



RECOMENDAÇÕES **SOBRE**

VACINAS





Índice

pg 05 Introdução

pg 06 Vacina contra a gripe

pg 10 Vacina contra a hepatite A

pg 14 Vacina contra o papiloma vírus humano

pg 32 Vacina contra pneumococo

pg 39 Vacina contra rotavírus

pg 45 Vacina contra a varicela

pg 52 Tabela de vacinas do Programa Nacional de Vacinação
e vacinas recomendadas 2010



Introdução

A Comissão de Vacinas foi constituída em Julho de 2009 pela Sociedade de Infecçiology Pediátrica (SIP) e pela Sociedade Portuguesa de Pediatria (SPP). Na continuidade do trabalho desenvolvido pela SIP, tem elaborado recomendações sobre as novas vacinas introduzidas em Portugal e que não estão incluídas no Programa Nacional de Vacinação, e tem procurado manter actualizadas as recomendações previamente elaboradas, por vezes em colaboração com outras sociedades científicas.

A sua publicação tem sido efectuada *online*, no site da SPP (www.spp.pt), pela rapidez e facilidade de acesso que proporciona, e na Acta Pediátrica Portuguesa.

Esta brochura procura ir ao encontro das solicitações de uma edição em papel, que foi revista e actualizada. Desejamos que possa ser útil.

A Comissão de Vacinas

Amélia Cavaco

Arelo Manso

Fernanda Rodrigues

José Gonçalo Marques

Laura Marques (Coordenadora)

Vacina contra a gripe

Recomendações publicada pela Secção de Infecçologia Pediátrica em 2004 e pela Comissão de Vacinas em 2009
Última actualização pela Comissão de Vacinas em Agosto de 2010

INTRODUÇÃO

O vírus Influenza pode causar infecção em qualquer grupo etário, mas com taxas de incidência mais elevadas em crianças¹⁻³. A doença é mais grave abaixo dos 2 anos e em grupos de risco^{1, 4, 5}.

O vírus pandémico Influenza A (H1N1) 2009 deverá continuar em circulação nos próximos invernos, não se sabendo contudo se substituirá ou co-circulará com os subtipos de vírus Influenza A sazonais (H1N1 e H3N2)⁶.

As vacinas actualmente disponíveis são trivalentes, incluindo 2 subtipos de vírus Influenza A e um tipo de Influenza B. Nos EUA existem vacinas inactivadas intramusculares e uma vacina viva atenuada intranasal que está licenciada para uso em pessoas não grávidas saudáveis entre os 2 e os 49 anos⁶. Na Europa estão disponíveis apenas as primeiras, mas a segunda foi submetida a aprovação pela European Medicine Agency (EMA) em 2009.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) monitoriza, continuamente, a infecção pelo vírus da gripe em diversas áreas do mundo e faz recomendações anuais sobre os tipos que devem ser incluídos na vacina em cada época (www.who.int/crs/diseae/influenza).

Para o ano 2010/2011, recomendou que a composição das vacinas da gripe para o hemisfério norte incluísse 3 vírus:

- A / California / 7 / 2009 (H1N1) – like virus;
- A / Perth / 16 / 2009 (H3N2) – like virus;
- B / Brisbane / 60 / 2008 – like virus.

A avaliação da eficácia e efectividade destas vacinas depende da idade, do estado imunitário, do grau de concordância entre os vírus contidos na vacina e em circulação e dos parâmetros em avaliação⁶.

A vacinação universal pediátrica foi recomendada nos EUA pelo Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), inicialmente no grupo etário dos 6 aos 23 meses com o objectivo de proteger um grupo etário com elevado risco de complicações, e posteriormente alargada em 2008 ao grupo etário dos 6 meses aos 18 anos⁷, com o objectivo de diminuir a transmissão da doença aos contactos e na comunidade, pela expectativa de que a recomendação de vacinação universal melhora a cobertura vacinal de crianças de risco e ainda pela evidência acumulada de eficácia e segurança da vacina⁶. Avaliações económicas de vacinação de crianças demonstraram uma larga variação de custos, ainda que globalmente com benefício⁸⁻¹¹. A cobertura vacinal tem grande variação entre estados¹².

Esta atitude não é consensual noutros países, nomeadamente na Europa, atendendo a:

- Estudos de eficácia clínica e de resposta serológica com resultados variáveis nas crianças mais jovens;
- Limitação dos lotes de vacina disponíveis no mercado, o que poderá condicionar a não vacinação de populações de risco;
- Ausência de estudos aleatórios controlados de avaliação de eficácia em grupos de risco, como crianças com doenças crónicas e imunossupressão.

Uma revisão da Cochrane em 2007 revelava que as vacinas inactivadas tinham uma eficácia de 59% (41%-71%, IC 95%) com efectividade de 36% (24%-46%; IC de 95% CI); em crianças menores de 2 anos, a eficácia foi similar à do placebo. Os autores concluíram que as vacinas são eficazes em crianças com idade superior a 2 anos, que há pouca evidência para crianças menores de 2 anos e que existe uma diferença acentuada entre a eficácia da vacina (seroconversão) e sua efectividade¹³. Em Portugal, à semelhança da maioria dos países europeus, a vacina tem sido recomendada para grupos de risco, de acordo com as recomendações elaboradas anualmente pela DGS (www.dgs.pt).

RECOMENDAÇÕES

Recomenda-se que a vacina inactivada trivalente seja utilizada nas crianças e adolescentes com as seguintes patologias, nos quais a gripe pode ser particularmente problemática:

- Doença pulmonar crónica;
- Cardiopatia com repercussão hemodinâmica;

- Imunodepressão (incluindo a causada por medicação);
- Infecção VIH;
- Hemoglobinopatias;
- Terapêutica crónica com salicilatos;
- Insuficiência renal crónica;
- Doença metabólica crónica;
- Doença hepática crónica;
- Diabetes mellitus;
- Doença neurológica crónica;
- Doença neuromuscular ou esquelética com compromisso da função respiratória;
- Internamento prolongado na época da gripe;
- Transplantação de órgãos sólidos ou medula óssea;
- Adolescentes grávidas, que em Outubro estejam no 2.º ou 3.º trimestre da gravidez;
- Contactos próximos de grupos de risco;
- Obesidade mórbida (índice de massa corporal ≥ 40).

A eficácia da vacina não está estudada abaixo dos 6 meses de idade e por isso não é recomendada neste grupo etário. Foi reportada transferência passiva de anticorpos anti-influenza de mães vacinadas para o recém-nascido, que poderão conferir protecção¹⁴⁻¹⁷.

ESQUEMA VACINAL (ANUAL)

1. Crianças dos 6 meses até aos 8 anos deverão receber duas doses de vacina sazonal, sendo a segunda administrada 4 semanas depois da primeira, se:

- Não tiverem sido previamente vacinadas;
- Não receberam pelo menos uma dose de

vacina para Influenza A (H1N1) 2009, independentemente da história vacinal prévia⁶.

2. Crianças previamente vacinadas ou com mais de 8 anos deverão receber uma dose de vacina sazonal, desde que não haja variação antigénica significativa dos vírus vacinais.
3. Os prematuros com factores de risco devem ser vacinados de acordo com a idade cronológica.

DOSE:

- 6-35 meses: 0,25 ml ou 0,5 ml, dependendo do fabricante (ver RCM da vacina);
- 3-8 anos: 0,5 ml;
- >9 anos: 0,5 ml.

A vacina é administrada por via intramuscular. Pode ser dada simultaneamente com outras vacinas mas em locais anatómicos diferentes.

A taxa de anticorpos protectores é obtida 10 a 14 dias após a administração^{18,19}, persistindo cerca de 6 a 8 meses. Atendendo a que a época da gripe em Portugal varia entre a segunda quinzena de Dezembro e a primeira de Março (predomínio em Janeiro / Fevereiro), recomenda-se a vacinação nos meses de Outubro e Novembro.

CONTRA-INDICAÇÕES E PRECAUÇÕES

A vacina contra a gripe tem como contra-indicação uma reacção anafilática prévia a dose da vacina, a algum dos componentes da vacina ou às proteínas do ovo⁶.

EFEITOS ADVERSOS

Os possíveis efeitos adversos são:

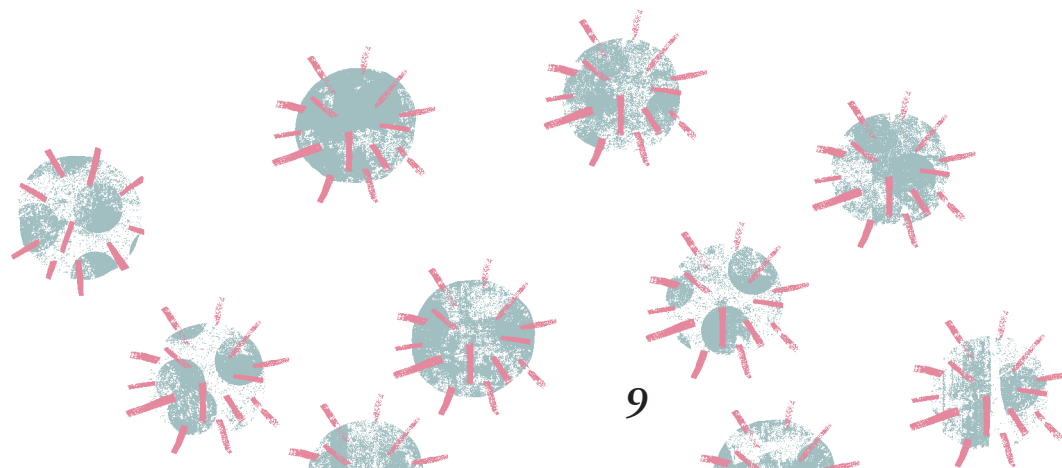
- Febre baixa, 6 a 24 horas após a administração;
- Eritema e dor no local da injeção;
- Convulsões febris;
- Alteração da função respiratória (baixo risco) em crianças com patologia prévia;
- Risco não estabelecido de Síndrome de Guillain-Barré (SGB).

Deve evitar-se administrar a vacina em pessoas que desenvolveram SGB nas semanas a seguir a uma vacinação anterior contra a gripe⁶.

Estas recomendações serão revistas sempre que houver novos factos relevantes que o justifiquem.

REFERÊNCIAS

1. Monto AS, Kioumehr F. The Tecumseh study of respiratory illness. IX. Occurrence of influenza in the community, 1966-1971. *Am J Epidemiol.* 1975; 102:553-63.
2. Glezen PF, Couch RB. Interpandemic influenza in the Houston area, 1974-76. *N Engl J Med.* 1978; 298:587-92.
3. Glezen WP, Greenberg SB, Atmar RL, et al. Impact of respiratory virus infections on persons with chronic underlying conditions. *JAMA* 2000; 283:499-505.
4. Barker WH. Excess pneumonia and influenza associated hospitalization during Influenza epidemics in the United States, 1970-78. *Am J Public Health* 1986; 76:761-5.
5. Barker WH, Mullooly JP. Impact of epidemic type A influenza in a defined adult population. *Am J Epidemiol.* 1980; 112:798-811.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and Control of Influenza with Vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*, (Early Release) July 29, 2010; 59:1-62.
7. CDC. Influenza vaccination coverage among children and adults – United States, 2008-09 influenza season. *MMWR* 2009; 58:1091-5.
8. C Cohen GM, Nettleman MD. Economic impact of influenza vaccination in preschool children. *Pediatrics* 2000; 106:973-6.
9. White T, Lavoie S, Nettleman MD. Potential cost savings attributable to influenza vaccination of school-aged children. *Pediatrics* 1999; 103:e73.
10. Luce BR, Zangwill KM, Palmer CS, et al. Cost-effectiveness analysis of an intranasal influenza vaccine for the prevention of influenza in healthy children. *Pediatrics* 2001; 108:e24.
11. Dayan GH, Nguyen VH, Debbag R, et al. Cost-effectiveness of influenza vaccination in high-risk children in Argentina. *Vaccine* 2001; 19:4204-13.
12. CDC. Influenza vaccination coverage among children aged 6-23 months – United States, 2007-08 influenza season. *MMWR* 2009; 58:1063-6.
13. Jefferson T, Rivetti A, Harnden A, et al. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD004879.
14. Englund JA, Mbawuike IN, Hammill H, et al. Maternal immunization with influenza or tetanus toxoid vaccine for passive antibody protection in young infants. *J Infect Dis.* 1993; 168:647-56.
15. Puck JM, Glezen WP, Frank AL, et al. Protection of infants from infection with influenza A virus by transplacentally acquired antibody. *J Infect Dis.* 1980; 142:844-9.
16. Reuman PD, Ayoub EM, Small PA. Effect of passive maternal antibody on influenza illness in children: a prospective study of influenza A in mother-infant pairs. *Pediatr Infect Dis J.* 1987; 6:398-403.
17. Steinhoff MC, Omer SB, Roy E, et al. Influenza immunization in pregnancy-antibody responses in mothers and infants. *N Engl J Med.* 2010; 362:1644-6.
18. Gross PA, Russo C, Dran S, et al. Time to earliest peak serum antibody response to Influenza vaccine in the elderly. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1997; 4:491-2.
19. Brokstad KA, Cox RJ, Olofsson J, et al. Parenteral influenza vaccination induces a rapid systemic and local immune response. *J Infect Dis.* 1995; 171:198-203.



Vacina contra a hepatite A

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

RECOMENDAÇÕES

A Hepatite A é a causa mais frequente de hepatite aguda no mundo. A infecção pelo vírus da Hepatite A (VHA) na criança é geralmente benigna e muitas vezes assintomática, sendo a prevalência de falência hepática aguda inferior a 1/1000 casos^{1, 2}. No adulto e em determinados grupos de risco, a doença pode no entanto ter importante morbilidade e até mortalidade significativas^{3, 4}. A transmissão do VHA faz-se quase exclusivamente por via fecal-oral, pelo que a melhoria do saneamento e higiene, mesmo sem recurso à vacinação, pode diminuir drasticamente a endemicidade para o VHA⁵⁻⁷. A prevalência de seropositividade para o VHA tornou-se assim um marcador das condições sanitárias de um país.

É o tipo de endemicidade que condiciona a epidemiologia da infecção. Nos países de alta endemicidade (África, América do Sul, regiões da Ásia e da Europa de Leste), a infecção atinge as crianças desde os primeiros anos de vida e é habitualmente assintomática. A maior parte da população adulta tem anticorpos protectores, sendo raro os surtos⁵⁻⁷. Nos países com boas condições sanitárias a endemicidade é baixa, os casos são habitualmente esporádicos, e o vírus atinge sobretudo os adultos, com o consequente aumento

da morbilidade, número de internamentos hospitalares e eventual mortalidade. Como grande parte da população está susceptível à infecção, há maior probabilidade de ocorrência de surtos^{6, 7}. Nos países com endemicidade muito baixa e altos padrões de higiene e vigilância sanitária (Escandinávia), os casos são de importação, com vírus geneticamente diferentes entre si, e a ocorrência de surtos é rara⁶. Os primeiros estudos serológicos de prevalência em Portugal foram efectuados no início dos anos 80 pelo Professor Lecour⁸⁻¹⁰. 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, em Lisboa (1992)^{11, 12}, Coimbra (1995)¹³, Braga (1996)¹⁴, Porto (1996)¹⁵ e região Norte do país (1996)¹⁶ a seroprevalência determinada mostrava já um padrão de endemicidade intermédia. Os dados nacionais mais representativos são os do 2.º Inquérito Serológico Nacional, efectuado em 2001-2002 e referente à população de Portugal Continental, que mostram uma taxa de imunidade de 57,7% na população geral e de 22,6% nos indivíduos com menos de 20 anos¹⁷. O estudo não excluiu os vacinados e a maior prevalência detectada no grupo dos 5 aos 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 efectuado em 2006¹⁹. O Centers for Disease Control and Prevention (CDC) considera Portugal um país de baixa endemicidade⁶.

Nos últimos 10 anos (1996-2006), foram efectuados 1164 internamentos por VHA; 30% tinham idade inferior a 15 anos e 3% apresentavam insuficiência hepática severa (dados fornecidos pelo Instituto de Gestão Informática e Financeira da Saúde – IGIF). Verificou-se um surto de VHA em 2004-2005 que atingiu preferencialmente a comunidade cigana e as zonas de Alentejo²¹, Algarve e Lisboa²². A genotipagem efectuada no Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge / INSA, em 8 casos do surto e em 22 de infecção esporádica, mostrou um padrão semelhante a outros países europeus: genótipo I, subgenótipos IA (73,3%) e IB (26,7%)²². A sequência do vírus, como se esperava, era semelhante nos casos do surto²². Embora seja de considerar a subnotificação, foram declaradas 280 hepatites agudas por VHA em 2005 (ano do surto) e 45 em 2006, sendo cerca de metade no grupo etário até aos 15 anos, traduzindo uma população susceptível em todas as idades²⁰. Há possibilidade de transmissão do VHA por sangue e derivados mas é extremamente rara. Em doadores de sangue do Hospital de São João do Porto nenhum era positivo para o IgM do VHA, estimando-se, neste estudo, um risco máximo de 0,06% de os doadores estarem infectados na altura da dádiva²³.

A vacina para a Hepatite A existe desde 1992^{24, 25}. É uma vacina de vírus inactivado, segura, com elevado grau de imunogenicidade, confere protecção duradoura 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 desfavorecidos²⁵.

Em Portugal, há duas vacinas no mercado, Epaxal® (Angelini) e Havrix® (GlaxoSmithKline – GSK), de eficácia sobreponível²⁶. A vacina virosómica (Epaxal®) não tem alumínio. Os efeitos laterais destas vacinas são sobretudo no local da picada, sendo significativamente inferiores na vacina virosómica²⁶. Devem ser ministradas, em duas doses, por via intramuscular, no músculo recto lateral (coxa) ou deltóide (braço), com um intervalo de 6 meses a 1 ano. É preferível o intervalo de 1 ano porque a resposta imunológica é mais duradoura²⁷. Não está recomendada abaixo dos 12 meses de idade porque no primeiro ano de vida, os anticorpos maternos, caso existam, podem neutralizar a vacina²⁸. Contudo, obteve-se título de anticorpos protectores em lactentes de 6 meses, após a primeira dose de vacina, mesmo na presença de anticorpos maternos²⁹. Os dados nacionais do continente 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. O interesse da vacina neste contexto deverá ser avaliado no futuro. Na pediatria não se justifica efectuar 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 já previamente imunizado pela infecção natural ou pela vacina.

Após completar o esquema vacinal, não é necessária qualquer dose de reforço nem a confirmação de resposta serológica²⁴. Há ainda a possibilidade da vacina combinada anti-VHA e antivírus da Hepatite B, (Twinrix[®], GSK), mas neste caso a imunização completa requer 3 doses (0, 1 e 6 meses). Com a vacinação universal dos recém-nascidos e adolescentes contra a Hepatite B, o interesse desta vacina em Portugal tende a desaparecer.

