

Recomendações sobre Vacinas Extra Programa Nacional de Vacinação

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



Setembro 2020

Comissão de Vacinas da SIP-SPP

Coordenação: Fernanda Rodrigues

Membros da Sociedade de Infeciologia Pediátrica

Catarina Gouveia

Assistente Hospitalar Graduada de Pediatria, Hospital Dona Estefânia, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Central

Assistente Convidada de Pediatria, NOVA Medical School, Faculdade Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa

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

Fernanda Rodrigues

Assistente Hospitalar Graduada de Pediatria, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Professora Auxiliar Convidada, Faculdade Medicina, Universidade de Coimbra

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

Manuela Costa Alves

Assistente Hospitalar de Pediatria no Hospital de Braga

Tutora de Pediatria e Preletora de Seminários aos Alunos de Medicina do 4o e 6o anos da Escola de Medicina da Universidade do Minho

Conflito de interesses: sem conflito de interesses.

Membros da Sociedade Portuguesa de Pediatria

Filipa Prata

Assistente Hospitalar Graduada de Pediatria, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte

Assistente Convidada de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa

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

Rita Machado

Assistente Hospitalar de Pediatria, Hospital Dona Estefânia, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Central

Assistente Convidada de Pediatria, NOVA Medical School, Faculdade Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa

Conflito de interesses: apoios para participação em congressos e cursos pela GSK, Pfizer, Sanofi e MSD.

Índice

- 4 **Introdução**
- 6 **Vacinas contra a Gripe 2020/2021**
- 18 **Vacinas contra *Neisseria meningitidis***
- 32 **Vacinas contra o vírus do Papiloma Humano (HPV)**
- 39 **Vacinas contra Rotavírus**
- 48 **Vacinas contra Varicela**

Introdução

A Comissão de Vacinas da SIP-SPP elabora e atualiza periodicamente recomendações sobre vacinas não incluídas no Programa Nacional de Vacinação (PNV).

Estas recomendações, baseiam-se na evidência científica mais recente sobre as características do microrganismo, as formas de apresentação e o impacto da doença nomeadamente a sua morbidade, mortalidade e sequelas. Tem em conta a epidemiologia, particularmente a incidência da doença, os grupos etários mais atingidos, as estirpes em circulação e as características da vacina: segurança, imunogenicidade, eficácia, concordância entre as estirpes em circulação e as contidas na vacina, efetividade e impacto, com avaliação da experiência de outros países. É dado um destaque particular a dados nacionais sempre que os mesmos existam. As análises de custo efetividade tal como são utilizadas na avaliação da introdução de uma vacina em PNV, não fazem parte do processo de elaboração destas recomendações.

A utilização de vacinas fora do PNV, na maioria das situações, tem como objetivo principal a proteção individual e baseia-se numa decisão individual. A vacina contra a varicela é uma exceção, na qual a decisão individual poderá ter implicações de saúde pública mais alargadas como será explicado no capítulo respetivo. A vacina contra a gripe, para além da proteção individual, poderá também permitir redução da transmissão do vírus aos contactos próximos, particularmente importante nos casos dos idosos e dos imunocomprometidos.

Neste ano de pandemia, com as medidas de confinamento e de distanciamento físico, com a utilização de máscaras e higienização frequente das mãos, é possível que a epidemiologia de algumas doenças infecciosas se tenha alterado ou venha a alterar, mas não significa necessariamente que estas doenças tenham desaparecido. Experiências de países noutros hemisférios mostraram uma redução importante de infeções víricas sazonais, mas não é certo que tal venha a acontecer da mesma forma na Europa.

Este é também um ano em que o PNV terá uma atualização - a partir do dia 1 de outubro de 2020, como consta no DR 2a série, no 250 de 30 de dezembro de 2019, Despacho n.º 12434/2019, passarão a fazer parte do esquema vacinal recomendado:

- a) o alargamento ao sexo masculino, aos 10 anos de idade, da vacinação contra infeções por vírus do Papiloma Humano (vacina HPV), incluindo os genótipos causadores de condilomas anogenitais, aplicável aos nascidos a partir de 1 de janeiro de 2009, podendo o esquema de vacinação ser iniciado ou completado, de acordo com a história vacinal individual;
- b) a vacina contra doença invasiva por *Neisseria meningitidis* do grupo B para todas as crianças, aos 2, 4 e 12 meses de idade, aplicável aos nascidos a partir de 1 de janeiro de 2019, podendo o esquema de vacinação ser iniciado ou completado, de acordo com a história vacinal individual;
- c) a vacina contra Rotavírus para grupos de risco, a definir em Norma da Direção-Geral da Saúde.

Nesta atualização da Comissão de Vacinas da SIP-SPP, foram retiradas as recomendações que passarão a fazer parte do PNV, tendo sido mantidas as indicações para grupos etários ou crianças fora dos grupos de risco definidos em PNV. Foi também retirada a vacina da hepatite A, que passou a estar contemplada na Norma 019/2018 da DGS. Foi adicionada a vacina contra a gripe, que só está incluída na Norma da DGS para determinados grupos. A informação contida neste documento não substitui a consulta dos Resumos das Características do Medicamento (RCM) das vacinas.

Esperamos que estas recomendações ajudem na tomada de decisões e relembramos que deverão ser aproveitadas todas as oportunidades para reforçar a importância da vacinação, que também sofreu as consequências da pandemia.

19 de setembro de 2020

Fernanda Rodrigues
Coordenadora da Comissão de Vacinas da SIP-SPP

Vacinas contra a gripe 2020/2021

Introdução

Nos termos da alínea a) do no 2 do artigo 2o do Decreto Regulamentar no 14/2012, de 26 de janeiro, a DGS emite anualmente uma Norma para vacinação contra a gripe, na qual são definidos os grupos para os quais a vacina é recomendada e aqueles para os quais a administração é gratuita.

No que diz respeito à idade pediátrica, para 2020/2021 (Norma 016/2020 de 25/09/2020 da DGS), a vacinação gratuita foi alargada a crianças entre os 6 meses e 3 anos pertencentes aos grupos de risco, mediante declaração médica ou apresentação do Boletim de Saúde Infantil e Juvenil onde conste o grupo de risco, e a residentes ou utentes da Rede Nacional de Cuidados Continuados Integrados (RNCCI) onde se incluem os Cuidados Continuados

No contexto da atual pandemia COVID-19, é difícil prever qual será a intensidade da epidemia pelo vírus influenza, qual será a gravidade das manifestações clínicas se ocorrer coinfeção e qual será o impacto de ambas nos serviços de saúde e na sociedade. Embora seja possível que se observem menos casos de gripe, à semelhança do que ocorreu noutros países como a Austrália e Nova Zelândia, muito provavelmente por influência do confinamento e de intervenções não médicas (higiene das mãos, distanciamento físico, etiqueta respiratória) para o SARS-CoV-2,¹ não é seguro que tal se venha a observar na Europa e em Portugal, pelo que estes dados devem ser avaliados com precaução como refere a OMS.² Nas recomendações de vacinação contra a gripe publicadas no dia 21 de setembro de 2020, o *Strategic Advisory Group of Experts* (SAGE) da OMS, reforça que as intervenções não médicas e as restrições de viagens variam de acordo com o país, e à medida que são suspensas, a transmissão do vírus influenza pode aumentar.³ Sinais e sintomas comuns da COVID-19 (tais como febre, tosse e dispneia) também podem ocorrer na infeção pelo vírus influenza, dificultando o diagnóstico. Adicionalmente, a procura de cuidados médicos por gripe poderá aumentar o risco de exposição ao SARS-CoV-2. Assim, será importante tomar todas as medidas possíveis para prevenir a ocorrência simultânea destas infeções.

O SAGE reforça que, neste contexto, é prioritário vacinar os grupos de risco para infeção por influenza e por SARS-CoV-2, sendo importante uma boa gestão das vacinas disponíveis, potencialmente limitadas, num período de expectável maior procura.³

Em 2020/2021, em Portugal, no mercado privado, estará disponível apenas uma vacina contra a gripe sazonal.

As recomendações que se seguem dizem respeito às crianças/adolescentes não abrangidos pelo PNV, no contexto da pandemia por SARS-CoV-2.

Epidemiologia global e manifestações clínicas

A gripe é causada pelo vírus influenza. Classificam-se em três tipos - A, B e C - e vários subtipos, sendo os dois primeiros tipos os principais responsáveis pela doença.⁴ As

alterações nos principais antigénios de superfície do vírus influenza A – hemaglutinina e neuraminidase – fazem com que haja uma variação antigénica frequente. Mudanças menores e mais frequentes são designadas por *drift* e ocorrem entre cada época gripal. Alterações maiores e ocasionais são designadas por *shift*, originando um novo subtipo, que só envolve o tipo A. Esta variação antigénica do vírus pode dar origem a epidemias ou mesmo pandemias. No século XX ocorreram três pandemias (1918, 1957 e 1968) e no século XXI uma, em 2009, por vírus influenza A (H1N1). É possível que no futuro possam surgir outras estirpes que condicionem uma nova pandemia, tais como H5N1 ou H7N9. O vírus influenza B também pode apresentar variações antigénicas, mas são menos frequentes do que no A.⁴

O momento, a dimensão e a gravidade da gripe sazonal podem variar de ano para ano. O vírus influenza A causa surtos anualmente e é a causa habitual das epidemias. Grandes epidemias ocorrem de forma intermitente. O vírus influenza B tende a causar menos doença grave e surtos menores. Ocorre mais frequentemente em crianças, nas quais apresenta gravidade semelhante à associada ao vírus influenza A.⁴

Trata-se de uma infeção sazonal, que nos climas temperados ocorre nos meses de inverno,⁶ habitualmente entre dezembro e janeiro, durante oito a 10 semanas.⁴

Segundo a OMS, entre setembro de 2019 e janeiro de 2020 foi reportada atividade gripal em todas as regiões do mundo, com cocirculação do vírus pandémico influenza A(H1N1)pdm09, influenza A(H3N2) e influenza B. Na Europa, a atividade gripal começou em outubro, mais cedo que nos anos anteriores e foram também registados de forma não homogénea um predomínio do vírus A (59%), incluindo o vírus pandémico influenza A(H1N1)pdm09 e A(H3N2), sendo o B menos frequente (41%). Na maioria dos países a atividade gripal aumentou abruptamente até ao final de janeiro. Entre os vírus B predominou a linhagem B/Victoria/2/87. Em relação ao vírus pandémico influenza A (H1N1)pdm09, verificou-se um *drift* antigénico significativo. A maioria da linhagem B/Yagamata era antigénica e geneticamente semelhante ao vírus vacinal.⁶

O vírus é transmitido por gotículas respiratórias, aerossóis ou por contacto com secreções respiratórias,⁷ sendo muito contagioso, especialmente em comunidades fechadas.⁴

