



**RECOMENDAÇÕES SOBRE  
VACINAS EXTRA PROGRAMA NACIONAL DE VACINAÇÃO**

**ATUALIZAÇÃO 2018**

**Comissão de Vacinas da Sociedade de Infeciologia Pediátrica e  
da Sociedade Portuguesa de Pediatria**

**Janeiro 2018**

## A Comissão de Vacinas da SIP-SPP

**Coordenador:** Luís Varandas

### Sociedade de Infeciologia Pediátrica

#### **Diana Moreira**

Assistente Hospitalar, Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho  
Docente Voluntária Externa na Unidade Curricular de Pediatria 6º ano do Mestrado integrado de Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

**Conflito de interesses:** participação em simpósios, sem honorários, organizados pela GSK; apoio para participação em congressos pela Pfizer, GSK, Sanofi-MSD.

#### **Filipa Prata**

Assistente Hospitalar Graduado, Hospital Santa Maria, CHLN  
Assistente Convidado de Pediatria, Faculdade de Medicina, UL

**Conflito de interesses:** participação em *Advisory Boards* e simpósios, com honorários, organizados por Gilead, MSD, Pfizer, Sanofi Pasteur-MSD; apoios para participação em congressos pela Gilead, GSK, Novartis, Pfizer, Sanofi Pasteur-MSD.

#### **Luís Varandas**

Assistente Hospitalar Graduado Sénior, Hospital Dona Estefânia, CHLC  
Professor Auxiliar de Pediatria, NOVA Medical School | Faculdade Ciências Médicas, UNL  
Professor Associado, UEI de Clínica das Doenças Tropicais, Instituto de Higiene e Medicina Tropical, UNL

**Conflito de interesses:** participação em *Advisory Boards* e simpósios, com honorários, organizados pela GSK, Pfizer, Sanofi-MSD; apoios para participação em congressos pela GSK, Pfizer, MSD e Sanofi.

### Sociedade Portuguesa de Pediatria

#### **Catarina Gouveia**

Assistente Hospitalar Graduado, Hospital Dona Estefânia, CHLC  
Assistente Convidado de Pediatria, NOVA Medical School | Faculdade Ciências Médicas, UNL

**Conflito de interesses:** participação em simpósios, com honorários, organizados pela MSD e Pfizer; apoios para participação em congressos por GSK, Pfizer, Sanofi-MSD.

#### **Fernanda Rodrigues**

Assistente Hospitalar Graduado, Hospital Pediátrico de Coimbra, CHUC  
Professor Auxiliar de Pediatria, Faculdade Medicina, UC

**Conflito de interesses:** participação em simpósios organizados pela MSD e Pfizer, com honorários pagos à Associação de Saúde Infantil de Coimbra (ASIC); apoio a projetos de investigação pela Pfizer

# Vacina contra *Neisseria meningitidis*

## Introdução

A doença meningocócica é uma infeção causada por *Neisseria meningitidis*. Embora estejam descritos 13 grupos, a quase totalidade dos casos de doença são provocados pelos grupos A, B, C, Y, W e X.<sup>1</sup> Apesar de todos poderem causar surtos ou epidemias, a distribuição temporal e geográfica não é uniforme. Na Europa, nas últimas décadas, predominaram os grupos B e C, tendo o último diminuído drasticamente após introdução da vacina conjugada. Desde 2009, em Inglaterra e País de Gales, tem-se assistido a um aumento do número de casos de doença invasiva meningocócica (DIM) causada pelo grupo W complexo clonal (cc) 11,<sup>2</sup> posteriormente observado noutros países.<sup>3</sup> Desde 2010, houve também aumento do número de casos de DIM causada pelo grupo Y em alguns países europeus, em particular na Escandinávia.<sup>4</sup> Em África, com a introdução em programas nacionais da vacina meningocócica conjugada contra o grupo A, assistiu-se a uma redução das epidemias por este grupo. Em 2017, os grupos C, X e W foram responsáveis pela quase totalidade dos casos de meningite por *N. Meningitidis* neste continente.<sup>5</sup> Nos Estados Unidos da América, em 2016, o grupo B foi responsável por 34,9% dos casos de DIM em todas as faixas etárias, seguido pelo C (26,6%) e pelo Y (14%).<sup>6</sup>

O homem é o único reservatório conhecido de *N. meningitidis*, que coloniza a orofaringe.<sup>9</sup> A taxa de colonização é variável ao longo da vida, atingindo um pico na adolescência e nos adultos jovens.<sup>9</sup> A duração do estado de portador é variável, de apenas alguns dias a semanas ou mesmo meses. A transmissão faz-se pessoa a pessoa, pelas secreções respiratórias de um portador são ou indivíduo doente. O período de incubação é, habitualmente, de três a quatro dias, mas pode variar de dois a sete. Nos países industrializados, a maioria dos casos de DIM ocorre nos meses de inverno e na primavera, e afeta sobretudo os lactentes pequenos e, em alguns países, também os adolescentes.

Classicamente a infeção meningocócica apresenta-se com febre e exantema petequial ou purpúrico. As manifestações clínicas mais graves são a sépsis e a meningite, podendo apresentar-se as duas formas no mesmo doente. A taxa de letalidade situa-se entre os 5% e os 14% sendo que 11 a 19% sobrevivem com alguma sequela a longo prazo,<sup>12</sup> entre elas, sequelas neurológicas, perda de audição, cicatrizes cutâneas, e amputações. A forma mais eficaz de controlo da infeção meningocócica é a prevenção através da vacinação.

## Epidemiologia em Portugal

A vacina conjugada contra o meningococo C está disponível em Portugal desde 2002, no mercado privado, tendo sido incluída no Programa Nacional de Vacinação (PNV) em 2006, o que levou à quase ausência de casos de doença por este grupo nos últimos anos.<sup>4</sup> Os dados nacionais mais recentes da vigilância epidemiológica de base laboratorial do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, mostram uma redução da incidência global da DIM de 1,99 casos por 100.000 habitantes em 2003, para 0,53 em 2014<sup>7</sup> e 0,41 em 2016<sup>8</sup>. Observou-se um decréscimo muito importante do número de casos de DIM por *N. meningitidis* do grupo C a partir de 2004, resultante da utilização da vacina, e um decréscimo dos casos por *N. meningitidis* do grupo B a partir de 2008, que poderá ser explicado pela natureza cíclica da DIM.<sup>7,8</sup> De realçar que a incidência global da DIM é máxima nos lactentes (com redução nos últimos anos: 24,0 por 100.000 habitantes de 2008 a 2013 para 15,8 em 2014), diminui de forma acentuada até a adolescência e mantêm-se relativamente estável, em valores baixos, durante a idade adulta.<sup>7,8</sup>

Na última década, o grupo B foi predominante, com percentagens que variaram entre 47,9% e 90,5%, respetivamente, em 2003 e 2008.<sup>7</sup> Em 2015 e 2016, 72,7% e 77,5% das estirpes

identificadas pertenciam a este grupo, com um número total de casos tendencialmente decrescente.<sup>8</sup> Os dados da distribuição por grupo etário, mostram que a DIM causada pelo grupo B tem um perfil característico, com um pico de incidência aos seis meses de idade. Em crianças menores de um ano de idade, entre 2003 e 2013, 67,1% (159/237) dos casos de DIM causados pelo grupo B ocorreram até aos seis meses de idade, inclusivé.<sup>7</sup> Em Portugal, foram realizados dois estudos de colonização, numa população de estudantes universitários, na mesma área geográfica, em anos diferentes, utilizando *polimerase chain reaction* (PCR) nas secreções orofaríngeas. No primeiro estudo, em 2012, a taxa de colonização global de foi de 14,5%, sendo de 2,5% para o grupo B<sup>10</sup> e no segundo em 2016, as taxas foram de 12,5% e 1,7% respetivamente.<sup>11</sup> A taxa de letalidade global por DIM nos anos de 2003 a 2014 variou entre 2,2% e 10,6% (média de 7,0%); a partir dos 45 anos a taxa de letalidade é crescente, atingindo valores superiores a 30%.<sup>7</sup>

### **Vacinas contra a *N. meningitidis* do grupo B**

O polissacárido da cápsula do meningococo B é pouco imunogénico e possuiu homologia estrutural com tecido neuronal humano, pelo que o desenvolvimento de vacinas contra o meningococo B se centrou em antigénios não capsulares, particularmente em proteínas da membrana externa. Atualmente estão disponíveis duas vacinas contra meningococo B baseadas em antigénios proteicos:

#### **1. Bexsero<sup>®</sup>, GSK**

Bexsero<sup>®</sup> está indicada para a imunização ativa de indivíduos com dois ou mais meses de idade contra DIM causada por *N. meningitidis* do grupo B. Cada dose de vacina contém 50µg de proteína de fusão NHBA (proteína de ligação à heparina), 50µg de proteína NadA (adesina A) e 50µg de proteína de fusão fHbp (proteína de ligação ao Fator H) recombinantes de *N. meningitidis* do grupo B e 25µg de vesículas de membrana externa (VME) de *N. meningitidis* do grupo B estirpe NZ98/254, medidas como a quantidade de proteína total com PorA P1.4, adsorvidos em 0,5mg de hidróxido de alumínio.<sup>13</sup>

A imunização com Bexsero<sup>®</sup> destina-se a estimular a produção de anticorpos bactericidas que reconheçam os antigénios NHBA, NadA, fHbp e PorA P1.4 presentes na vacina. Atendendo a que a sua expressão é variável nas diferentes estirpes, espera-se que aquelas que expressem níveis suficientes de pelo menos um dos antigénios, sejam passíveis de eliminação pelos anticorpos induzidos pela vacina. Para avaliar a potencial capacidade de eliminação das estirpes foi desenvolvida uma técnica denominada MATS (*Meningococcal Antigen Typing System* / Sistema de Tipagem de Antigénios Meningocócicos). A utilização desta técnica em mais de 1000 estirpes europeias de *N. meningitidis* do grupo B, recolhidas em 2007 e 2008, em cinco países europeus, estimou que 78% (CI:63-90) das estirpes apresentavam perfil antigénico potencialmente suscetível aos anticorpos induzidos pela vacina.<sup>14</sup> Esta percentagem variou de 69% em Espanha até 87% em Itália.<sup>14</sup> O estudo das estirpes portuguesas revelou uma cobertura estimada de 68% dos isolados da *N. meningitidis* do grupo B causadores de DIM no nosso país.<sup>15</sup> Contudo, dados mais recentes, sugerem que esta técnica é conservadora, correspondendo 70% de cobertura estimada pelo MATS a 88% de atividade bactericida do soro humano.<sup>16,17</sup> No entanto, a cobertura estimada poderá variar ao longo do tempo numa mesma região.<sup>18</sup>

A eficácia de Bexsero<sup>®</sup> foi inferida pela demonstração de indução de anticorpos séricos bactericidas, avaliados pelo *human serum bactericidal assay* (hSBA), utilizando um conjunto de quatro estirpes de referência de *N. meningitidis* do grupo B. Ao longo do processo de desenvolvimento da vacina foram realizados vários ensaios clínicos em lactentes com idade superior a dois meses, adolescentes e adultos para avaliação da imunogenicidade e segurança.<sup>13,19</sup> A imunogenicidade da vacina foi também avaliada num estudo clínico de fase 3

em crianças e adolescentes, dos dois aos 17 anos, com deficiências do complemento, asplenia ou disfunção esplênica.<sup>13</sup> A vacina demonstrou ser imunogénica em todos os grupos etários estudados. A diminuição dos anticorpos foi documentada 12 a 36 meses após a administração da dose de reforço aos 12, 18 ou 24 meses.<sup>20</sup>

Bexsero<sup>®</sup> pode ser administrado, em simultâneo, com qualquer um dos seguintes antigénios de vacinas monovalentes ou combinadas: difteria, tétano, tosse convulsa acelular, *Haemophilus influenzae* tipo b, poliomielite inativada, hepatite B, pneumocócico heptavalente conjugado, sarampo, papeira, rubéola, varicela e meningococo do grupo C conjugado com CRM. Não existem dados sobre a administração simultânea com a vacina BCG.

A vacina demonstrou, também, ser segura. Devido ao risco aumentado de febre, sensibilidade no local da injeção, alterações nos hábitos alimentares e irritabilidade quando Bexsero<sup>®</sup> é administrada concomitantemente com as vacinas acima mencionadas, pode ser considerada vacinação separada. A utilização profilática de paracetamol reduz a incidência e gravidade da febre sem afetar a imunogenicidade desta ou das vacinas de rotina. Além do paracetamol, o efeito de outros antipiréticos na resposta imunitária não foi estudado.