As recomendações de vacinação contra a Hepatite A são resumidas no Quadro I.

QUADRO I

Recomendações para a vacinação contra o vírus da Hepatite A

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

- Viajem para países com endemicidade intermédia ou alta;
- Tenham patologia hepática crónica;
- Pertencam a comunidade onde seja detectado um surto.

Vacinação a partir dos 12 meses de vida.

Duas doses intervaladas de 6-12 meses (preferível 12 meses).

Via intra-muscular no músculo recto lateral (coxa) ou deltóide (braço).

A vacina da Hepatite A pode ainda ser usada na profilaxia pós-exposição, em vez da imunoglobulina, com resultados sobreponíveis³⁰. Deverá ser efectuada em indivíduos susceptíveis nos 14 dias seguintes após contacto e tem a vantagem de não ser um derivado do sangue, ser mais económica e assim se iniciar a vacinação. Devemos continuar a monitorizar o grau de endemicidade da população portuguesa e os genótipos de VHA isolados em Portugal, e reforçar a importância da notificação de todos os casos de Hepatite A e suas complicações.

É desejável o estudo da relação custo-benefício da vacinação universal em Portugal, dado que esta estratégia pode ser vantajosa em países de baixa endemicidade²⁹.

REFERÊNCIAS

1. DeVictor D, Desplanques L, Debray D, Ozier Y, Dubouset 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. Lecour H. Hepatite virica: epidemiologia e diagnóstico [Tese de Doutoramento]. Porto: o Autor; 1983.
9. Lecour H, Tomé-Ribeiro A, Amaral I, Rodrigues MA: Prevalence of viral hepatitis markers in the population of Portugal. *Bull WHO* 1984; 62:743-7.
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/esp/2006/program/ViewAbstract.asp2006>.
20. Direcção Geral da Saúde – Divisão de Epidemiologia. Doenças de declaração obrigatória: 2001-2005. Lisboa. Direcção Geral da Saúde; 2007[acessível através:].
21. Diamantino C, Gomes S, Mira G, Ferreira AC, Lorga L, Valente PM et al. Surto de Hepatite A. Repercussões e intervenção no Distrito de Évora. *Acta Pediatr Port* 2007; 38(2):61-4.
22. Rodrigues I, Pista A, Oliveira A, Água-Doce I, Manita C, Paixão MT. Molecular epidemiology of Hepatitis A virus in a group of Portuguese citizens living in Lisbon area. *J Med Virol* 2007; 79(5):483-7.
23. Henriques I, Monteiro F, Meireles E, Cruz A, Tavares G, Ferreira M et al. Prevalence of Parvovirus B19 and Hepatitis A virus in Portuguese blood donors. *Transfus Apher Sci* 2005; 33(3):305-9.
24. Van Damme P, Herck K. A review of the long-term protection after Hepatitis A and B vaccination. *Travel Med Infect Dis* 2007; 5(2):79-84.
25. André FE. Universal mass vaccination against Hepatitis A. *Curr Top Microbiol Immunol* 2006; 304:95-114.
26. Bovier PA, Farinelli F, Loutan L. Interchangeability and tolerability of a virosomal and an aluminium-adsorbed Hepatitis A vaccine. *Vaccine* 2005; 23(19):2424-9.
27. Loutan L, Bovier P, Althans B, Gluck K. Inactivated virosome Hepatitis A vaccine. *Lancet* 1994; 343(8893):322-4.
28. 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.
29. Rein DB, Hicks KA, Wirth KE, Billah K, Finelli L, Fiore AE et al. Cost-effectiveness of routine childhood vaccination for Hepatitis A in the United States. *Pediatrics* 2007; 119(1):e12-21.
30. 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.

Vacina contra o papiloma vírus humano

Recomendações publicadas por Secção Portuguesa de Ginecologia Oncológica, Sociedade Portuguesa de Ginecologia, Sociedade Portuguesa de Pediatria, Associação Portuguesa dos Médicos de Clínica, Sociedade Portuguesa do Papiloma Vírus Humano, Federação das Sociedades Portuguesas de Obstetria e Ginecologia em Março de 2010

INTRODUÇÃO

As lesões provocadas pelo Papiloma Vírus Humano (HPV) têm uma incidência muito elevada em todo o mundo. O HPV é responsável por lesões benignas e algumas neoplasias malignas.

O HPV é hoje considerado o segundo carcinogéneo mais importante, logo a seguir ao tabaco.

Responde por cerca de 5% dos cancros em geral, 10% na mulher e 15% nas mulheres dos países em vias de desenvolvimento¹.

Segundo a International Agency for Research on Cancer (IARC, Globocan 2002), foram descritos 490 000 casos de cancro do colo do útero em todo mundo, todos eles devidos ao HPV. Entre os cancros não cervicais relacionados com o HPV, o mais comum é o cancro da cavidade oral (64500 casos) seguido pelo cancro da laringe (38200 casos), ânus (23800 casos), orofaringe (18600 casos), pênis (12600 casos), vulva (10800 casos) e vagina (8700 casos)¹.

O cancro invasivo do colo do útero assume papel de destaque, porque constitui a segunda causa de morte por cancro nas mulheres com menos de 44 anos. Em Portugal tem particular importância, atendendo a que a sua incidência é relativamente elevada (8,77/100000 – Registo Oncológico Nacional, 2005)

e a taxa de mortalidade é excessivamente elevada (taxa bruta de 3,81/100000 em 2004, corrigida para 4,5/100000, se incluirmos metade dos tumores malignos do útero SOE)². A aprovação de vacinas contra os HPV 16 e 18, que estão envolvidos na génese de 70-75% dos casos de cancro invasivo do colo do útero, torna acessível um meio eficaz de prevenção primária, que pode configurar uma redução significativa deste grave problema de saúde pública, bem como reduzir significativamente o impacto emocional e os custos financeiros inerentes às lesões relacionadas com o HPV^{3, 4, 5}.

A inclusão da vacina no Programa Nacional de Vacinação, a partir de 2008, para todas as adolescentes com 13 anos de idade, foi um avanço considerável numa perspectiva de saúde pública. A vacinação por repescagem das jovens com 17 anos em 2009, 2010 e 2011, é mais um passo nesse sentido, mas o programa não abrange as mulheres nascidas antes de 1992, grupo largamente maioritário que não pode ficar fora de todos os benefícios potenciais da vacina⁶.

Para se atingirem os objectivos pretendidos, torna-se indispensável traçar directrizes que optimizem a utilização da vacina e os custos que lhe são inerentes.

PAPILOMA VÍRUS HUMANO, CARCINOGÉNESE E LESÕES ASSOCIADAS.

O Papiloma Vírus Humano é um vírus de DNA, com cerca de 8000 pares de bases e uma cápside viral composta por 2 proteínas L1 e L25.

Estão descritos mais de 120 tipos de HPV, dos quais cerca de 40 infectam preferencialmente os órgãos genitais e as áreas perianais. Um tipo diferencia-se do outro pelo facto dos nucleótidos estruturais do gene que codifica a proteína L1 da sua cápside apresentarem uma diferença sequencial superior a 10%⁵. Os HPVs anogenitais foram divididos em dois grupos: o primeiro, associado ao desenvolvimento do cancro genital, pelo que foi denominado de alto risco (HPV16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82) e o segundo, associado a um grupo com baixo potencial oncogénico, foi denominado de baixo risco (HPV6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81)⁷. Mais recentemente deixaram de ser considerados de alto risco comprovado os HPV 26, 53, 66, 68, 73 e 82, por falta de evidência que o suporte⁸:

O HPV é um vírus que atinge pele e mucosas com transmissão preferencialmente por via sexual, com uma taxa de transmissibilidade muito alta. O vírus infecta as camadas basais do epitélio, penetrando através de microtraumatismos, que costumam produzir-se durante as relações sexuais, não necessariamente coitais. Práticas sexuais potencialmente traumáticas, como o coito anal são mais facilitadoras da transmissão⁹.

Um ano após o início da actividade 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 infecção por HPV ao longo da vida¹⁰. A origem vírica do cancro cervical está solidamente estabelecida. Diversos estudos mostraram que o DNA do HPV foi encontrado em 99,7% dos cancros cervicais (escamosos e adenocarcinomas), sendo os tipos 16, 18, 45 e 31 os mais frequentes¹¹. O HPV é causa necessária mas não suficiente para o desenvolvimento de um CCU¹³. Não há possibilidade de desenvolver um CCU na ausência de uma infecção por HPV¹¹. Para além disso, é o factor causal de 78,3% dos cancros do canal anal, 40,1% dos cancros da vulva e 47,9% dos cancros do pênis, e 35,6 % dos cancros da orofaringe^{1, 14}. A sua relação com outros cancros (pele não melanoma, sub-ungueal, retinoblastoma) continua em investigação¹⁴. Foi publicada a distribuição mundial dos tipos de HPV em biopsias de CCU e em biopsias de neoplasias intraepiteliais de alto grau (CIN3). A distribuição no CCU para os cinco tipos mais prevalentes é a seguinte: ¹⁵

Tipo HPV	Distribuição Mundial
16	55,2%
18	12,8%
45	4,6%
31	3,8%
33	3,7%

Em CIN 2+ a distribuição para os cinco tipos mais prevalentes são:¹⁶

Tipo HPV	Distribuição Mundial
16	45,4%
31	8,7%
33	7,3%
58	7,0%
18	6,9%

Normalmente, os registos que informam sobre taxas populacionais de CIN 3, lesão prévia necessária para o desenvolvimento de um CCU, mostram cifras 4 a 5 vezes superiores ao número de CCU¹⁷. As verrugas genitais são causadas em 90% dos casos pelo HPV6 e 11. Uma em cada dez pessoas sexualmente activas vai apresentar um episódio de verrugas genitais ao longo da vida¹⁸. Estima-se que quase 300 milhões de mulheres no mundo sejam portadoras de HPV e que 32% estejam infectadas pelo HPV 16 e/ou 18¹⁹. A prevalência mundial de HPV em mulheres com citologia normal apresenta uma forte variabilidade geográfica. As taxas mais elevadas observam-se na Europa de Leste (29,1%), África (22,1%) e América Central (20,4%). As taxas mais baixas aparecem na Europa do Sul (6,8%), no oeste da Europa (8,4%) e Ásia (8%)²⁰. A prevalência da infecção por HPV em Portugal foi objecto de um estudo recentemente apresentado, no qual se verifica que numa amostra de 2326 mu-

lheres, representativa da população nacional, 19,4% tinham infecção activa. Se considerarmos o grupo etário dos 20-24 anos, a prevalência foi de 28,8%, diminuindo em valores à volta dos 10% em mulheres até aos 49 anos, e nas mulheres dos 50 aos 65 anos a prevalência foi de cerca de 6%²¹. Estima-se que em Portugal cerca de 5% das mulheres, dos 25 aos 65 anos, apresenta uma citologia anormal²². A partir dos 50-55 anos observa-se na Europa e América (Norte, Central e Sul) um aumento na prevalência do HPV, que poderá explicar-se por novos contactos sexuais ou imunosenescência que permita a expressão de infecções latentes, até então indetectáveis.²⁰ A maioria das infecções cervicais por HPV (com ou sem anomalias citológicas) desaparece espontaneamente ao fim de 1-2 anos. A pequena percentagem (cerca de 10%) de infecções que persiste por vários anos, representa um risco acrescido para o desenvolvimento de CCU.²³

O tipo 16 é o que mais persiste e o que coloca a mulher em maior risco de desenvolver um CIN3 nos 10 anos seguintes²⁴. A persistência da infecção tem sido apontada como factor de risco mais pejorativo nas mulheres acima dos 30 anos²³. No entanto, num trabalho publicado recentemente, com a limitação de que o seguimento médio foi de apenas 3 anos, verifica-se que as novas infecções, incluindo as relacionadas com o HPV16, clarificam tão rapidamente nas mulheres idosas como nas jovens²⁵. Os risco de CIN2+ nas novas infecções é semelhante em todas as idades, tendendo a ser menor nas mais idosas. Infecções com carga viral muito baixas tendem a ter um risco muito baixo de CIN2+, mesmo quando persistem o mesmo tempo

que aquelas que têm carga viral alta²⁵.

Nos homens, os escassos dados sobre prevalência e história natural da infecção por HPV 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-AR. Os tipos mais prevalentes são o 16, 31, 51, 84. Os homossexuais e bissexuais têm prevalências mais altas. A duração média da infecção é de 4-5 meses, sendo igual para os vírus de AR e BR. O epitélio do pênis, sem zona de transformação como o do colo, é menos receptivo à infecção. A infecção múltipla e a localização no sulco balano-prepucial são variáveis ligadas positivamente à persistência de infecção²⁶. Num estudo prospectivo que envolveu 1159 homens dos 17 aos 70 anos, oriundos dos USA, Brasil e México observados durante uma média de 27,5 meses, observou-se uma taxa de incidência de 39% de novas infecções por HPV. A taxa de incidência é independente do país de origem, número de parceiros/as sexuais e do tipo de relacionamento sexual (homo, bi ou heterossexual). Diminui significativamente com a idade nos circuncidados e aumenta nos não circuncidados²⁷. Numa análise conjunta com outro estudo verifica-se que a infecção pelos genotipos oncogénicos nos genitais é mais frequente nos homossexuais. Curiosamente, encontrou-se uma concordância entre a infecção genital e no canal anal nos heterossexuais, o que não aconteceu nos homossexuais²⁸. São necessários mais estudos para se conhecer melhor a história natural da doença no homem.

VACINAS PROFILÁTICAS PARA O HPV – SITUAÇÃO ACTUAL

Existem duas vacinas, ambas são geradas por tecnologias recombinantes e compostas por partículas semelhantes aos vírus (VLP). As VLPs são produzidas clonando o principal géne da cápside viral (L1) de diferentes tipos de HPV e expressas em vectores (baculovirus – vacina bivalente e levedura – vacina quadrivalente). Estas VLPs têm grande semelhança com os viriões do HPV, mas não contêm material genético, pelo que não são infecciosas, nem oncogénicas. Induzem níveis elevados de anticorpos neutralizantes quando administradas por via intramuscular. Cada dose de Cervarix[®] – bivalente – contém 20 µg de VLP HPV 16 e 20 µg de VLP HPV 18. Cada dose de Gardasil[®] – quadrivalente – contém 20 µg de VLP HPV 6 e 40 µg de VLP HPV 11, 40 µg de VLP HPV 16 e 20 µg de VLP HPV 18^{3, 4}. Além das VLPs, que estimulam a resposta dos anticorpos, as vacinas contêm adjuvantes com o objectivo de prolongar a imunidade com menor dose de antigénio e ter uma resposta imune 60-100 vezes superior à da infecção natural²⁹.

Na Cervarix[®] o sistema de adjuvante é o ASO4 (500 µg Hidróxido de alumínio + 50 µg lípido A3-0-desacilo-4'-monofosforilo – MPL) e na vacina quadrivalente o adjuvante é o sulfato de hidroxifosfato de alumínio (225 µg)^{3, 4}. As vacinas foram aprovadas para a prevenção do cancro cervical e seus precursores – Gardasil[®] em 126 países e a Cervarix[®] em 100 países.³⁰

O objectivo principal da vacinação, necessariamente de longo prazo, consiste na preven-

ção do CCU²⁹. Os objectivos associados são a prevenção de outros cancros relacionados com HPV³¹.

O objectivo de médio prazo é a prevenção das neoplasias precursoras do CCU (CIN), especialmente a lesão precursora necessária (CIN3 e AIS). Ambas as vacinas poderão também prevenir as neoplasias precursoras da vulva e vagina, embora até ao momento só haja dados publicados para a vacina quadrivalente^{3, 4}. O objectivo a curto prazo da vacinação contra a infecção por HPV é uma redução significativa dos resultados citológicos cervicais anómalos, que incluem atipias incertas, escamosas ou glandulares (ASC-US e AGC) e lesões intra-epiteliais de baixo grau (LSIL) que não representam mais do que a resposta cito-histológica aguda à presença vírica, transitória na maioria das vezes³².

A vacina quadrivalente oferece também protecção a curto prazo para as verrugas genitais e provavelmente para a papilomatose respiratória recorrente, causada pelos tipos 6 e 11 do HPV³.

BASES IMUNOLÓGICAS PARA A VACINAÇÃO

Na maior parte dos indivíduos a infecção natural por HPV desencadeia fraca resposta local da imunidade celular, já que não ocorre citólise ou necrose, e consequentemente a resposta inflamatória está diminuída. Além disso não ocorre virémia durante o ciclo de vida do HPV, ocorrendo apenas pequena exposição ao sistema imunológico. Os anticorpos anti-L1 produzidos em resposta à infecção natural aparecem tardiamente e têm concentrações baixas.

Estima-se que em apenas 50% dos casos haja produção de anticorpos³³. As vacinas com

VLP de L1 são administradas por via intramuscular resultando num rápido acesso aos gânglios linfáticos, pelo que são altamente imunogénicas, induzindo uma elevada produção de anticorpos devido à sua capacidade de activar tanto imunidade natural como a adquirida²⁹.

INDICAÇÕES E CONTRA-INDICAÇÕES

A Gardasil[®] está indicada para a prevenção de lesões genitais pré-cancerosas (colo do útero, vulva e vagina), cancro do colo do útero e condiloma acuminado causalmente relacionados com os HPV 6, 11, 16 e 18, em adolescentes e mulheres jovens dos 9 aos 26 anos e rapazes dos 9 aos 15 anos³.

A Cervarix[®] está indicada para a prevenção de lesões pré-cancerosas do colo do útero e cancro do colo do útero causalmente relacionados com os HPV 16 e 18, em adolescentes e mulheres jovens dos 10 aos 25 anos⁴.

A FDA nos USA aprovou a vacina quadrivalente também para prevenção do cancro vulvar e vaginal e seus precursores e o uso em rapazes e homens entre os 9 e 26 anos³⁴.

A administração é intramuscular para ambas as vacinas, com 3 doses, respectivamente 0, 2 e 6 meses para a vacina quadrivalente e 0, 1 e 6 meses para a bivalente^{3,4}.

O local de administração recomendado é a região deltóide, da parte superior do braço^{3,4}. Está demonstrado que as 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^{3,4}.

As vacinas contra o HPV não são vacinas vi-

vas. Podem potencialmente ser administradas em simultâneo ou em qualquer altura, antes ou após vacinas vivas ou inactivadas^{3,4}. O uso de anticonceptivos não teve influência demonstrada nos ensaios clínicos, nem na resposta imunológica para nenhuma das vacinas^{3,4}.

A vacinação deve ser adiada em indivíduos com doença aguda grave que cursa com febre. No entanto, a presença de infecção ligeira não é uma contra-indicação para a imunização^{3,4}.

Não se conhecem estudos que avaliem as implicações da passagem de uma vacina para a outra durante a vacinação contra o HPV, pelo que deverá ser sempre usada a mesma vacina nas 3 doses^{3,4}.

