647/3/Medicos-sentinela-N23_2009.pdf
24. Médicos-Sentinela. Relatório de actividades 2010. Departamento de Epidemiologia. Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge. Acesso em http://repositorio.insa.pt/bitstream/10400.18/2394/3/Medicos-sentinela-N24_2010.pdf.
25. Rodrigues I, Barreiro P. Avaliação do programa Nacional de Vacinação – 2.º Inquérito Serológico Nacional Portugal Continental 2001-2002. Ministério da Saúde, DGS 2006:113-22.
26. Vacinação em circunstâncias especiais. Comissão de Vacinas SIP-SPP. Acesso em http://www.spp.pt/UserFiles/file/Protocolos_SPP/Vacinacao_Circunstancias_Especiais.pdf.

Vacina contra o vírus da hepatite A

Introdução

A Hepatite A é a causa mais frequente de hepatite aguda no mundo. A infeção por 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.^{1,2} No adulto e em determinados grupos de risco, a doença pode no entanto, ter importante morbidade e até mortalidade significativas.^{3,4} A transmissão de 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 VHA.^{5,7} A prevalência de seropositividade para VHA tornou-se assim um marcador das condições sanitárias do país.

É o tipo de endemicidade que condiciona a epidemiologia da infeção. Nos países de alta endemicidade (África, América do Sul, regiões da Ásia e da Europa de leste), a infeção atinge as crianças desde os primeiros anos de vida e é habitualmente assintomática. A maior parte da população adulta tem anticorpos protetores, sendo raro os surtos.^{5,7} No entanto, em países como a Argentina a hepatite A era a primeira causa de transplante hepático antes da introdução universal da vacina ao ano de idade.^{8,9} 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 suscetível à infeção, há maior probabilidade de ocorrência de surtos.^{6,7} 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.⁶

Epidemiologia em Portugal

Os primeiros estudos serológicos de prevalência desta infeção em Portugal foram efetuados no início dos anos 80.¹⁰ 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, estudos de seroprevalência efetuados em Lisboa (1992)^{11,12}, Coimbra (1995)¹³, Braga (1996)¹⁴, Porto (1996)¹⁵ e região Norte do país (1996)¹⁶, mostravam já um padrão de endemicidade intermédia.

Os dados nacionais mais representativos são os do 2.º Inquérito Serológico Nacional, efetuado 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.¹⁷ O estudo não excluiu os vacinados e a maior prevalência detetada no grupo dos 5-9 anos versus o grupo dos 10-14 anos (20,0% vs 9,9%) poderá estar relacionada com uma eventual maior taxa de vacinação no grupo etário mais novo. Em Braga, verificou-se seroprevalência de baixa endemicidade, pela primeira vez no país, em crianças e adolescentes em 2003 e 2004¹⁸, dados que se mantiveram em estudo efetuado em 2006.¹⁹ O *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) considera Portugal um país de baixa endemicidade.⁶

Nos últimos anos (2008-2012), ocorreram 88 internamentos por VHA, respetivamente: 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. Poderá contudo haver subnotificação.

Vacina contra VHA

A vacina para a Hepatite A existe desde 1992.²⁰ É uma vacina de vírus inativado, segura, com elevado grau de imunogenicidade, confere proteção 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 duas vacinas disponíveis:

- Havrix® 720 Junior (GSK)²¹, para crianças e adolescentes a partir de 1 ano até aos 15 anos de idade, inclusive, sendo aceitável a sua administração até os 18 anos de idade, inclusive. Devem ser administradas duas doses, por via intramuscular. A segunda dose pode ser dada em qualquer altura entre os seis meses e os cinco anos, mas preferencialmente entre os seis e 12 meses após a primeira dose.

- VAQTA® (Sanofi Pasteur MSD)²², comercializada em 2015, para indivíduos dos 12 meses aos 17 anos na dose 25U/0,5ml. Devem ser administradas duas doses, por via intramuscular, com um intervalo de 6 meses a 18 meses.

Os efeitos adversos destas vacinas são sobretudo reações no local da picada. Não está recomendada abaixo dos 12 meses de idade porque no primeiro ano de vida, os anticorpos maternos, caso existam, podem neutralizar a vacina.²³ Contudo, obtiveram-se títulos de anticorpos protetores 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 determinar que algumas grávidas não passem anticorpos aos seus filhos. Na idade pediátrica não se justifica efetuar serologia prévia à vacinação. De acordo com os resultados do 2.º Inquérito Serológico, só a partir dos 40 anos de idade a serologia prévia pode ter uma boa relação custo/benefício. Não há risco acrescido de vacinação em indivíduo previamente imunizado pela infeção natural. Após completar o esquema vacinal, não é necessária qualquer dose de reforço nem a confirmação de resposta serológica.²⁴

A vacina da Hepatite A pode, ainda, ser usada na profilaxia pós-exposição, em substituição da imunoglobulina, com resultados sobreponíveis.²⁴ Deverá ser efetuada em indivíduos suscetíveis nos 14 dias seguintes após contacto e tem a vantagem de não ser um derivado do sangue e ser mais económica.

Há ainda a possibilidade de administração da vacina combinada anti VHA e anti VHB (Twinrix®, GSK), mas neste caso a imunização completa requer três doses (0, 1 e 6 meses). Em Portugal, com a vacinação universal contra o VHB, o interesse desta vacina tende a desaparecer.

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.

Recomendações

A Comissão de Vacinas recomenda vacinação de crianças e adolescentes que:

1. Viajem para países com endemicidade intermédia ou alta;
2. Tenham patologia hepática crónica;
3. Sejam hemofílicos e recebam hemoderivados;
4. Sejam candidatos a transplante de órgão;
5. Doentes infetados por VIH;
6. Pertencem a comunidade onde seja detetado um surto.

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(8):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. *Journal of Viral Hepatitis* 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. H Antunes, 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/esp2006/program/ViewAbstract.asp2006>.
20. Loutan L, Bovier P, Althans B, Gluck K. Inactivated virosome Hepatitis A vaccine. *Lancet* 1994; 343(8893):322-4.
21. Havrix. Resumo das características do medicamento (RCM). Acesso em http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=4139&tipo_doc=fi
22. VAQTA. Resumo das características do medicamento (RCM). Acesso em http://www.infarmed/down_ficheiro.php.med
23. 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.
24. Van Damme P, Benatvala J, Fay O et al. (2003) Hepatitis A booster vaccination : is there a need? *Lancet* 362: 1065-71
25. 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