Pode ocorrer em qualquer grupo etário, mas com taxas de incidência mais elevadas em crianças e idosos. Afeta anualmente entre 5 a 10% dos adultos e 20 a 30% das crianças,⁵ e cerca de 0,5 a 1% das crianças infetadas requerem internamento.⁸ Na idade pediátrica, o risco de complicações é maior em lactentes abaixo dos 6 meses,⁹⁻¹² e nas crianças com patologia prévia.¹³⁻¹⁶ São considerados grupos de risco para complicações as crianças com doença respiratória crónica (incluindo asma) ou cardíaca com compromisso hemodinâmico, doença renal, hepática, hematológica (incluído drepanocitose), neurológica, metabólica, doentes com imunossupressão, obesidade e sob tratamento com salicilatos ou aspirina.^{4,17} O risco de morte por gripe aumenta 11 vezes nestes grupos.⁴ A OMS define várias condições clínicas associadas a risco elevado de complicações, nas quais se incluem grávidas, crianças dos 6 aos 59 meses, idosos, indivíduos com condições médicas crónicas específicas.⁶ A gripe durante a gravidez pode estar associada a mortalidade perinatal, prematuridade, e baixo peso ao nascer.^{18,19}

É uma infecção muito frequente, com uma morbidade e mortalidade elevadas. Globalmente, estima-se que seja responsável por 7% de todas as infeções respiratórias baixas (IRB), 5% dos internamentos por IRB e 4% da mortalidade por IRB em crianças com menos de 5 anos.²⁰ É também responsável por um acréscimo de 10 a 30% das prescrições de antibióticos nos meses de Inverno, seja por complicação bacteriana, geralmente otite média aguda (OMA), ou por prescrição inadequada.²¹

A criança é o transmissor mais eficaz da doença porque, relativamente ao adulto, transmite uma maior quantidade de vírus e por um maior período de tempo. É habitualmente através das crianças que a infeção se propaga ao agregado familiar – o absentismo escolar e os internamentos por doença respiratória na criança antecedem o absentismo laboral e os internamentos por doença respiratória no adulto.²²

Tem um período de incubação de um a três dias e cursa habitualmente como uma doença respiratória viral aguda, caracterizada pelo início súbito de febre, arrepios, cefaleia, mialgia e astenia. Outros sintomas incluem tosse, odinofagia e obstrução nasal. A evolução é em geral favorável, em dois a sete dias, mas podem ocorrer complicações como pneumonia bacteriana secundária, otite ou meningoencefalite.⁴

Vacinas

Caraterísticas das vacinas contra a gripe

Existem várias vacinas inativadas intramusculares e uma vacina viva atenuada intranasal que está licenciada na Europa e nos EUA, para uso em pessoas saudáveis, não grávidas, entre os 2 e os 49 anos. As vacinas atualmente disponíveis são trivalentes ou tetravalentes, incluindo dois subtipos de vírus influenza A e um ou dois tipos de influenza B, respetivamente.

A imunização, ao induzir anticorpos neutralizantes, confere proteção ativa contra as estirpes do vírus contidas na vacina. Os níveis específicos de títulos de anticorpos de inibição da hemaglutinação (IH) não foram correlacionados com a proteção contra o vírus da gripe, mas foram utilizados como medida da eficácia da vacina. O anticorpo contra um tipo ou subtipo do vírus da gripe confere proteção limitada, ou nenhuma proteção, contra outro. Adicionalmente, o anticorpo para uma variação antigénica do vírus da gripe pode não conferir proteção contra uma nova variação antigénica do mesmo tipo ou subtipo.^{4,22,23}

Há evidência de que as respostas imunológicas à vacinação diminuem substancialmente com a idade.²⁴ As respostas de anticorpos em idosos são mais baixas do que em adultos mais jovens e isso provavelmente traduzir-se-á numa menor efetividade da vacina nesse grupo etário. As crianças produzem anticorpos, provavelmente protetores. A eficácia das vacinas inativadas não está estudada abaixo dos 6 meses de idade e por isso não são recomendadas neste grupo etário.

A proteção conferida pela vacina deve durar para essa época gripal. No entanto, esse nível de proteção vai diminuindo e nas épocas subsequentes será provavelmente mais baixo. Adicionalmente, pode haver mudanças nas estirpes circulantes de um ano para outro, razões pelas quais a revacinação anual é importante.^{4,22}

A OMS monitoriza continuamente a infeção pelo vírus da gripe em diversas áreas do mundo e faz recomendações anuais sobre os tipos que devem ser incluídos na vacina em cada época. Para 2020/2021, recomendou que a composição das vacinas para o hemisfério norte incluísse os componentes A(H1N1), A(H3N2) e B/Victoria que foram alterados e, no caso da vacina tetravalente, também o vírus B/Yagamata que se mantém igual nesta época.²⁵

Um ensaio clínico randomizado realizado no Canadá, mostrou que a vacinação de crianças dos 3 aos 15 anos com a vacina trivalente inativada reduziu em 61% (IC 95%: 8 a 83%) a infeção por vírus influenza confirmada por PCR em toda a comunidade, incluindo uma redução de 59% (IC 95%: 5 a 82%) entre os membros da comunidade não vacinados, sugerindo um efeito da vacinação na prevenção da transmissão da doença.²⁶

A vacinação da grávida é segura, imunogénica, e foi reportada transferência passiva de anticorpos de mães vacinadas para o recém-nascido, que poderão conferir protecção.²⁷⁻³⁰ Num ensaio clínico randomizado, a imunização materna com a vacina trivalente demonstrou protecção do lactente para infeção por vírus influenza confirmada laboratorialmente durante quatro meses.³¹

A vacinação deverá ser adiada em caso de doença febril, moderada ou grave, ou doença aguda. Se houver antecedentes de Síndrome de Guillain-Barré nas seis semanas seguintes à administração de uma dose da vacina, a decisão de vacinar será ponderada caso a caso. A presença de alergia ao ovo não contraindica a administração da vacina. Avaliações de estudos com o uso das vacinas inativadas e vivas, indicam que as reacções alérgicas graves às vacinas com antigénios propagados em ovo de galinha em indivíduos com alergia ao ovo são improváveis.

Tal como com todas as vacinas, pode não ser atingida uma resposta imunitária protetora em todos os indivíduos vacinados. A resposta imunitária pode estar diminuída se o doente estiver a ser submetido a tratamento imunossupressor.

Em Portugal, no mercado privado, para vacinação pediátrica na época 2020/2021, está apenas disponível a vacina Influvac Tetra® (Mylan), cujas características se apresentam na tabela 1.³²

Tabela 1. Características e esquema vacinal aprovado pela EMA da vacina tetravalente inativada contra a gripe Influvac Tetra®,³² para a época gripal 2020/2021

Idade	Adultos e crianças ≥ 3 anos de idade ^a
Dose	<ul style="list-style-type: none"> ○ Adultos: 0,5 mL ○ Crianças e adolescentes dos 3 aos 17 anos de idade: 0,5 mL <p>Crianças até aos 8 anos (inclusive) vacinadas pela primeira vez contra a gripe sazonal devem fazer 2 doses, com um intervalo de, pelo menos, 4 semanas</p>
Modo de administração	Injeção intramuscular ou subcutânea
Efeitos adversos	<p>A maioria das reações ocorreu, normalmente, nos primeiros 3 dias após a vacinação e desapareceu espontaneamente no período de 1 a 3 dias após o início. A intensidade destas reações foi geralmente ligeira. A reação adversa local mais frequentemente notificada após a vacinação foi dor no local da vacinação.</p> <p>As reações adversas gerais mais frequentes em crianças e adolescentes com idades compreendidas entre os 6 e os 17 anos foram fadiga e cefaleia e em crianças com idades compreendidas entre os 3 e os 5 anos foram sonolência, irritabilidade e perda de apetite</p>
Contraindicações	Hipersensibilidade às substâncias ativas, a qualquer dos excipientes ou a qualquer um dos componentes que possam estar presentes ou reação anafilática anterior a qualquer vacinação contra a gripe contraindica a administração da vacina
Administração simultânea com outras vacinas	Não foram realizados estudos de interação. Se for administrado ao mesmo tempo que outras vacinas, a imunização deve ser efetuada em membros diferentes. As reações adversas podem ser intensificadas

^aIncluindo durante a gravidez e a amamentação; Crianças com menos de 3 anos de idade: a segurança e a eficácia não foram estabelecidas.

Experiência com a utilização das vacinas contra a gripe

A OMS considera que a vacinação é especialmente importante para pessoas com alto risco de complicações graves e para pessoas que vivem com ou cuidam de indivíduos de alto risco, recomendando a administração à grávida (prioridade máxima) e às crianças com idade entre os 6 e os 59 meses, idosos, indivíduos com condições médicas crónicas com maior risco de complicações e profissionais de saúde (sem ordem específica).^{5,6}

Com a vacinação de crianças dos 6 meses aos 5 anos, que é o grupo com maior carga de doença, para além da proteção direta, haveria também um impacto indireto. Alguns países optaram pela vacinação universal na idade pediátrica também com o objetivo de melhorar a cobertura vacinal das crianças de risco, diminuir a transmissão da doença aos contactos e na comunidade, protegendo assim todos os grupos vulneráveis.

A vacinação universal pediátrica dos 6 meses aos 18 anos é recomendada nos EUA, pelo *Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*.¹⁷ É utilizada a vacina inativada ou a viva, sem preferência. A cobertura vacinal tem variado entre 51% em 2010-11 e 63,6% em 2018-19.³³

Na Europa, há também vários países com vacinação universal pediátrica: Áustria, Finlândia, Letónia, Polónia, Eslováquia, Eslovénia e Reino Unido.³⁴

O Reino Unido iniciou a vacinação universal pediátrica em 2013. Em 2019-20 foram elegíveis para vacinação as crianças dos 2 aos 10 anos, crianças a partir dos 6 meses quando pertencentes a grupos de risco, e contactos próximos de imunodeprimidos.³⁵

A evidência de que as vacinas contra a gripe são efetivas na prevenção da doença em adultos e em crianças vem principalmente de estudos observacionais caso-controlo realizados durante a época gripal na qual foram usadas. Estudos prospetivos randomizados controlados por placebo são escassos em crianças. A efetividade das vacinas (EV) contra a gripe é variável, dependendo da idade, estado imunitário, tipo de vacina e grau de concordância entre os vírus contidos na vacina e em circulação.³⁶ Quando a concordância é baixa, os benefícios da vacinação contra a gripe podem ser mais reduzidos para esse tipo de vírus, mantendo-se no entanto para os tipos em que há concordância.³⁶ Dadas as mudanças frequentes, não é possível prever com exatidão, antes da época gripal, qual será a concordância entre as estirpes vacinais e circulantes, nem de que forma isso irá afetar a EV.³⁶