O Reino Unido foi o primeiro país a introduzir uma vacina meningocócica para o grupo B no PNV, tendo sido iniciada a imunização com Bexsero<sup>®</sup> em Setembro de 2015. A vacina é administrada a crianças aos 2, 4 e 12 meses de idade, juntamente com as restantes vacinas de rotina. Foi realizado um programa de *catch up* a crianças com 3 e 4 meses de idade aquando da administração das outras imunizações de rotina. É administrado paracetamol a todas as crianças na imunização dos dois meses. Os primeiros dados de efetividade, 10 meses após a introdução da vacina no PNV, demonstram uma redução de 82,9% de todos os casos de DIM causada por meningococo do grupo B, e uma redução de 94,2% dos casos causados por estirpes de meningococo B potencialmente preveníveis pela vacina.<sup>21</sup>

O esquema vacinal aprovado pela *European Medicines Agency* (EMA) para a vacina Bexsero<sup>®</sup> é apresentado na tabela 1. No entanto, esquemas de vacinação com duas doses e reforço aos 11-12 meses, semelhantes ao adotado no Reino Unido, mostraram ser igualmente imunogénicos.<sup>22,41</sup>

Tabela 1 – Resumo da posologia de Bexsero<sup>®</sup>

Grupo etário	Imunização primária	Intervalos entre doses primárias	Dose de Reforço
Lactentes <sup>a</sup> , 2 a 5 meses	3 doses <sup>a</sup>	Não inferior a 1 mês	Uma dose entre os 12 e 15 meses de idade <sup>b,c</sup>
Lactentes não vacinados, 6 a 11 meses	2 doses	Não inferior a 2 meses	Uma dose no segundo ano de vida com um intervalo de pelo menos 2 meses entre a série primária e a dose de reforço <sup>c</sup>
Crianças não vacinadas, 12 a 23 meses	2 doses	Não inferior a 2 meses	Uma dose com um intervalo de 12 a 23 meses entre a série primária e a dose de reforço <sup>c</sup>
Crianças, 2 a 10 anos	2 doses	Não inferior a 2 meses	Não estabelecida <sup>d</sup>
Adolescentes (a partir dos 11 anos) e adultos <sup>e</sup>	2 doses	Não inferior a 1 mês	Não estabelecida <sup>d</sup>

<sup>a</sup> A segurança e eficácia de Bexsero em lactentes com menos de 8 semanas de idade não foram ainda estabelecidas; <sup>b</sup> Caso seja adiada, a dose de reforço não deve ser administrada após os 24 meses de idade; <sup>c</sup> Ver secção 5.1 do RCM de Bexsero<sup>®</sup>. A necessidade e altura de administração de doses de reforço adicionais não foi ainda determinada; <sup>d</sup> Ver secção 5.1 do RCM de Bexsero<sup>®</sup>; <sup>e</sup> Não existem dados para adultos com mais de 50 anos de idade.

Sendo a febre um efeito secundário frequente, em particular quando a Bexsero<sup>®</sup> é dada em simultâneo com outras vacinas, recomenda-se a administração de paracetamol, no momento da vacinação ou pouco tempo depois, podendo ser administradas mais duas tomas com

intervalos de 4 a 6 horas, o que reduzirá a febre, não havendo evidência de interferência com significado na resposta imunitária.<sup>23</sup>

## 2. Trumenba®, Pfizer

Trumenba® está indicada na imunização ativa de indivíduos a partir dos 10 anos de idade para a prevenção da DIM causada por *N. meningitidis* do grupo B. Trumenba® é uma vacina composta por duas variantes lipídicas da fHbp, uma de cada subfamília A e B; cada dose da vacina contém 60µg de fHbp da subfamília A e 60µg de fHbp da subfamília B de *N. meningitidis* do grupo B.<sup>24</sup>

A imunização com Trumenba® destina-se a estimular a produção de anticorpos bactericidas que reconhecem a fHbp expressa por *N. meningitidis*. O teste *Meningococcal Antigen Surface Expression* (MEASURE) foi desenvolvido para relacionar o nível de expressão de fHbp na superfície de estirpes de *N. meningitidis* do grupo B com a capacidade de eliminação dessas estirpes, medida através do hSBA. Na Europa, mais de 96% dos isolados de *N. meningitidis* do grupo B expressam na sua superfície variantes da fHbp de uma das duas subfamílias. A análise de mais de 2150 isolados de *N. meningitidis* grupo B, obtidos entre 2000 e 2014, de 7 países europeus, EUA e Canadá, demonstrou que mais de 91% expressavam níveis suficientes de fHbp para que fossem susceptíveis aos efeitos bactericidas dos anticorpos induzidos pela vacinação.<sup>24,25</sup>

A eficácia de Trumenba® foi inferida pela demonstração da indução de anticorpos bactericidas séricos para quatro estirpes de teste do meningococo do grupo B. As quatro estirpes de teste expressam variantes da fHbp representativas das duas subfamílias (A e B) e, quando consideradas em conjunto, são representativas das estirpes do meningococo do grupo B causadoras de doença invasiva. A imunogenicidade da vacina foi ainda avaliada com um painel de 10 estirpes adicionais, cada uma expressando uma variante diferente da fHbp.<sup>26</sup> Estas avaliações adicionais apoiam e aumentam a amplitude de cobertura da vacina demonstrada pelas respostas às 4 estirpes principais. A imunogenicidade de Trumenba® após duas ou três doses foi avaliada em indivíduos dos 11 aos 18 anos de idade na Europa, e após três doses em indivíduos dos 10 aos 25 anos de idade a nível global. A vacina demonstrou ser imunogénica e segura em todos os grupos etários estudados.<sup>27-31</sup> A persistência de imunogenicidade foi documentada até um período máximo de 48 meses.<sup>32</sup>

Trumenba® pode ser administrada concomitantemente com qualquer uma das seguintes vacinas: difteria (dose reduzida), tétano, tosse convulsa acelular e poliomielite (dTPa-VIP), vacina contra infeção por vírus do papiloma humano de 4 genótipos, vacina meningocócica conjugada para os serogrupos A, C, W e Y (MenACWY) e vacina contra tétano, difteria e tosse convulsa acelular, doses reduzidas (Tdpa).

O esquema vacinal aprovado pela *European Medicines Agency* (EMA) para a vacina Trumenba® é apresentado na tabela 2.

Tabela 2 – Resumo da posologia de Trumenba®

Grupo etário	Imunização o primária	Intervalos entre doses da série de imunização primárias	Dose de Reforço
Adolescentes (a partir dos 10 anos) e adultos	2 doses	6 meses	Deve ser considerada a administração de uma dose de reforço, após qualquer um dos regimes posológicos, em indivíduos com risco contínuo de doença invasiva meningocócica
	3 doses*	2 doses com pelo menos 1 mês de intervalo, seguidas por uma terceira dose, administrada pelo menos 4 meses após a segunda dose	

\* O *Advisory Committee for Immunization Practices* (ACIP) recomenda esquema de 3 doses em indivíduos com risco acrescido de doença meningocócica e em situações de surto por *N. meningitidis* do grupo B.<sup>33</sup>

## Recomendações

A Comissão de Vacinas recomenda:

1. Vacinação de crianças dos dois meses aos dois anos, nos esquemas 2+1 ou 3+1 com Bexsero®; nos esquemas 2+1 a dose de reforço deverá ser administrada aos 12 meses.
2. A administração da vacina, a título individual, a crianças com idades entre os dois anos e os 10 anos com Bexsero®, no esquema recomendado no RCM da vacina.
3. A administração das vacinas Trumenba® ou Bexsero®, a título individual, a adolescentes a partir dos 10 anos com nos esquemas recomendados nos RCMs; deve ser utilizada a mesma vacina, uma vez que não há dados que demonstrem que sejam intermutáveis.
4. Vacinação de crianças e adolescentes com asplenia anatómica ou funcional, hipoesplenismo, défice congénito de complemento, e em terapêutica com inibidores do complemento (Eculizumab) de acordo com as normas 007/2016 e 016/2016 (PNV) da DGS. Nos adolescentes abrangidos por estas normas a Comissão de Vacinas considera que pode ser usada qualquer uma das duas vacinas.
5. Para minimizar os efeitos secundários mais frequentes, como a febre e dor local, deve ser administrado paracetamol, antes ou logo após a administração de Bexsero®.

### Vacinas contra *N. meningitidis* dos grupos ACWY

A DIM por grupo W, esporádica até 2000, causou nesse ano uma epidemia na Arábia Saudita que se estendeu a vários locais do mundo. Um clone diferente surgiu na América Latina e disseminou-se por vários continentes nos últimos anos. Na Europa, tem sido particularmente importante em Inglaterra, mas a sua incidência tem aumentado de forma consistente de 0,02 por 100.000 em 2011, para 0,06 casos por 100.00 em 2015.<sup>3</sup> Têm sido descritos diagnósticos pouco comuns<sup>34,35</sup> e a ocorrência de manifestações clínicas atípicas numa fase inicial da doença, caracterizadas por vômitos e diarreia, nomeadamente, em adolescentes.<sup>36,37</sup>

O aumento do número de casos e mortes no Reino Unido,<sup>38</sup> levou à implementação em 2015, de um programa de emergência, com administração da vacina conjugada ACWY a adolescentes, com o objetivo de controlar os casos e a transmissão da bactéria entre indivíduos. Nos primeiros 12 meses do programa, observou-se uma redução de 69% dos casos esperados em relação aos observados, com base nos dados epidemiológicos dos anos anteriores.<sup>39</sup> O grupo Y também tem aumentado nos últimos anos na Europa.<sup>3</sup>

Em Portugal, de 2007 a 2016 houve 4 casos de DIM causada pelo grupo W, mas não pertencentes ao cc11 e 43 pelo grupo Y. Os estudos de colonização efetuados em 2012 e 2016 detetaram estirpes dos grupos W e Y.<sup>10,11</sup>

As características imunológicas dos grupos A, C, W e Y permitiram a produção de vacinas conjugadas; as vacinas contra os grupos C e A mostraram ser seguras e efetivas no controlo de surtos e/ou da doença endémica nos países onde são utilizadas em larga escala, bem como demonstraram atuar indiretamente através da imunidade de grupo. A vacina conjugada quadrivalente ACWY começou recentemente a ser utilizada no programa de nacional de vacinação do Reino Unido, sendo expectável semelhante efetividade e imunidade de grupo.

Em Portugal estão disponíveis duas vacinas conjugadas quadrivalentes ACWY (Tabela 3).

Tabela 3 – Resumo da posologia das vacinas conjugadas quadrivalentes contra meningococo disponíveis em Portugal

Nome comercial	Grupo etário	Esquema vacinal
Nimenrix®, Pfizer	A partir das 6 semanas	2 doses com, no mínimo, 2 meses de intervalo e uma dose de reforço aos 12 meses de idade
	A partir dos 12 meses	1 dose*
Menveo®, GSK	A partir dos 2 anos**	1 dose

\*Pode ser considerada apropriada a administração de uma segunda dose de Nimenrix® a alguns indivíduos

\*\*A Food and Drug Administration (FDA) aprovou a administração de Menveo® a partir dos 2 meses de idade<sup>40</sup>

## Recomendações

A Comissão de Vacinas recomenda a administração da vacina conjugada contra os grupos ACWY:

1. A crianças e adolescentes com asplenia anatómica ou funcional, hipoesplenismo, défice congénito de complemento, e em terapêutica com inibidores do complemento (Eculizumab) de acordo com a norma 016/2016 (PNV) da DGS.
2. A viajantes com estadias prolongadas ou residentes em países com doença hiperendémica ou epidémica e sempre que exigido pela autoridade local.
3. A título individual, nos esquemas recomendados nos RCMs das vacinas.

A CV considera que a administração de uma dose da vacina conjugada quadrivalente ACWY aos 12 meses de idade dispensa a administração da vacina conjugada contra o grupo C incluída no PNV.

É fundamental manter uma vigilância epidemiológica de qualidade na DIM e na colonização, em particular pelo rápido aumento do grupo W em vários países da Europa. Esta informação é muito importante para suportar a definição de estratégias nacionais de vacinação de adolescentes.