Recomenda-se que as mulheres vacinadas permaneçam em observação durante 15 minutos após a administração da vacina, atendendo que podem ocorrer episódios de síncope, que são comuns a todas as vacinas e mais frequentes nas adolescentes e adultos jovens.

As vacinas não estão recomendadas na gravidez, no entanto não é necessário efectuar teste de gravidez antes da vacinação. A vacina quadrivalente pode ser administrada durante a amamentação, conforme o RCM^{3,4}. As vacinas estão contra-indicadas quando há hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes^{3,4}.

Os indivíduos que desenvolvam sintomas indicativos de hipersensibilidade com uma dose, não devem receber mais doses da vacina^{3,4}.

Em ambas as vacinas é importante garantir a aplicação dos protocolos de conservação (cadeia de frio), de administração (zona anatómica, via e técnica) e de prevenção de reac-

ções adversas (anamnese prévia e vigilância pós-vacinal)^{3,4}.

É recomendado que o intervalo mínimo entre a 1.^a e 2.^a dose das vacinas seja de 4 semanas, entre a 2.^a e 3.^a de 12 semanas e entre a 1.^a e 3.^a dose seja de 24 semanas³⁵.

É importante garantir o registo e favorecer cumprimento de programa de vacinação completo^{3,4}.

IMUNOGENICIDADE

Para ambas as vacinas não foi identificado nível mínimo de anticorpos associado à protecção conferida para as lesões relacionadas com os tipos de HPV das vacinas^{3,4,33}.

A imunogenicidade da vacina quadrivalente foi avaliada em homens e mulheres dos 9 aos 17 anos e mulheres dos 18 aos 26 anos. Os ensaios mostraram títulos muito altos de anticorpos neutralizantes em todos os grupos etários. Esses níveis apresentaram-se sempre muito acima dos gerados pela infecção natural³⁶.

Cerca de 99% das mulheres seroconverteram após a 3.^a dose da vacina, 98% mantiveram a seroconversão para o HPV16 durante 44 meses, 40% eram seronegativas para o HPV18 ao fim de 44 meses, embora a eficácia contra CIN2+ relacionada com o HPV18 continuasse elevada (100%)³⁷.

No ensaio com mulheres dos 24 aos 45 anos, após um período mediano de 2,2 anos, 89,2% eram seropositivas para o HPV6, 92,4% para o HPV11, 96,5% para o HPV16 e 54,7% para o HPV18.³⁸ A vacina bivalente, com o sistema adjuvante AS04, induz títulos mais altos de anticorpos, quer para o HPV16, quer para o HPV18³⁹.

As mulheres entre os 10 e os 14 anos produzi-

ram títulos de anticorpos com níveis duplos aos produzidos pelas mulheres entre os 15 e os 25 anos⁴⁰.

A Cervarix[®] é altamente imunogénica em mulheres até aos 55 anos⁴¹.

Com a vacina bivalente, os anticorpos contra o HPV foram identificados nos transudados dos epitélios do tracto genital inferior, verificando-se uma correlação entre os níveis de anticorpos no soro e cervicais⁴². Desconhece-se a importância clínica deste achado.

Os títulos de anticorpos induzidos pela vacina bivalente permaneceram 12 vezes superiores à infecção natural por 6,4 anos para o HPV16 e 18 e mantiveram-se estáveis até 7,3 anos após a dose inicial⁴³.

Foi efectuado um estudo em que os títulos de anticorpos contra o HPV 16 e 18 produzidos com as 2 vacinas foram medidos com o mesmo método. Verificou-se que o nível de anticorpos 7 meses após a 1.ª dose da vacina bivalente era superior ao nível de anticorpos induzidos pela quadrivalente (2,3 a 4,8 vezes para o HPV16 e 6,8-9,1 vezes para o HPV18). Foram ainda medidos os anticorpos do muco cervical, contra a infecção por HPV, tendo-se verificado níveis 3 vezes superiores com a bivalente⁴⁴.

Observou-se evidência de resposta anamnésica em indivíduos vacinados seropositivos para os tipos relevantes das vacinas. Um subgrupo de indivíduos vacinados recebeu uma quarta dose de prova aos 5 anos depois do começo da vacinação com a Gardasil[®] e aos 7 anos com a Cervarix[®]. Em ambas as vacinas as mulheres mostraram uma rápida e forte resposta anamnésica que excedia as GMTs (Geometric Mean antibody Titers) de HPV ob-

servadas 1 mês depois da 3.ª dose^{45, 46}.

A duração da eficácia da vacina é o parâmetro mais importante num programa de vacinação e não está ainda determinado para as duas vacinas disponíveis.

A eficácia mais longa é a demonstrada, aos 9,5 anos, com a vacina monovalente contra o HPV16 (não comercializada), num grupo de 290 jovens num estudo de fase II, que mantém uma protecção de 100%⁴⁷.

A evidência de memória imunológica demonstrada por ambas as vacinas é um indicador muito promissor de uma longa e eficaz protecção^{45, 46, 48}.

Níveis muito baixos de anticorpos são suficientes para prevenir a infecção por HPV e não se conhecem os títulos mínimos associados à protecção conferida^{49, 50}. Mesmo no caso de quebra na concentração de anticorpos a eficácia não tem sido comprometida^{51, 52}.

Existem muitos indícios de que ambas as vacinas conferem de protecção a longo prazo.

EFICÁCIA DAS VACINAS

A eficácia das vacinas foi avaliada em mulheres jovens, a maioria das quais sexualmente activas^{53, 54}.

Para o desenvolvimento clínico das vacinas a CIN 2-3 foi aceite por organismos internacionais credenciados (FDA e OMS) como a única lesão verdadeiramente precursora, aceitando-o como marcador clínico indirecto para a avaliação da eficácia da vacinação contra o cancro do colo do útero.

As duas vacinas de HPV não modificaram o curso da doença em mulheres com infecção / lesões no momento da vacinação, pelo que não têm eficácia terapêutica.²⁹

VACINA QUADRIVALENTE – GARDASIL[®]

A eficácia da vacina quadrivalente foi avaliada em vários estudos randomizados e duplamente cegos.

Os estudos de fase 2 avaliaram 241 mulheres (vacina n = 114 / placebo n = 127) entre os 16 e 23 anos. A incidência de infecção persistente por HPV6 / 11 / 16 / 18 foi reduzida em 96% no grupo vacinado, 5 anos após a 1.ª dose de vacina. A eficácia contra CIN1-3 e condilomas genitais relacionados com o HPV6 / 11 / 16 / 18 foi de 100%⁵³.

Foram publicados os resultados finais de 2 ensaios clínicos de fase 3 (FUTURE I e II), em que foram incluídas 18174 mulheres com idades entre os 16 e 26 anos, 94% das quais já tinha iniciado a vida sexual, com um *follow-up* médio de 42 meses após a 1.ª dose. A eficácia de Gardasil[®] contra lesões cervicais de alto grau (CIN 2-3 e AIS) relacionadas com o HPV6 / 11 / 16 / 18 foi de 98,2% na população por-protocolo (HPV naive após a 3.ª dose de vacina) e de 51,8% na população de ITT (intenção de tratar – inclui todas as mulheres vacinadas independentemente do cumprimento do protocolo ou possibilidade de existência de infecção HPV). A eficácia da vacina contra lesões vaginais e vulvares de alto grau relacionadas com o HPV6 / 11 / 16 / 18 foi de 100% na população por-protocolo e de 85,7% e 73,7%, respectivamente, na população de ITT. A eficácia contra os condilomas acuminados associados aos HPV 6 e 11 foi de 99%.⁵⁵ Nesses 2 ensaios foram também avaliadas as mulheres infectadas por 1 ou mais tipos de HPV cobertos pela vacina, à data do início do estudo, que representavam 27% do total de 17662 mulheres considera-

das, com idades entre 16 e os 26 anos. Na avaliação aos 3 anos a eficácia foi de 100% na prevenção de CIN2+, para os restantes tipos de HPV da vacina⁵⁶. Nos ensaios com a vacina quadrivalente foram avaliadas as mulheres HPV DNA negativas e seropositivas que tinham tido infecção resolvida, isto é, portadoras de anticorpos, mas PCR negativas (sem infecção activa). No total das 5085 mulheres avaliadas aos 40 meses, verificou-se uma eficácia de 100% na protecção contra lesões CIN e genitais externas associadas aos tipos de HPV da vacina, o que sustenta a eficácia da vacina na prevenção da reinfeção ou reactivação pelo mesmo tipo de HPV. Estes resultados fundamentam a validade da vacinação de repescagem nas mulheres sexualmente activas⁵⁷. A eficácia de Gardasil[®] em mulheres dos 24 aos 45 anos, foi avaliada num estudo randomizado, duplamente cego (FUTURE III), onde foram incluídas 3817 mulheres. A análise interina aos 2,2 anos revelou uma eficácia de 90,5% na prevenção de lesões / infecção relacionadas com os 4 tipos de HPV cobertos pela vacina, 83,1% para as relacionadas com os HPV16 e 18 e 100% para as lesões / infecção associadas aos HPV 6 e 11⁵⁸. Estes resultados vêm alargar o universo de mulheres que podem beneficiar da vacina.

VACINA BIVALENTE – CERVARIX[®]

A eficácia da vacina bivalente foi avaliada em 2 ensaios clínicos, randomizados e duplamente cegos, de fase 2 e fase 3, que incluíram 19757 mulheres com idades entre 15 e 25 anos^{54, 59}.

Os estudos iniciais de fase 2 incluíram apenas mulheres HPV DNA negativas e serone-

gativas para os tipos 16 e 18 com citologia normal. A eficácia da Cervarix[®] após 6,4 anos em 776 mulheres foi de 100% para infecções persistentes (12 meses) por HPV 16 / 18, e a protecção contra lesões CIN 2+ associadas ao HPV16 / 18 foi também de 100%^{59, 60}.

Os resultados finais do estudo de fase 3 (*PATRICIA*) foi recentemente publicado. Um total de 18644 mulheres com idades entre os 15-25 anos recebeu 3 doses de Cervarix[®] ou de vacina para a Hepatite A. A eficácia da vacina foi avaliada ao fim de 34,9 meses após a administração da 3.^a dose na população que cumpriu o protocolo da vacina bivalente. Incluiu mulheres que no início do estudo eram HPV DNA negativas e seronegativas (naïves) para os tipos 16 e 18 com citologia normal ou com lesões de baixo grau. A eficácia da vacina contra CIN 2+ associadas ao HPV16 / 18 foi de 92,9%. Numa análise pos-dhoc para avaliação da provável causalidade das lesões múltiplas a eficácia foi de 98,4%. Quando analisaram o subgrupo de mulheres HPV DNA negativas para 14 tipos oncogénicos e seronegativas para os tipos 16 e 18 com citologia normal, que receberam apenas uma dose de vacina, a eficácia contra CIN 2+ associadas ao HPV 16 / 18 foi de 98,4%. No total, a coorte vacinada, independentemente da existência inicial de infecção actual ou prévia por HPV, a eficácia da vacina para CIN 2+ foi de 30,4%⁵⁴.

SEGURANÇA DA VACINA

O perfil de segurança de ambas as vacinas é elevado para as idades avaliadas em ensaios clínicos (15-26 anos) e para o período de tempo de seguimento.

Os ensaios com Gardasil[®] mostraram uma

proporção de efeitos adversos sérios igual no grupo da vacina e no grupo placebo. Os efeitos adversos locais foram mais frequentes no grupo vacinado que no grupo placebo (dor, eritema, prurido e edema no local da injeção)^{61,62}.

Os resultados da análise de 11 ensaios clínicos em que foram administradas 45988 doses de Cervarix[®] em 29953 mulheres distribuídas em 3 grupos etários (10-14 anos; 15-25 anos; >25 anos) seguidas por mais de 12 meses, não mostrou diferenças relevantes entre o grupo da vacina e o grupo controlo, nomeadamente em relação a efeitos adversos graves, situações médicas significativas e ao aparecimento de doenças crónicas incluindo doenças autoimunes. A dor no local da injeção foi o efeito local mais vezes assinalado e os sintomas sistémicos mais frequentes foram cefaleias, mialgias e fadiga⁶³.

A avaliação prospectiva de 517 mulheres que foram vacinadas durante a gravidez com a vacina quadrivalente mostrou uma taxa de abortamento espontâneo e de malformações maior semelhante ao da população de grávidas não vacinadas⁶⁴. Ocorreram 1737 gravidezes, 870 em mulheres que receberam a vacina bivalente. Não houve diferenças entre os 2 grupos em relação ao desfecho da gravidez⁶³. O perfil de segurança das vacinas tem sido ratificado até hoje pela vigilância pós-comercialização, após administração a nível mundial de largos milhões de doses de Gardasil[®] e Cervarix[®]. Em Dezembro de 2008, o Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS da OMS) concluiu que as vacinas contra o HPV têm um bom perfil de segurança. Em Junho de 2009 voltou a atestar a segurança das vacinas já no quadro de

pós-comercialização. Em 2009 os organismos internacionais com programas de farmacovigilância (FDA / CDC, EMEA) têm repetidamente reiterado que as vacinas contra o HPV disponíveis no mercado são seguras⁶⁵.

Foi publicada uma valorização preditiva das taxas previsíveis de incidência de patologia auto-imune em coortes vacinadas que demonstra que a taxa de doenças auto-imunes na população vacinada é igual ao esperado na população em geral⁶⁶.

OUTROS TÓPICOS

IMUNIDADE CRUZADA

A individualização de cada tipo de HPV é baseada na homologia do gene que codifica as proteínas virais L1. É provável que as VLP também ofereçam alguma protecção contra tipos de vírus com sequências semelhantes às de L1^{5, 48}.

No estudo *PATRICIA* foi calculada a protecção cruzada para lesões CIN 2+ associadas a outros tipos de HPV, para além dos cobertos pela vacina. As mulheres incluídas nesta análise eram HPV DNA negativas. A eficácia da vacina para lesões de CIN 2+ associadas ao HPV31 foi de 92% (estatisticamente significativo – 2 casos no grupo vacina / 25 no grupo controlo), foi de 100% para as associadas ao HPV 45 (sem significado estatístico – 0 casos no grupo vacina / 4 no grupo controlo) e foi de 53% para as lesões associadas ao conjunto de HPV31 / 33 / 45 / 52 / 58 (30 casos no grupo vacina / 64 no grupo controlo)⁵⁴.

A análise efectuada aos estudos *FUTURE I* e *II* mostrou que a Gardasil[®] reduziu em 56,9% as lesões CIN 1-3 / AIS provocadas pelo HPV 31 (estatisticamente significativo – 23 casos no grupo vacina / 54 no grupo controlo). A

vacina não foi eficaz para as lesões CIN1-3 / AIS associadas ao HPV45 (11 casos no grupo vacina / 10 no grupo controlo) e revelou uma eficácia de 29,2% (estatisticamente significativo – 103 casos no grupo vacina / 147 no grupo controlo) para as associadas pelos HPV31 / 33 / 45 / 52 / 58 em conjunto⁶⁷.

Estes elementos sugerem que estas vacinas podem conferir uma protecção adicional, cujo impacto real ainda não é possível prever.

IDADE DA VACINAÇÃO

O momento ideal para a administração das vacinas profiláticas é antes do início da actividade sexual, isto é, antes da exposição ao HPV, altura do benefício máximo potencial^{68, 69}.

A precocidade crescente no início da actividade sexual é uma realidade em todo o mundo. Em Portugal um inquérito realizado pela SPG revela que 49,6% das jovens dos 15-19 anos já tinham iniciado a sua vida sexual⁷⁰. Vários estudos revelam que cerca de 50% das mulheres fica infectada pelo menos por um tipo de HPV entre 2 a 5 anos após o início de actividade sexual^{71, 72}.

A vacina foi incluída no PNV, a partir de 2008, para todas as adolescentes com 13 anos de idade e para as jovens com 17 anos em 2009, 2010 e 2011⁶. No entanto, os estudos epidemiológicos mostram que a ausência de garantia de imunidade após a infecção natural e o declínio geral da função imunitária com a idade, torna as mulheres sexualmente activas (incluindo as mulheres com mais de 25 anos) em risco de aquisição de uma nova infecção por HPV que pode evoluir para cancro²³.

Os resultados dos trabalhos efectuados mostram que a vacina bivalente é segura e imunogénica em mulheres até aos 55 anos. Com

base nestes estudos o uso da Cervarix® em mulheres até aos 45 anos foi aprovado em vários países⁷².

A eficácia da vacina quadrivalente foi comprovada em mulheres até aos 45 anos, o que justificou a inclusão deste dado no RCM da vacina⁵⁸. Nas recomendações das autoridades de saúde pública sobre a vacinação em massa, o binómio custo-efectividade tem um peso decisivo, bem como os recursos disponíveis para programas de vacinação, sendo a prioridade dada a jovens antes da exposição⁷³.

Alguns estudos apontam para que o risco de infecção baixe com a idade, embora esteja sempre presente, mas que o risco de progressão é maior nas mulheres mais velhas^{16, 23}. Num estudo observacional recentemente publicado, que incluiu mulheres dos 18 a mais de 42 anos, a influência da idade não foi confirmada. O risco de CIN2+ nas novas infecções foi semelhante em todas as idades, tendendo a ser menor nas mais idosas, mas apenas com um período médio de observação de 3 anos²⁵. Os estudos epidemiológicos documentam que o risco de infecção é significativo até aos 50 anos, pelo que as mulheres sexualmente activas com mais de 26 anos têm benefícios potenciais com a vacinação, que devem ser ponderados numa perspectiva individual^{16, 21, 23}.

VACINAÇÃO NO HOMEM

A história natural da infecção por HPV no homem não é bem conhecida. O homem é vector da infecção e aumenta o risco de lesão para a mulher. Conhecer a epidemiologia e história natural da infecção no homem é muito importante para avaliar a necessidade

e impacto da vacinação.

Existem ensaios publicados de imunogenicidade em adolescentes do sexo masculino para ambas as vacinas, com resultados muito satisfatórios^{74, 75}.

Os homens encontram-se em risco de desenvolver verrugas genitais, neoplasias e cancro do pénis da região perineal, perianal e anal associados ao HPV6, 11, 16 e 18. Num ensaio randomizado duplamente cego, onde foi administrada a vacina quadrivalente versus placebo, que envolveu 4065 homens entre os 16-26 anos (3463 heterossexuais – HM e 602 homens que tinham sexo com outros homens – MSM), com um *follow-up* de 2,5 anos após a primeira dose da vacina, verificou-se uma eficácia de 90,4% para os condilomas acuminados entre os HM e 79,0% para os MSM. A eficácia da vacina contra a infecção persistente por HPV6, 11, 16 e 18 foi de 85,6% para os HM e 94,4% para os MSM. A vacina quadrivalente foi muito bem tolerada⁷⁶.