Uma revisão sistemática publicada em 2020, documentou uma EV de 57.5% (IC 95%: 54.8 a 65.5%) para prevenção de internamento por vírus influenza dos 6 meses aos 17 anos, sendo superior para o vírus A pandémico (H1N1)pdm09 (75.1%; IC 95%: 54.8 a 93.3%) e para o vírus B (50.9%, IC 95%: 41.7 a 59.9%), quando comparado com o vírus A (H3N2) (40.8%; IC 95%: 25.6 a 55.9%). A EV foi superior nas crianças com esquema vacinal completo (61.8% vs 33.9%) e nas crianças com menos de 5 anos (61.7% vs 54.4%).³⁷

Num estudo observacional caso controlo efetuado em Israel em idade pediátrica (6 meses-8 anos) ao longo de três épocas gripais (2015-16, 2016-17, 2016-17), a EV global para prevenir internamento foi de 53.9% (IC 95%: 38.6 a 68.3%). Nos anos em que se verificou uma maior concordância entre os vírus incluídos na vacina e os circulantes, a EV atingiu 63% para influenza B e 80.4% para influenza A.³⁸

Em Inglaterra, em 2018-19, a EV, dos 2 aos 17 anos, para prevenir o internamento foi de 53.0% (IC 95%: 33.3 a 66.8%), sendo 63.5% (IC 95%: 34.4 a 79.7%) para influenza A(H1N1)pdm09 e 31.1% (CI 95%: -53.9 a 69.2%) para influenza A(H3N2). A EV para influenza A(H1N1)pdm09 foi de 70.7% (IC 95%: 41.8 a 85.3%) para a vacina viva e de 44.4% (IC 95%: 29.4 a 82%) para vacina inativada quadrivalente.³⁹

Três ensaios clínicos randomizados comparando a vacina viva atenuada com a vacina trivalente inativada em crianças dos 2 aos 8 anos de idade, sugeriram que a vacina viva atenuada tinha eficácia superior.⁴⁰⁻⁴² Recentemente, vários estudos observacionais caso-controlo nos EUA sugerem que a vacina viva confere menor efetividade para o vírus pandémico A (H1N1)pdm09 em relação à inativada.^{43,44} Ao contrário dos EUA, o Reino Unido tem confirmado de forma consistente boa EV para a vacina viva,^{45,46} e foi também demonstrada proteção indireta.⁴⁷

Situação em Portugal

O INSA coordena o Programa Nacional de Vigilância da Gripe (PNVG), que integra várias redes, nomeadamente a Rede Médicos Sentinela, a Rede de Serviços de Urgência, a Rede de Laboratórios para o Diagnóstico da Gripe, a Rede de Unidades de Cuidados Intensivos e a Rede de Serviços de Obstetrícia. Tem como objetivos estimar a incidência e intensidade da epidemia de gripe, assim como identificar e caracterizar os vírus da gripe em circulação. Esta vigilância tem início em outubro e termina em maio do ano seguinte, integrando as componentes clínica e laboratorial da vigilância.

Durante o inverno 2018/2019, foi observada uma atividade gripal de intensidade moderada. O período epidémico ocorreu entre a semana 1/2019 (janeiro) e a semana 9/2019 (fevereiro) e o valor mais elevado da taxa de incidência semanal de síndrome gripal (98,0/100 000) ocorreu em janeiro, na semana 3/2019. O subtipo A(H3) foi o predominante (65,2%). Foram também detetados o vírus A(H1)pdm09 e esporadicamente o tipo B. Os vírus A(H3) apresentaram características antigénicas diferentes da estirpe vacinal 2018/2019 [A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016] e os A(H1)pdm09, eram semelhantes à estirpe vacinal A/Michigan/45/2015. Neste relatório, o grupo das crianças até aos 14 anos representou apenas 11% dos casos de gripe com notificação laboratorial, o que poderá estar sub-representado, possivelmente relacionado com a procura de cuidados de saúde de pediatria fora das Redes que colaboram com o PNVG. Quando considerados os resultados do diagnóstico laboratorial referente aos vírus respiratórios pesquisados em cada um dos grupos etários, destaca-se a elevada percentagem de casos positivos nas crianças dos 0-4 anos (66,7%; 30/45).⁴⁸

Em 2019/2020 foram analisados no Laboratório Nacional de Referência para o Vírus da Gripe e Outros Vírus Respiratórios, 831 casos de síndrome gripal, dos quais 349 (42%) positivos para o vírus da gripe: 190 do tipo B (189 da linhagem Victoria e 1 da linhagem Yamagata), 138 do subtipo A(H1)pdm09 e 21 do subtipo A(H3). Os laboratórios da Rede notificaram 21.909 casos de síndrome gripal, dos quais 4.446 positivos para o vírus da gripe: 1.602 do tipo B, 1.888 do tipo A não subtipado, 725 do subtipo A(H1)pdm09, 217 do subtipo A(H3) e 14 infeções mistas.⁴⁹

A distribuição dos tipos e subtipos de vírus influenza em 2018-19 e em 2019-20 está na figura 6, retirada do Boletim de Vigilância Epidemiológica da Gripe, semana 20,⁴⁹ apresentada em seguida.

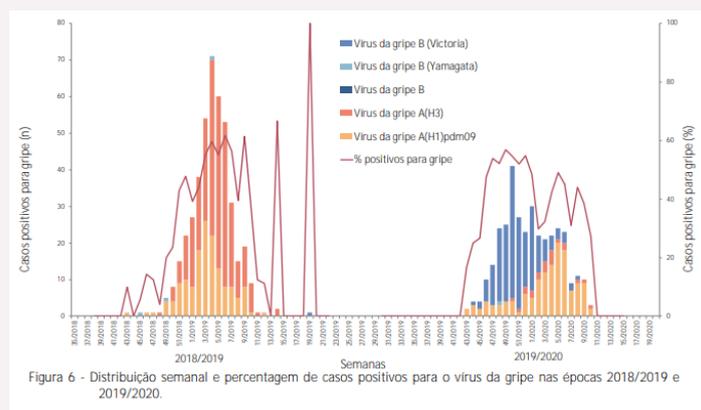


Figura 6 - Distribuição semanal e percentagem de casos positivos para o vírus da gripe nas épocas 2018/2019 e 2019/2020.

Figura retirada do Boletim de Vigilância Epidemiológica da Gripe, semana 20.⁴⁹

Numa avaliação de 381 crianças com gripe, observadas num hospital pediátrico entre 2014-15 e 2018-19, foram identificados 162 A(H1)pdm09, 115 A(H3) e 104 B. Ocorreram 148 internamentos, 2/3 realizaram exames complementares de diagnóstico, 1/3 recebeu antibiótico por coinfeção bacteriana suspeita ou confirmada e ocorreram também complicações graves em crianças saudáveis, incluindo uma morte e um choque tóxico com amputação, ambos em contexto de coinfeção bacteriana (Catarina Silva, Comunicação Oral, 20o Congresso Nacional de Pediatria, 2019). Na avaliação da gravidade da infeção pelos diferentes tipos e subtipos conclui-se que, embora tenham ocorrido casos graves e com complicações em todos os grupos, nesta série, as crianças com infeção por influenza A e particularmente por influenza A(H1)pdm9, tiveram mais probabilidade de ter doença grave e internamento, consumindo assim mais recursos de saúde do que as crianças com infeção por influenza B. (João Dias, Comunicação Oral, 20o Congresso Nacional de Pediatria, 2019).

Em Portugal a vacina contra a gripe tem sido recomendada para grupos de risco definidos anualmente pela DGS.

A monitorização da cobertura vacinal da população portuguesa é feita pelo INSA, desde a época gripal de 1998/1999. A cobertura da população em geral na época gripal 2017/2018 foi estimada em 20.7% (IC 95%: 18.3 a 23.4%); na população com doença crónica foi de 41% (IC 95%: 36.5 a 45.6%) e na população dos 0 aos 14 anos foi de 2.3% (IC 95%: 0.9 a 5.9%). Neste grupo etário, as coberturas variaram entre 14,6% em 1999/00 e 0,8% em 2014/15.⁵⁰

Conclusões

A gripe é uma infeção muito frequente, ocorrendo em todos os grupos etários, com incidência mais elevada na criança e com morbidade e mortalidade mais elevadas no idoso. Atinge anualmente 20 a 30% das crianças. As de idade inferior a 5 anos, e especialmente abaixo dos 2 anos, são as que apresentam maior carga de doença, sendo a taxa de hospitalização mais elevada nos lactentes abaixo dos 6 meses e nas crianças com fatores de risco.

Embora tenha habitualmente um curso benigno, é responsável por um grande consumo de recursos de saúde, consumo de antimicrobianos, absentismo escolar, absentismo laboral e,

em alguns casos, pode cursar com complicações graves.

Adicionalmente, a criança é um importante transmissor da doença a outros indivíduos, incluindo aos mais vulneráveis (idosos e indivíduos com fatores de risco para esta doença), muitos dos quais não vacinados ou com respostas imunes à vacina muito deficitárias.

As vacinas atualmente existentes são seguras e imunogénicas. A sua efetividade é variável com o tipo de vacina e a concordância entre estirpe em circulação e a contida na vacina.

Reduzir o risco de gripe na criança através da vacinação, reduzirá a doença, a interrupção escolar, familiar, social e a necessidade de procura dos serviços de saúde. A vacinação da criança confere-lhe proteção direta e parece também contribuir para a proteção da família e da comunidade, aspeto particularmente importante para os grupos de risco.

Embora alguns países de outro hemisfério tenham assistido a uma época gripal de baixa intensidade, é difícil prever como será na Europa e em Portugal. O impacto da cocirculação do SARS-CoV2 com o vírus influenza é ainda desconhecido. Os sintomas das duas infeções podem ser semelhantes. Assim, será importante tomar todas as medidas possíveis para prevenir a ocorrência simultânea destas infeções. Reduzir a carga sobre o sistema de saúde, permitirá dirigir mais recursos para o atendimento de doentes com COVID-19.

Sendo este um ano de características particulares, a vacinação contra a gripe dos grupos de risco para infeção pelo vírus influenza e pelo SARS-CoV-2 é prioritária, sendo importante uma boa gestão das vacinas disponíveis, potencialmente limitadas, num período de expectável maior procura. As recomendações para as crianças que não pertencem a esses grupos, deverá ser coordenada com outras recomendações oficiais adicionais que venham a ser emitidas pelas autoridades de saúde e com a disponibilidade de vacina.

Em Portugal, no mercado privado, estará apenas disponível uma vacina inativada tetravalente aprovada a partir dos 3 anos de idade. Por esta razão, as recomendações que se seguem não incluirão o grupo etário dos 6 meses aos 3 anos.