## Bibliografia

1. Halperin SA, Bettinger JA, Greenwood B, et al. The changing and dynamic epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine* 2012;30S:B26-36.
2. Ladhani SN, Beebejaun K, Lucidarme J, et al. Increase in endemic Neisseria meningitidis capsular group W sequence type 11 complex associated with severe invasive disease in England and Wales. *Clin Infect Dis* 2015;60:578-85.
3. European Centre for Disease Prevention and Control. Invasive meningococcal disease. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2015. Stockholm: ECDC; 2017.
4. Bröker M, Emonet S, Fazio C, et al. Meningococcal serogroup Y disease in Europe continuation of high importance in some European regions in 2013. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(9):2281-6.
5. WHO. <http://www.who.int/csr/disease/meningococcal/BulletinMeningiteS40432017October.pdf?ua=1>, (acedido em 26 de novembro de 2017).
6. CDC. <https://www.cdc.gov/meningococcal/downloads/NCIRD-EMS-Report.pdf>, (acedido a 26 de novembro de 2017).
7. Doença invasiva meningocócica em Portugal - Vigilância epidemiológica integrada, 2003-2014: -r.elatório anual da Rede de Laboratórios VigLab Doença Meningocócica, Dez 2016. <http://hdl.handle.net/10400.18/4119>
8. Simões MJ, Bettencourt C, Gonçalves P, Fernandes T, on behalf of VigLab-DM – Network for the Laboratory Surveillance of Meningococcal Disease. Epidemiology of invasive meningococcal disease in Portugal in the last decade – 2007-2016. 14th Congress of the European Meningococcal and Haemophilus Disease Society. Prague, September 18-21, 2017 (Poster18).
9. Christensen H, May M, Bowen L, Hickman M, Trotter CL. Meningococcal carriage by age: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2010;10:853-61.



10. Rodrigues F, Morales-Aza B, Christensen H, et al. Oropharyngeal Carriage of Meningococcus in Portugal by Group and Clonal Complex 6 Years After Adolescent Vaccine Campaign. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:1267-9.
11. Ferraz A, et al. Ausência de emergência de *Neisseria meningitidis* grupos C e W em colonização em Portugal entre 2012 e 2016. 18º Congresso Nacional de Pediatria, Porto, 25-27 de outubro de 2017; Comunicação oral.
12. Pace D, Pollard AJ. Meningococcal disease: Clinical presentation and sequelae. *Vaccine* 2012; 30S:B3-9.
13. RCM Bexsero. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR - Product Information/human/002333/WC500137881.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002333/WC500137881.pdf) (acedido a 26 novembro 2017).
14. Vogel U, Taha MK, Vazquez JA, et al. Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB) in Europe - a qualitative and quantitative assessment. *Lancet Infect Dis.* 2013;13:416-25.
15. Simões MJ Bettencourt C, De Paola R, Giuliani M, Pizza M, Moschioni M, Machado J. *PLoS ONE* 2017; 12(5):e0176177.
16. Frosi G, Biolchi A, Lo Sapio M, et al. Bactericidal antibody against a representative epidemiological meningococcal serogroup B panel confirms that MATS underestimates 4CMenB vaccine strain coverage. *Vaccine* 2013;31:4968-74.
17. Abad R, Biolchi A, Moschioni M, Giuliani MM, Pizza M, Vázquez JA. 2015. A large portion of meningococcal antigen typing system-negative meningococcal strains from Spain is killed by sera from adolescents and infants immunized with 4CMenB. *Clin Vaccine Immunol* 22:357-60.
18. Pérez-Trallero E, Esnal O, Marimón JM. Progressive decrease in the potential usefulness of meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB, Bexsero®) in Gipuzkoa, Northern Spain. *PLoS One* 2014;9:e116024.
19. O’Ryan M, et al. A Multi-Component Meningococcal Serogroup B Vaccine (4CMenB): The Clinical Development Program. *Drugs* 2014;74:15-30.
20. Iro MA, Snape MD, Voysey M, et al. Persistence of bactericidal antibodies following booster vaccination with 4CMenB at 12, 18 or 24 months and immunogenicity of a fifth dose administered at 4 years of age - a phase 3 extension to a randomised controlled trial. *Vaccine.* 2017 Jan 5;35(2):395-402.
21. Parikh SR, Andrews NJ, Beebejaun K, et al. Effectiveness and impact of reduced infant schedule of 4CMenB vaccine against group B meningococcal disease in England: a national observational cohort study. *Lancet.* 2016;388:2775-82.
22. Martín-Torres F, Safadi MAP, Martínez AC, et al. Reduced schedules of 4CMenB vaccine in infants and catch-up series in children: Immunogenicity and safety results from a randomised open-label phase 3b trial. *Vaccine.* 2017;35:3548-3557.
23. Prymula R, Esposito S, Zuccotti GV, et al. A phase 2 randomized controlled trial of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine. *Hum Vaccin Immunother* 2014;10:1993-2004.
24. RCM Trumenba [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR - Product Information/human/004051/WC500228995.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004051/WC500228995.pdf) (acedido a 26 novembro 2017).
25. Hoiseth SK, Murphy E, Andrew L, et al. A multi-country evaluation of *Neisseria meningitidis* serogroup B factor H-binding proteins and implications for vaccine coverage in different age groups. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32:1096-101.
26. Donald RG, Hawkins JC, Hao L, et al. Meningococcal serogroup B vaccines: Estimating breadth of coverage *Hum Vaccin Immunother* 2017;13:255-265.
27. Muse D, Christensen S, Bhuyan P, et al. A phase 2, randomized, active-controlled, observer-blinded study to assess the immunogenicity, tolerability, and safety of bivalent rLP2086, a meningococcal serogroup B vaccine, coadministered with tetanus, diphtheria and acellular pertussis vaccine and serogroup A, C, Y and W-135 meningococcal conjugate vaccine in healthy US adolescents. *Pediatr Infect Dis J.* 2016 Jun;35(6):673-682.
28. Senders S, Bhuyan P, Jiang Q, et al. Immunogenicity, tolerability, and safety in adolescents of bivalent rLP2086, a meningococcal serogroup B vaccine, coadministered with quadrivalent human papilloma virus vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35:548-554.
29. Vesikari T, Wysocki J, Beeslaar J, et al. Immunogenicity, safety, and tolerability of bivalent rLP2086 meningococcal group B vaccine administered concomitantly with diphtheria, tetanus, and acellular pertussis and inactivated poliomyelitis vaccines to healthy adolescents. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2016 Jun;5(2):180-187.
30. Vesikari T, Østergaard L, Diez-Domingo J, et al. Meningococcal serogroup B bivalent rLP2086 vaccine elicits broad and robust serum bactericidal responses in healthy adolescents. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2016 Jun;5(2):152-160.

31. Ostergaard L, Lucksinger GH, Absalon J, et al. A phase 3, randomized, active-controlled study to assess the safety and tolerability of meningococcal serogroup B vaccine bivalent rLP2086 in healthy adolescents and young adults. *Vaccine*. 2016;34:1465–1471.
32. Marshall HS, Richmond PC, Beeslaar J, et al. Meningococcal serogroup B-specific responses after vaccination with bivalent rLP2086: 4 year follow-up of a randomised, single-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2017;17:58-67.
33. Patton ME, Stephens D, Moore K, MacNeil JR. Updated Recommendations for Use of MenB-FHbp Serogroup B Meningococcal Vaccine - Advisory Committee on Immunization Practices, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017;66:509-13.
34. Ladhani SN, Beebeejaun K, Lucidarme J, et al. Increase in endemic *Neisseria meningitidis* capsular group W sequence type 11 complex associated with severe invasive disease in England and Wales. *Clin Infect Dis*. 2015 Feb 15;60(4):578-85.
35. Russcher A, Fanoy E, van Olden GDJ, Graafland AD, van der Ende A, Knol MJ. Necrotising fasciitis as atypical presentation of infection with emerging *Neisseria meningitidis* serogroup W (MenW) clonal complex 11, the Netherlands, March 2017. *Euro Surveill*. 2017;22(23):pii=30549.
36. Moreno G, López D, Vergara N, Gallegos D, Advis MF, Loayza S. Caracterización clínica de los casos de enfermedad meningocócica por serogrupo W135 confirmados durante el año 2012 en Chile. *Rev Chilena Infectol* 2013;30:350-360.
37. Campbell H, Parikh SR, Borrow R, Kaczmarski Ed, Ramsay ME, Ladhani SN. Presentation with gastrointestinal symptoms and high case fatality associated with group W meningococcal disease (MenW) in teenagers, England, July 2015 to January 2016. *Euro Surveill* 2016;21(12):pii=30175.
38. Campbell H, Saliba V, Borrow R, Ramsay M, Ladhani SN. Targeted vaccination of teenagers following continued rapid endemic expansion of a single meningococcal group W clone (sequence type 11 clonal complex), United Kingdom 2015. *Euro Surveill* 2015;20:pii=21188.
39. Campbell H, Edelstein M, Andrews N, Borrow R, Ramsay M, Ladhani S, et al. Emergency Meningococcal ACWY Vaccination Program for Teenagers to Control Group W Meningococcal Disease, England, 2015–2016. *Emerg Infect Dis*. 2017;23:1184-7.
40. FDA. <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM201349.pdf> (acedido a 02 janeiro de 2018)
41. Safadi MA, Martinon-Torres F, Weckx LY, et al. Immunogenicity and safety of concomitant administration of meningococcal serogroup B (4CMenB) and serogroup C (MenC-CRM) vaccines in infants: A phase 3b, randomized controlled trial. *Vaccine*. 2017;35:2052-59.

# Vacinação contra o Papiloma Vírus Humano no género masculino

## Introdução

Papiloma Vírus Humano (HPV) é responsável, em todo o mundo e em ambos os géneros, por lesões benignas e malignas sendo, atualmente, considerado o segundo carcinogénico mais importante, logo a seguir ao tabaco.<sup>1</sup> Está associado a 4,5% dos cancros em todo o mundo (8,6% na mulher e 0,8% no homem), sendo estimados cerca de 630.000 novos casos por ano.<sup>2</sup>

Estão descritos mais de 130 tipos de HPV, dos quais cerca de 40 infetam preferencialmente os órgãos genitais e as áreas perianais.<sup>3,4</sup> HPVs anogenitais foram divididos em dois grupos: o primeiro, associado ao desenvolvimento do cancro anogenital, cabeça e pescoço, pelo que foi denominado de alto risco (HPV 16, 18) e o segundo, com baixo potencial oncogénico, que causa doença benigna, nomeadamente condilomas genitais (90%), papilomatose respiratória recorrente (100%), lesões de baixo grau do colo uterino e anais, que foi denominado de baixo risco (HPV 6, 11).<sup>5,6</sup> Infecta a pele e mucosas, com transmissão preferencialmente por via sexual e com uma taxa de transmissibilidade muito alta.<sup>7</sup> Um ano após o início da atividade sexual, quatro em cada dez mulheres são HPV positivas e dois anos após o seu início, seis em cada dez. Estima-se que 80% da população mundial tenha um episódio de infeção por HPV ao longo da vida.<sup>8</sup>

A origem vírica do cancro do colo do útero (CCU) está solidamente estabelecida.<sup>9,10</sup> Para além disso, é o fator causal de 88% dos cancros do canal anal, 70% dos cancros da vagina, 50% dos cancros pénis, 43% dos cancros da vulva, 25,6 % dos cancros da orofaringe.<sup>2,11</sup> As verrugas genitais são causadas em mais de 90% dos casos por HPV6 e 11, não existindo diferenças entre sexos. Uma em cada dez pessoas sexualmente ativas vai apresentar um episódio de verrugas genitais ao longo da vida.<sup>12,13</sup>

## Epidemiologia e carga da doença por HPV no género masculino

A infeção por HPV é responsável por uma carga de doença significativa no homem. Os dados sobre prevalência e história natural da infeção por HPV neste género indicam que a incidência média acumulada ao longo da vida, em heterossexuais entre os 18 e os 44 anos, oscila entre os 56 e 65%, dos quais 26-50% são HPV de alto risco<sup>14,15</sup>. A incidência mantém-se constante ao longo dos anos, ao contrário da mulher em que há uma redução a partir dos 30 anos. Os homossexuais e bissexuais têm prevalências mais altas. A duração média da infeção é de 4-5 meses, sendo igual para os vírus de alto e baixo risco.<sup>14,15</sup> Por outro lado, foi demonstrada uma baixa taxa de seroconversão após uma infeção natural por HPV, independentemente do local de infeção. Este facto, associado à ausência de proteção contra a infeção, mesmo nos casos que seroconvertem, aumenta a suscetibilidade para infeções recorrentes, especialmente pelo tipo 16, que é causa de cancros anais, da orofaringe e do pénis.<sup>16,17</sup> Um estudo recente refere que existe uma probabilidade 20 vezes superior de reinfeção no primeiro ano e 14 vezes superior nos primeiros dois anos após primoinfeção por HPV16.<sup>18</sup>

O epitélio do pénis, sem zona de transformação como o do colo, é menos recetivo à infeção. A infeção múltipla e a localização no sulco balano-prepucial são variáveis ligadas positivamente à persistência de infeção.<sup>14,15</sup> Num estudo prospetivo que envolveu 1159 homens dos 18 aos 70 anos, VIH (vírus da imunodeficiência humana) negativos, oriundos dos EUA, Brasil e México avaliados durante uma média de 27,5 meses, observou-se uma taxa de incidência de 39% de novas infeções por HPV. A infeção por HPV oncogénico esteve significativamente associada a um número elevado de parceiras sexuais e de parceiros com práticas sexuais anais ao longo da vida.