Em termos de saúde pública, há estudos que apontam para que a vacinação em homens seria eficiente apenas na diminuição do cancro do colo do útero (*herd-immunity*) quando em presença de coberturas vacinais baixas em mulheres, especialmente em países de limitados recursos⁷⁷.

VACINAÇÃO DE IMUNODEPRIMIDOS

Nos RCMs das vacinas considera-se que os indivíduos com resposta imunitária alterada, quer por tratamentos imunossuppressores, quer por alterações genéticas, quer por infecção por HIV ou outras causas, poderiam ter uma resposta diminuída à vacina. A experiência acumulada em indivíduos transplantados vacinados contra o Pneumococo

ou o vírus da Hepatite A e B é estimulante. Apresentam respostas diminuídas mas muitas vezes eficazes, sem efeitos adversos graves, nomeadamente aumento da rejeição nas transplantadas. É provável que, tal como ocorre com outras vacinas, o nível de células T CD4 seja um bom marcador de resposta nas mulheres HIV positivas^{3, 4, 78}.

EFEITOS NA SUBSTITUIÇÃO DOS TIPOS DE HPV

A substituição dos tipos de HPV incluídos na vacina por outros HPV menos prevalentes é muito improvável. O HPV é um vírus muito estável, com alterações da sequência genómica extremamente infrequentes. A substituição implicaria competição entre tipos oncogénicos para a co-infecção de uma mesma célula, facto para o qual não existem hoje dados científicos que o sustentem. A avaliação pós-comercialização de controlo e vigilância epidemiológica das coortes vacinadas vão clarificar esta possibilidade^{5, 33, 79}.

ANÁLISE CUSTO / EFICÁCIA

A vacina contra o HPV é o maior avanço científico e de saúde pública na prevenção do cancro genital⁸⁰.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) considera uma intervenção preventiva muito eficiente, quando o custo por ano de vida salva é inferior ao produto interno bruto *per capita*⁸¹. Apesar do PIB *per capita* português ser de apenas 12421,00 (2008), muito abaixo da média europeia (24700,00 em 2007),⁸² os critérios propostos pela OMS levariam a concluir que a aplicação em Portugal de um programa de vacinação correcto seria uma intervenção preventiva extremamente vantajosa e com uma excelente relação custo-benefício.

Assim foi entendido pelas Autoridades de Saúde que introduziram a vacina contra o HPV no Programa Nacional de Vacinação (PNV), com início em Outubro de 2008^{6, 73}. A maioria dos estudos que procuram avaliar a relação custo-benefício baseia-se em modelos matemáticos e quase todos mostram uma excelente relação custo-benefício, quer em países desenvolvidos, quer em países em vias de desenvolvimento^{83, 84, 85}. Em Portugal existem dois estudos realizados pela Escola Nacional de Saúde Pública em 2007, que revelaram que a prevenção primária das doenças provocadas pelos HPV's sobre os quais as vacinas profiláticas são altamente eficazes e têm uma boa relação custo-benefício.^{86, 87}

O objectivo de saúde pública a longo prazo está assegurado com a inclusão da vacina no PNV, mas ficaram de fora as mulheres com idade igual ou superior a 18 anos em 2009. A avaliação custo / benefício para essas mulheres é mais difícil de ponderar. Sob o ponto de vista prático, a eficácia das vacinas nos ensaios clínicos é da maior importância, mas não é menos relevante a sua efectividade, isto é, dados efectivos na vida real. Na Austrália, a vacinação contra o HPV tem a mais larga difusão pelo Serviço Nacional de Saúde, já que é oferecida a todas as mulheres dos 12 aos 26 anos, desde 2007, com uma taxa de cobertura de 70%. Após 1 ano do início do programa com a vacina quadrivalente verificou-se uma redução de 25,1% na incidência de novos casos de condilomas genitais, que foi estatisticamente significativa⁸⁸. Estes dados comprovam a efectividade da vacina quadrivalente na prevenção dos condilomas acuminados e constitui mais um elemento a considerar na ponderação individual de cus-

to benefício da vacina, nas mulheres até aos 45 anos de idade.

IMPACTO DA VACINA NO RASTREIO DO CANCRO DO COLO DO ÚTERO

O rastreio deve ser mantido nas populações vacinadas, uma vez que a vacina protege apenas 70% dos CCU.

O rastreio poderá vir a ser adaptado a uma nova situação epidemiológica gerada pela aplicação e eficácia da vacina^{32, 89}. É muito importante que as mulheres vacinadas não tenham uma falsa sensação de protecção absoluta contra o CCU⁹⁰.

A vacinação deve servir para reconduzir e/ou captar situações de rastreio inadequado ou inexistente na pessoa vacinada ou seus familiares, num esforço conjunto das diferentes especialidades médicas implicadas na vacinação.

RECOMENDAÇÕES

População alvo para a vacinação

Vacina quadrivalente – Gardasil®

- Está aprovada para mulheres jovens dos 9 aos 26 anos;
- Está aprovada para homens dos 9 aos 15 anos;
- Eficácia demonstrada em mulheres até aos 45 anos.

Vacina bivalente – Cervarix®

- Está aprovada para mulheres jovens dos 10 aos 25 anos.

Oportunidade óptima para a vacinação

- Antes do início da actividade sexual.

Mulheres com actividade sexual

- A vacinação mostrou elevada eficácia.

Idades recomendadas para a vacinação

- 13 anos: conforme Programa Nacional de Vacinação;
- 17 anos: conforme Programa Nacional de Vacinação para as nascidas em 1992, 1993 e 1994;
- 18-26 anos: em mulheres que não foram vacinadas (recomenda-se a participação neste grupo etário);
- 27-45 anos: em mulheres que não foram vacinadas, com ponderação do benefício individual.

Mulheres com infecção prévia por HPV ou tratadas

Estas mulheres têm risco elevado de recorrência. Parece haver benefícios para prevenir novas infecções ou reactivação pelo tipo de HPV cobertos pelas vacinas. A vacinação tem indicação para evitar a recorrência por re-infecção ou reactivação. As vacinas não são terapêuticas, pelo que não alteram o curso de uma infecção pré-existente.

Avaliação pré e pós-vacinação

Não são recomendados quaisquer exames ou testes.

Rastreio do cancro do colo do útero

As recomendações não devem ser alteradas em mulheres vacinadas, devendo continuar o rastreio.

Gravidez e aleitamento

- A vacina pode ser administrada a mulheres que amamentam;
- A vacina não está indicada durante a gravidez;
- Se a mulher engravidar no decurso da vacinação deve interromper o esquema e retomar a 2.ª ou 3.ª dose depois do parto;
- O esquema das 3 doses deve ser

idealmente cumprido no período de um ano;

- Não foram observados efeitos adversos durante a gravidez, mas os dados não são conclusivos.

Doentes imunodeprimidos

- As vacinas não estão contraindicadas;
- Há vantagens teóricas na vacinação, mas a eficácia da vacinação não está comprovada.

Contra-indicações

- As vacinas estão contraindicadas quando há hipersensibilidade à substância activa ou aos excipientes;
- Os indivíduos que desenvolvam sintomas indicativos de hipersensibilidade com uma dose não devem receber mais doses da vacina.

Precauções

- Tal como para outras vacinas deve evitar-se a vacinação nos picos de agudização de doença auto-imune, como o Lúpus Eritematoso Sistémico ou Artrite Reumatóide;

- Deve ser suspensa em indivíduos com doença aguda que cursa com febre;
- Administrar a mesma vacina nas 3 doses;
- Recomenda-se que as mulheres permaneçam em observação durante 15 minutos após a administração da vacina.

Segurança

- As vacinas têm um bom perfil de segurança / tolerabilidade;
- As reacções no local da injeção, como dor ligeira e eritema, são as perturbações mais comuns;
- Não estão documentados efeitos adversos graves atribuíveis às vacinas.

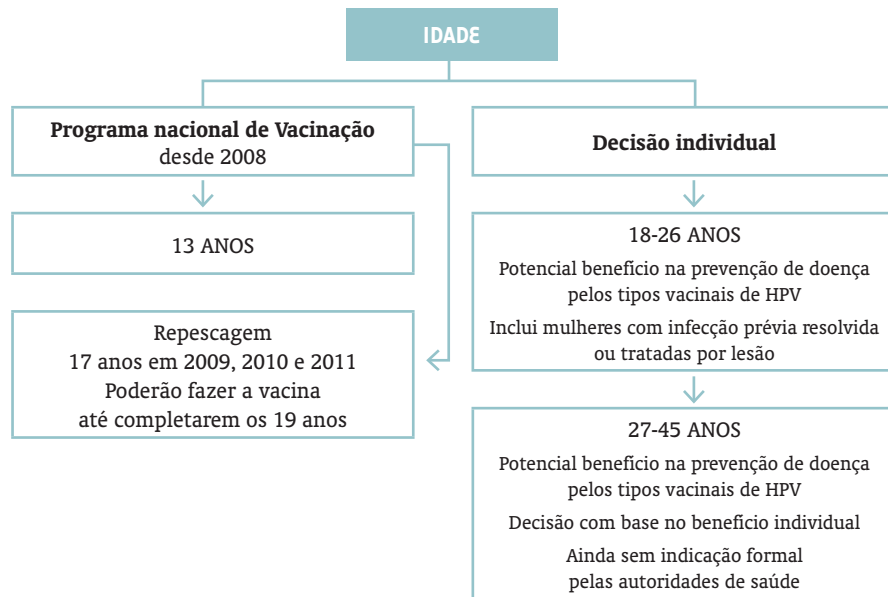
Vacinação em homens

- É prematura a recomendação da vacinação em massa;
- A indicação deve ser avaliada caso a caso.

Notificação de lesões relacionadas com os HPV's em mulheres vacinadas.

- Recomenda-se que as autoridades de saúde dêem instruções para a monitorização do programa de vacinação.

Que mulheres podem beneficiar da vacinação contra o HPV?



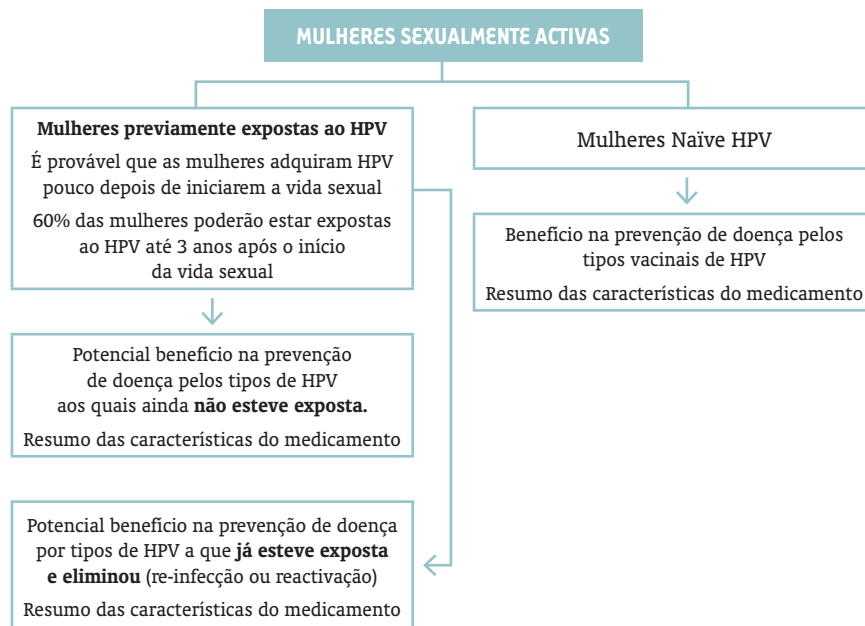
ABREVIATURAS

- HPV – Vírus do Papiloma Humano
- IARC – International Agency for Research on Cancer
- SOE – Sem outra especificação
- CCU – Carcinoma do colo do útero
- CIN – Neoplasia intraepitelial do colo do útero
- HPV-AR – Vírus do Papiloma Humano de alto risco
- HPV-BR – Vírus do Papiloma Humano de baixo risco
- VLP – Partículas semelhantes ao vírus
- ALS – Adenocarcinoma in situ
- ASC-US – Atipia das células escamosas de significado indeterminado
- AGC – Atipia das células glandulares
- LSIL – Lesões escamosas intra-epiteliais de baixo grau
- HSIL – Lesões escamosas intra-epiteliais de alto grau
- FDA – Food and Drug Administration
- OMS – Organização Mundial de Saúde
- Posd-hoc – Análise não prevista no protocolo
- GACVS – Global Advisory Committee on Vaccine Safety
- CDC – Centers of Disease Control and Prevention
- EMEA – European Medicines Agency
- MSM – Homens que têm sexo com homens
- PIB – Produto interno bruto
- PNV – Programa Nacional de Vacinação
- RCM – Resumo das características do medicamento

REFERÊNCIAS

1. <http://www.who.int/hpvcentre/en/>
2. Risco de Morrer em Portugal 2004 – Direcção-Geral da Saúde. Volume II. [relatório online]. Lisboa: DGS/DSIA/DEP; 2006b. Disponível em: http://www.dgs.pt/upload/membro_id/ficheiros/1008484.pdf.
3. Resumo das Características do Medicamento – Gardasil®. Aprovado pelo INFARMED em 20 Setembro de 2006.
4. Resumo das Características do Medicamento – Cervarix®. Aprovado pelo INFARMED em 20/09/2007.
5. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. Nat Res Cancer 2002; 2: 342 – 50.
6. Despacho Ministerial n.º 8378/2008. Diário da República, 2.ª série – n.º 57 de 20 de Março de 2008.
7. 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 Feb 6; 348(6):518-27.
8. Special Report Policy. A review of human carcinogens-Part B: biological agents. The Lancet Oncology, 2009, 10:321-322.
9. 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.
10. Baseman JG, Koutsky L.A. The Epidemiology of Human Papillomavirus Infections. J Clin Virol 2005 Suppl 1:S16-24.
11. 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.
12. Bosch F, Lorincz A, Munõz N, Meijer CJL, Shah KV. The casual relation between human papillomavirus and cervical cancer. J Clin Pathol. 2002; 55: 244-65.
13. Castellsagué, Díaz M, De Sanjosé S, Munõz 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.
14. Parkin DM, Bray F. The burden of HPV-related cancers. Vaccine 2006; 24(Supl3): S3/11-25.
15. Smith J, Lindsay L, Hoots B et al. HPV type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: A meta-analysis up-date. Int J Cancer 2007; 121:621-32.
16. Bosch et al. Epidemiology and natural history of human Papillomavirus Infections and Type specific implications in cervical neoplasia. Vaccine 2008, 26s:k1-16.
17. Smith J, Lindsay L, Hoots B et al. HPV type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: A meta-analysis up-date. Int J Cancer 2007; 121:621-32.
18. Kjaer SK, Tran TN, Sparen P, Tryggvadottir L, Munk C, Dasbach E et al. The burden of genital warts: A study of nearly 70.000 women from the general population in the 4 Nordic Countries. J Infect Dis 2007; 196:1447-54.
19. Clifford G, Franceschi S, Diaz M, Muñoz N, Villa LL. HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. Vaccine 2006; 24:26-34.
20. De Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué, Clifford G, Bruni L. Muñoz N, et al. World wide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a metaanalysis. Lancet Infect Dis 2007; 7:453-59.
21. Pista A, Oliveira CF, Paixão MT, Real O. Epidemiological study of the prevalence of HPV infection of women in Portugal. Cleopatre Study. ESGO Budapeste 2009.
22. Daniel PS, Odete R e Médicos de Família da Região Centro de Portugal. Rastreo do cancro do colo. Programa da Região Centro de Portugal. 1997; 10:643-52.
23. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. Lancet. 2007; 370:890-907.
24. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women in HPV type 16 or 18 and the possible utility of typespecific HPV testing in clinical practice. J Natl Cancer Inst 2005; 97:1072-79.
25. Rodriguez AC et al. Longitudinal Study of Human Papillomavirus Persistence and Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 2/3: Critical Role of Duration of Infection. J Natl Cancer Inst 2010; 102:1-10.
26. Partridge JM. The Natural History of Genital HPV Infection in Men. Communication in the 23rd International Papillomavirus Conference, Prague, 1-7. September 2006.
27. Giuliano AR, Villa, LL, Lazcano D, Lee JH e Salmeron. Human Papillomavirus Infection in a Multinational Study of Men (The HIM Study); Eurogim Monaco, 2010.
28. Giuliano AR. Epidemiologic considerations for the quadrivalent HPV vaccine anal disease study. Mónaco, 2010.
29. Harper D. Currently Approved Prophylactic HPV Vaccines. Expert Review of Vaccines. Expert Opin Biol Ther. 2010; 10:477-87.

Que mulheres podem beneficiar da vacinação contra o HPV?