**A Comissão de
Vacinas recomenda
a administração
da vacina contra
a gripe:**

- Prioritariamente aos grupos contemplados na Norma da DGS, pelo que, estas recomendações poderão ter que ser ajustadas a recomendações oficiais adicionais que venham a ser emitidas pelas autoridades de saúde ou a limitações de disponibilidade de vacina;
- A crianças com contacto próximo com grupos de risco;
- Se não houver limitações na disponibilidade da vacina, poderá ser considerada nas crianças e adolescentes não incluídos nas recomendações anteriores, com prioridade para o grupo etário dos 3 aos 5 anos;
- O grupo etário dos 6 meses aos 3 anos, não é alvo de recomendações porque, no mercado privado, só está disponível uma vacina aprovada para administração acima dos 3 anos;
- A administração preferencial da vacina até final outubro.

Bibliografia

1. Balakrishnan VS. In preparation for a COVID-19-influenza double epidemic. *Lancet* 2020;1(5):E199
2. https://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/updates/2020_08_17_surveillance_update_374.pdf?ua=1
3. <https://www.who.int/immunization/policy/sage/en/>
4. Book. Chapter 19: Influenza
assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/796886/GreenBook_Chapter_19_Influenza_April_2019.pdf
5. Vaccines against influenza WHO position paper – November 2012. *Wkly Epidemiol Rec.* 2012;87:461-76
6. OMS – Influenza. www.who.int/influenza/en/ (acedido em 9 de setembro de 2020)
7. Lau LLH, Cowling BJ, Fang VJ, et al. Viral shedding and clinical illness in naturally acquired influenza virus infections. *J Infect Dis* 2010;201:1509-16
8. Shrestha SS, Swerdlow DL, Borse RH, et al. Estimating the burden of 2009 pandemic influenza A (H1N1) in the United States (April 2009-April 2010). *Clin Infect Dis* 2011;52(suppl 1):S75-S82
9. Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA, et al. The underrecognized burden of influenza in young children. *N Engl J Med* 2006;355(1):31-40
10. Ampofo K, Gesteland PH, Bender J, et al. Epidemiology, complications, and cost of hospitalization in children with laboratory-confirmed influenza infection. *Pediatrics* 2006;118(6):2409-17
11. Coffin SE, Zaoutis TE, Rosenquist AB, et al. Incidence, complications, and risk factors for prolonged stay in children hospitalized with community-acquired influenza. *Pediatrics* 2007;119(4):740-8.
12. Zhou H, Thompson WW, Viboud CG, et al. Hospitalizations associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States, 1993-2008. *Clin Infect Dis* 2012;54:1427-36
13. Neuzil KM, Reed, GW, Mitchel EF, et al. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. *Am J Epidemiol* 1998;148:1094-102
14. O'Brien MA, Uyeki TM, Shay DK, et al. Incidence of outpatient visits and hospitalizations related to influenza in infants and young children. *Pediatrics* 2004;113:585-93
15. Nicoll A, Ciancio B, Tsovala S, et al. The scientific basis for offering seasonal influenza immunisation to risk groups in Europe. *Euro Surveill* 2008;13(43). pii: 19018
16. Pebody R, Zhao E, Cleary P, et al. Pandemic influenza A (H1N1) 2009 and mortality in the United Kingdom: risk factors for death, April 2009 to March 2010. *Eurosurveillance* 2010;15(20):19571
17. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2020–21 Influenza Season. *MMWR* 2020 / 69(8):1-24. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/rr/rr6908a1.htm>
18. Pierce M, Kurinczuk, JJ, Spark, P et al. Perinatal outcomes after maternal 2009/H1N1 infection: national cohort study. *BMJ* 2011;342:d3214
19. Mendez-Figueroa H, Raker C, Anderson BL. Neonatal characteristics and outcomes of pregnancies complicated by influenza infection during the 2009 pandemic. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:S58-63
20. Wang X, Li Y, O'Brien KL, et al. Global burden of respiratory infections associated with seasonal influenza in children under 5 years in 2018: a systematic review and modelling study. *Lancet Glob Health.* 2020 Apr;8(4):e497-e510
21. Nokso-Koivisto J, Marom T, Chonmaitree T. Importance of viruses in acute otitis media. *Curr Opin Pediatr* 2015;27:110-115
22. McCullersin JA. Influenza virus. In: Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 8th edition
elservier:178, 1729-1745.e9
23. Committee for Proprietary Medicinal Products. Note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines. 1997. Available at: <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/bwp/021496en.pdf>.
24. Haralambieva IH, Painter SD, Kennedy RB, et al. The Impact of Immunosenescence on Humoral Immune Response Variation after Influenza A/H1N1 Vaccination in Older Subjects. *PLoS ONE* 2015;10(3):e0122282
25. https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2020-21_north/en/
26. Loeb M, Russell ML, Moss L, et al. Effect of influenza vaccination of children on infection rates in Hutterite communities: a randomized trial. *JAMA* 2010;303(10):943-50
27. Englund JA, Mbawuike IN, Hammill H, et al. Maternal immunization with influenza or tetanus toxoid vaccine for passive antibody protection in young infants. *J Infect Dis* 1993;168:647-56
28. Puck JM, Glezen WP, Frank AL, et al. Protection of infants from infection with influenza A virus by transplacentally acquired antibody. *J Infect Dis* 1980;142:844-9
29. Reuman PD, Ayoub EM, Small PA. Effect of passive maternal antibody on influenza illness in children: a prospective study of influenza A in mother-infant pairs. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:398-403

30. Steinhoff MC, Omer SB, Roy E, et al. Influenza immunization in pregnancy-antibody responses in mothers and infants. *N Engl J Med* 2010;362:1644-6
31. Tapia MD, Sow SO, Tamboura B, et al. Maternal immunisation with trivalent inactivated influenza vaccine for prevention of influenza in infants in Mali: a prospective, active-controlled, observer-blind, randomised phase 4 trial. *Lancet Infect Dis*. 2016 Sep;16(9):1026-1035
32. RCM Inluvac Tertra. <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml> (acedido em 9 de setembro de 2020)
33. <https://www.cdc.gov/flu/fluavaxview/coverage-1819estimates.htm> (acedido em 9 de setembro de 2020)
34. ECDC vaccine scheduler. <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=15&SelectedCountryIdByDisease=1> (acedido em 9 de setembro de 2020)
35. <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/03/annual-national-flu-programme-2019-to-2020-1.pdf>
36. CDC. How flu vaccine effectiveness and efficacy is measured: questions and answers. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC. <https://www.cdc.gov/flu/professionals/vaccination/effectivenessqa.htm> (acedido em 9 de setembro de 2020)
37. Kalligeros M, Shehadeh F, Mylona E, et al. Influenza vaccine effectiveness against influenza-associated hospitalization in children: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2020;38:2893-2903
38. Segaloff H, Maya Leventer-Roberts 2, Dan Riesel Influenza Vaccine Effectiveness Against Hospitalization in Fully and Partially Vaccinated Children in Israel: 2015-2016, 2016-2017, and 2017-2018. *Clin Infect Dis* 2019;69(12):2153-2161
39. Pebody R, Zhao H, Whitaker H, et al. Effectiveness of influenza vaccine in children in preventing influenza associated hospitalisation, 2018/19, England. *Vaccine* 2020;38(2):158-164.
40. Ashkenazi S, Vertruyen A, Arístegui J, et al. Superior relative efficacy of live attenuated influenza vaccine compared with inactivated influenza vaccine in young children with recurrent respiratory tract infections. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(10):870-9
41. Fleming DM, Crovari P, Wahn U, et al. Comparison of the efficacy and safety of live attenuated cold-adapted influenza vaccine, trivalent, with trivalent inactivated influenza virus vaccine in children and adolescents with asthma. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(10):860-9
42. Belshe RB, Edwards KM, Vesikari T, et al. Live attenuated versus inactivated influenza vaccine in infants and young children. *N Engl J Med*. 2007;356(7):685-96
43. Poehling KA, Caspard H, Peters TR, et al. 2015-2016 Vaccine Effectiveness of Live Attenuated and Inactivated Influenza Vaccines in Children in the United States. *Clin Infect Dis*. 2018 Feb 10;66(5):665-672
44. Chung JR, Flannery B, Ambrose CS, et al. Live Attenuated and Inactivated Influenza Vaccine Effectiveness. *Pediatrics* 2019 Feb;143(2):e20182094.
45. Pebody R, Warburton F, Ellis J, et al. Effectiveness of seasonal influenza vaccine for adults and children in preventing laboratory-confirmed influenza in primary care in the United Kingdom: 2015/16 end-of-season results. *Eurosurveillance*. 2016;21(38):pii=30348
46. Pebody R, Warburton F, Ellis J, et al. End-of-season influenza vaccine effectiveness in adults and children, United Kingdom, 2016/17. *Eurosurveillance* 2017;22,17-00306
47. Pebody R, Green H, Andrews N, et al. Uptake and impact of vaccinating school age children against influenza during a season with circulation of drifted influenza A and B strains, England, 2014/15. *Eurosurveillance*. 2015;20(39):pii=30029
48. Programa Nacional de Vigilância da Gripe. Relatório da época 2018/2019. http://www.insa.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/10/RelatorioPNVG_2018-2019.pdf
49. Boletim de Vigilância Epidemiológica da Gripe. Época 2019/2020. Semana 20. http://www.insa.min-saude.pt/wp-content/uploads/2020/05/S20_2020.pdf
50. Vacinação antigripal da população portuguesa nas épocas 2016/2017 e 2018/2019. http://repositorio.insa.pt/bitstream/10400.18/5700/3/INSA_Relatorio_Vacinacao-antigripal-epocas-2016-2017_2017-2018.pdf

Vacinas contra *Neisseria meningitidis*

Introdução

Atualmente estão disponíveis vacinas contra *Neisseria meningitidis* (*N. meningitidis*) dos grupos A, B, C, W e Y.

Em Portugal, a vacina conjugada contra *N. meningitidis* do grupo C faz parte do Programa Nacional de Vacinação (PNV) desde 2006. Desde 2012 é apenas administrada uma dose aos 12 meses de idade.

Crianças e adolescentes (<18 anos) com asplenia anatómica ou funcional, hipoesplenismo, défice congénito de complemento, e sob terapêutica com inibidores do complemento (Eculizumab), recebem a vacina contra o meningococo B, de acordo com a Norma 07/2016 e 016/2016 (PNV) da DGS e a vacina contra *N. meningitidis* ACWY (PNV 2017).

A vacina proteica de quatro componentes, Bexsero®, contra *N. meningitidis* do grupo B, fará parte do PNV português a partir do dia 1 de outubro de 2020.

As recomendações aqui apresentadas dizem respeito às vacinas e crianças e adolescentes não abrangidos pelo PNV.

Epidemiologia global e manifestações clínicas

A doença meningocócica é uma infeção causada por *N. meningitidis*.

Esta bactéria coloniza a orofaringe e o homem é o único reservatório conhecido.¹ A taxa de colonização é variável ao longo da vida, atingindo um pico na adolescência e no adulto jovem.¹ 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 ocorre nos meses de inverno e na primavera.