A prevalência global da infeção por HPV foi de 65,2% (25,7% dos casos com infeção múltipla, 26 a 50% por tipos de alto risco) sendo o HPV16 o tipo mais frequente.<sup>12,19</sup>

A elevada prevalência e diversidade dos tipos de HPV parece assim estar relacionada com uma combinação de fatores, nomeadamente, ausência ou baixa imunidade homóloga, reinfeções frequentes, baixa competição entre diferentes tipos e diferenças na adaptação de cada tipo a diferentes subpopulações.<sup>18</sup>

Os homens encontram-se em risco de desenvolver condilomas genitais, cancro do ânus, pênis, da cabeça e pescoço e neoplasias intraepiteliais do pênis e ânus (PIN e AIN), estimando-se na Europa que o número de novos casos/ano, associados aos tipos de HPV6, 11, 16 e 18, seja elevado.<sup>20,21,22</sup>

### **Vacinas contra HPV**

Existem duas vacinas contra o HPV. Ambas são produzidas por tecnologia recombinante e compostas por partículas semelhantes aos vírus (VLP). As VLPs são produzidas clonando o principal gene da cápside viral (L1) de diferentes tipos de HPV e expressas em vetores (báculo vírus – 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. Além das VLPs, que estimulam a resposta dos anticorpos, as vacinas contêm adjuvantes com o objetivo de prolongar e aumentar a resposta imune com menor dose de antígeno e ter uma resposta imune 60-100 vezes superior à da infeção natural.<sup>23</sup>

As vacinas, Gardasil<sup>®</sup> (inclui os tipos 6,11,16 e 18) e Cervarix<sup>®</sup> (incluiu os tipos 16 e 18) são imunogénicas, eficazes e têm um bom perfil de segurança e tolerabilidade.<sup>23-25</sup> As reações no local da injeção, como dor ligeira e eritema, são as perturbações mais comuns e não estão documentados efeitos adversos graves.<sup>23,26,27</sup>

A imunogenicidade e segurança da vacina Cervarix<sup>®</sup> foram avaliadas em dois ensaios clínicos em indivíduos do sexo masculino com idades compreendidas entre os 10 e os 18 anos. Os dados demonstraram uma imunogenicidade comparável em participantes masculinos e femininos e não houve diferenças na segurança.<sup>25</sup> Não foram realizados estudos de eficácia contra as lesões pré-malignas do ânus com Cervarix<sup>®</sup>.<sup>25</sup>

Num ensaio randomizado, duplamente cego, que envolveu 4065 homens entre os 16-26 anos (3463 heterossexuais – HM e 602 homens que tinham sexo com outros homens – HSH), onde foi administrada a vacina Gardasil<sup>®</sup>4 versus placebo, com um seguimento de 2,5 anos após a primeira dose da vacina, verificou-se uma eficácia de 90,4% na prevenção de condilomas genitais entre os HM e 79,0% para os HSH e de 77,5% na prevenção de lesões intraepiteliais anais graus 2/3 em HSH. A eficácia da vacina contra a infeção persistente por HPV tipos 6, 11, 16 e 18, foi de 85,6% para os HM e 94,4% para os HSH.<sup>29,30,31</sup>

Os nove tipos de HPV (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) contra os quais Gardasil<sup>®</sup>9 protege são responsáveis por, aproximadamente, 90% de todos os casos de cancro do colo do útero, 85-90% dos cancros da vulva, 90-95% dos cancros do ânus e 80-85% dos cancros da vagina, associados ao HPV, em toda a Europa.<sup>28</sup>

A indicação de Gardasil<sup>®</sup>9 tem por base: 1) imunogenicidade não-inferior à de Gardasil<sup>®</sup>4 (tipos 6, 11, 16 e 18), em raparigas dos nove aos 15 anos e mulheres e homens dos 16 aos 26 anos de idade; 2) demonstração de eficácia contra infeção persistente e doença associada aos tipos 31, 33, 45, 52 e 58 de HPV em raparigas e mulheres dos 16 aos 26 anos de idade; 3) demonstração de imunogenicidade não-inferior contra os tipos de HPV de Gardasil<sup>®</sup>9 em

rapazes e raparigas dos 9 aos 15 anos e homens dos 16 aos 26 anos de idade, comparada com raparigas e mulheres dos 16-26 anos de idade.<sup>29</sup>

Até à data, nos estudos de vigilância a decorrer em ambos os géneros com Gardasil®9, não surgiram preocupações de segurança. As reações adversas são semelhantes às observadas com Gardasil®4, sendo as mais frequentes, dor no local de administração, de intensidade ligeira a moderada, cefaleias e febre.<sup>29</sup> Pode ser administrada em simultâneo com outras vacinas, em locais anatómicos diferentes ou no mesmo membro, desde que distanciadas 2,5 a 5 cm.<sup>29</sup>

### **Vacinação contra o HPV**

A inclusão da vacina Gardasil®4 no PNV, em outubro de 2008, para todas as adolescentes com 13 anos de idade, foi um avanço considerável numa perspetiva de saúde pública.<sup>32,33</sup>

O momento ideal para a administração da vacina é antes do início da atividade sexual, isto é antes da exposição ao HPV, altura do máximo benefício potencial. Na recente alteração do PNV, em janeiro de 2017, a vacinação contra o HPV foi antecipada para os 10 anos no sentido de conciliar com a administração da vacina Td e antecipar a idade de proteção.<sup>34</sup> O objetivo principal da vacinação é a redução significativa dos condilomas genitais e a prevenção do CCU e de outros cancros relacionados com HPV.<sup>23,35,36</sup>

Nos 10 anos de utilização universal da vacina, em alguns países como a Austrália, Dinamarca, Suécia, Alemanha, Bélgica, EUA e Nova Zelândia, existem já dados que mostram uma drástica redução da infeção persistente, dos condilomas genitais, de lesões genitais de baixo e alto grau, demonstrando uma elevada efetividade da vacina.<sup>36-45</sup> Foi também observada uma redução importante dos condilomas genitais nos parceiros sexuais das raparigas vacinadas o que confirma a existência de imunidade de grupo.<sup>35,36,46,47</sup> Estudos de impacto demonstraram que esta redução está diretamente relacionada com a taxa de cobertura vacinal nesses países e com a vacinação das raparigas antes da exposição ao vírus.

Na Austrália, sete anos após a introdução da vacina nas mulheres até aos 26 anos, com uma cobertura vacinal de 83%, observou-se uma redução significativa da incidência de novos episódios de condilomas genitais nas mulheres abaixo dos 21 anos (93%), uma redução de 81,8% nos homens heterossexuais abaixo dos 21 anos e de 51,1% nos homens entre os 21 e os 30 anos, sem declínio nos homens e mulheres acima dos 30 anos ou homens que têm sexo com homens. Observou-se também uma redução de 47,5% das lesões genitais de alto grau nas mulheres abaixo dos 21 anos.<sup>48</sup>

Em Portugal, desde a introdução no PNV, verificaram-se valores de cobertura vacinal superiores a 85% para as várias coortes abrangidas (mesmo para a terceira dose do esquema vacinal) e, embora ainda não existam estudos sobre a efetividade, será expectável uma redução significativa na incidência de infeção pelos tipos de HPV vacinais.<sup>49</sup>

### **Modo de administração e posologia**

A administração da vacina é por via intramuscular nos esquemas apresentados na tabela 4.<sup>25,29</sup>

### **Vacinação no género masculino**

Atualmente, as duas vacinas estão aprovadas pela EMA e FDA para administração a partir dos nove anos de idade, independentemente do género, para a prevenção de lesões genitais pré-cancerosas (colo do útero, vulva e vagina), lesões anais pré-cancerosas, cancro do colo do útero e cancro do ânus causalmente relacionados com alguns tipos oncogénicos de HPV.<sup>24,25</sup>

Adicionalmente, a vacina Gardasil® tem indicação na prevenção das verrugas genitais (condiloma acuminado) causalmente relacionadas com tipos específicos de HPV.<sup>24</sup>

Dado a vacina quadrivalente ter demonstrado ter uma eficácia elevada e um potencial de redução de uma proporção significativa de doenças que afetam o género masculino, razões de ordem de saúde pública e ética levaram a que 16 países, incluindo EUA, Canadá, Austrália, Áustria, Itália, terem emitido recomendações oficiais para a vacinação universal contra HPV.<sup>50-</sup>

<sup>57</sup> Os cinco tipos adicionais de HPV incluídos na vacina Gardasil®9 não estão diretamente implicados nos cancros associados ao género masculino, pelo que não existe um benefício adicional nos rapazes já vacinados com Gradasil®4 fazerem novo esquema com Gardasil®9.<sup>21</sup>

Tabela 4 - Esquema vacinal das vacinas contra HPV aprovado pela EMA

Idade de início da vacinação	Nº doses recomendadas	Esquema recomendado	Intervalo mínimo entre as doses
9 - 14 anos	2 doses	0, 5 - 13 meses	5 meses
	Esquema alternativo de 3 doses, se 2ª dose com intervalo < 5 meses após a 1ª dose	0, 2, 6 meses	1 mês entre a 1ª e a 2ª dose
≥ 15 anos	Esquema de 3 doses	0, 2, 6 meses	3 meses entre a 2ª e a 3ª dose

O racional para a vacinação dos rapazes baseia-se nos seguintes factos:

1. A carga da doença por HPV é relevante no género masculino. Os homens encontram-se em risco de desenvolver condilomas genitais, cancros do ânus, do pénis, da cabeça e pescoço e neoplasias intraepiteliais do pénis e ânus, estimando-se que na Europa seja elevado o número de novos casos/ano, associados aos tipos de HPV 6, 11, 16 e 18;
2. Não existe rastreio implementado para a prevenção de cancro associado ao HPV no género masculino, pelo que a forma de reduzir individualmente o risco de doença, para além da proteção indireta, é através da vacinação;
3. Os homens beneficiam da imunidade de grupo se a taxa de cobertura nas raparigas for muito elevada. No entanto, numa era de globalização em que existe circulação frequente entre países, o contacto sexual com raparigas de zonas de baixa cobertura vacinal ou onde a vacina não é utilizada, podem colocar em risco os não vacinados;
4. Os homens que têm sexo com homens não beneficiam, de forma significativa, de uma vacina incluída no PNV dirigida apenas ao género feminino;
5. A vacina nonavalente demonstrou imunogenicidade e eficácia elevada na redução de verrugas genitais e lesões precursoras de cancros genitais e anais em ambos os sexos o que pressupõe um potencial de redução de uma proporção significativa de doenças que afetam o homem; dado o elevado risco de reinfeção poderá existir benefício na vacinação de indivíduos previamente infetados.
6. A vacina tem um bom perfil de segurança.

### Recomendação

A Comissão de Vacinas recomenda a administração da vacina Gardasil®9, a título individual, aos adolescentes do género masculino como forma de prevenir as lesões associadas ao HPV.