30. Bornestein J, The HPV vaccine market: Cervarix® competes with Gardasil. *Therapy* 2010; 7, 71-75.
31. Smith JS, Song P, Ting J. The burden of HPV-associated cancers. *TC 1-2 Eurogin abstracts* 2010.
32. Franco EL, Cuzick J, Hildesheim A, De Sanjosé S. Issues in planning cervical cancer screening in the era of HPV vaccination. *Vaccine* 2006; 24 (Supl 3): S3/171-7.
33. Stanley M, Gissmann L, Nardelli-Haeffliger D. Immunobiology of human papillomavirus infection and vaccination – implications for second generation vaccines. *Vaccine*. 2008; 26 Suppl 10:K62-7.
34. FDA Approves Expanded Uses for Gardasil to Include Preventing Certain Vulvar and Vaginal Cancers. www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2008/ucm116945.htm Expanded indication of vaccination in boys and men 9 through 26 years of age for the prevention of genital warts caused by HPV types 6 and 11. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm187003.htm>.
35. ACIP Provisional recommendations for HPV vaccine. December 2009.
36. Block SL, Nolan T, Sattler C, Barr E, Giacoletti KE, Marchant CD et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics* 2006; 118:2135-45.
37. Joura EA, et al. HPV antibody levels and clinical efficacy following administration of a prophylactic quadrivalent HPV vaccine. *Vaccine* 2008; 26:6844-51.
38. Munoz N et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009, 373:1949-57.
39. Giannini SL, Hanon E, Moris P, Van Mechelen M, Morel S, Dessy F. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. *Vaccine*. 2006; 24:5937-49.
40. Pedersen C, Petaja T, Strauss G, Rumke HC, Poder A, Richardus JH et al. Immunization of early adolescent females with human papillomavirus type 16 and 18 L1 virus-like particle vaccine containing AS04 adjuvant. *J Adolesc Health* 2007; 40:564-71.
41. Schwarz, Tf, Dubin, GO for the HPV Vaccine Study Investigators for Adult Women. GlaxoSmithKline Biologicals: An AS04-containing human papillomavirus (HPV) 16/18 vaccine for prevention of cervical cancer is immunogenic and well-tolerated in women 15-55 years old. *J Clin Oncol*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I Vol 24. No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 1008.
42. Schwarz, Tf, Dubin, GO for the HPV Vaccine Study Investigators for Adult Women. GlaxoSmithKline Biologicals: An AS04-containing human papillomavirus (HPV) 16/18 vaccine for prevention of cervical cancer is immunogenic and well-tolerated in women 15-55 years old. *J Clin Oncol*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I Vol 24. No. 18S (June 20 Supplement), 2006:1008.
43. Szarewski A. HPV vaccine: Cervarix. *Expert Opin Biol Ther* 2010; 10:477-87.
44. Einstein MH, Baron M, Levin MJ, Chatterjee A, Edwards RP, Zepp F, Carletti I, Dessy FJ, Trofa AF, Schuind A, Dubin G. Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix® and Gardasil® human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. *Hum Vaccine* 2009; 10:705-19.
45. Olsson SE, Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Malm C et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6 / 11 / 16 / 18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine* 2007; 25:4931-9.
46. Moscicki A-B, Wheeler CM, Romanowski B, Hedrik J, Gall S, Ferris D, Zahaf T, Schuind A; Anamnestic response elicited by a fourth dose of the HPV 16/18 AS04-Adjuvanted vaccine in young women.; SS 11- 6. Abstracts EUROGIN 2010.
47. Rowhani-Rahbar A et al. Longer term efficacy of a prophylactic monovalent human papillomavirus type 16 vaccine. *Vaccine*. 2009; 27:5612-19.
48. Stanley M. Understanding L1 VLP Vaccine: Immune response, immune memory and disease prevention. Ponencia in 20th European Board College of Obstetrics and Gynaecology (EBCOG). Lisboa. 5-7 March 2008.
49. Mark H Einstein MH, Schiller JT, Viscidi RP, Strickler HD, Coursaget P, Tan T, Halsey N, Jenkin. Clinician's guide to human papillomavirus immunology: knowns and unknowns. *Lancet Infect Dis* 2009; 9:347-56.
50. Day P et al. Mechanisms of papillomavir type 16 neutralization by L2 cross-neutralizing and L1 typespecific antibodies. *J Virol* 2008; 82:4638-46.
51. Fraser et al. Modeling the long term antibody response of a human papillomavirus virus-like particle type 16 prophylactic vaccine. *Vaccine* (2007) 25:4324-33.
52. Joura EA, Kjaer SK, Wheeler CM et al. HPV antibody levels and clinical efficacy following administration of a prophylactic quadrivalent HPV vaccine. *Vaccine*. 2008; 26:6844-51.
53. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Paavonen J, Iversen OE. Olsson SE et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer* 2006; 95:1459-66.
54. Paavonen J et al (HPV PATRICIA Study Group). Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet*. 2009; 374:301-14.
55. Kjaer SK et al. A pooled analysis of continued prophylactic efficacy of quadrivalent human papillomavirus (Types 6/11/16/18) vaccine against high-grade cervical and external genital lesions. *Cancer Prev Res (Phila Pa)*. 2009; 2:868-78.
56. Ferris D for the FUTURE II Study Group. Prophylactic efficacy of a quadrivalent HPV (type 6,11,16,18) vaccine in Women with virologic evidence of HPV infection. *The J of Infect Disease*, 2007, 196:1438/45.
57. Olsson SE et al. Evaluation of quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and anogenital disease in subjects with serological evidence of prior vaccinate HPV infection. *Human Vaccines*, 2009, 5:694-701.
58. Munoz N et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009; 373:1949-57.
59. Schwarz TF. Clinical update of the AS04-adjuvanted human papillomavirus-16/18 cervical cancer vaccine, cervarix. *Adv Ther*. 2009; 26:983-98.
60. Harper DM, et al. (HPV Vaccine Study group). Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet*. 2006; 67:1247-55.
61. The FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent highgrade cervical lesions. *N Engl J Med*. 2007; 356:1915-27.
62. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med*. 2007; 356:1928-43.
63. Descamps D, Hardt K, Spiessens B, Izurieta P, Verstraeten T, Breuer T, Dubin G. Safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine for cervical cancer prevention: a pooled analysis of 11 clinical trials. *Hum Vaccine* 2009; 5:155-63.
64. Dana A, Buchanan KM, Goss MA, Seminack MM, Shields KE, Korn S, Cunningham ML, Haupt RM. Pregnancy outcomes from the pregnancy registry of a human papillomavirus type 6 / 11 / 16 / 18 vaccine. *Obstet Gynecol*. 2009; 114:1170-8.
65. www.eurosurveillance.org
66. Siegrist CA, Lewis EM, Eskola J, Evans SJ, Black SB. Human papilloma virus immunization in adolescent and young adults: a cohort study to illustrate what events might be mistaken for adverse reactions. *Pediatr infect Dis J*. 2007; 26:979-84.
67. Brown DR et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV); types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naive women aged 16-26 years. *J Infect Dis*. 2009; 199:926-35
68. Siddiqui MA, Perry CM. Human papillomavirus quadrivalent (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine (Gardasil): profile report. *BioDrugs*. 2006; 20:313-6.
69. Pedersen C, Petaja T, Strauss G, Rumke HC, Poder A, Richardus JH, Spiessens B, Descamps D, Hardt K, Lehtinen M, Dubin G; HPV Vaccine Adolescent Study Investigators Network. Immunization of early adolescent females with human papillomavirus type 16 and 18 L1 virus-like particle vaccine containing AS04 adjuvant. *J Adolesc Health*. 2007, 40:564-71.
70. Daniel PS, F Romão e col. Avaliação das práticas contraceptivas das mulheres em Portugal. www.spginecologia.pt
71. Mount SL and Papillo JL. A study of 10 296 pediatric and adolescent papanicolaou smear diagnosis in northern New England. *Pediatric* 1999; 103:539-45.
72. Adams M, Jasani B, Fiander A. Prophylactic HPV vaccination for women over 18 years of age. *Vaccine*. 2009; 27:3391-4.
73. Comissão Nacional de Vacinação – Direção Geral de Saúde. Vacinação contra as infeções por HPV. Maio de 2008.
74. Petaja T et al. Immunogenicity and Safety of Human Papillomavirus (HPV16 / 18 AS04-Adjuvanted Vaccine in Healthy Boys Aged 10-8 Years. *J Adolesc Health*, 2009; 44:33-40.
75. Block SL, Nolan T, Sattler C, Barr E, Giacoletti KE, Marchant CD et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics* 2006; 118:2135-45.
76. Palefsky J. Efficacy of Gardasil® in men aged 16-26 years naive to vaccine HPV types at aseline: the latest data. Male quadrivalent HPV vaccine efficacy trial team. Abstract TC 4-2. Eurogin 2010.
77. Kim JJ, Andres-Beck B, Goldie SJ. The value of including boys in an HPV vaccination programme: a cost-effectiveness analysis in a low resource setting. *Br J Cancer* 2007; 97:1322-8
78. www.cdc.gov/vaccines/pubs/acip-list.htm
79. Vaccarella S, Franceschi S, Snijders PJF, Herrero R, Meijer CJLM, Plummer M, for the IARC HPV prevalence surveys (IHPS) Study Group. Concurrent infection with multiple HPV types. *Eurogin*, 2010; p 132.
80. Frazer IH. HPV vaccines and the prevention of cervical cancer. Update on cancer therapeutics 2008; 3:43-48.
81. WHO: Investing in Health for Economic Development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health. Geneva, 2001.
82. www.pordata.com
83. Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP. Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies. *Emerg Infect Dis* 2007; 13:28-41.
84. Garnett GP, Kim JJ, French K, et al. Chapter 21: Modelling the impact of HPV vaccine on cervical cancer and screening programmes. *Vaccine* 2006; 24:178-186.
85. Sanders GD, Taira AV. Cost effectiveness of a potential vaccine for human papilloma virus. *Emerg Infect Dis* 2003; 9:37-48. Kim JJ, Goldie SJ. Health and economic implication of HPV vaccination in the United States. *N Eng J Med* 2008; 359:821-832.
86. Carlos Costa, Ana Cristina Garcia, Carla Rascoa, Rui Santana, Sílvia Lopes. Avaliação económica do Gardasil®. Estudo sobre os custos de tratamento dos condilomas genitais; Escola Nacional de Saúde Pública, Universidade Nova de Lisboa, Maio 2007.
87. Pereira J. Análise de custo-efectividade e custo-utilidade da vacina contra o Vírus do Papiloma Humano 16 e 18 (Cervarix) no contexto de rastreio do cancro do colo do útero em Portugal". Escola Nacional de Saúde Pública; 10.ª Conferência Nacional de Economia da Saúde, Nov. 2007.
88. Fairley C K, Hocking J S, Gurrin L C, Chen M Y, Donovan B, Bradshaw C S. Rapid decline in presentations of genital warts after the implementation of a national quadrivalent human papillomavirus vaccination programme for young women. *Sex Transm Infect* 2009; 0:1-4.
89. Garnett GP, Kim JJ, French K, Goldie S J. Modelling the impact of HPV vaccines on cervical cancer and screening programmes. *Vaccine*, 2006; 24:178-86.
90. Kulasingam SL, Pagliusi S, Myers E. Potential effects of decreased cervical cancer screening participation after HPV vaccination: an example from the U.S. *Vaccine* 2007; 25:8110-3.

Vacina contra pneumococo

Publicado pela Comissão de Vacinas em Outubro de 2009 e Janeiro de 2010

Última actualização pela Comissão de Vacinas em Agosto de 2010

INTRODUÇÃO

Streptococcus pneumoniae é uma bactéria que pode causar um espectro amplo de doença, desde infecções menos graves, como otite média aguda e sinusite, a pneumonia, meningite e sépsis. Estas infecções são frequentes em idade pediátrica, particularmente abaixo dos 2 anos de idade. O aumento de estirpes resistentes aos antimicrobianos veio colocar problemas adicionais de tratamento¹. O reservatório do Pneumococo é a nasofaringe humana, sendo os seus portadores a principal fonte de transmissão da bactéria.

São conhecidos 91 serotipos de *S. pneumoniae*, que diferem na capacidade de colonização e transmissão, virulência, idade em que predominam, manifestações de doença, resistências aos antimicrobianos, distribuição geográfica, capacidade para causar doença endémica ou surtos. Cerca de 12 a 15 serotipos causam a maioria dos casos de doença na criança^{2,3}.

EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA INVASIVA PNEUMOCÓCICA (DIP)

Na era pré-vacinal, nos EUA, cerca de 80% dos casos de DIP em idade pediátrica ocorriam nos 2 primeiros anos de vida⁴. Em 2000 foi introduzida neste país, para administração em menores de 2 anos de idade, uma va-

cina conjugada que incluía 7 serotipos (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) responsáveis por cerca de 80% dos casos de DIP. O impacto desta vacina traduziu-se em: diminuição muito importante da incidência de DIP causada pelos serotipos vacinais; diminuição do número de casos de pneumonia e de otite média aguda; imunidade de grupo na população infantil e adulta não vacinada; diminuição progressiva de portadores de serotipos vacinais na nasofaringe, com aumento de serotipos não vacinais (fenómeno de substituição); diminuição de resistência aos antibióticos⁵⁻¹². Simultaneamente foi-se assistindo também a algum aumento do número de casos de DIP por serotipos não vacinais¹³⁻¹⁷.

Estes dados foram sendo confirmados pela experiência de outros países após introdução da vacina conjugada 7-valente (VCP7)^{18, 19, 20}. Em Portugal a DIP não é de declaração obrigatória, pelo que não existem dados oficiais da sua prevalência e incidência.

A vacina heptavalente foi introduzida no nosso país em 2001, mas não faz parte do Programa Nacional de Vacinação (PNV). Na era pré-vacinal os serotipos contidos na VCP7 eram responsáveis por aproximadamente 60% da DIP em idade pediátrica^{21, 22}. Não há dados exactos sobre a evolução da

cobertura vacinal mas estima-se que se aproximava dos 70 a 80% em 2007 (dados cedidos pelo Laboratório Wyeth que comercializa a VCP7).

No estudo prospectivo de 2006 a 2008²³ promovido pelo Grupo de Estudo da Doença Pneumocócica (GEDIP), da Sociedade de Infeciologia Pediátrica da SPP, estimou-se ser a incidência global da DIP de 7,2:100000 crianças, sendo de 30:100000 crianças abaixo dos 2 anos – grupo etário onde ocorreram 42,8% dos casos de DIP. Os diagnósticos distribuíram-se da seguinte forma: pneumonia (42,4%), bacteriemia oculta (18,8%), meningite (17,3%), sépsis (10,2%) e outras bacteriemias (11,3%). A proporção de crianças com DIP pertencentes a grupos de risco foi 10,8%. A mortalidade foi de 0,76%.

Melo-Cristino e colaboradores compararam resultados pré (1999-2002) e pós-vacinais (2003-05 e 2006-08), mostrando uma redução importante dos serotipos vacinais, que no último estudo representam 17% das estirpes e um aumento de serotipos não vacinais, nomeadamente 1, 7F e 19A²⁴⁻²⁶.

O serotipo 19A predomina abaixo dos 2 anos, enquanto o serotipo 1 ocorre maioritariamente em crianças acima dos 5 anos com pneumonia / empiema^{23, 26}.

Nos últimos anos a taxa de resistências aos antimicrobianos manteve-se estável²⁶.

EPIDEMIOLOGIA DA COLONIZAÇÃO

Há vários estudos de colonização em Portugal na era pré e pós-vacinal²⁷⁻²⁹. Num dos estudos efectuados da zona de Lisboa, comparando os períodos pré (2001) e pós-vacinal (2006, em que 45,9% tinham vacinação adequada e 11,5% vacinação incompleta), foi demonstra-

do que a proporção de crianças colonizadas se manteve estável (64,9% e 68,7%, respectivamente). Os serotipos vacinais passaram de 53,1% para 11,2%. As taxas de resistências mantiveram-se estáveis devido a um aumento das mesmas nos serotipos não vacinais²⁹. Estes resultados são semelhantes aos descritos noutros estudos internacionais³⁰.

VACINAS DISPONÍVEIS

Actualmente existem 2 tipos de vacinas anti-pneumocócicas disponíveis em Portugal.

1.

A mais antiga é uma vacina polissacarida 23-valente (VPP23) que protege contra os serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F. Esta vacina é pouco eficaz abaixo dos 2 anos de idade, uma vez que a resposta imunológica a antígenos polissacarídicos é timo-independente e está ainda pouco desenvolvida nesta faixa etária³¹. A sua utilização tem sido reservada para grupos de risco acima desta idade.

2.

Mais recentemente foram introduzidas vacinas conjugadas, em que os antígenos capsulares são conjugados com proteínas que desencadeiam uma resposta imunológica timodependente. Esta resposta é eficaz, mesmo em lactentes e em crianças com menos de 2 anos, grupo etário que apresenta elevado risco de formas graves de DIP. Têm ainda a vantagem de, contrariamente à VPP23, induzirem memória imunológica, actuarem no estado de portador nasofaríngeo e consequentemente conferirem protecção indirecta a não vacinados³¹. Desde Janeiro de 2010, as vacinas conjugadas anti-pneumocócicas dis-

poníveis em Portugal são:

- Synflorix[®] (GlaxoSmithKline), vacina conjugada 10-valente que inclui os serotipos 1, 4, 5, 7F, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F32, adiante referida por VCP10.
- Prevenar13[®] (Pfizer), vacina conjugada 13-valente que inclui adicionalmente os serotipos 3, 6A e 19A33, adiante referida por VCP13.

A aprovação destas duas vacinas foi efectuada com base em estudos de imunogenicidade e não de eficácia. A avaliação da sua efectividade será obtida após a utilização em larga escala, não se sabendo qual a duração da protecção conferida por estas vacinas.

A VCP10 está aprovada pela EMA para utilização na criança até aos 23 meses de idade para prevenção de DIP e otite média aguda causada pelo *S. pneumoniae*. A administração da VCP13 está aprovada até aos 5 anos para prevenção de DIP, otite média aguda e pneumonia causadas pelo *S. pneumoniae*^{32, 33}.

RECOMENDAÇÕES VACINAS CONJUGADAS

De acordo com os dados epidemiológicos nacionais, a VCP10 inclui na sua composição os serotipos responsáveis por 55% dos casos de DIP e a VCP13 cobre 83% destas infecções²⁶. Neste contexto, a Direcção-Geral de Saúde, na sua circular normativa n.º 12 / DSPCD de 9/6/2010, definiu a VCP13 como a vacina pneumocócica conjugada recomendada para Portugal.

A Comissão de Vacinas recomenda a vacinação universal das crianças menores de 2 anos de idade.

Quanto ao esquema de vacinação, de acordo com o Resumo das Características do Medica-

mento (RCM), a VCP13 pode ser administrada de acordo com o esquema 3+1 ou 2+1. O esquema 2+1 é recomendado em programas de vacinação universal, com intervalo mínimo de 2 meses entre as duas primeiras tomas, devendo a dose de reforço ser administrada entre os 11 e os 15 meses³³. Quanto à imunogenicidade da VCP13, a proporção de lactentes que atingiu concentrações de IgG anti-polissacáridos capsulares $\geq 0.35\mu\text{g/mL}$ no esquema de duas doses, em comparação com o esquema de três doses, é igual para 11 dos 13 serotipos, com proporções mais baixas para os serotipos 6B e 23F. As respostas de anticorpos funcionais foram semelhantes nos dois esquemas, para todos os serotipos. As respostas de anticorpos às doses de reforço após primovacinação com duas ou três doses foram comparáveis para os 13 serotipos,³³ traduzindo uma imunização primária eficaz com os dois esquemas. Este facto, aliado à muito baixa prevalência nacional actual de doença invasiva no lactente pelos serotipos 6B e 23F, à baixa prevalência destes em estudos de colonização^{34, 35} e à elevada cobertura vacinal estimada, torna aceitável a utilização do esquema 2+1 em Portugal, idealmente no contexto da sua introdução no PNV. Contudo, nos lactentes com factores de alto risco de DIP ou com défice imunitário, deverá ser considerado o esquema 3+1³⁶.

Quando a vacinação se inicia entre os 7 e os 11 meses de idade, são recomendadas duas doses administradas com um intervalo mínimo de 1 mês e uma terceira dose no segundo ano de vida, com intervalo de 2 meses para a última toma. Quando a vacinação se inicia entre os 12 e os 23 meses de idade são necessárias duas doses administradas com um

intervalo mínimo de 2 meses.

As crianças que iniciaram vacinação com a vacina conjugada 7-valente (VCP7) poderão receber as restantes doses com a VCP13, mantendo o mesmo esquema vacinal, de acordo com os resultados de estudos disponíveis⁵. As crianças que fizeram duas tomas com VCP7 no primeiro ano de vida podem completar a vacinação com toma única de VCP13³⁷.