Classicamente, a infeção meningocócica apresenta-se com febre e exantema petequial ou purpúrico. As manifestações clínicas mais frequentes e mais graves são a sépsis e a meningite, podendo apresentar-se as duas formas no mesmo doente.²

A doença invasiva meningocócica (DIM) é pouco frequente. Atinge sobretudo os lactentes e crianças nos primeiros anos de vida e, em alguns países, também os adolescentes.² Na Europa, em 2018, a incidência da DIM nos diferentes grupos etários foi: < 1 ano= 8,34; 1-4 anos= 2,38; 5-14 anos= 0,52 e 15-24 anos= 0,94 por 100.000.²

Estão descritos 12 grupos de *N. meningitidis*, baseados na cápsula polissacarídea, mas a quase totalidade dos casos de DIM é provocada pelos grupos A, B, C, Y, W e X.³ Todos podem causar surtos ou epidemias, com variações ao longo do tempo e com distribuição geográfica não uniforme.

Na Europa, nas últimas décadas, o grupo C diminuiu muito após introdução da vacina conjugada anti-meningocócica C e o grupo B tem sido dominante, em particular nas crianças, tendo sido responsável por 50,9% dos casos de DIM em 2018.² Nesse ano, a incidência (e percentagem) da DIM pelo grupo B nos diferentes grupos etários foi: <1 ano= 5,6 (66,7%), 1-4 anos= 1,6 (19,4%), 5-14 anos= 0,29 (3,5%) e 15-24 anos= 0,47 (5,6%) por 100.000.² O grupo B tem também predominado noutros continentes. Nos Estados Unidos da América, de 2009 a 2018, foi responsável por 65% dos casos de DIM em crianças abaixo dos 5 anos.⁴

A DIM por grupo W, esporádica até 2000, causou nesse ano uma epidemia em Meca, na Arábia Saudita. Uma estirpe hipervirulenta (meningococo do grupo W (MenW): complexo clonal (cc) 11) surgiu depois na América Latina (sublinhagem sul americana, diferente da sublinhagem de Meca)⁵ e disseminou-se por vários continentes nos últimos anos. Na Europa, começou por ser particularmente importante em Inglaterra e no País de Gales, onde aumentou rapidamente a partir de 2009, tendo sido responsável por 24% dos casos de DIM em 2014, comparado com menos de 5% previamente.^{2,6-8} Para além da estirpe inicial, designada “*original UK strain*”, em 2013 emergiu uma variante designada “*2013 strain*”.⁹ Subsequentemente, outros países assistiram a um aumento da doença invasiva causada por esta estirpe. Na Europa, a sua incidência tem aumentado de forma consistente de 0,02 casos por 100.000 em 2011, para 0,11 por 100.000 em 2018 (18,5% dos casos de DIM).² Em 2018, a incidência (e percentagem) da DIM pelo meningococo W nos diferentes grupos etários foi: < 1 ano= 1,09 (61,3%), 1-4 anos= 0,2 (11,2%), 5-14 anos= 0,04 (2,24%) e 15-24 anos= 0,12 (6,76%) por 100.000.² Têm sido descritos diagnósticos pouco comuns e a ocorrência de manifestações clínicas atípicas numa fase inicial da doença, tais como vômitos e diarreia, nomeadamente em adolescentes.^{8,10,11} Em 2012, no Chile, o grupo W foi responsável por mais de metade de toda a DIM e 58% dos casos ocorreram em crianças. De notar que na admissão foi colocada a hipótese de DIM em apenas 2,4% dos casos, porque a maioria dos doentes não apresentava as características típicas de meningite ou septicemia. Depois da febre (presente em 60% dos casos) e dos sintomas respiratórios altos (53%), as náuseas/vômitos (47%) foram os principais sintomas descritos. Houve também uma alta taxa de letalidade (32%), sendo a diarreia o único fator de risco significativo identificado entre os casos fatais (56% vs 27% nos sobreviventes; P= 0,034).¹²

Na última década houve também aumento do número de casos de DIM causada pelo grupo Y em alguns países europeus, em particular na Escandinávia.^{2,13} Em 2018 foi responsável por 11,9% dos casos de DIM, com a seguinte incidência (e percentagem) nos diferentes grupos etários: <1 ano= 0,29 (39,7%), 1-4 anos= 0,06 (9%), 5-14 anos= 0,049 (6,6%) e 15-24 anos= 0,11 (15,1%) por 100.000.²

Em África, no cinturão da meningite, com a introdução da vacina conjugada contra o grupo A em programas nacionais, assistiu-se a uma redução dramática das epidemias por este grupo, tendo os grupos C, X e W sido responsáveis pela quase totalidade dos casos em 2019.¹⁴

Na Europa, a taxa de letalidade global situa-se entre os 5% e os 14%, sem redução ao longo das últimas duas décadas, tendo sido 11,6% em 2018.² Onze a 19% sobrevivem com alguma

sequela a longo prazo, entre elas, sequelas neurológicas, perda de audição, cicatrizes cutâneas e amputações.¹⁵

A forma mais eficaz de controlo da infeção meningocócica é a prevenção através da vacinação.

Vacinas

Caraterísticas das 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. Estes antigénios poderão estar presentes em meningococos não B, sendo possível que estas vacinas também tenham impacto noutros grupos capsulares e noutras espécies de *Neisseria*.¹⁶⁻¹⁸

Atualmente, estão disponíveis duas vacinas contra meningococo B baseadas em antigénios proteicos:

a) Bexsero®, GSK

Bexsero® está indicada para a imunização ativa contra DIM causada por *N. meningitidis* do grupo B a partir dos dois meses de idade. Cada dose de vacina contém proteínas recombinantes de *N. meningitidis* do grupo B: proteína de fusão NHBA (proteína de ligação à heparina), proteína NadA (adesina A), proteína de fusão fHbp (proteína de ligação ao Fator H) e vesículas de membrana externa (VME) de *N. meningitidis* do grupo B estirpe NZ98/254, adsorvidas em hidróxido de alumínio.¹⁹

A imunização com Bexsero® destina-se a estimular a produção de anticorpos bactericidas que reconheçam os antigénios presentes na vacina. Atendendo a que os antigénios são expressos de forma variável por diferentes estirpes, espera-se que os meningococos que expressem níveis suficientes de pelo menos um dos antigénios, sejam passíveis de eliminação pelos anticorpos induzidos pela vacina.

Ao longo do processo de desenvolvimento da vacina foram realizados vários ensaios clínicos para avaliação da imunogenicidade e segurança.¹⁹ A vacina demonstrou ser imunogénica em todos os grupos etários estudados. A diminuição dos anticorpos foi documentada 24 a 36 meses após a administração da dose de reforço aos 12, 18 ou 24 meses, mas com uma resposta de memória imunológica robusta após dose de reforço aos 4 anos.²⁰

A eficácia de Bexsero® não foi avaliada em ensaios clínicos, mas foi inferida pela demonstração de indução de anticorpos bactericidas séricos para cada um dos antigénios da vacina, através do Ensaio de Anticorpos Bactericidas Séricos em soro humano (hSBA), utilizando um conjunto de quatro estirpes de referência de *N. meningitidis* do grupo B.

Para avaliar a potencial capacidade de proteção contra as estirpes invasivas de *N. meningitidis* 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, obtidas em 2007 e 2008, em cinco países europeus, estimou que 78% [IC 95%: 63 a 90%] das estirpes apresentavam perfil antigénico potencialmente suscetível aos anticorpos induzidos pela vacina.²¹ Esta percentagem variou de 69% em Espanha até 87% em Itália.²¹ Contudo, dados subsequentes sugerem que esta técnica é conservadora, correspondendo 70% de cobertura estimada pelo MATS a 88% de atividade bactericida do soro humano.^{22,23} A cobertura estimada poderá no entanto variar ao longo do tempo numa mesma região.²⁴

Bexsero® pode ser administrada, 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 dos grupos A, C, W, Y conjugados.¹⁹ A administração concomitante de Bexsero® com outras vacinas além das mencionadas não foi estudada. No entanto, a administração simultânea com a vacina contra rotavírus é prática no Reino Unido desde a sua introdução em PNV em 2015.

Devido ao risco aumentado de febre, sensibilidade no local da injeção, alterações nos hábitos alimentares e irritabilidade quando Bexsero® é administrada concomitantemente com as vacinas acima mencionadas, pode ser considerada vacinação separada.¹⁹ 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.¹⁹

O esquema vacinal recentemente aprovado pela *European Medicines Agency* (EMA) (28 de abril de 2020) para a vacina Bexsero® é apresentado na tabela 1.¹⁹

Tabela 1. Resumo da posologia da vacina Bexsero®¹⁹

Grupo etário	Imunização primária	Intervalo entre doses da série de imunização primária	Dose de Reforço
Lactentes, 2 a 5 meses	3 doses	Não inferior a 1 mês	Uma dose entre os 12 e 15 meses de idade, com um intervalo de pelo menos 6 meses entre a série primária e a dose de reforço
	2 doses	Não inferior a 2 meses	
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 ^c
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 ^a
Crianças não vacinadas, 2 a 10 anos	2 doses	Não inferior a 1 mês	Deve ser considerada uma dose de reforço nos indivíduos em risco continuado de exposição à doença meningocócica, com base nas recomendações oficiais ^b
Adolescentes não vacinados (a partir dos 11 anos)			

^aVer secção 5.1 do RCM de Bexsero®. A necessidade e altura de administração de doses de reforço adicionais não foi ainda determinada;

^bVer secção 5.1 do RCM de Bexsero®.

b) 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. É uma vacina composta por duas variantes recombinantes lipidadas da fHbp, uma de cada subfamília A e B de *N. meningitidis* do grupo B.²⁵

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 estirpes de *N. meningitidis* grupo B, obtidas entre 2000 e 2014, de sete países europeus, EUA e Canadá, demonstrou que mais de 91% expressavam níveis suficientes de fHbp para que fossem suscetíveis aos efeitos bactericidas dos anticorpos induzidos pela vacinação.^{25,26}

A eficácia de Trumenba® não foi avaliada em ensaios clínicos, mas foi inferida pela demonstração da indução de anticorpos bactericidas séricos para quatro estirpes de teste do meningococo do grupo B que expressam variantes da fHbp representativas das duas subfamílias (A e B). A imunogenicidade da vacina foi ainda avaliada com um painel de 10 estirpes adicionais, cada uma expressando uma variante diferente da fHbp.²⁷ Estas avaliações adicionais apoiam e aumentam a amplitude de cobertura da vacina demonstrada pelas respostas às quatro estirpes principais. A vacina demonstrou ser imunogénica e segura em todos os grupos etários estudados.²⁵