## Bibliografia

1. WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer.
2. Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int. J. Cancer* 2017; 141:664-670.
3. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Res Cancer* 2002;2:342-50.
4. Bernard HU, Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K, zur Hausen H, de Villiers EM. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology* 2010;401:70-9.
5. Lacey CJN, Lowndes CM, Shah KV. Chapter 4: burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease. *Vaccine* 2006;24(Suppl 3):S35-41.
6. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, Snijders PJ, Meijer CJ; International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003;348:518-27.
7. Burchell AN, Winer RL; De Sanjosé S, Franco E. Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine* 2006;24(Supl 3): S52-61.
8. Baseman JG, Koutsky L.A. The Epidemiology of Human Papillomavirus Infections. *J Clin Virol* 2005 (Suppl 1):S16-24.
9. 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.
10. Bosch F, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJL, Shah KV. The casual relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol.* 2002; 55:244-65.
11. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 19 May 2017.
12. Kjaer, SK et al. The burden of genital warts: a study of nearly 70,000 women from the general female population in the 4 Nordic countries. *JID* 2007;196:1447-54.
13. McMillan, A. The management of difficult anogenital warts. *Sex Transm Infect* 1999;75:192-194.
14. Palesfsky, JM. Human Papillomavirus – related disease in men: not just a women's issue. *J Adolescent Health* 2010;46:S12-19.
15. Giuliano, AR et al. Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study. *Lancet* 2011;377:932-40.
16. Edelstein ZR, et al. *Serum Antibody Response Following Genital a9 Human Papillomavirus Infection in Young Men.* *JID* 2011;204:209-16.
17. Giuliano, AR et al. Seroconversion following anal and genital HPV infections in men: The HIM study. *Papillomavirus Research* 2015;1:109-15.
18. Ranjeva S, Baskerville E, Dukic V, Villa L, Lazcano-Ponce E, Giuliano A, Dwyer G, Cobey S. Recurring infection with ecologically distinct HPV types can explain high prevalence and diversity. [www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1714712114](http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1714712114)
19. Giuliano, AR et al. The human papillomavirus infection in men study: human papillomavirus prevalence and type distribution among men residing in Brazil, Mexico, and the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17:2036-43.
20. Hartwing S, Syrjanen S, Dominiak-Felden G, Brotons M, Castellsagué X. Estimation of the epidemiological burden of human papillomavirus-related cancers and non-malignant diseases in men in Europe: a review. *BMC Cancer* 2012;12:30.
21. Hebnæs JB, Olesen TB, Duun-Henriksen AK, Munk C, Norrild B, Kjaer SK. Prevalence of genital human papillomavirus among men in Europe: systematic review and meta-analysis. *J Sex Med* 2014;11:2630-44.
22. Canepa P, et al. *HPV related diseases in men.* *J Prev Med Hyg* 2013; 54:61-70.
23. Sociedade Portuguesa de Ginecologia – Vacinas contra o HPV - *Reunião de Consenso Nacional*, 19 e 20 março de 2010. <http://www.spginecologia.pt/notcias-da-spg/consenso-vacinas-contr-o-hpv.html>
24. RCM Gardasil®, Sanofi Pasteur MSD; abril 2017.
25. RCM Cervarix®, GlaxoSmithKline ; setembro 2012.
26. CDC. Vaccine safety: human papillomavirus vaccine. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2014. Available at <http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Vaccines/HPV/index.html>.

27. Iskander JK, Miller ER, Chen RT. The role of the Vaccine Adverse Event Reporting system (VAERS) in monitoring vaccine safety. *Pediatr Ann* 2004;33:599–606.
28. Serrano B, et al. Potential impact of a nine-valent vaccine in human papillomavirus related cervical disease. *Infect Agent Cancer* 2012;7:38.
29. RCM Gardasil9®, MSD; janeiro 2017.
30. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. *N Engl J Med*. 2011;364:401-11.
31. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, et al. HPV Vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 2011;365:1576-85.
32. Direção-Geral da Saúde, Comissão Técnica de Vacinação – Vacinação contra infeções por Vírus do Papiloma Humano (HPV); Maio 2008.
33. Ministério da Saúde, Gabinete da Ministra – Despacho nº 8378/2008 no Diário da República, 2ª Série – Nº 57 – 20 de Março 2008.
34. Direção-Geral da Saúde – Norma – Novo Programa Nacional de Vacinação; 16 dezembro 2017.
35. Bonanni P, et al. Human papilloma virus vaccination: impact and recommendations across the world. *Ther Adv Vaccines* 2015;3:3-12.
36. Garland SM, et al. Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience. *Clin Infect Dis*. 2016; 63(4):519-527
37. Ali, H et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ* 2013;346:1-9.
38. Tabrizi, SN et al. Assessment of herd immunity and cross-protection after a human papillomavirus vaccination programme in Australia: a repeat cross-sectional study. *Lancet Infect Dis* 2014;14:1-9.
39. Bauer, HM et al. Evidence of human papillomavirus vaccine effectiveness in reducing genital warts: an analysis of California public family planning administrative claims data, 2007-2010. *American Journal of Public Health*, May 2012;102:833-35.
40. Baandrup, L et al. Significant decrease in the incidence of genital warts in young Danish women after implementation of a national human papillomavirus vaccination programme. *Sex Transm Dis* 2013;40:130-35.
41. Blomberg M, et al. Strongly decreased risk of genital warts after vaccination against human papillomavirus: nationwide follow-up of vaccinated and unvaccinated girls in Denmark. *Clin Infect Dis*. 2013;57:929-34.
42. Flagg EW, Schwartz R, Weinstock H. Prevalence of Anogenital Warts Among Participants in Private Health Plans in the United States, 2003–2010: Potential Impact of Human Papillomavirus Vaccination. *Am J Public Health* 2013;103:1428-35.
43. Mikolajczyk RT, et al. Changes in incidence of anogenital warts diagnoses after the introduction of human papillomavirus vaccination in Germany-an ecologic study. *Sex Transm Dis*. 2013;40:28-31.
44. Deléré Y, et al. Human Papillomavirus prevalence and probable first effects of vaccination in 20 to 25 year-old women in Germany: a population-based cross-sectional study via home-based self-sampling. *BMC Infect Dis*. 2014;14:87.
45. Leval A, et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccine effectiveness: a Swedish national cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105:469-74.
46. Bollerup S, et al. Significant Reduction in the Incidence of Genital Warts in Young Men 5 Years Into the Danish Human Papillomavirus Vaccination Program for Girls and Women. *Sex Transm Dis* 2016;43:238-42.
47. Drolet M, et al. Impact herd effects following HPV vaccination programmes. *Lancet* 2015;15:565-80
48. McCormack, PL. Quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine (Gardasil®): A review of its use in the prevention of premalignant anogenital lesions, cervical and anal cancers, and genital warts. *Drugs* 2014;74:1253-83.
49. Direção-Geral da Saúde. Boletim de vacinação nº8, edição especial. A Vacinação contra o vírus do papiloma humano (HPV) em Portugal; Abril 2014
50. CDC. FDA licensure of quadrivalent human papillomavirus vaccine (HPV4, Gardasil) for use in males and guidance from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2010;59:630-2.
51. CDC. Recommendations on the use of quadrivalent human papillomavirus vaccine in males—Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. *MMWR* 2011;60:1705-8.
52. CDC. Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) for HPV vaccine for males. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2012. Available at <http://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/GRADE/hpv-vac-males.html>.



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

# Vacina contra rotavírus

## Introdução

A gastroenterite aguda (GEA) é uma infecção muito comum nos primeiros anos de vida, tanto em países industrializados como em vias de desenvolvimento, sendo os vírus os agentes etiológicos mais frequentes.<sup>1-4</sup> Predominam rotavírus (RV), norovírus e, com menor relevância, adenovírus e astrovírus. As bactérias são menos comuns, permanecendo ainda uma proporção de casos sem causa identificável.<sup>4</sup>

Nos países de clima temperado, a GEA por RV predomina no Inverno e na Primavera. Pode atingir qualquer criança e, a quase totalidade destas, aos cinco anos de idade, já teve pelo menos um episódio, ocorrendo mais frequentemente entre os seis e os 24 meses. Na história natural da diarreia por RV, as infecções subsequentes por diferentes tipos são frequentes mas de menor gravidade. Nos países desenvolvidos, grande parte dos casos de GEA por RV não necessita de hospitalização, mas o impacto desta patologia na saúde pública é muito significativo. Globalmente os tipos G1-G4 e G9 estão associados à maioria das infecções.

## Vacinas

Neste contexto, o desenvolvimento de vacinas contra RV foi uma prioridade, estando comercializadas e disponíveis duas no nosso país, desde 2006, com composição e esquemas posológicos diferentes (Tabela 5).

Tabela 5- Características das vacinas contra Rotavírus e esquema vacinal aprovado pela EMA

	<b>RotaTeq® MSD</b>	<b>Rotarix® GSK</b>
Tipo	Viva, oral	Viva, oral
Composição	Reagrupamento bovino-humano G1, G2, G3, G4; P[8]	Humana atenuada G1; P[8]
Número de doses	3	2
Primeira dose	A partir das 6S e nunca depois das 12S	A partir das 6S
Dose(s) subsequente(s)	O esquema de vacinação deve estar concluído preferencialmente às 20-22S. Se necessário, 3ª dose pode ser administrada até às 32S	O esquema de vacinação deve preferencialmente ser administrado antes das 16S, mas deve estar completo pelas 24S
Intervalo entre doses	Mínimo de 4 semanas	Mínimo de 4 semanas
Administração simultânea com as outras vacinas do PNV	Sim	Sim
Administração ao pré-termo	≥ 25S idade gestacional	> 27S idade gestacional

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

A amamentação não altera a eficácia da vacina<sup>9</sup>, não sendo necessária a sua interrupção. Estudos pré e pós-licenciamento demonstraram que a imunogenicidade e eficácia das vacinas contra RV se estende aos prematuros, o que conduziu à recomendação de que a vacinação

deste grupo deverá ser efetuada no mesmo esquema, de acordo com a idade cronológica<sup>10-12</sup>, sempre que esteja clinicamente estável. As recomendações americanas do *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP), publicadas em 2009<sup>13</sup>, referem que a administração não deverá ser feita no hospital pelo risco de transmissão do vírus vacinal. Pela ausência de evidência que tal ocorra e pela importância da vacinação deste grupo vulnerável na idade apropriada<sup>14,15</sup>, as recomendações mais recentes no Reino Unido (*Joint Committee on Vaccination and Immunisation*) e na Austrália (*Australian Immunization Handbook*) bem como as recomendações de 2014 da *European Society for Paediatric Infectious Diseases* (ESPID)<sup>16</sup>, propõem a utilização da vacina nos ainda hospitalizados clinicamente estáveis, reforçando que nestas circunstâncias deverão ser rigorosamente cumpridas as medidas para evitar transmissão a grupos de risco.

Uma publicação recente sobre segurança da utilização da vacina numa unidade de cuidados intensivos neonatais americana, concluiu que a vacina era bem tolerada e com baixo risco de transmissão sintomática aos não vacinados.<sup>17</sup> Outro estudo prospetivo de coorte efetuado numa unidade de cuidados intensivos neonatais<sup>18</sup>, demonstrou que não foram observados casos de RV vacinal nos prematuros não vacinados, concluindo que o atraso na vacinação até a alta do hospital pode levar a oportunidades de vacinação perdidas e ser desnecessário em instituições onde as medidas de controlo de infeção são cumpridos.

Apesar das limitações dos estudos pelo pequeno número de doentes incluídos, os resultados sugerem que as crianças infetadas por VIH têm uma resposta a esta vacina comparável às crianças VIH negativas e que as vacinas são bem toleradas.<sup>19-20</sup>

### **Contraindicações à vacina e precauções**

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

### **Experiência da utilização das vacinas**

Vários países introduziram estas vacinas nos seus programas nacionais (mais de 80 países). Nos EUA está recomendada para imunização de rotina desde 2006. Na Europa faz parte do PNV de vários países tais como Áustria, Reino Unido, Bélgica, Finlândia, Luxemburgo, Noruega. Alguns países têm sistemas de comparticipação e noutros existe no mercado privado com recomendações de sociedades científicas.

Tem sido descrita uma diminuição muito significativa no número de internamentos e observações por GEA por RV bem como redução importante do número de testes laboratoriais positivos para RV<sup>21-26</sup> (<https://www.gov.uk/>), tanto entre as crianças que foram alvo de vacinação como nos grupos mais velhos, sugerindo um efeito de imunidade de grupo.<sup>27-28</sup> Além da redução da magnitude da curva de casos desta infeção, foi também notado um início mais tardio da mesma.<sup>21-22</sup> Estudos efetuados na Bélgica<sup>29</sup> e Finlândia<sup>30</sup> demonstraram efetividade  $\geq 90\%$  para prevenir hospitalização. As tendências a longo prazo indicam que este impacto é mantido ao longo dos anos.<sup>31</sup>

Mais recentemente, começou de ser publicada evidência de associação entre a utilização da vacina e uma menor taxa de convulsões febris e não febris.<sup>32-34</sup> São vários os mecanismos que poderão explicar esta associação protetora, nomeadamente a prevenção da infeção sistémica com envolvimento do SNC.<sup>35</sup>

A monitorização após comercialização demonstrou para ambas as vacinas um risco pequeno mas mensurável de invaginação intestinal. Estudos observacionais de segurança realizados em vários países mostraram um risco aumentado de até 6 casos adicionais por 100.000 lactentes vacinados, durante o período de 7 dias após a vacinação, em particular depois da 1ª dose. No entanto, não é ainda claro se as vacinas contra RV afetam ou não a incidência global da invaginação intestinal.<sup>7,8,36-38</sup> Um estudo recente detetou correlação entre invaginação intestinal e idade de administração da primeira dose, não existindo aumento de risco quando as vacinas foram administradas antes dos 89 dias de idade mas estando presente quando as mesmas foram dadas entre os 90 e 179 dias.<sup>39</sup> As recomendações mais recentes da ESPID reforçam a importância da administração o mais precocemente possível para que este risco possa ser minimizado.<sup>16</sup>

Há evidência de eliminação do vírus nas fezes após vacinação com as duas vacinas<sup>40-42</sup>, com taxas mais elevadas para Rotarix<sup>®42</sup>, mas com muito poucos casos documentados de transmissão para contactos. Com RotaTeq<sup>®</sup> foi recentemente descrito o aparecimento de duplo *reassortant* entre dois vírus incluídos na vacina, que pode causar diarreia, e transmissão para contactos.<sup>43-44</sup>

### **Epidemiologia nacional**

Em Portugal existem alguns estudos sobre infeção por RV antes do início da comercialização das vacinas e após introdução das mesmas no mercado privado.<sup>45-48</sup> As coberturas vacinais estimadas foram subindo lentamente, até atingirem valores próximos dos 45% em 2016, com utilização semelhante das duas vacinas.