Não há evidência científica da possibilidade das crianças que receberam VCP10 completarem o esquema vacinal com VCP13. No entanto, também não há evidência nem razão teórica que sugira que a vacinação prévia com uma vacina conjugada, embora com uma proteína de transporte diferente, venha a interferir significativamente com a resposta a outra vacina conjugada. O reforço com VCP10 após primovacinação com VCP7 foi estudado e aceite pela EMA³⁸. Neste contexto, e dado que entre nós 17% da DIP é causada pelo serótipo 19A²⁶, parece-nos que a avaliação risco-benefício favorece o reforço com a vacina VCP13.

De acordo com os dados epidemiológicos nacionais do GEDIP²³, em 2006-2008, 49% (119 / 242) dos casos de DIP ocorreram acima dos 2 anos de idade. Estes casos corresponderam maioritariamente a pneumonias / empiemas causadas pelo serótipo 1. Neste contexto, a vacinação das crianças saudáveis dos 2 aos 5 anos de idade com VCP13 deve ser considerada.

Os programas de vacinação possíveis são apresentados nas tabelas I e II.

A Comissão de Vacinas recomenda a opção de vacinação aos 2, 4 e 12 meses, no lactente sem factores acrescidos de risco de DIP.

Tabela I
Esquema de vacinação se iniciada aos 2 ou 3 meses

	Idade de início de imunização					
	2M	3M	4M	5M	6M	12-15M
2+1	X		X			X
2+1		X		X		X
3+1*	X		X		X	X

* Esquema preferencial na criança com elevado risco de DIP.

Tabela II
Esquema de vacinação se iniciada a partir dos 7 meses

Idade de início de imunização		
7-10M	12-23M	2-5A
2 doses (intervalo $\geq 1\text{M}$) 3.ª dose no segundo ano de vida (intervalo $\geq 2\text{M}$)	2 doses (intervalo $\geq 2\text{M}$)	dose única

VACINA POLISSACARIDA 23-VALENTE E VACINA CONJUGADA EM GRUPOS DE RISCO

A Vacina polissacarida 23-valente (VPP23) deverá ser administrada a crianças com idade igual ou superior a 2 anos e a adolescentes que apresentem:

1. Doença de células falciformes ou outras formas de asplenia funcional ou anatómica;
2. Imunodeficiência primária ou adquirida, incluindo infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH);
3. Doença crónica, incluindo doença cardíaca

ca, doença pulmonar, insuficiência renal e diabetes mellitus;

4. Implante coclear e fistula de LCR.

Crianças com idades entre 2 e 5 anos pertencentes aos grupos acima mencionados devem ser previamente imunizadas com vacina conjugada 13V. Se não cumpriram primovacinação em lactente, deve assegurar-se que tenham duas doses acima dos 12 meses de idade, administradas com pelo menos 8 semanas de intervalo. A dose de VPP23 deve ser administrada pelo menos 8 semanas depois da última dose da vacina conjugada^{39, 40}.

Embora existam dados limitados sobre a segurança e eficácia da vacina conjugada em crianças com mais de 5 anos sem imuniza-

ção prévia, alguns estudos em crianças com infecção VIH e doença de células falciformes sugerem que a VPC7 é segura e imunogénica, pelo que a sua administração foi considerada aceitável pela Academia Americana de Pediatria (AAP) e pelo National Advisory Committee on Immunization do Canadá^{39, 41}. Pretendia-se otimizar a protecção conferida para os serotipos comuns às duas vacinas uma vez que esta é superior com as vacinas conjugadas. Recomenda-se uma dose única de PCV13 para crianças entre os 6 e os 18 anos com risco acrescido de DIP, seguida de uma dose de VPP23 com intervalo mínimo de 8 semanas⁴². Uma segunda dose da vacina PPSV23 deverá ser administrada 5 anos após a primeira apenas nas situações de 1 e 2^{39, 42}.

RECOMENDAÇÕES GERAIS

- As vacinas pneumocócicas conjugadas ou polissacarida podem ser administradas simultaneamente com outras vacinas do PNV.
- Crianças que tiveram DIP devem receber todas as doses recomendadas para a idade e situação clínica.
- Em crianças com indicação para esplenectomia electiva, que vão iniciar terapêutica imunossupressora ou colocar implantes cocleares, a imunização antipneumocócica deve ser completada, sempre que possível, pelo menos 2 semanas antes do procedimento⁴³.
- As vacinas não conferem imunidade contra serotipos não vacinais, pelo que a suspeita clínica de DIP não deve ser eliminada pela imunização prévia da criança.
- É fundamental manter a vigilância epidemiológica.

Estas recomendações serão revistas sempre que houver novos factos relevantes que o justifiquem.

REFERÊNCIAS

1. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al. Increasing prevalence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *N Engl J Med*. 2000; 343:1917-1924.
2. Hausdorff W, Brueggemann A, Hackell J et al. Pneumococcal serotype epidemiology. In: Siber J, Klugman K, Makela P, ed. Pneumococcal vaccines. Washington: ASM Press 2008; 10:139-160.
3. Hausdorff Wp, Brysnt J, Paradiso Pr, Siber GR. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use, part 1. *Clin Infect Dis*. 2000; 30:100-21.
4. Black S, Shinefield H, Fireman B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J*. 2000; 19:187-95.
5. O'Brien KL, Moulton LH, Reid R, et al. Efficacy and safety of a seven-valent conjugate pneumococcal vaccine in American Indian children: group-randomised trial. *Lancet* 2003; 362:355-361.
6. Cutts FT, Zaman SM, Enwere G, et al. Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in The Gambia: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365:1139-1146.
7. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med*. 2001; 344:403-409.
8. Dagan R, Sikuler-Cohen M, Zamir O, Janco J, Givon-Lavi N, Fraser D. Effect of a conjugate pneumococcal vaccine on the occurrence of respiratory infections and antibiotic use in day-care center attendees. *Pediatr Infect Dis J*. 2001; 20:951-958.
9. Ghaffar F, Barton T, Lozano J, et al. Effect of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal colonization by *Streptococcus pneumoniae* in the first 2 years of life. *Clin Infect Dis*. 2004; 39:930-938.
10. O'Brien KL, Millar EV, Zell ER, et al. Effect of Pneumococcal Conjugate Vaccine on Nasopharyngeal Colonization among Immunized and Unimmunized Children in a Community-Randomized Trial. *J Infect Dis*. 2007; 196:1211-1220.
11. Kaplan SL, Mason EO, Wald ER, et al. Decrease of invasive pneumococcal infections in children among 8 children's hospitals in the United States after the introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 2004; 113:443-449.
12. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med*. 2003; 348:1737-1746.
13. Gonzalez BE, Hulten KG, Lamberth L, Kaplan SL, Mason EO. *Streptococcus pneumoniae* serogroups 15 and 33: an increasing cause of pneumococcal infections in children in the United States after the introduction of the pneumococcal 7-valent conjugate vaccine. *US Pediatric Multicenter Pneumococcal Surveillance Group. Pediatr Infect Dis J*. 2006; 25:301-305.
14. Poehling KA, Talbot TR, Griffin MR, et al. Invasive pneumococcal disease among infants before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2006; 295:1668-1674.
15. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Emergence of antimicrobial-resistant serotype 19A *Streptococcus pneumoniae* – Massachusetts, 2001-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2007; 56(41):1077-80.
16. Mera R, Miller LA, Fritsche TR, Jones RN Serotype replacement and multiple resistance in *Streptococcus pneumoniae* after the introduction of the conjugate pneumococcal vaccine. *Microb Drug Resist*. 2008; 14(2):101-7.
17. Jacobs MR, Good CE, Bajaksouzian S, Windau AR. Emergence of *Streptococcus pneumoniae* serotypes 19A, 6C, and 22F and serogroup 15 in Cleveland, Ohio, in relation to introduction of the protein-conjugated pneumococcal vaccine. *Clin Infect Dis*. 2008; 47(11):1388-95.
18. Kellner JD, Vanderkooi OG, MacDonald J, Church DL, Tyrrell GJ, Scheifele DW. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease in Canada, 1998-2007: update from the Calgary-area *Streptococcus pneumoniae* research (CASPER) study. *Clin Infect Dis*. 2009; 15; 49(2):205-12.
19. Salleras L, Dominguez A, Ciruela P, Izquierdo C, Navas E, Torner N, Borrás E. Changes in serotypes causing invasive pneumococcal disease (2005-2007 vs. 1997-1999) in children under 2 years of age in a population with intermediate coverage of the 7-valent pneumococcal conjugated vaccine. *Clin Microbiol Infect*. 2009 Aug 18. [Epub ahead of print]
20. Kaye P, Malkani R, Martin S et al. Invasive pneumococcal disease (IPD) in England & Wales after 7-valent conjugate vaccine (PCV7). Potential impact of 10 and 13 valent vaccines. http://www.hpa.org.uk/web/HPAwebFile/HPAweb_C/1245581527892
21. Dias R, Louro D, Caniça M & The Multicenter Study Group (GEMVSA). 14th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), 2004.
22. Serrano I, Melo-Cristino J, Carriço JA, Ramirez M. Characterization of the genetic lineages responsible for pneumococcal invasive disease in Portugal. *J Clin Microbiol*. 2005; 43(4):1706-15.
23. Grupo de Estudo da Doença Pneumocócica, da Secção de Infeciologia Pediátrica da Sociedade Portuguesa de Pediatria, Comunicação Oral, XI Jornadas Nacionais de Infeciologia Pediátrica e I Jornadas Lusófonas de Infeciologia Pediátrica, Aveiro, 7 a 9 de Maio de 2009.
24. Serrano I, Ramirez M, the Portuguese Surveillance Group for the Study of Respiratory Pathogens and J. Melo-Cristino: Invasive *Streptococcus pneumoniae* from Portugal: implications for vaccination and antimicrobial therapy. *Clin Microbiol Infect*. 2004; 10:652-656.

25. Aguiar SI, Serrano I, Pinto FR, Melo-Cristino J, Ramirez M; Portuguese Surveillance Group for the Study of Respiratory Pathogens. Changes in *Streptococcus pneumoniae* serotypes causing invasive disease with non-universal vaccination coverage of the seven-valent conjugate vaccine. *Clin Microbiol Infect.* 2008; 14(9):835-43.
26. Aguiar SI, Brito MJ, Gonçalo-Marques J, Melo-Cristino J, Ramirez M. Serotypes 1, 7F and 19A became the leading causes of pediatric invasive pneumococcal infections in Portugal after 7 years of heptavalent conjugate vaccine use. doi:10.1016/j. Vaccine 2010.06.008.
27. Frazão N, Brito-Avô A, Simas C, et al. Effect of the seven-valent conjugate pneumococcal vaccine on carriage and drug resistance of *Streptococcus pneumoniae* in healthy children attending day-care centers in Lisbon. *Pediatr Infect Dis J.* 2005; 24:243-252.
28. Rodrigues F, Gonçalves G, Finn A, Foster D. Changes in carriage of *Streptococcus pneumoniae* in children attending day care centres (DCC) in Coimbra, Portugal. 27th Annual Meeting of the European Society of Paediatric Infectious Diseases, Brussels, Belgium, 2009.
29. Sá-Leão R, Nunes S, Brito-Avô A, Frazão N, Simões AS, Crisóstomo MI, Paulo AC, Saldanha J, Santos-Sanches I, de Lencastre H. Changes in pneumococcal serotypes and antibiotypes carried by vaccinated and unvaccinated day-care centre attendees in Portugal, a country with widespread use of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Microbiol Infect.* 2009 Apr 23. [Epub ahead of print]
30. Huang SS, Platt R, Rifas-Shiman SL, Pelton SI, Goldmann D, Finkelstein JA. Post-PCV7 changes in colonizing pneumococcal serotypes in 16 Massachusetts communities, 2001 and 2004. *Pediatrics* 2005; 116:e408-13.
31. Preventing pneumococcal disease among infants and young children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) MMWR October 06, 2000 / 49(RR09); 1-38.
32. Synflorix® summary of product characteristics. Disponível em: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/synflorix/synflorix.htm>
33. Prevenar13® summary of product characteristics. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001104/WC500057247.pdf
34. Brito-Avô A et al. Update in the impact of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in the nasopharyngeal carriage of Portuguese children 6th World Congress of the WSPID. Argentina, 2009.
35. Rodrigues F, Gonçalves G, Finn A, Foster D. Changes in carriage of *Streptococcus pneumoniae* in children attending day care centres (DCC) in Coimbra, Portugal. 27th Annual Meeting of the European Society of Paediatric Infectious Diseases, Brussels, Belgium, 2009.
36. CDC: Licensure of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and recommendations for use among children – ACIP, 2010. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5909a2.htm>
37. Grimpel E, Laudat F, Baker SA et al. Safety and immunogenicity of the 13-valent pneumococcal vaccine given with routine pediatric vaccination to healthy children in France. (Poster) 27th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Brussels, Belgium, June 9-13, 2009.
38. Vesikari T, Wysocki J, Chevallier B et al. Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiDCV) compared to the licensed 7vCRM vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2009 Apr; 28(4 Suppl):S66-76.
39. American Academy of Pediatrics. Pneumococcal Infections. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases. 28th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009:524-35.
40. King JC Jr, Vink PE, Farley JJ, Parks M, Smilie M, Madore D, Lichenstein R, Malinoski F. Comparison of the safety and immunogenicity of a pneumococcal conjugate with a licensed polysaccharide vaccine in human immunodeficiency virus and non-human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J.* 1996; 15(3):192.
41. Canada Communicable Disease Report. 15 January 2002, Volume 28, ACS-2. <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/02vol28/28sup/acs2.html>
42. Advisory Committee on Immunization Practices: ACIP: Vaccines for Children Program. Vaccines to prevent Pneumococcal Disease: Resolution No. 02/09-1. <http://www.cdc.gov/vaccines/programs/vfc/downloads/resolutions/0610-pneumo-508.pdf>
43. ACIP: Pneumococcal vaccination for cochlear implant candidates and recipients: updated recommendations of the Advisory Commi

Vacina contra rotavírus

Recomendações publicadas pela Sociedade de Infecçologia Pediátrica e Secção de Gastroenterologia e Nutrição Pediátricas da SPP em 2009

Última actualização pela Comissão de Vacinas em Agosto de 2010

INTRODUÇÃO

A gastroenterite aguda (GEA) é uma patologia comum nos primeiros anos de vida, tanto em países industrializados como em vias de desenvolvimento, sendo os vírus os agentes etiológicos mais frequentes¹⁻¹⁰. Predominam Rotavírus (RV), Calicivírus e, com menor relevância, Adenovírus e Astrovírus. As bactérias são agentes causais menos frequentes, permanecendo ainda uma proporção de casos sem causa identificável^{4, 6, 11}.

RV é o agente causal mais frequente em todo o mundo. Estima-se que cerca de 600.000 crianças com menos de 5 anos de idade morram, por ano, devido a GEA provocada por este vírus; mais de 80% destas mortes ocorrem em países em vias de desenvolvimento¹⁻³. Nos países de clima temperado, a GEA devida a RV predomina no Inverno e na Primavera^{4, 5}. A infecção por RV pode atingir qualquer criança e a grande maioria destas, aos 5 anos de idade, já teve pelo menos um episódio, ocorrendo mais frequentemente entre os 6 e os 24 meses. Nos países desenvolvidos, grande parte dos casos de GEA por RV não necessita de hospitalização, mas o impacto desta patologia na saúde pública é muito significativo.

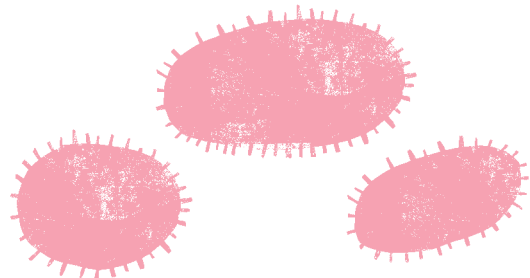
Neste contexto, o desenvolvimento de uma vacina anti-RV foi uma prioridade, estando

comercializadas e disponíveis no nosso país, desde 2006, duas vacinas, com estruturas e esquemas posológicos diferentes (Tabela I).

Tabela I
Características das vacinas contra rotavírus

Vacina	RotaTeq®	Rotarix®
Laboratório	SPMSD	GSK
Tipo	Viva, oral	Viva, oral
Composição	Reagrupamento bovino-humano G1, G2, G3, G4; P[8]	Humana atenuada G1; P[8]
Número de doses	3	2

Estas vacinas foram estudadas de uma forma extensiva antes do seu lançamento, evidenciando um bom perfil de eficácia e segurança, nomeadamente no que respeita à incidência de invaginação intestinal^{12, 13}. Nesta perspectiva é considerado muito importante respeitar os intervalos de tempo para vacinação recomendados, isto é, não iniciar a vacinação depois das 12 semanas de vida e completá-la até aos 6 meses. Nos EUA, em 2009, o Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) passou este período para desde as 14



semanas e 6 dias até aos 8 meses¹⁴. Na Europa não se alteraram as recomendações.

A sua eficácia foi demonstrada em vários países da América do Norte, América Latina e Europa^{12, 13}.

Embora os desenhos dos diversos estudos não permitam a comparação directa entre as duas vacinas, os resultados podem ser considerados sobreponíveis. Como limitação destes estudos tem sido apontado o facto de, no período abrangido, haver um genótipo dominante, o G1P[8], tornando difícil valorizar adequadamente o impacto das vacinas sobre os restantes genótipos (os intervalos de confiança são alargados, sobretudo para G2P[4]).

A protecção conferida pela vacina estende-se até pelo menos 2 anos após a sua administração, cobrindo o período no qual a gravidade da infecção por RV é maior.

A Sociedade Europeia de Infeciologia Pediátrica (ESPID) e a Sociedade Europeia de Gastrenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátricas (ESPGHAN) elaboraram uma recomendação conjunta de vacinação contra RV, publicada em Maio de 2008¹⁵.

Vários países introduziram já esta vacina nos seus programas. Nos EUA foi recomendada para imunização de rotina desde 2006. Tem sido descrita uma diminuição significativa no número de internamentos e observações de GEA por RV, tanto entre as crianças que foram alvo de vacinação como nos grupos mais velhos, sugerindo um efeito de imunidade de grupo¹⁶⁻²⁰. Além da redução da magnitude da curva de casos desta infecção, foi também notado um início mais tardio da mesma¹⁷.

Em Março de 2010 foi detectada a presença de DNA do circovírus porcino 1 (PCV-1) numa

das vacinas contra RV e a Food and Drug Administration (FDA) recomendou a suspensão temporária da utilização da mesma nos EUA. Este vírus foi mais tarde detectado também na outra vacina. A Agência Europeia de Medicamento (EMA) não recomendou essa suspensão, mencionando que este vírus está frequentemente presente na carne e em outros produtos alimentares e não há evidência de que possa causar doença nos animais ou nos seres humanos. Os peritos da FDA reforçaram posteriormente que os benefícios comprovados da vacinação contra o RV são mais importantes que os potenciais riscos da presença de DNA do PCV encontrado nas vacinas e levantaram a suspensão da sua utilização.

Até à data, não há evidência de que o DNA do PCV implique qualquer risco de segurança (www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm212140.htm).