Trumenba® pode ser administrada concomitantemente com qualquer uma das seguintes vacinas: difteria (dose reduzida), tétano, tosse convulsa acelular e poliomielite inativada (dTPa-VIP), HPV de quatro genótipos, meningocócica conjugada com toxoide tetânico para os serogrupos A, C, W e Y (MenACWY) e vacina contra tétano, difteria dose reduzida e tosse convulsa acelular dose reduzida (Tdpa).²⁵

O esquema vacinal aprovado pela EMA para a vacina Trumenba® é apresentado na tabela 2.²⁵

Tabela 2. Resumo da posologia da vacina Trumenba®²⁵

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

^aO 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.²⁸

Experiência com a utilização das vacinas contra meningococo B

a) Bexsero®

Impacto e efetividade: O Reino Unido foi o primeiro país a introduzir esta vacina no seu PNV, em setembro de 2015, aos 2, 4 e 12 meses de idade, juntamente com as restantes vacinas de rotina, com administração de paracetamol a todas as crianças na imunização dos dois meses. A avaliação dos três primeiros anos deste programa vacinal, com coberturas consistentemente altas, mostrou que a incidência de DIM do grupo B foi significativamente menor do que a esperada nas coortes elegíveis para vacinação, com uma redução de 75%. A efetividade ajustada da vacina foi de 52.7% [IC 95%: -33.5 a 83.2%] para duas doses e 59.1% [IC 95%: -31.1 a 87.2%] para duas doses e reforço (sendo 64.4% e 71.2% respetivamente para as estirpes MATS-positivas).²⁹

Na região de Saguenay-Lac-Saint-Jean, Quebec, 83% da população com ≤ 20 anos ($n \approx 59.500$) foi imunizada em 2014 com a vacina Bexsero®, para controlar um surto de longa duração. Após a campanha, a incidência da DIM pelo grupo B caiu drasticamente na população-alvo, de 11,4/100.000 em 2006-2014 para 0,4/100.000 em 2014-2018 ($p < 0,0001$). A estimativa da proteção direta da vacina foi de 79% [IC 95%: -231 a 99%]. O impacto geral da campanha na região foi uma diminuição de 86% [IC 95%: -2 a 98%] no risco DIM pelo grupo B.³⁰

Um estudo observacional retrospectivo realizado em duas regiões italianas que introduziram Bexsero® em PNV em 2014 (Toscânia, aos 2, 4, 6, 12 meses; cobertura vacinal 83,9%) e 2015 (Vêneto, aos 7, 9, 15 meses; cobertura vacinal 81,7%), revelou uma efetividade da vacina de 93,6% na Toscânia e 91,1% em Vêneto.³¹

Atualmente, seis países europeus já incluíram Bexsero® no seu PNV na infância: Áustria, Irlanda, Itália, Lituânia, Malta e Reino Unido.³²

Segurança: Relativamente à segurança, de setembro de 2015 a maio de 2017, aproximadamente 1,29 milhões de crianças com idade entre 2 e 18 meses receberam cerca de 3 milhões de doses de vacina Bexsero® no Reino Unido, confirmando bom perfil de segurança. Nas reações locais, foi descrito um nódulo persistente no local da injeção, geralmente sem outros sintomas.³³

Colonização: O papel desta vacina na prevenção da transmissão de *N. meningitidis* do grupo B, e consequentemente na imunidade de grupo, foi avaliado num estudo efetuado na Austrália, tendo-se concluído que não parece ter efeito na colonização por *N. meningitidis* do grupo B ou por outros grupos.³⁴ Também no Canadá, o impacto da campanha foi observado principalmente no grupo de idade alvo, sugerindo não haver imunidade de grupo nos adultos mais velhos não vacinados.³⁰ Está em curso outro estudo no Reino Unido.

Proteção contra outros grupos: A estirpe MenW:c11 atualmente em circulação, contém os antígenos NadA e NHBA como alvos potenciais para Bexsero®, tendo sido anteriormente demonstrado que os anticorpos induzidos por esta vacina eram bactericidas contra esta estirpe.³⁵ Numa avaliação da proteção conferida por Bexsero® contra a DIM pelo grupo W

em Inglaterra, foi observada redução do número de casos pelo grupo W nas crianças com esquema vacinal com Bexsero® completo,³⁶ no entanto esta evidência ainda é limitada.

Caraterísticas das vacinas contra *N. meningitidis* dos grupos ACWY

As características imunológicas dos grupos A, C, W e Y permitiram a produção de vacinas conjugadas baseadas na cápsula. 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. Demonstraram atuar também indiretamente através da imunidade de grupo.

Em Portugal estão disponíveis duas vacinas conjugadas quadrivalentes ACWY:

a) Nimenrix® (MenACWY-TT)

É composta por polissacáridos da *N. meningitidis* dos grupos A, C, W e Y, conjugados com o toxoide tetânico (TT) como proteína transportadora. Está indicada na imunização ativa de indivíduos a partir das 6 semanas de idade contra a DIM causada por *N. meningitidis* dos grupos A, C, W e Y.³⁷

Em lactentes, Nimenrix® pode ser administrada concomitantemente com vacinas combinadas DTPa-VHB-VIP/Hib, vacinas pneumocócica conjugada 10 e 13 valente, vacinas contra a hepatite A (VHA) e hepatite B (VHB), vacina contra o sarampo-papeira-rubéola (VASPR), vacina contra o sarampo-papeira-rubéola-varicela, vacina sem adjuvante contra a gripe sazonal e com a vacina contra o Papilomavírus Humano bivalente (tipos 16 e 18, HPV2). Sempre que possível, Nimenrix® e uma vacina contendo TT, tal como a vacina DTPa-VHBVIP/Hib, devem ser administradas concomitantemente, ou Nimenrix® deve ser administrada pelo menos um mês antes da vacina contendo TT.

Não há estudos com administração concomitante de Nimenrix® e Bexsero®. No entanto, em 2019, a GSK propôs à EMA a aprovação da administração concomitante de Bexsero® com a vacina ACWY independentemente da proteína utilizada nesta vacina, tendo esta proposta sido aceite, tal como consta na última atualização do RCM.³⁸ Tal foi possível dada a existência de dados de segurança e imunogenicidade na coadministração de Bexsero® com vacinas ACWY conjugadas com a proteína de transporte CRM³⁹ e porque as recomendações para vacinas nos diversos países não referem as proteínas de conjugação das mesmas, mas apenas os antigénios. Adicionalmente, há experiência de coadministração de Bexsero® com outras vacinas conjugadas com o TT como proteína transportadora, como é exemplo o Reino Unido, onde é coadministrada Bexsero® com a vacina conjugada Hib/MenC com TT. Na Austrália é recomendada a coadministração das vacinas contra o meningococo B e ACWY em qualquer idade, sem referência à proteína de transporte.⁴⁰

O esquema vacinal aprovado pela EMA para a vacina Nimenrix® é apresentado na tabela 3.³⁷

Tabela 3. Resumo da posologia da vacina Nimenrix®³⁷

Grupo etário	Imunização primária	Intervalos entre doses da série de imunização primária	Dose de Reforço
A partir das 6 semanas e < 6 meses	2 doses	2 meses entre as doses	Uma dose aos 12 meses, com um intervalo de pelo menos 2 meses após a administração da última dose
≥6 meses a < 12 meses, não vacinados	1 dose ^a		Uma dose aos 12 meses, com um intervalo de pelo menos 2 meses após a administração da última dose
A partir dos 12 meses, não vacinados	1 dose ^a		^b

^aPoderá ser considerada apropriada a administração de uma dose adicional de Nimenrix® a alguns indivíduos

Respostas imunitárias em crianças entre os 6 meses e menos de 12 meses de idade: uma dose única administrada aos 6 meses foi associada a títulos inferiores determinados por hSBA para os serogrupos W-135 e Y, comparativamente a três doses administradas aos 2, 4 e 6 meses. A relevância clínica desta observação é desconhecida. Caso se preveja que uma criança com idade entre os 6 meses e menos de 12 meses esteja em risco particular de doença invasiva meningocócica por exposição aos serogrupos W-135 e/ou Y, pode ser considerada a administração de uma segunda dose no esquema de imunização primária de Nimenrix®, após um intervalo de 2 meses.

Respostas imunitárias em crianças com 12-14 meses de idade: a administração de uma dose única foi associada a títulos inferiores de anticorpos determinados por hSBA para os serogrupos W-135 e Y, comparativamente à administração de duas doses com um intervalo de dois meses. A relevância clínica desta observação não é conhecida. Caso se preveja que uma criança esteja em risco acrescido de doença invasiva meningocócica por exposição aos serogrupos W-135 e/ou Y, pode ser considerada a administração de uma segunda dose de Nimenrix® após um intervalo de 2 meses.

^bAo longo do tempo, observa-se um declínio nos títulos de anticorpos contra os serogrupos A, C, W-135 e Y. A relevância clínica desta observação é desconhecida. A administração de uma dose de reforço pode ser considerada em indivíduos vacinados entre os 12-23 meses de idade que permaneçam em risco elevado de exposição a doença meningocócica causada pelos serogrupos A, C, W-135 e Y.

b) Menveo® (MenACWY-CRM₁₉₇)

É composta por oligossacáridos da *N. meningitidis* dos grupos A, C, W e Y, conjugados com proteína CRM₁₉₇ do *Corynebacterium diphtheriae* (MenACWY-CRM₁₉₇). Está indicada na imunização ativa contra a DIM causada pela *N. meningitidis* dos grupos A, C, W e Y a partir dos dois anos de idade.⁴¹

Menveo® pode ser administrada concomitantemente com as seguintes vacinas: vacina monovalente e combinada contra a hepatite A e B, febre amarela, febre tifoide (polissacarídeo Vi), encefalite japonesa, raiva e meningococo do grupo B (Bexsero®).⁴¹ Em adolescentes (dos 11 aos 18 anos de idade), foi avaliada a administração concomitante de Menveo® com a vacina do tétano, conteúdo reduzido de difteria e tosse convulsa acelular, adsorvida (Tdpa) isolada ou com a Tdpa e a vacina do Papilomavírus Humano quadrivalente (tipos 6, 11, 16 e 18), tendo ambos suportado a administração concomitante das vacinas.⁴¹ Não houve evidência de um aumento da taxa de reatogenicidade ou alteração no perfil de segurança das vacinas pela administração concomitante.