A proporção de identificação de RV em GEA em internamento na era pré-vacinal foi de 40% num estudo efetuado durante 12 meses.<sup>45</sup> No ambulatório, em estudos efetuados em período epidémico pré-vacinal, a proporção variou entre 55,2% e 45%.<sup>46,47</sup> Estudos subsequentes após introdução da vacina, mostraram flutuações importantes de ano para ano (entre 49% e 25%), mas sem tendências de redução óbvias.<sup>48</sup> Os genótipos G9P[8] e G2P[4] foram os predominantes em 2006 e 2007, cabendo ao G3P[8] a proporção mais elevada em 2008<sup>48</sup>. Adicionalmente, verificou-se que várias estirpes de RV co-circulavam numa região e apresentavam flutuações anuais importantes.<sup>48</sup>

A SPP, em colaboração com a Sociedade de Infeciologia Pediátrica e a Secção de Gastrenterologia e Nutrição Pediátrica, promoveram um estudo nacional multicêntrico, que decorreu entre outubro de 2008 e setembro de 2009, cujos resultados permitiram conhecer melhor a epidemiologia da infeção por RV em Portugal. Este estudo desenvolveu-se em 10 hospitais distribuídos pelo norte, sul e ilhas, incluindo 1846 crianças com GEA observadas no Serviço de Urgência. RV foi identificado em 28,3% dos casos. Esta proporção atingiu os valores mais elevados em março (47%) e abril (48,5%). Embora mais frequente entre os 7 e os 24 meses, 15,5% 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.<sup>49</sup>

Em 2015 foi publicado um estudo de efetividade efetuado na Região Centro, compreendendo um período de 7 anos (2006 a 2012). Observou-se uma efetividade de 83% (IC 95% 71,8-89,7) para proteção para observação no Serviço de Urgência e de 97,5% (IC 95% 81,4-99,7) para

proteção contra internamento por GEA por RV, concluindo-se que as vacinas conferem uma elevada proteção individual contra infeção por RV em Portugal. Não houve diferenças significativas entre as duas vacinas.<sup>50</sup>

## Conclusões

A experiência dos países com vacinação universal mostrou um impacto muito importante sobre a doença, com efetividade muito elevada na prevenção de doença grave tanto em crianças vacinadas como nos mais velhos.

## Recomendações

A Comissão de Vacinas:

1. Mantem a recomendação de vacinação de todas as crianças saudáveis, reforçando a importância do cumprimento das indicações quanto à idade de vacinação.
2. Não estabelece preferência entre as duas vacinas.
3. Reforça a importância de manter a monitorização da epidemiologia da infeção por RV, da efetividade e dos efeitos secundários das vacinas.

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

## Bibliografia

1. Coffin SE, Elser J, Marchant C, et al. Impact of acute rotavirus gastroenteritis on pediatric outpatient practices in the United States. *Ped Infect Dis J* 2006; 25:584-89.
2. Charles MD, Holman RC, Curns AT, et al. Hospitalisations associated with rotavirus gastroenteritis in the United States, 1993-2002. *Ped Infect Dis J* 2006; 25:489-93.
3. Soriano-Gabará M, Mrukowicz J, et al. Burden of rotavirus disease in European countries. *Ped Infect Dis J* 2006; 25(Suppl 1):S7-11.
4. Parahshar UD, Hummelman EG, Bresee JS, et al. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003; 9:565-72.
5. Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez FR, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006; 354:11-22.
6. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006; 354:23-33.
7. RCM Rotarix. [http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000639/WC500054789.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000639/WC500054789.pdf)
8. RCM Rotateq. [http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000669/WC500054185.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000669/WC500054185.pdf)
9. Vesikari T, Prymula R, Schuster V, et al. Efficacy and immunogenicity of live-attenuated human rotavirus vaccine in breast-fed and formula-fed European infants. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:509-13.
10. Stumpf KA, Thompson T, Sanchez PJ et al. Rotavirus vaccination of very low birth weight infants at discharge from the NICU. *Pediatrics* 2013;132:e662;
11. DiNubile MJ and the REST Study Team. Safety and efficacy of the pentavalent human–bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine in healthy premature infants. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26:1099-104.
12. Omenaca F, Sarlangue J, Szenborn L, et al. Safety, reactogenicity and immunogenicity of the human rotavirus vaccine in preterm European Infants: a randomized phase IIIb study. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31:487-93.
13. CDC. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2009; 58 (No. RR-2).
14. Kilich E, Sadarangani M. Use of rotavirus vaccines in preterm babies on the neonatal unit. *Expert Rev Vaccines*. 2016;15:1463-1465.

15. Kilich EAM, Anthony M. Letter: rotavirus vaccination in preterm infants: a neonatal guidance chart to aid timely immunisation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015;100(5):F465).
16. Vesikari T, Van Damme P, Giaquinto C, et al. European Society for Paediatric Infectious Diseases consensus recommendations for rotavirus vaccination in Europe: update 2014. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:635-43.
17. Monk HM, Motsney AJ, Wade KC. Safety of rotavirus vaccine in the NICU. *Pediatrics.* 2014;133(6):e1555-60.
18. Hofstetter AM, Lacombe, Klein EJ, et al. Risk of Rotavirus Nosocomial Spread After Inpatient Pentavalent Rotavirus Vaccination. *Pediatrics.* 2017 pii: e20171110.
19. Steele AD, Madhi SA, Louw CE, et al. Safety, Reactogenicity, and Immunogenicity of Human Rotavirus Vaccine RIX4414 in Human Immunodeficiency Virus-positive Infants in South Africa. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30:125-30.
20. Laserson KF, Nyakundi D, Feikin DR, et al. Safety of the pentavalent rotavirus vaccine (PRV), RotaTeq<sup>®</sup>, in Kenya, including among HIV-infected and HIV-exposed infants. *Vaccine* 2012; 30:A61-70.
21. CDC. Delayed onset and diminished magnitude of rotavirus activity – United States, November 2007-May 2008. *MMWR* 2008; 57:697-700.
22. Tate JE, Panozzo CA, Payne DC, et al. Decline and change in seasonality of US rotavirus activity after the introduction of rotavirus vaccine. *Pediatrics* 2009; 124:465-71.
23. Hanquet G, Ducoffre G, Vergison A, et al. Impact of rotavirus vaccination on laboratory confirmed cases in Belgium. *Vaccine* 2011; 29:4698-703.
24. Raes M, Strens D, Vergison A, Verghote M, et al. Reduction in pediatric rotavirus-related hospitalizations after universal rotavirus vaccination in Belgium. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30:e120-5.
25. Paulke-Korinek M, Rendi-Wagner P, Kundi M, et al. Universal mass vaccination against rotavirus gastroenteritis: impact on hospitalization rates in austrian children *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29:319-23.
26. Hemming M, Räsänen S, Huhti L, et al. Major reduction of rotavirus but not norovirus gastroenteritis in children seen in hospital after introduction of RotaTeq vaccine into National Immunization Programme in Finland. *Eur J Ped* 2013; 172:739-46.
27. Payne D, Staat MA, Edwards KM, et al. Direct and indirect effects of rotavirus vaccination upon childhood hospitalizations in 3 US Counties, 2006-2009. *Clin Infect Dis.* 2011 Aug 1;53(3):245-53.
28. Paulke-Korinek M, Kundi M, Rendi-Wagner P, et al. Herd immunity after two years of the universal mass vaccination program against rotavirus gastroenteritis in Austria. *Vaccine* 2011; 29:2791-6.
29. Braeckman T, Van Herck K, Meyer N, et al. Effectiveness of rotavirus vaccination in prevention of hospital admissions for rotavirus gastroenteritis among young children in Belgium: case-control study. *BMJ* 2012; 345:e4752.
30. Vesikari T, Uhari M, Renko M, et al. Impact and Effectiveness of RotaTeq<sup>®</sup> Vaccine Based on 3 Years of Surveillance Following Introduction of a Rotavirus Immunization Program in Finland: PIDJ 2013;32:1365-73.
31. de Hoog MLA, Vesikari T, Giaquinto C, et al. Report of the Fifth European Expert Meeting on Rotavirus Vaccination (EEROVAC) Utrecht, The Netherlands, 20-22 March 2017. *Hum Vaccin Immunother.* 2017 Dec 6:0 [Epub ahead of print]).
32. Payne DC, Baggs J, Zerr DM, et al. Protective association between rotavirus vaccination and childhood seizures in the year following vaccination in US children. *Clin Infect Dis* 2014;58(2):173-7.
33. Pardo-Seco J, Cebey-López M, Martín-Torres N, et al. Impact of Rotavirus Vaccination on Childhood Hospitalization for Seizures. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34(7):769-73.
34. Sheridan SL, Ware RS, Grimwood K, et al. Febrile Seizures in the Era of Rotavirus Vaccine. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2016;5(2):206-9.
35. DiFazio MP, Braun L, Freedman S, et al. Rotavirus-induced seizures in childhood. *J Child Neurol* 2007;22(12):1367-70.
36. Yen C, Tate JE, Steiner CA, et al. Trends in intussusception hospitalizations among US infants before and after implementation of the rotavirus vaccination program, 2000-2009. *J Infect Dis* 2012; 206:41-8.
37. Haber P, Patel M, Izurieta HS, et al. Postlicensure monitoring of intussusception after RotaTeq vaccination in the United States, February 1, 2006, to September 25, 2007. *Pediatrics* 2008; 121:1206-12; 84.
38. Haber P, Patel M, Pan Y, et al. Intussusception after rotavirus vaccines reported to US VAERS, 2006-2012. *Pediatrics* 2013;131:1042-9.
39. Oberle D, Jenke A, von Kries A, et al. Rotavirus vaccination: a risk factor for intussusception? *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2014; 57:234-241.
40. Hsieh YC, Wu FT, Hsiung CA, et al. Comparison of virus shedding after live attenuated and pentavalent reassortant rotavirus vaccine. *Vaccine.* 2014;32:1199-204.
41. Payne DC, Edwards KM, Bowen MD, et al. Sibling transmission of vaccine-derived rotavirus (RotaTeq) associated with rotavirus gastroenteritis. *Pediatrics* 2010;125:e438-e441.

42. Donato CM, Ch'ng LS, Boniface KF, et al. Identification of strains of RotaTeq rotavirus vaccine in infants with gastroenteritis following routine vaccination. *J Infect Dis* 2012; 206:377-83.
43. Hemming M, Vesikari T. Vaccine-derived human-bovine double reassortant rotavirus in infants with acute gastroenteritis. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:992-4.
44. Payne DC, Edwards KM, Bowen MD, et al. Sibling transmission of vaccine- derived rotavirus (RotaTeq) associated with rotavirus gastroenteritis. *Pediatrics*. 2010;125:e438–e441.
45. F Rodrigues, M Alves, AF Alves, et al. Etiologia das gastroenterites agudas em Unidades de Internamento de Curta Duração: estudo prospectivo de 12 meses. *Acta Pediatr Port* 2007;38:13-7.
46. Antunes H, Afonso A, Iturriza M, et al. G2P[4] the most prevalent rotavirus genotype in 2007 winter season in an European non-vaccinated population. *J Clin Virol* 2009; 45:76-8.
47. 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.
48. Rodrigues F, Iturriza-Gómara M, Marlow R, et al. The evolving epidemiology of rotavirus gastroenteritis in central Portugal with modest vaccine coverage. *J Clin Virol* 2013; 56:129-34.
49. Rodrigues F, Lopes AI, Iturriza-Gomara M, et al. Acute Rotavirus Gastroenteritis in Portugal: A Multicentre Study. *Acta Pediatr Port* 2015;46:219-25.
50. Marlow R, Ferreira M, Cordeiro E, et al. Case control study of rotavirus vaccine effectiveness in Portugal during 6 years of private market use. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:509-12.