EPIDEMIOLOGIA NACIONAL

Em Portugal existem vários estudos sobre infecção por RV²¹⁻²⁸. Embora a metodologia utilizada não seja a mesma nos diferentes trabalhos, nos mais recentes, as proporções de identificação de RV em GEA em internamento variaram de 40% a 54% (estudos efectuados por períodos de 12 meses), e no ambulatório de 22% a 45% (estudos efectuados em período epidémico, Janeiro a Junho). Os genótipos G9P[8] e G2P[4] foram os predominantes em 2006 e 2007, cabendo ao G3P[8] a proporção mais elevada em 2008. Globalmente os tipos G1-G3 e G9 estiveram associados à maioria das infecções até essa data. Adicionalmente, verificou-se que várias estirpes de RV co-circulavam numa região e apre-

sentavam flutuações anuais importantes.

No entanto, atendendo a que todos estes estudos eram de âmbito regional, não nos permitindo uma avaliação representativa e pormenorizada da doença em todo o país, a SPP, em colaboração com a Sociedade de Infeciologia Pediátrica e a Secção de Gastrenterologia e Nutrição Pediátrica, promoveu um estudo nacional multicêntrico, prospectivo, iniciado em Outubro de 2008, que decorreu durante 12 meses e cujos resultados trouxeram um contributo importante para um melhor conhecimento da epidemiologia da infecção por RV em Portugal. Este estudo desenvolveu-se em 10 hospitais distribuídos

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

RECOMENDAÇÕES

De acordo com o conhecimento actual sobre a segurança e eficácia das vacinas contra RV, tendo em conta as recomendações europeias e os dados nacionais disponíveis, mantêm-se as recomendações elaboradas em 2009 pelas Sociedade de Infeciologia Pediátrica e a Secção de Gastrenterologia e Nutrição Pediátrica da SPP (Tabela II).

A decisão sobre a vacinação deve ser tomada em conjunto com os pais. Estes deverão ser informados sobre o estado de conhecimento actual respeitante à vacinação para RV, nomeadamente quanto à sua segurança e eficácia, bem como sobre a ausência de efeito desta vacina na GEA de outra etiologia.

Adicionalmente recomenda-se que seja considerada a sua comparticipação pelas autoridades oficiais competentes, sem que tal prejudique o eventual apoio a outras vacinas disponíveis não incluídas no Programa Nacional de Vacinação.

A monitorização da epidemiologia da infecção por RV no país deve continuar.

Tabela II
Recomendações para vacinação contra rotavírus
(adaptado das recomendações da ESPID e ESPGHAN)

Recomendações	Tipo de recomendação
1. Vacinação universal de crianças saudáveis contra RV	1A. Recomendação forte, aplicável à maioria dos casos, na maioria das circunstâncias, sem reservas.
2. Ambas as vacinas licenciadas para uso na Europa podem ser administradas em conjunto ou separadamente com vacinas injectáveis inactivadas, podendo ser integradas na maioria dos programas de vacinação europeus.	1C. Recomendação de força intermédia, podendo mudar se evidência mais forte disponível.
3. A primeira dose de vacina contra RV deve ser administrada entre as 6 e as 12 semanas de vida e o esquema vacinal deve estar completo pelos 6 meses de idade.	1A. Recomendação forte, aplicável à maioria dos casos, na maioria das circunstâncias, sem reservas.
4. Em crianças prematuras ou com infecção pelo VIH, a vacinação contra RV pode ser considerada para administração pelo médico assistente, de acordo com as recomendações para crianças saudáveis.	2C. Outras alternativas podem ser igualmente razoáveis.
5. A vacinação contra RV não é recomendada em crianças com imunodeficiência (severa) grave.	1C. Recomendação de força intermédia, podendo mudar se evidência mais forte disponível.
6. Necessidade de monitorização contínua das reacções adversas sérias após vacinação contra RV.	1C+. Recomendação forte, aplicável à maioria dos casos, na maioria das circunstâncias.

ESQUEMA VACINAL

Existem em Portugal duas vacinas comercializadas, RotaTeq® e Rotarix®. Ambas estão autorizadas para administração acima das 6 semanas de idade, em duas (Rotarix®) ou três doses (RotaTeq®), por via oral. O intervalo entre doses deverá ser no mínimo de 4 semanas.

A vacinação não deverá ser iniciada depois das 12 semanas de vida e deverá estar completada até aos 6 meses.

A vacinação de prematuros deverá ser efectuada no mesmo esquema, de acordo com a idade cronológica, sempre que clinicamente estável e aquando ou após a saída dos Cuidados Intensivos ou Enfermaria¹⁴.

A Comissão de Vacinas não tem preferência por nenhuma das duas vacinas disponíveis no mercado.

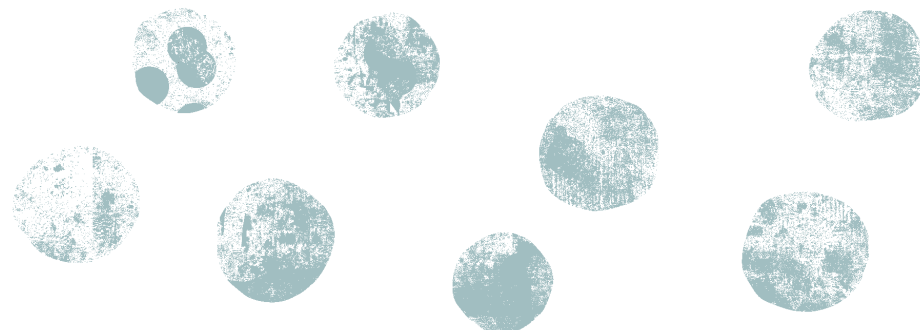
CONTRA-INDICAÇÕES E PRECAUÇÕES

Porque os estudos da vacina foram efectuados em crianças saudáveis, não há actualmente evidência suficiente para que sejam feitas recomendações específicas para crianças com patologia subjacente, tais como malformações gastrointestinais ou cirurgia abdominal prévia.

Não há dados de segurança e eficácia para a administração da vacina a crianças imunocomprometidas ou potencialmente imunocomprometidas, incluindo:

1. crianças com imunodeficiência primária grave;
2. crianças com discrasias sanguíneas, leucemias, linfomas ou outras neoplasias malignas que afectam a medula óssea ou do sistema linfático;
3. crianças em terapia imunossupressora (incluindo altas doses de corticóides sistémicos)¹⁴. Não há informação quanto à utilização de diferentes vacinas do RV na mesma criança, pelo que esta prática não é recomendada.

Estas recomendações serão revistas sempre que houver novos factos relevantes que o justifiquem.



REFERÊNCIAS

1. Executive Summary Rotavirus and Rotavirus Vaccines. Proceedings of the Sixth International Rotavirus Symposium, July 7-9, Mexico City, Mexico. Washington: Albert B. Sabin Vaccine Institute, 2004, VII-IX.
2. Glass Roger. Rotavirus and Rotavirus vaccines. Proceedings of the Sixth International Rotavirus Symposium, July 7-9, Mexico City, Mexico, Washington: Albert B. Sabin Vaccine Institute, 2004, 1-4.
3. Waters V, Ford-Jones E L, Petric M, Fearon M, Corey P, Moineddin R and Members of the Pediatric Rotavirus Epidemiology Study for Immunization Study Group. *Ped Infect Dis J.* 2000; 19:843-848.
4. Coffin SE, Elser J, Marchant C, Sawyer M, Pollara B, Fayorsey R, et al. Impact of acute rotavirus gastroenteritis on pediatric outpatient practices in the United States. *Ped Infect Dis J.* 2006; 25:584-589.
5. Gleizes O, Desselberger U, Tatochenko V, Rodrigo C, Salman N, Mezner Z et al. Nosocomial rotavirus infection in European countries. A review of the epidemiology, severity and economic burden of hospital-acquired rotavirus disease. *Ped Infect Dis J.* 2006; 25:S12-S21.
6. 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.
7. Vernacchio L, Vezina RM, Mitchell AA, Lesko SM, Plaut AG, Acheson DWK. Diarrhea in american infants and young children in the community setting. Incidence, clinical presentation and microbiology. *Ped Infect Dis J.* 2006; 25:2-7.
8. Soriano-Gabarró M, Mrukowicz J, Vesikari T, Verstraeten T. Burden of rotavirus disease in European countries. *Ped Infect Dis J.* 2006; 25(S):7-11.
9. Lepage P. Rotavirus infection in Europe. Time for effective prevention? *Ped Infect Dis J.* 2006; 25(S):5-6.
10. 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.
11. Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, Gendrel D, Hoekstra JH, Shamir R, Szajewska H. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition / European Society for Paediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2008; 46:S81-S122.
12. 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.
13. 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.
14. CDC. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2009; 58 (No. RR-2).
15. Vesikari T, Van Damme P, Giaquinto C. European Society for Paediatric Infectious Diseases/European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition evidence-based recommendations for rotavirus vaccination in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008; 46:S38-48.
16. Bégué RE, Perrin K. Reduction in gastroenteritis with the use of pentavalent rotavirus vaccine in a primary practice. *Pediatrics* 2010; 126(1):e40-5.
17. CDC. Delayed onset and diminished magnitude of rotavirus activity – United States, November 2007-May 2008. *MMWR* 2008; 57:697-700.
18. 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.
19. CDC. Reduction in rotavirus after vaccine introduction – United States, 2000-2009. *MMWR* 2009; 58:1146-1149.
20. Lambert SB, Faux CE, Hall L, et al. Early evidence for direct and indirect effects of the infant rotavirus vaccine program in Queensland. *Med J Aust.* 2009; 191:157-60.
21. Falcão JM, Rebelo de Andrade H, Branco MJ. Gastroenterites associadas a rotavírus: importância de uma causa evitável. *Publicação do ONSA,* 1999; 3:1-4.
22. Ramos Sandra, Amaral Norvinda, Castro Ana Paula, Guedes Margarida. Gastroenterite aguda: um problema ainda actual. *Rev-Port-Doenc-Infec.* 2000; 23:109-114.
23. Rodrigues F, Costa Alves M, Alves AF, Lemos L. Etiologia das gastroenterites agudas em Unidade de Internamento de Curta Duração: estudo prospectivo de 12 meses. *Acta Pediatr Port.* 2007; 38:13-7.
24. Rodrigues F, Iturriza M, Gray J, et al. Epidemiology of rotavirus in Portugal: G9 as a major cause of diarrhoea in non-hospitalised children. *J Clin Virol.* 2007; 40:214-7.
25. Antunes H, Afonso A, Iturriza M, Martinho I, Ribeiro C, Rocha S, Magalhães C, Carvalho L, Branca F, Gray J. G2P[4] the most prevalent rotavirus genotype in 2007 winter season in an European non-vaccinated population. *J Clin Virol.* 2009; 45(1):76-8.
26. Boto A, Simas P, Iturriza M, et al. Rotavirus genotyping – a one year study in Lisbon. *ESPID Meeting, Prague,* 2008.
27. Reunião da Sociedade Portuguesa de Pediatria – Estudo Epidemiológico de Gastroenterite Aguda por Rotavírus em Portugal. *Porto,* 6 de Março de 2010.

Vacina contra a varicela

Recomendações publicadas pela Secção de Infecçologia Pediátrica em 2009

Última actualização pela Comissão de Vacinas em Agosto de 2010

Em Portugal a vacina da varicela não está incluída no Programa Nacional de Vacinação (PNV) mas está autorizada pelo INFARMED e disponível para prescrição médica.

Foi neste contexto que a Sociedade de Infecçologia Pediátrica (SIP), em conjunto com a Sociedade Portuguesa de Pediatria (SPP), organizou um workshop sobre a vacina contra a varicela, cujas conclusões aqui se resumem e actualizam, e que pretendem servir de orientação para a sua utilização no nosso país.

INTRODUÇÃO

O vírus Varicela-zoster (VVZ) é o agente causal da Varicela e do Herpes-zoster. A Varicela é uma doença predominantemente da infância, benigna e altamente contagiosa, com taxas de transmissão aos contactos susceptíveis de 61-100%¹. Pode contudo associar-se a complicações graves, quer associadas a sobre-infecção bacteriana (celulite, pneumonia, fascíte, choque tóxico), quer ao próprio VVZ (cerebelite, encefalite, pneumonia). Estas ocorrem sobretudo em situações de imunodeficiência celular, mas também em crianças previamente saudáveis. Nas leucemias e transplante de órgão, cerca de 50% das crianças desenvolvem complicações com uma mortalidade global de 7 a 17% se não forem tratadas com aciclovir². Os adolescentes e os adultos são mais susceptíveis a complicações graves, com um au-

mento vinte vezes superior na mortalidade entre os 15 e os 44 anos^{3,4}.

A infecção na grávida acarreta um risco adicional para a mulher, nomeadamente pela maior incidência de pneumonite que, sem tratamento, pode ser fatal em cerca de 40% dos casos⁵. Também no feto, pode ocorrer a síndrome de Varicela Congénita⁶ e, no recém-nascido, Varicela grave quando a doença materna se manifesta 5 dias antes ou 2 dias após o parto.

A infecção por VVZ pode ressurgir anos ou décadas mais tarde na forma de Herpes-zoster (HZ), situação que pode evoluir com complicações semelhantes às da varicela. Esta reactivação afecta 10-30% da população e está associada a uma morbilidade e mortalidade significativas nos indivíduos idosos e nos imunocomprometidos⁷.

A OMS recomenda que as actuais vacinas con-

tra a varicela só sejam utilizadas na criança se se assegurar uma cobertura vacinal acima dos 85-90%, pelos riscos que a alteração epidemiológica induzida pode acarretar⁸.

A vacina da varicela está disponível nos EUA desde 1995 com recomendação de vacinação universal. Na Europa, encontra-se actualmente incluída nos calendários vacinais oficiais para vacinação universal na criança na Alemanha, Chipre, Grécia e Letónia, e para vacinação do adolescente susceptível em vários outros países⁹⁻¹⁰. É recomendada pela Associação Espanhola de Pediatria e utilizada em larga escala neste país¹¹.

VACINA

A vacina contra a varicela é constituída por VVZ vivo atenuado (estirpe Oka). É uma vacina segura no imunocompetente.

Estão descritos casos raros de encefalite, ataxia, convulsões, neuropatia, eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson, pneumonia, trombocitopénia, acidente vascular cerebral e até morte, mas sem que a relação de causalidade estivesse definitivamente estabelecida^{12, 13}.

O vírus da vacina da Varicela pode causar infecções graves no imunodeprimido estando descritos 2 casos em que o vírus vacinal se tornou resistente ao aciclovir^{12, 14-16}.

Tal como o VVZ selvagem, a estirpe vacinal causa uma infecção persistente e pode eventualmente causar zona. O zoster vacinal pode ter um intervalo de ressurgimento mais curto do que o do vírus selvagem¹⁷. Em 19 de 22 casos de zoster comprovadamente causados pela estirpe Oka não se tinha verificado erupção pós-vacinal¹².

Pode verificar-se transmissão secundária de vírus vacinal a pessoas susceptíveis, nas situações em que há erupção cutânea vacinal^{18, 19}. A vigilância após implementação da vacinação universal das crianças com uma toma única, nos EUA, mostrou uma diminuição de cerca de 90% na incidência e de 88% no número de internamentos; registou-se ainda uma redução da taxa de mortalidade de 92% nas crianças entre os 1 e 4 anos de idade e de 74% para todas as idades abaixo dos 50 anos²⁰. Verificou-se contudo que a taxa anual de varicela nos indivíduos vacinados aumenta significativamente com o tempo após a vacinação: de 1,6 casos por 1000 pessoas/ano no primeiro ano de vacinação até 9,0 por 1000 pessoas/ano aos 5 anos e 58,2 por 1000 pessoas/ano aos 9 anos²¹. A imunidade de grupo provou ser insuficiente, verificando-se a transmissão do vírus selvagem entre vacinados²². Para diminuir o impacto da varicela na população, o esquema de vacinação preconizado actualmente é de uma primeira dose entre os 12-15 meses e uma segunda dose aos 4-6 anos.

A varicela que surge nos vacinados é habitualmente mais ligeira e observa-se uma protecção significativa contra a sobre-infecção cutânea associada a varicela nos vacinados versus nos não vacinados. Para as complicações mais raras e graves, a interpretação dos resultados torna-se difícil devido ao número escasso de casos – o amplo intervalo de confiança de 95% impossibilitou tirar conclusões²³.

Os primeiros resultados após a introdução da vacina na Alemanha mostraram um impacto significativo na redução do número de casos e de complicações^{24, 25}.

Não é previsível que esta vacina permita erradicar a varicela. Pode eclodir varicela em cerca de 20% dos vacinados e estes podem ser o caso-índice em surtos da doença. Além disso, o VVZ selvagem persistente na população pode reactivar como zoster²⁶. A OMS e o CDC assumem com particular importância a necessidade de se assegurar uma cobertura vacinal superior a 85-90% nas populações onde a vacina é introduzida. Em caso contrário, corre-se o risco de aumentar a população de adolescentes e adultos susceptíveis, o que levaria ao aumento da morbidade global, contrabalançando os benefícios adquiridos pela vacinação na infância. A vacinação universal deve diminuir substancialmente este risco, mas não se pode ainda assumir que o anula.

Outra possível consequência é o aumento da incidência do Herpes zoster, já que a exposição repetida a casos de Varicela funciona como um reforço imune, diminuindo o risco de desenvolvimento de zoster. Dois estudos, em Inglaterra e País de Gales, mostram uma menor incidência de zoster em adultos que contactam regularmente com crianças^{27, 28}.

Do ponto de vista meramente matemático, pensa-se que a vacinação de rotina poderá conduzir a cerca de 20-50% de aumento de incidência de Herpes zoster entre 5-25 anos após o início do programa vacinal, especialmente entre indivíduos entre 10 e 44 anos²⁷. Pode ser ainda muito cedo para detectar estas variações de incidência, sendo importante continuar a sua monitorização com estudos longitudinais alargados. Este impacto poderá eventualmente ser minimizado ou anulado pela utilização da vacina para o her-

pes zoster.

A utilização da vacina da Varicela pré-transplante de órgão sólido pode reduzir a morbidade nesta população pediátrica e conduzir a benefícios consideráveis para as famílias e sistemas de saúde²⁹. Há no entanto uma necessidade real de monitorização do impacto da sua utilização neste grupo de crianças³⁰.

As orientações do ACIP referem que a vacina deve ser considerada nas crianças com infecção por vírus da imunodeficiência humana (VIH) sem imunossupressão grave (linfócitos T CD4+ com valor superior ou igual a 15%), em duas doses com 3 meses de intervalo. Os dados são limitados, mostram boa tolerância e resposta serológica. Foi recentemente publicado um estudo onde foi estimada eficácia de 82% (com um largo intervalo de confiança de 95%, 24%-99%)^{31, 32}.