Estão disponíveis dados sobre a persistência dos anticorpos a longo prazo até 5 anos após a vacinação com Menveo®.⁴¹

O esquema vacinal aprovado pela EMA para a vacina Menveo® é apresentado na tabela 4.⁴¹

Tabela 4. Resumo da posologia da vacina Menveo®⁴¹

Grupo etário	Esquema recomendado
A partir dos 2 anos ^a	1 dose ^b

^aA Food and Drug Administration (FDA) aprovou a administração de Menveo® a partir dos 2 meses de idade⁴²

^bNas crianças dos 2 anos 5 anos com risco elevado de doença meningocócica, deve ser administrada uma segunda dose 2 meses após um intervalo de 2 meses

Experiência com a utilização das vacinas contra meningococo ACWY

O aumento do número de casos e mortes no Reino Unido devidas ao MenW, levou à implementação, em 2015, de um programa de emergência, com administração universal da vacina conjugada ACWY a adolescentes, com o objetivo de controlar os casos neste grupo etário e reduzir a transmissão da bactéria entre indivíduos, com consequente controlo da doença noutros grupos etários. Nos primeiros 12 meses do programa, com uma cobertura vacinal de 36,6%, observou-se uma redução de 69% nos casos observados em relação aos esperados, com base nos dados epidemiológicos dos anos anteriores, não tendo ocorrido casos nos vacinados.^{43,44} No relatório anual publicado pela *Public Health of England* é referida uma cobertura vacinal de 86,2% na primeira coorte vacinada, tendo-se observado uma redução de 42% dos casos de DIM pelo grupo W de 2017-18 para 2018-19.⁴⁵ Para além da proteção direta, parece também confirmar-se a esperada proteção indireta.³⁶ Na Europa, a vacina conjugada ACWY faz também parte do PNV na Áustria (adolescentes dos 11-13 anos), Grécia (adolescentes dos 11-12 anos), Holanda (14 meses e adolescentes 14 anos), Irlanda (13 meses e adolescentes 12-13 anos), Itália (adolescentes dos 12-18 anos) e Espanha (12 anos).³⁰ A maioria tem programas de vacinação de adolescentes, que é o grupo etário com taxas mais elevadas de colonização, procurando controlar a doença neste grupo etário e reduzir a transmissão entre indivíduos e assim reduzir a doença nos outros grupos etários. Em alguns países esta vacina veio substituir a vacina contra meningococo C administrada na adolescência.

Situação em Portugal

A vacina conjugada contra o meningococo C foi disponibilizada em Portugal em 2002, no mercado privado, tendo sido incluída no PNV em 2006, num esquema 2+1, com um programa de repescagem até aos 18 anos. Em 2012 passou a ser administrada apenas uma dose aos 12 meses. Não há um programa de vacinação de adolescentes.

Os dados nacionais da vigilância epidemiológica de base laboratorial do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA), referentes ao período de 2007-2016, publicados em julho de 2020, mostram uma redução da incidência global da DIM de 1,11 casos por 100.000 habitantes em 2007, para 0,41 em 2016,⁴⁶ tendo sido 0,47 em 2017 e 0,58 em 2018.⁴⁷

Observou-se um decréscimo muito importante do número de casos de DIM por *N. meningitidis* do grupo C a partir de 2004,^{46,47} resultante da utilização da vacina, e uma tendência de descida do grupo B a partir de 2008, que poderá ser explicada pela natureza cíclica da DIM.^{46,47} Na última década, o grupo B foi predominante, com percentagens que variaram entre 59,8% e 90,5%, respetivamente, em 2010 e 2008.⁴⁶ Em 2017 e 2018, 62,5% e 70,0% das estirpes identificadas pertenciam a este grupo.⁴⁸

A incidência global da DIM tem sido máxima nos lactentes (com redução nos últimos anos: 21,8 por 100.000 habitantes de 2011-2014 para 10,5 em 2015 e 9,1 em 2016)⁴⁶, diminui de forma acentuada até a adolescência, altura em que apresenta um aumento ligeiro, mantendo-se relativamente estável, em valores baixos, durante a idade adulta.⁴⁶ Os dados da distribuição por grupo etário, mostram que a DIM causada pelo grupo B tem um perfil característico, com um pico de incidência entre os quatro e os cinco meses de idade.^{46,47} O estudo pela técnica MATS de 1066 estirpes portuguesas obtidas entre 2011 e 2015, revelou uma cobertura estimada para Bexsero® de 67,9% (IC 95%: 56 a 81%).⁴⁹ Um estudo caso-controlo efetuado em 31 hospitais portugueses para avaliar a efetividade de Bexsero® para proteção contra DIM pelo grupo B, revelou uma efetividade de 79% (IC 95%: 45 a 92%) (Fernanda Rodrigues et al., comunicação pessoal).

De 2010 a 2019, houve 19 casos de DIM causada pelo grupo W, 5 de 2010 a 2017 e 14 em 2018 e 2019. Em relação à idade pediátrica, ocorreu um caso em 2016, um em 2018 e seis em 2019, três abaixo do ano de idade. Desde 2017, apenas uma estirpe não pertencia ao cc11 (Maria João Simões, Laboratório Nacional de Referência de *Neisseria meningitidis*, INSA, comunicação pessoal).

No mesmo período (2010-2019), ocorreram 50 casos de DIM pelo grupo Y, 10 em 2011 e sete em 2015, com os restantes distribuídos aos longos dos outros anos. Houve 28 em idade pediátrica, cinco abaixo dos 12 meses, distribuídos ao longo dos anos. (Maria João Simões, Laboratório Nacional de Referência de *Neisseria meningitidis*, INSA, comunicação pessoal).

A taxa de letalidade global por DIM nos anos de 2003 a 2016 variou entre 2,2% e 10,6% (média de 7,0%).⁴⁶

Foram realizados dois estudos de colonização, numa população de estudantes universitários, na mesma área geográfica, em anos diferentes, utilizando técnicas de amplificação de ácidos nucleicos nas secreções orofaríngeas. No primeiro estudo, em 2012, a taxa de colonização global foi de 14,5%, sendo de 2,5% para o grupo B⁵⁰ e no segundo, em 2016, as taxas foram de 12,5% e 1,7% respetivamente, e houve identificação do grupo W.⁵¹

Conclusões

A DIM é uma doença rara, com incidência mais elevada nos primeiros anos de vida, e em particular no primeiro ano, decrescendo depois até à adolescência. Está associada a elevada morbidade e mortalidade.

Apesar de uma tendência de descida nos últimos anos, o grupo B tem sido responsável pela maioria dos casos de DIM em Portugal e na Europa. Há duas vacinas proteicas licenciadas

contra o meningococo B, que têm bom perfil de imunogenicidade e de segurança. A experiência do Reino Unido com a utilização de Bexsero® mostrou um impacto importante na redução da DIM causada pelo grupo B nas crianças vacinadas (proteção direta), reforçado pelos dados do Canadá e Itália e pelos resultados do estudo de efetividade realizado em Portugal.

A DIM causada pelo grupo W tem estado a aumentar em vários países do mundo, estando em causa uma estirpe hipervirulenta, que frequentemente se apresenta com manifestações clínicas atípicas e com mortalidade elevada. Em Portugal, o número de casos tem sido muito pequeno, mas assistimos a um aumento no último ano, em particular nas crianças de baixa idade. As vacinas conjugadas ACWY demonstraram ser imunogénicas e seguras. A experiência no Reino Unido mostrou uma redução importante da doença nos vacinados e que parece estar a ser observada também nos não vacinados. Vários países europeus já as introduziram em PNV, a maioria na adolescência, para controlar a doença neste grupo etário (proteção direta) e para reduzir também a doença nos outros grupos etários (imunidade de grupo). Este segundo objetivo só poderá ser atingido se as coberturas vacinais forem elevadas, o que habitualmente só é conseguido com vacinas incluídas em PNV. Em Portugal, estando a vacina apenas no mercado privado, a vacinação tem como objetivo a proteção direta.

É fundamental manter uma vigilância epidemiológica de qualidade na DIM e na colonização, em particular porque:

- estão implementados programas nacionais de vacinação contra meningococo C e B que têm de ser monitorizados;
- não temos um programa de vacinação contra meningococo C na adolescência;
- ocorreu rápido aumento de uma estirpe hipervirulenta do grupo W em vários países da Europa;
- a epidemiologia da DIM está sujeita a variações importantes e, por vezes, imprevisíveis.

Esta informação é muito importante para apoiar a definição de estratégias nacionais de vacinação.

A Comissão de Vacinas recomenda a administração das vacinas contra meningococo B:

- A crianças não contempladas no PNV e a adolescentes, a título individual, nos esquemas recomendados nos RCMs das vacinas, com Bexsero® até aos 10 anos, Bexsero® ou Trumenba® a partir dos 10 anos; após a primeira dose, deve ser utilizada a mesma vacina, uma vez que não há dados que demonstrem que sejam intermutáveis;
- A Comissão não estabelece preferência entre as duas vacinas.

A Comissão de Vacinas recomenda a administração das vacinas contra meningococo ACWY:

- A crianças e adolescentes, a título individual, nos esquemas recomendados nos RCMs das vacina com Nimenrix® até aos 2 anos, Nimenrix® ou Menveo® depois dos 2 anos;
- A viajantes com estadias prolongadas ou residentes em países com doença hiperendémica ou epidémica e sempre que exigido pela autoridade local;
- A vacinação poderá ser feita em qualquer idade embora, atendendo à epidemiologia europeia, em que a incidência é mais elevada no primeiro ano de vida, e às idades dos casos de DIM por Men W que ocorreram em Portugal nos dois últimos anos, dado que a recomendação tem um carácter individual, este benefício será potencialmente maior se a mesma for iniciada o mais precocemente possível para conferir proteção direta;
- A administração de uma dose desta vacina aos 12 meses de idade, dispensa a administração da vacina conjugada contra o grupo C incluída no PNV;
- A Comissão não estabelece preferência entre as duas vacinas.