# Vacina contra varicela

## Introdução

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

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

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

## Vacinas

A vacina contra a varicela é composta pelo VVZ vivo atenuado (estirpe Oka). Existe sob a forma monovalente (apenas varicela)<sup>9,10</sup> ou em combinação com sarampo, papeira e rubéola.<sup>11,12</sup> Em Portugal estão comercializadas e disponíveis no mercado privado apenas as duas vacinas monovalentes<sup>9,10</sup> (Tabela 6). Ambas demonstraram ser imunogénicas, seguras e eficazes.<sup>2</sup>

Tabela 6 - Características das vacinas monovalentes contra varicela e esquema vacinal aprovado pela EMA

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



A vacina da varicela está recomendada para vacinação universal nos EUA desde 1995. Na Europa, encontra-se incluída nos calendários oficiais de vacinação universal da criança em alguns países tais como Espanha, Finlândia, Alemanha, Grécia, Luxemburgo, Polónia, e para vacinação do adolescente suscetível em vários outros países.<sup>13,14</sup>

Embora não estejam disponíveis em Portugal, estão licenciadas na Europa duas vacinas combinadas para proteção simultânea contra sarampo, papeira, rubéola e varicela: ProQuad® (MSD, para idade igual ou superior a 12 meses)<sup>11</sup> e Priorix-Tetra® (GSK, partir dos 11 meses até aos 12 anos)<sup>12</sup>; em circunstâncias especiais ambas podem ser administradas a crianças a partir dos 9 meses.<sup>11,12</sup> Devem ser administradas duas doses, com um intervalo mínimo de 4 semanas, devendo a 2ª dose preferencialmente ser dada 6 semanas a 3 meses depois da primeira ou entre os 4-6 anos.<sup>2</sup> Ambas as vacinas demonstraram ser imunogénicas, seguras e eficazes.<sup>2</sup> Estudos pós licenciamento demonstraram para as duas vacinas aumento do risco de convulsões febris após a primeira dose quando administradas entre os 9-30 meses<sup>12</sup> e 12-23 meses.<sup>15,16</sup> Esse risco não existia nas crianças que recebiam a 2ª dose aos 4-6 anos.<sup>17</sup> Os ensaios clínicos demonstraram que podem ser administradas simultaneamente com vacinas do PNV.

No mês seguinte à imunização, até 10 % dos adultos e 5% das crianças desenvolvem uma erupção cutânea associada à vacina, localizada à área da injeção ou generalizada.<sup>18</sup> A transmissão secundária do vírus vacinal a contatos próximos suscetíveis tem sido ocasionalmente documentada, mas o risco é muito baixo. Não foi descrita transmissão na ausência de erupção pós-vacinação.<sup>18</sup>

A varicela que ocorre nos vacinados é habitualmente ligeira, observando-se uma proteção significativa contra a sobreinfecção cutânea.<sup>19</sup> Tal como o VVZ selvagem, a estirpe vacinal causa uma infeção persistente e pode eventualmente causar zona mas o risco não é maior do que na infeção por vírus selvagem.<sup>2</sup>

Dados de utilização da vacina nos EUA demonstraram redução superior 90% da incidência, da hospitalização e da mortalidade por varicela<sup>20</sup>. Uma redução muito importante da doença foi também observada noutros países.<sup>21,22</sup>

### **Contraindicações à vacina e precauções**

A vacina não deve ser administrada a imunodeprimidos, grávidas, crianças menores de 1 ano de idade, crianças ou adolescentes em terapêutica concomitante com salicilatos<sup>2,9-12</sup>. Após administração de plasma, sangue, ou imunoglobulina humana a administração da vacina deve ser adiada no mínimo 3 meses.

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

Em abril de 2014, o grupo de trabalho da varicela e HZ do *Strategic Advisory Group of Experts on Immunisation* (SAGE) da OMS, publicou uma extensa revisão sistemática de toda a evidência existente até novembro 2013 sobre a vacina da varicela<sup>23</sup> e em junho de 2014, a OMS publicou um artigo com a sua posição, fornecendo orientações aos estados-membros.<sup>2</sup> Alguns dos aspetos principais dos dois artigos são em seguida apresentados.

Está bem definida a importância da vacinação em termos de saúde pública para reduzir a morbidade e mortalidade causadas pela varicela e há forte evidência científica de que a vacina é imunogénica, segura e eficaz em indivíduos imunocompetentes. A experiência dos países que introduziram a vacinação universal na infância mostra um impacto muito importante na redução da doença. Por estas razões, a OMS considera a introdução de vacinação universal nos países onde a doença constitui um importante problema de saúde

pública e tem um impacto socioeconómico significativo. Recomenda que, antes dessa introdução, deve estar implementado um sistema de vigilância adequado para avaliar o impacto da doença e para posterior vigilância.

No entanto, com base em modelos matemáticos, alerta para a necessidade de uma cobertura vacinal sustentada  $\geq 80\%$  pois valores inferiores poderão desviar a infeção para grupos etários mais velhos, onde o risco de complicações é maior. Recomenda ainda que os países em que os níveis de cobertura vacinal no sector privado atingem valores entre 20%-80% devem dar prioridade à discussão de implementação de um programa de vacinação universal para alcançar coberturas  $\geq 80\%$ .

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

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

#### **Utilização da vacina na profilaxia pós-contacto**

Em 2014 foi efetuada uma revisão de três estudos englobando 110 crianças saudáveis com contacto doméstico com varicela (irmãos de caso-índice), concluindo que a vacina, administrada até 3 a 5 dias após o contacto, reduzia a taxa de infeção e a gravidade da doença. Um número reduzido de participantes foi vacinado 4 a 5 dias após exposição pelo que não foi possível avaliar a eficácia da vacina administrada além dos 3 dias. Contudo os estudos variaram na sua qualidade, desenho, vacina usada e avaliação dos resultados, de forma que não são adequados para meta-análise. A segurança não foi adequadamente avaliada e não foram realizados ensaios clínicos aleatórios controlados em adolescentes.<sup>24</sup>

#### **Epidemiologia nacional**

A varicela e o HZ não são doenças de declaração obrigatória. De acordo com os resultados apresentados pela rede de Médicos Sentinela (constituída por médicos de Clínica Geral e Medicina Geral e Familiar cuja atividade profissional é desenvolvida, na sua maioria, em Centros de Saúde do Serviço Nacional de Saúde), foram registados 722 casos de varicela durante o ano de 2007, 310 em 2009 e 158 em 2010. As taxas de incidência estimadas por 100.000 utentes foram de 649,7, 414,6 e 358,4 respetivamente na população geral, e de 6241,5, 5194,1 e 3857,3 respetivamente no grupo etário dos 0-4 anos.<sup>25-27</sup>

O 2º Inquérito Serológico Nacional (Portugal Continental), que decorreu entre 2001-2002, mostrou que 41,3% das crianças entre os 2-3 anos contraíram o VVZ, valor que passava para 83,6% aos 6-7 anos e 94,2% no grupo dos 15-19 anos. Apenas 2,85% das mulheres em idade fértil (20-29 e 30-44 anos) eram suscetíveis à infeção pelo VVZ, o que torna diminuto no nosso país o impacto da infeção por VVZ na grávida.<sup>28</sup>

Em Portugal, os dados acerca de hospitalizações, complicações e mortalidade relacionadas com o VVZ são limitados. Num 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 por varicela de crianças e adolescentes em serviços de pediatria, em 2006-2007 foram notificados 154 casos, correspondendo a uma taxa de 5,84:100 000, semelhante à de outros países europeus. As complicações predominaram no grupo etário com menos de 2 anos (60%). As mais frequentes foram infeções da pele e tecidos moles (54%), seguidas das complicações neurológicas (19%). Constatou-se no entanto, que o número de casos notificados era muito inferior ao registado em GDH (dados não publicados).

A vacinação de grupos de risco tais como crianças com infeção VIH, leucemia linfoblástica aguda, tumores sólidos, pré-transplante de órgãos sólidos, tem recomendações próprias<sup>2,23,29</sup> e deverá ficar a cargo de um especialista nesta área.

### **Conclusões**

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

A tendência de aumento de zoster começou antes da introdução da vacina e não parece ter relação com a mesma sendo no entanto necessário manter monitorização.

### **Recomendações**

A Comissão de Vacinas recomenda:

1. Que sejam seguidas as orientações da OMS, não recomendando a vacinação de crianças saudáveis fora de um programa nacional de vacinação.
2. A vacinação de adolescentes sem história prévia de varicela porque são mais suscetíveis a doença grave e porque a vacinação deste grupo não acarretará o risco de modificação da epidemiologia; nas adolescentes do sexo feminino deve ser excluída possibilidade de gravidez.
3. Que a vacina seja administrada a crianças que contactam habitualmente com doentes imunodeprimidos.
4. Nos indivíduos com história negativa ou incerta de infeção prévia a VVZ, poderão ser determinados os anticorpos IgG para o VVZ, previamente à vacinação.

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

### **Bibliografia**

1. Heininger U, Seward JF. Varicella. Lancet 2006;368:1365-76.
2. WHO Weekly Epidemiological record: Varicella and herpes zoster vaccines: WHO position paper, June 2014.89:265-288. Acesso em <http://www.who.int/wer/2014/wer8925.pdf?ua=1>
3. Meyer PA, Seward JF, Jumaan AO, et al. 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. Deaths from chickenpox in England and Wales 1995-7: analysis of routine mortality data. *BMJ*. 2001;323:1091-93.
5. Bonhoeffer J, Baer G, Muehleisen B, et al. Prospective surveillance of hospitalisations associated with varicella-zoster virus infections in children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2005; 164: 366–70.
6. Lamont RF, Sobel JD, Carrington D, Mazaki-Tovi S, Kusanovic JP, Vaisbuch E, Romero R. Varicella-zoster virus (chickenpox) infection in pregnancy. *BJOG*. 2011;118(10):1155.
7. Enders G, Miller E, Cradock-Watson J, et al. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy : prospective study of 1739 cases. *Lancet*. 1994;343(8912):1548-1551.
8. Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF, Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2008;57(RR-5):1.
9. Varilrix. Resumo das Características do Medicamento (RCM). Acesso em [http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=31456&tipo\\_doc=rcm](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=31456&tipo_doc=rcm)
10. Varivax. Resumo das Características do Medicamento (RCM). Acesso em [http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=35889&tipo\\_doc=rcm](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=35889&tipo_doc=rcm)
11. ProQuad. Resumo das Características do Medicamento (RCM). Acesso em [http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000622/WC500044070.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000622/WC500044070.pdf)
12. Priorix-Tetra. Resumo das Características do Medicamento (RCM). Acesso em [http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=43833&tipo\\_doc=fi](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=43833&tipo_doc=fi)
13. ECDC. Acesso em <http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx>
14. Associação Espanhola de Pediatria. Acesso em <http://vacunasaep.org/profesionales/noticias/luz-verde-vacunacion-infantil-varicela>
15. Jacobsen SJ, Ackerson BK, Sy LS, et al. Observational safety study of febrile convulsion following first dose MMRV vaccination in a managed care setting. *Vaccine*. 2009;27(34):4656-4661.
16. Klein NP, Fireman B, Yih WK, et al. Measles-mumps-rubella-varicella combination vaccine and the risk of febrile seizures. *Pediatrics*. 2010;126(1):e1-8.)
17. Klein NP, Lewis E, Baxter R, et al. Measles-containing vaccines and febrile seizures in children age 4 to 6 years. *Pediatrics*. 2012;129(5):809-814.
18. Annunziato PW, Gershon AA. Primary vaccination against varicella. In: Arvin AM and Gershon AA (eds). *Varicella-zoster virus*. (2000) Cambridge: Cambridge University Press.
19. Chaves SS., Zhang J, Civen R, et al. Varicella disease among vaccinated persons: clinical and epidemiological characteristics, 1997-2005. *J Inf Dis*. 2008; 197(Suppl 2); 127-31.
20. Gershon AA. *J Infect*. 2017;74 Suppl 1:S27-S33
21. Wutzler P, Bonanni P, Burgess M, et al. Varicella vaccination - the global experience. *Expert Rev Vaccines*. 2017;16(8):833-843
22. Liese JG, Cohen C, Rack A, et al. The effectiveness of varicella vaccination in children in Germany: a case-control study. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:998–1004.
23. Background Paper on Varicella Vaccine. SAGE Working Group on Varicella and Herpes Zoster Vaccines. Acesso em [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1\\_SAGE\\_varicella\\_background\\_paper\\_FINAL.pdf](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1_SAGE_varicella_background_paper_FINAL.pdf).
24. Macartney K1, Heywood A, McIntyre P. Vaccines for post-exposure prophylaxis against varicella (chickenpox) in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jun 23;6:CD001833.
25. Médicos-Sentinela. Relatório de actividades. O que se fez em 2007. Departamento de Epidemiologia. Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge. Acesso em [http://www.insa.pt/sites/INSA/Portugues/Publicacoes/Outros/Documents/Epidemiologia/Relat%C3%B3rioMS\\_21\\_2007.PDF](http://www.insa.pt/sites/INSA/Portugues/Publicacoes/Outros/Documents/Epidemiologia/Relat%C3%B3rioMS_21_2007.PDF)
26. Médicos-Sentinela. Relatório de actividades 2009. Departamento de Epidemiologia. Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge. Acesso em [http://repositorio.insa.pt/bitstream/10400.18/1647/3/Medicos-sentinela-N23\\_2009.pdf](http://repositorio.insa.pt/bitstream/10400.18/1647/3/Medicos-sentinela-N23_2009.pdf)
27. Médicos-Sentinela. Relatório de actividades 2010. Departamento de Epidemiologia. Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge. Acesso em ([http://repositorio.insa.pt/bitstream/10400.18/2394/3/Medicos-sentinela-N24\\_2010.pdf](http://repositorio.insa.pt/bitstream/10400.18/2394/3/Medicos-sentinela-N24_2010.pdf).)
28. 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.
29. Vacinação em circunstâncias especiais. Comissão de Vacinas SIP-SPP. Acesso em [http://www.spp.pt/UserFiles/file/Protocolos\\_SPP/Vacinacao\\_Circunstancias\\_Especiais.pdf](http://www.spp.pt/UserFiles/file/Protocolos_SPP/Vacinacao_Circunstancias_Especiais.pdf).