Relativamente à utilização da vacina na profilaxia pós-contacto, em crianças e adultos, foi efectuada uma revisão recente de três estudos englobando 110 crianças saudáveis com contacto doméstico de varicela (irmãos de caso-índice). Os autores concluíram que estes pequenos estudos sugerem que a vacina da Varicela, administrada até 3 a 5 dias após o contacto doméstico de varicela, reduz a taxa de infecção e a gravidade da doença. Contudo os estudos variaram na sua qualidade, desenho, vacina usada e avaliação dos resultados, de forma que não são adequados para meta-análise. Também não foram realizados ensaios clínicos aleatórios controlados nos adolescentes e em adultos, e a segurança não foi adequadamente avaliada³³.

EPIDEMIOLOGIA NACIONAL

De acordo com os resultados apresentados pela rede de Médicos Sentinela, foram registados 722 casos de Varicela durante o ano de 2007. As taxas de incidência estimadas foram de 649,7 casos por 100000 utentes na população geral, de 6241,5 por 100000 utentes no grupo etário dos 0-4 anos e de 3536,2 / 100000 utentes no grupo dos 5-9 anos³⁴.

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 passa 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) são susceptíveis à infecção pelo VVZ, o que torna diminuto no nosso país o impacto da infecção por VVZ na grávida³⁵.

Num estudo realizado no Hospital de Santa Maria em 311 mulheres grávidas, verificou-se que, nas mulheres com história incerta ou desconhecida de varicela, a percentagem de seropositividade era muito elevada (94,6%)³⁶.

Não existem, em Portugal, muitos dados acerca de hospitalização, complicações e mortalidade relacionadas com o VVZ. Decorreu um estudo da responsabilidade da SPP e do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, que se baseou na notificação pela rede da UVP-SPP dos casos de internamento de crianças e adolescentes em serviços de pediatria. Em 2006-2007 foram notificados 154 casos de internamentos por varicela. A taxa de internamentos obtida foi de 5,84:100000 (dados não publicados), semelhante à de outros países europeus. As complicações predominaram no grupo etário com menos de 2 anos (60% dos casos). As mais frequentes foram infecções da pele e tecidos moles (54%) seguidas das complicações neurológicas (19%) (dados não publicados). No entanto, constatou-se que o número de casos notificados era muito inferior ao registado em GDH. A carga da doença relativamente ao absentismo escolar e laboral pode ser significativa, uma vez que afecta quase todas as crianças até aos 14 anos de idade e é quase sempre sintomática.

RECOMENDAÇÕES

Portugal deve seguir as recomendações da OMS, que se traduzem em só considerar a vacinação das crianças contra a varicela através da introdução da vacina no PNV. A vacinação dos adolescentes e adultos susceptíveis não acarreta o risco de alteração da epidemiologia e permite proteger uma população em maior risco de doença grave.

A Comissão de Vacinas recomenda que a vacina da Varicela seja administrada em:

- Adolescentes (11-13 anos) e adultos susceptíveis;
- Grupos de risco:
 - Indivíduos não imunes em ocupações de alto risco (trabalhadores de saúde, professores, trabalhadores de creches e infantários);
 - Mulheres não imunes antes da gravidez;
 - Pais de criança jovem, não imunizados;
 - Adultos ou crianças que contactam habitualmente com doentes imunodeprimidos.

A vacinação pré-transplante renal^{27, 28} e na criança com infecção VIH com contagem de CD4 \geq 15% pode ser considerada, e preferencialmente incluída num plano de vigilância que permita aferir a sua tolerância e eficácia. Sugere-se que previamente à vacinação se determinem os anticorpos IgG para o VVZ nos indivíduos com história negativa ou incerta de infecção prévia a VVZ. Face à alta prevalência de seropositividade em Portugal e ao baixo valor preditivo negativo de história anterior de varicela, esta atitude será muito provavelmente custo-efectiva.

ESQUEMA VACINAL

Existem em Portugal duas vacinas comercializadas, Varivax[®] e Varilrix[®]. Ambas estão autorizadas para administração acima dos 12 meses de idade, em doses de 0,5 ml, por via subcutânea.

A vacinação contra Varicela requer a administração de duas doses, com intervalo mínimo de 3 meses, para as crianças entre 12 meses e 12 anos de idade. Nos países com recomendação de vacinação universal, a segunda toma é administrada aos 5-6 anos de idade.

A partir dos 13 anos o intervalo deve ser de 4 a 8 semanas (Varivax[®])³⁷ ou de 6 a 8 semanas (Varilrix[®])³⁸.

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

CONTRA-INDICAÇÕES E PRECAUÇÕES

Não pode ser administrada nas seguintes situações:

- Imunodeprimidos;
- Grávidas;
- Menores de 1 ano de idade;
- Hipersensibilidade à neomicina;
- Hipersensibilidade a gelatinas (Varivax);
- Terapêutica concomitante com salicilatos. Não devem ser prescritos salicilatos até 6 semanas após a vacinação¹⁷.

QUESTÕES RELACIONADAS COM TRABALHADORES DA SAÚDE E CONTACTOS DE INDIVÍDUOS IMUNODEPRIMIDOS

Deve ser vigiado diariamente o aparecimento de erupção cutânea após a vacinação (2-6 semanas após a inoculação). Sempre que esta surja, deve ser evitado o contacto com pessoas sem evidência de imunidade à Varicela e que estejam em risco de desenvolver doença grave ou complicações, até que todas as lesões se resolvam ou nenhuma nova apareçam num período de 24h³⁹.

Os trabalhadores da saúde vacinados (mesmo com 2 doses de vacina) que sejam expostos a doentes com varicela devem ser monitorizados diariamente durante 10-21 dias para determinação do seu estado clínico (febre, lesões cutâneas e sintomas sistémicos). Se sintomáticos, devem ser colocados em licença por doença³⁹. Estas recomendações serão revistas sempre que houver novos factos relevantes que o justifiquem.

REFERÊNCIAS

1. Ulrich H, Seward Jane F. Varicella. *Lancet* October 14, 2006; 368:1365-176.
2. Feldman S, Lott I (1987). Varicella in children with cancer: seventy-seven cases. *Pediatrics* 56(3):388-97.
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. Broussard RC, Payne DK, George RB (1991). Treatment with acyclovir of varicella pneumonia in pregnancy. *Chest* 99(4):1045-1047.
6. Enders G, Miller E, Craddock-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.

7. Sengupta N, Booy R, Schmitt HJ, Peltola H, Van-Dame P, Schumacher RF et al. Varicella vaccination in Europe: are we ready for a universal childhood programme? *Eur J Pediatr.* 2008; 167:47-55.
8. WHO position paper. Varicella Vaccines. *Weekly Epidemiological Record* 1998; 73:241-8. (acesso em http://www.who.int/immunization/wer7332varicella_Aug98_position_paper.pdf).
9. Rasch G, Hellenbrand W (2004). Germany adds varicella vaccine to the national vaccine programme. *Euro surveill.* 8(31):1-2.
10. WHO. Immunization schedules in Europe (update 3th August 2010). Acesso em: http://apps.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/ScheduleResult.cfm
11. Bernaola E, Giménez F, Baca M et al. Vaccination schedule of the Spanish Association of Pediatrics: Recommendations 2009. *An Pediatr. (Barc).* 2009 jan; 70(1):72-82.
12. Sharrar RG, LaRussa P, Galea SA et al. The postmarketing profile of varicella vaccine. *Vaccine* 19 (2001) 916-923.
13. Wirell E, Hill MD, Jadavji T, Kirton A, Barlow K. Stroke after varicella vaccination. *J Pediatr.* 2004; 145:845-7.
14. Levy O, Orange JS, Hibberd P, Steinberg S, LaRussa P, Weinberg A et al. Disseminated varicella infection due to the vaccine strain of varicella-zoster virus, in a patient with a novel deficiency in Natural killer T cells. *J Infect Dis.* 2003; 188:948-53.
15. Levin M, Dahl KM, Weinberg A, Giller R, Patel A, Krause PR. Development of resistance to acyclovir during chronic infection with the Oka vaccine strain of varicella-zoster virus, in an immunosuppressed child. *J Infect Dis.* 2003; 188:954-9.
16. Bryan CJ, Pichard MN, Daily S, Jefferson G, Hartline C, Cassady KA et al. Acyclovir-resistant chronic verrucous vaccine stain varicella in a patient with neuroblastoma. *Pediatr Infect Dis J.* 2008 Oct; 27(10):946-8.
17. American Academy of Pediatrics. Varicella-Zoster Infections. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA eds. *Red Book 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases 27th ed.* Elk Grove Village IL. American Academy of Pediatrics, 2006:711-25.
18. Tsolia M, Gershon A, Steiberg SP, Gelb L. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases Varicella Vaccine Collaborative Study Group. Live attenuated varicella vaccine: Evidence that the virus is attenuated and the importance of skin lesions in transmission of varicella-zoster virus. *J Pediatr.* 1990; 116:184-9.
19. Grossberg R, Harpaz R, Rubtcova E, Loparev V, Seward JF, Schmid DS. Secondary transmission of varicella virus vaccine in a chronic care facility for children. *J Pediatr.* 2006; 148:842-4.
20. Guris D, Jumaan AO, Mascola L, Watson BM, Zhang JX, Chaves SS et al. Changing varicella epidemiology in Active Surveillance Sites-United States, 1995-2005. *JID* 2008; 197(Suppl 2):S71-S75.
21. Chaves SS, Gargiullo P, Zhang JX, Civen R, Guris D, Mascola L, Seward J. Loss of vaccine-induced immunity to varicella over time. *N Engl J Med.* 356;11. www.nejm.org march 15,2007:1121.
22. Lopez AS, Guris D, Zimmerman L, Gladden L, Moore T, Haseloff DT et al. One dose of varicella vaccine does not prevent schools outbreaks : is it time for a second dose? *Pediatrics* 2006; 117:e1070-7.
23. Chaves SS., Zhang J, Civen R, Watson BM, Carbajal T, Pella D, Seward JF. Varicella disease among vaccinated persons: clinical and epidemiological characteristics, 1997-2005. *J Inf Dis.* 2008; 197(Suppl 2); 127-31.
24. Siedler A, Arndt U. Impact of the routine varicella vaccination programme on varicella epidemiology in Germany. *Euro Surveill.* 2010;15(13):pii=19530. Acesso em: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19530>
25. Spackova M, Muehlen M, Siedler A. Complications of varicella after implementation of routine childhood varicella vaccination in Germany. *Pediatr Infect Dis J.* 2010; 29. published ahead of print (DOI: 10.1097/INF.0b013e3181e2817f).
26. Gershon AA, Takahashi M, Seward JF. *Varicella Vaccine.* In: Plotkin S, Orenstein W, Offit P eds. *Vaccines*, 5th edition. Saunders Elsevier, 2008; 915-58.
27. Brisson M, Gay NJ, Edmund WJ, Andrew NJ (2002). Exposure to varicella boots immunity to herpes-zoster : implications for mass vaccination against chickenpox. *Vaccine* 20(19-20):2500-2507.
28. Thomas SL, Wheeler JG, Hall AJ(2002). Contacts with varicella or with children and protection against herpes zoster in adults: a case-control study. *Lancet* 360(9334).
29. Kitai IC, King S, Gafni A. An economic evaluation of varicella vaccine for pediatric liver and kidney transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 1993 Sep; 17(3):441-7.
30. Verma A, Wade JJ. Immunization issues before and after solid organ transplantation in children. *Pediatr Transplant.* 2006 Aug; 10(5):536-48.
31. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Varicella Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2007;56(No. RR-4):1-38.
32. Son M, Shapiro ED, LaRussa P et al. Effectiveness of varicella vaccine in children infected with HIV. *J Infect Dis.* 2010; 201(12):1806-1810.
33. Cochrane database Syst Rev. 2008 jul 16;(3):CD001833. Acessível em: *Cochrane database Syst Rev.* 2008
34. Médicos-Sentinela. O que se fez em 2007 (Relatório de Atividades Médicos-Sentinela 21). Departamento de Epidemiologia. Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge. Lisboa 2009.
35. 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.
36. Castanhinha S, Robalo B, Vieira M, Esteves I, Abrantes M, Rocha E, Marques JG. Predictive value of chickenpox history to infer varicella-zoster seropositivity in pregnant women in Portugal (comunicação em poster). 26th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases. 2008, Austria.
37. CDC. Varicella vaccine – Q&As about healthcare providers. <http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/varicella/vac-faqs-clinic-hcp.htm>.
38. Varivax. Resumo das Características do Medicamento (RCM). Acesso em <http://www.infarmed.pt>
39. Varilrix. Resumo das Características do Medicamento (RCM). Acesso em <http://www.infarmed.pt>

**TABELA DE VACINAS DO PROGRAMA NACIONAL DE VACINAÇÃO
E VACINAS RECOMENDADAS 2010**

VACINA CONTRA	0	2M	3M	4M	5M	6M	12 M	15 M	18 M	5-6 A	11-13 A	10 em 10 A	
Tuberculose	BCG												
Poliomielite		VP1		VP2		VP3				VP4			
Difteria, tétano e tosse convulsa		DTPa1		DTPa2		DTPa3			DTPa4	DTPa5	Td	Td	
<i>H. influenza</i> tipo B		Hib1		Hib2		Hib3			Hib4				
Hepatite B	VHB1	VHB2				VHB3					VHB (a) 1, 2, 3		
Sarampo Parotidite, Rubéola								VASPR 1		VASPR 2			
Meningococo C			MenC 1		MenC 2		MenC 3						
Vírus do Papiloma Humano											VPH 1, 2, 3		
Pneumococo conjugada (b)		VCP1		VCP2		VCP3	VCP4						
Rotavírus		2 ou 3 doses (c), com intervalo de 1M, com esquema completo até aos 6 meses											
Hepatite A									> 12M, 2 doses, com intervalo de 6-12M				
Varicela									> 13 anos: duas doses, com intervalo de 2 meses, nos susceptíveis (d)				

(a) Apenas para os que não efectuaram previamente a vacinação contra a Hepatite B.

(b) O esquema 2+1 pode ser adoptado para a VCP13, com as 2 primeiras tomas aos 2 e 4 meses ou aos 3 e 5 meses.

(c) De acordo com a vacina a ser administrada (Rotateq® 3 doses, Rotarix® 2 doses).

(d) Adolescentes que não tenham tido varicela.

FICHA TÉCNICA

Título: Recomendações Sobre Vacinas

Coordenação: Sociedade Portuguesa de Pediatria (SPP)

Texto: Comissão de Vacinas, Sociedade de Infecçologia Pediátrica (SIP),

Sociedade Portuguesa de Pediatria (SPP)

Revisão de texto: Maria Antónia Oliveira

Design gráfico: Planeta Tangerina

Execução gráfica: Seleprinter

n.º de exemplares: 2500

Outubro de 2010



Sociedade Portuguesa de Pediatria

Rua Amílcar Cabral, 15 R/C

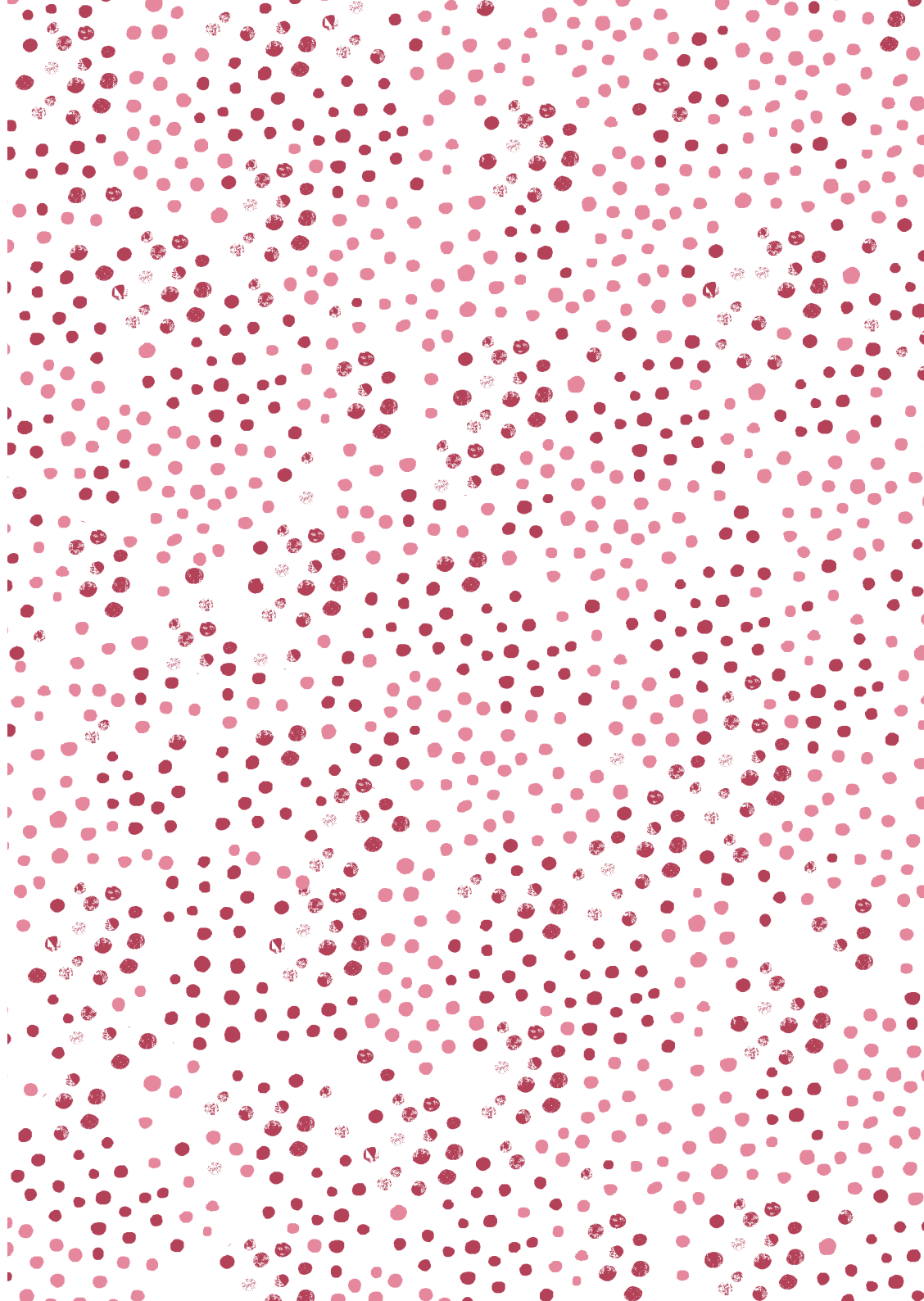
1750-018 Lisboa

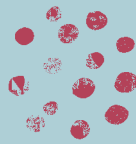
Tel.: + 351 21 757 46 80

Fax: +351 21 757 76 17

E-mail: administrativo@spp.pt

Site: www.spp.pt





www.ssp.pt