# Vacina contra o vírus da hepatite A

## Introdução

A Hepatite A é uma infeção aguda do fígado causada por um vírus RNA (VHA) pertencente ao género Hepatovirus da família *Picornaviridae*<sup>1</sup>. Na criança é geralmente benigna e muitas vezes assintomática, sendo a prevalência de falência hepática aguda inferior a 1/1000 casos<sup>2,3</sup>. No entanto, no adulto e em determinados grupos de risco, a doença pode ter importante morbidade e até mortalidade significativas<sup>4</sup>. A transmissão do VHA faz-se quase exclusivamente por via fecal-oral, pelo que a melhoria do saneamento e higiene pode diminuir drasticamente a endemicidade para o VHA<sup>4,5</sup>. A prevalência de seropositividade para o VHA tornou-se assim um marcador das condições sanitárias do país.

O tipo de endemicidade condiciona a epidemiologia da infeção. Nos países de alta endemicidade (África, Sudoeste da Ásia) a infeção atinge as crianças desde os primeiros anos de vida e é habitualmente assintomática. A maior parte da população adulta tem anticorpos protetores, sendo os surtos raros<sup>4,5</sup>. Nos países com boas condições sanitárias, a endemicidade é baixa ou muito baixa e os casos são habitualmente esporádicos, com maior probabilidade de ocorrência de surtos e aumento dos casos sintomáticos<sup>4,6</sup>. A doença pode ocorrer em adolescentes e adultos, sobretudo de grupos de risco, incluindo viajantes para zonas de elevada endemicidade, homens que têm sexo com homens (HSH), utilizadores de drogas intravenosas e comunidades fechadas<sup>5</sup>. Os indivíduos com doença hepática crónica, embora não tenham maior risco de adquirir esta infeção, poderão ter doença mais grave.

Na Europa Ocidental, segundo os dados da OMS e do ECDC o nível de endemicidade é baixo, ou muito baixo, com uma taxa elevada de adultos suscetíveis<sup>6</sup>.

## Epidemiologia em Portugal

Os primeiros estudos serológicos de prevalência da infeção VHA em Portugal foram efetuados no início dos anos 80<sup>7</sup>. Nesses estudos, estimou-se que 84,5% da população geral e 93,4% dos indivíduos abaixo dos 20 anos tinham anticorpos, o que colocava Portugal como um país de alta endemicidade. Nos anos 90, em Lisboa (1992)<sup>8</sup>, Coimbra (1995)<sup>9</sup>, Braga (1996)<sup>10</sup>, Porto (1996)<sup>11</sup> e região Norte do país (1996)<sup>12</sup>, a seroprevalência determinada mostrava já um padrão de endemicidade intermédia. Os dados nacionais mais representativos são os do 2º Inquérito Serológico Nacional, efetuado em 2001-2002 e referente à população de Portugal Continental, que mostram uma taxa de imunidade de 57,7% na população geral e de 22,6% nos indivíduos com menos de 20 anos<sup>13</sup>. Em Braga, em 2003 e 2004, num estudo que envolveu crianças e adolescentes, verificou-se pela primeira vez no país, seroprevalência de baixa endemicidade<sup>14</sup>. Mais recentemente (2012-2014), em Coimbra, confirmou-se a baixa prevalência, num estudo realizado em adultos na consulta do viajante, onde 49% dos utentes com menos de 50 anos estava suscetível à infeção VHA<sup>15</sup>. Os dados mais recentes do inquérito serológico nacional 2015-2016 (Dra Paula Palminha, Comunicação pessoal) mostram uma taxa de imunidade de 58,1% na população geral, e de 16,7% nos indivíduos com menos de 30 anos, seroprevalência que evidencia já um padrão de endemicidade muito baixa<sup>6</sup>.

Nos últimos 10 anos, de 2007-2016, foram notificados em Portugal, 224 casos de hepatite A, 48 dos quais abaixo dos 15 anos de idade (Doenças de Declaração Obrigatória; disponível em: [www.dgs.pt](http://www.dgs.pt)). Desde fevereiro de 2016 foi reconhecido um surto na Europa com três clusters identificados, envolvendo mais de 15.040 casos em 24 países da UE, incluindo Portugal (CDTR; Disponível em: <https://ecdc.europa.eu>). A maioria dos casos ocorreu entre HSH, sendo o contacto sexual o principal modo de transmissão. Em Portugal, de 1 de janeiro a 17 de dezembro de 2017, foram confirmados 542 casos de hepatite A, 74,2% em adultos

jovens, a maioria do sexo masculino e residentes na área de Lisboa e Vale do Tejo (68%); a estirpe prevalente foi VRD\_521\_2016. Apenas 41 dos casos notificados tinham idade inferior a 18 anos (Boletim Epidemiológico de 19 de dezembro 2017; disponível em: [www.dgs.pt](http://www.dgs.pt)).

### **Vacina contra VHA**

A vacina contra o vírus da Hepatite A existe desde 1992<sup>16</sup>. É uma vacina de vírus inativado, segura, com elevado grau de imunogenicidade, confere proteção duradoira e não interfere com as outras vacinas. Dado o VHA ter reservatório quase exclusivamente humano, a erradicação da doença será possível com a vacinação universal associada à melhoria das condições sanitárias dos países mais desfavorecidos.

Em Portugal, embora sujeitas a flutuações de mercado, existem duas vacinas disponíveis: Havrix® 720 Junior (GSK)<sup>17</sup>, para crianças e adolescentes dos 12 meses até aos 15 anos de idade, sendo aceitável a sua administração até os 18 anos de idade; VAQTA® (MSD)<sup>18</sup>, comercializada em 2015, para indivíduos dos 12 meses aos 17 anos na dose 25U/0,5ml. Devem ser administradas duas doses, por via intramuscular, preferencialmente, com 6 a 12 meses de intervalo. No caso de se verificar atraso na administração da segunda dose não é necessário recomençar o esquema vacinal. A experiência da Nicarágua e Argentina parecem demonstrar a eficácia de uma dose única da vacina, contudo são necessários mais estudos para perceber a persistência da proteção<sup>19</sup>. A administração de uma só dose de vacina demonstrou ser suficiente para controlo de surtos<sup>20,21</sup>.

Os efeitos adversos destas vacinas são sobretudo no local da picada. A vacinação não está recomendada abaixo dos 12 meses de idade uma vez que os anticorpos maternos, caso existam, poderão interferir com a resposta imunológica à vacina<sup>22</sup>. No entanto, em lactentes de 6 meses, mesmo na presença de anticorpos maternos, obtiveram-se títulos de anticorpos protetores após a primeira dose de vacina<sup>22</sup>. Os dados do estudo de Coimbra (2012-2014) mostraram uma seroprevalência de 38,6%, em adultos dos 20 aos 39 anos, o que sugere que muitas grávidas não passam anticorpos aos seus filhos. Na pediatria não se justifica efetuar serologia prévia para decisão de vacinação e não há risco acrescido de vacinação em indivíduo com infeção natural prévia. Após completar o esquema vacinal, não é necessária qualquer dose de reforço nem a confirmação de resposta serológica<sup>23</sup>.

A vacina da Hepatite A pode ainda ser usada na profilaxia pós-exposição, com resultados sobreponíveis aos da imunoglobulina<sup>23</sup>. Poderá ser efetuada em indivíduos suscetíveis até 14 dias após exposição com a vantagem de não ser um derivado do sangue e ser mais barata.

Existe ainda a possibilidade de administração da vacina combinada anti VHA e anti VHB (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 o VHB, o interesse desta vacina em Portugal tende a desaparecer.

A monitorização do grau de endemicidade da população portuguesa e os genótipos de VHA circulantes em Portugal deve ser reforçada assim como a importância da notificação de todos os casos de Hepatite A e suas complicações.

### **Recomendações**

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

1. Candidatos a transplante hepático conforme norma 016/2016 da DGS (PNV);
2. Hemofílicos conforme norma 023/2015 e 016/2016 da DGS (PNV);

3. Que viajem para países com endemicidade intermédia ou alta;
4. Com patologia hepática crónica;
5. Com VIH;
6. Com contacto próximo com doente com Hepatite A (profilaxia pós-exposição);
7. Adolescentes com comportamentos sexuais de risco para transmissão de VHA, em particular no contexto de surtos;

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

### **Bibliografia**

1. Averhoff F, Bell B. Hepatitis A Virus. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases Eighth Edition ed:2005-112.
2. Devictor D, Desplanques L, Debray D, et al. Emergency liver transplantation for fulminant liver failure in infants and children. *Hepatology* 1992;16:1156-62.
3. Lee WM. Acute liver failure. *N Engl J Med* 1993;329:1862-72.
4. Jacobsen KH, Wiersma ST. Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005. *Vaccine* 2010;28:6653-7.
5. The global prevalence of hepatitis A virus infection and susceptibility: a systematic review. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2009.
6. <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/hepatitis-a-virus-EU-EEA-1975-2014.pdf>.
7. Lecour H, Tome-Ribeiro A, Amaral I, Rodrigues MA. Epidemiological aspects of acute viral hepatitis in Portugal. *Infection* 1986;14:71-3.
8. Marinho RT, Valente AR, Ramalho FJ, de Moura MC. The changing epidemiological pattern of hepatitis A in Lisbon, Portugal. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:795-7.
9. Leitão S SR, Santos JC et al. Hepatitis A prevalence in rural and urban Portuguese populations. *Eur J Intern Med* 1996;7:119-21.
10. 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.
11. Barros H, Oliveira F, Miranda H. A survey on hepatitis A in Portuguese children and adolescents. *Journal of viral hepatitis* 1999;6:249-53.
12. Lecour H SI, Granjeira L, Candeia J, Ramos J, Torrinha J, et al. Prevalência de marcadores da hepatite A e da hepatite E na população da região Norte de Portugal. *Arq Med* 1999;244-8.
13. 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.
14. Antunes H MM, Estrada A. Epidemiologia da hepatite A numa, de ppdNprp, 2004;17:219-24. *beAMP*.
15. Rocha S, Tejo S, Ferreira E, et al. Prevalence of Hepatitis A Virus Antibody in Portuguese Travelers: A New Paradigm. *Acta Med Port* 2017;30:534-40.
16. Loutan L, Bovier P, Althaus B, Gluck R. Inactivated virosome hepatitis A vaccine. *Lancet* 1994;343:322-4.
17. Havrix. Resumo das características do medicamento (RCM). Disponível em [http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=4139&tipo\\_doc=fi](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=4139&tipo_doc=fi)
18. VAQTA. Resumo das características do medicamento (RCM). Disponível em [http://www.infarmed/down\\_ficheiro.php.med](http://www.infarmed/down_ficheiro.php.med)
19. Vizzotti C, Gonzalez J, Gentile A, et al. Impact of the single-dose immunization strategy against hepatitis A in Argentina. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:84-8.
20. Fiore AE, Shapiro CN, Sabin K, 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;22:354-9.
21. Van Damme P, Banatvala J, Fay O, et al. Hepatitis A booster vaccination: is there a need? *Lancet* 2003;362:1065-71.