Bibliografia

1. Christensen H, May M, Bowen L, et al. Meningococcal carriage by age: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010;10:853-61
2. <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Dataset=27&HealthTopic=36> (acedido em 9 de agosto de 2020)
3. Halperin SA, Bettinger JA, Greenwood B, et al. The changing and dynamic epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine* 2012;30S:B26-36
4. CDC. <https://www.cdc.gov/meningococcal/surveillance/index.html> (acedido em 9 de agosto de 2020)
5. Lucidarme J, Hill DM, Bratcher HB, et al. Genomic resolution of an aggressive, widespread, diverse and expanding meningococcal serogroup B, C and W lineage. *J Infect* 2015;71:544-552
6. Ladhani SN, Beebeejaun K, Lucidarme J, et al. Increase in endemic *Neisseria meningitidis* capsular group W sequence type 11 complex associated with severe invasive disease in England and Wales. *Clin Infect Dis* 2015;60:578-85
7. Krone M, Gray S, Abad R, et al. Increase of invasive meningococcal serogroup W disease in Europe, 2013 to 2017. *Euro Surveill* 2019;24(14)
8. Ladhani SN, Beebeejaun K, Lucidarme J, et al. Increase in endemic *Neisseria meningitidis* capsular group W sequence type 11 complex associated with severe invasive disease in England and Wales. *Clin Infect Dis* 2015;60(4):578-85
9. Lucidarme J, Scott KJ, Ure R, et al. An international invasive meningococcal disease outbreak due to a novel and rapidly expanding serogroup W strain, Scotland and Sweden, July to August 2015. *Euro Surveill*. 2016; 21 (pii=30395.)
10. 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
11. Ruscher A, Fanoy E, van Olden GDJ, et al. 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
12. Moreno G, López D, Vergara N, et al. 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
13. 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
14. WHO. <https://www.who.int/publications/i/item/weekly-epidemiological-record-14-2020-95-133-144> (acedido em 9 de agosto de 2020)
15. Pace D, Pollard AJ. Meningococcal disease: Clinical presentation and sequelae. *Vaccine* 2012;30S:B3-9
16. Biolchi G, Moschioni M, Tomei S, et al. 4CMENB, a multicomponent meningococcal vaccine developed for serogroup B meningococci elicits cross-reactive immunity also against serogroups C, W and Y [EMGM2019-13221]. In: 15th European Meningococcal and Haemophilus diseases society (EMGM) Congress, May 27-30: 2019; Lisbon, Portugal;2019:83
17. Petousis-Harris H, Paynter J, Morgan J, et al. Effectiveness of a group B outer membrane vesicle meningococcal vaccine against gonorrhoea in New Zealand: a retrospective case-control study. *Lancet* 2017;390(10102):1603-1610
18. Semchenko EA, Tan A, Borrow R, Seib KL. The serogroup B meningococcal vaccine Bexsero elicits antibodies to *Neisseria gonorrhoeae*. *Clin Infect Dis* 201;69(7):1101-1111
19. RCM Bexsero. <http://www.ema.europa.eu> (acedido em 9 de agosto de 2020)
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;35(2):395-402
21. 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
22. Simões MJ Bettencourt C, De Paola R, Giuliani M, Pizza M, Moschioni M, Machado J. *PLoS ONE* 2017; 12(5):e0176177
23. 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
23. 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
24. 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
25. RCM Trumenba. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trumenba-epar-product-information_en.pdf (acedido em 9 de agosto de 2020)
26. Hoiseith 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
27. Donald RG, Hawkins JC, Hao L, et al. Meningococcal serogroup B vaccines: Estimating breadth of coverage *Hum Vaccin Immunother* 2017;13:255-26

28. 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
29. Ladhani S, Andrews N, Parikh S, et al. Vaccination of Infants with Meningococcal Group B Vaccine (4CMenB) in England. *N Engl J Med* 2020;382(4):309-317
30. Deceuninck G, Lefebvre B, Tsang R, et al. Impact of a mass vaccination campaign against Serogroup B meningococcal disease in the Saguenay-Lac-Saint-Jean region of Quebec four years after its launch. *Vaccine* 2019;37(31):4243-4245
31. Azzari C, Moriondo M, Nieddu F, et al. Effectiveness and Impact of the 4CMenB Vaccine against Group B Meningococcal Disease in Two Italian Regions Using Different Vaccination Schedules: A Five-Year Retrospective Observational Study (2014-2018). *Vaccines (Basel)* 2020;8(3):E469
32. <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=48&SelectedCountryIdByDisease=-1> (acedido em 9 de agosto de 2020)
33. Bryan P, Seabroke S, Wong J, et al. Safety of multicomponent meningococcal group B vaccine (4CMenB) in routine infant immunisation in the UK: a prospective surveillance study. *Lancet Child Adolesc Health* 2018;2(6):395-403
34. Marshall H, McMillan M, Koehler A, et al. Meningococcal B Vaccine and Meningococcal Carriage in Adolescents in Australia. *N Engl J Med* 2020;382(4):318-327
35. Ladhani SN, Giuliani MM, Biolchi A, et al. Effectiveness of Meningococcal B Vaccine against Endemic Hypervirulent *Neisseria meningitidis* W Strain, England. *Emerg Infect Dis* 2016;22(2):309-311
36. Ladhani SN, Campbell H, Andrews N, et al. First real world evidence of meningococcal group B vaccine, 4CMenB, protection against meningococcal group W disease; prospective enhanced national surveillance, England. *Clin Infect Dis* 2020:ciaa1244
37. RCM Nimenrix® EMA. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nimenrix-epar-product-information_en.pdf
38. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/bexsero-h-c-2333-ii-0074-epar-assessment-report-variation_en.pdf
39. Macias Parra M, Gentile A, Vazquez Narvaez JA, et al. Immunogenicity and safety of the 4CMenB and MenACWY-CRM meningococcal vaccines administered concomitantly in infants: A phase 3b, randomized controlled trial. *Vaccine* 2018;36(50):7609-7617
40. <https://immunisationhandbook.health.gov.au/vaccine-preventable-diseases/meningococcal-disease>
41. RCM Menveo® EMA. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/menveo>
42. RCM Menveo® FDA. <https://www.fda.gov/media/78514/download> (acedido em 9 de agosto de 2020)
43. Campbell H, Saliba V, Borrow R, et al. 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:pil=21188
44. Campbell H, Edelstein M, Andrews N, 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
45. Invasive meningococcal disease in England: annual laboratory confirmed reports for epidemiological year 2018 to 2019 https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/842368/hpr3819_IM_D-ann.pdf
46. Doença invasiva meningocócica em Portugal - Vigilância epidemiológica integrada, 2007-2016: -relatório anual da Rede de Laboratórios VigLab Doença Meningocócica, Julho 2020. <http://repositorio.insa.pt/handle/10400.18/7024>
47. Doença invasiva meningocócica em Portugal - Vigilância epidemiológica integrada, 2003-2014: -relatório anual da Rede de Laboratórios VigLab Doença Meningocócica, Dezembro 2016. <http://repositorio.insa.pt/handle/10400.18/4119>
48. Bettencourt C, Martins J, Ramos M, Sá Machado R, Simões MJ. Surveillance of invasive meningococcal disease in Portugal 2016-2018. PO-009 [EMGM2019-13349]
49. Simões MJ Bettencourt C, De Paola R, et al. *PLoS ONE* 2017; 12(5):e0176177
50. 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
51. Rodrigues F, Christensen H, Morales-Aza B, et al. Viable *Neisseria meningitidis* is commonly present in saliva in healthy young adults: Non-invasive sampling and enhanced sensitivity of detection in a follow-up carriage study in Portuguese students. *PLoS One*. 2019 Feb 11;14(2):e0209905.

Vacinas contra o vírus do Papiloma Humano no rapaz

Introdução

A vacina contra o vírus do Papiloma Humano (HPV) para rapazes vai fazer parte do PNV, a partir de 1 de outubro de 2020. As recomendações que se seguem aplicam-se aos grupos etários pediátricos não abrangidos pelo PNV.

Epidemiologia global e manifestações clínicas

O HPV infeta a pele e mucosas, com transmissão preferencialmente por via sexual e com uma taxa de transmissibilidade muito alta.¹ Estima-se que 80% da população mundial tenha um episódio de infeção por HPV ao longo da vida.²

Embora a maioria das infeções por HPV seja assintomática e autolimitada, este vírus é responsável, em todo o mundo e em ambos os géneros, por lesões benignas e malignas sendo, atualmente, considerado o segundo carcinogéneo mais importante, logo a seguir ao tabaco.³ Está associado a 4,5% dos cancros em todo o mundo (8,6% na mulher e 0,8% no homem).⁴

Estão descritos mais de 130 tipos de HPV, dos quais cerca de 40 infetam preferencialmente os órgãos genitais e as áreas perianais, tendo sido divididos em dois grupos:^{5,6}

- de alto risco (HPV 16, 18), associados ao desenvolvimento do cancro anogenital, cabeça e pescoço;
- de baixo risco (HPV 6, 11), com baixo potencial oncogénico, que causam doença benigna, nomeadamente condilomas genitais (90%), papilomatose respiratória recorrente (100%), lesões de baixo grau do colo uterino e anais.

A origem vírica do cancro do colo do útero (CCU) está solidamente estabelecida.^{9,10} Para além disso, há evidência crescente de que o HPV está associado a outros cancros: 88% dos cancros do canal anal, 70% dos cancros da vagina, 50% dos cancros pênis, 43% dos cancros da vulva e 25,6% dos cancros da orofaringe.^{4,11} As verrugas genitais são causadas em mais de 90% dos casos por HPV6 e 11 e uma em cada 10 pessoas sexualmente ativas vai apresentar um episódio de verrugas genitais ao longo da vida.^{12,13}

Apesar de existirem menos estudos epidemiológicos em homens, os fatores de risco para infeção (tais como comportamentos sexuais e idade jovem), a prevalência de infeção genital e as taxas verrugas genitais são comparáveis entre os dois sexos.¹⁴ Dados sobre história natural da infeção por HPV no sexo masculino, 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.^{15,16} A incidência mantém-se constante ao longo da vida, ao contrário das mulheres, nas quais 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.^{15,16} 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 após

seroconversão, aumenta a suscetibilidade para infecções recorrentes, especialmente pelo tipo 16, que é causa de câncros anais, da orofaringe e do pênis.^{17,18} Um estudo publicado em 2017, refere uma probabilidade 20 vezes superior de reinfeção no primeiro ano, que se mantém-se 14 vezes superior dois anos após primoinfeção por HPV16.¹⁹ Num estudo prospetivo que envolveu 1160 homens VIH negativos dos 18 aos 70 anos, oriundos dos EUA, Brasil e México, que foram avaliados durante uma média de 27,5 meses, observou-se uma prevalência global da infeção por HPV de 65,2% (12% com tipos oncogénicos, 17,8% com tipos oncogénicos e não oncogénicos; 25,7% com infeção múltipla), sendo o HPV16 o tipo mais frequente. Houve 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.²⁰

Há evidência crescente de que o HPV é responsável por uma carga de doença significativa no homem. Embora muito menos frequentes do que o CCU, os homens poderão desenvolver câncros do ânus, pênis, cabeça e pescoço e neoplasias intraepiteliais do pênis (PIN) e ânus (AIN) associados ao HPV, bem como condilomas genitais, estimando-se na Europa que o número de novos casos/ano, associados aos tipos de HPV6, 11, 16 e 18, seja elevado.²¹⁻²³

Vacinas

Caraterísticas das vacinas contra HPV

As vacinas contra HPV estão disponíveis desde 2006. Atualmente existem três: Gardasil® (inclui os tipos 6,11,16 e 18; MSD)²⁴, Gardasil®9 (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58; MSD)²⁵ e Cervarix® (16 e 18; GSK),²⁶ 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 antigénio e ter uma resposta imune 60-100 vezes superior à da infeção natural.

Atualmente em Portugal apenas está disponível a vacina Gardasil®9.

Gardasil®9 teve por base: 1) imunogenicidade não-inferior à de Gardasil® 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®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.²⁵

Os cinco tipos adicionais de HPV incluídos na vacina Gardasil®9 não estão diretamente implicados na maioria nos câncros associados ao género masculino, pelo que não existe um

importante benefício adicional nos rapazes já vacinados com Gardasil® fazerem novo esquema com Gardasil®9.²²

Estas vacinas são imunogénicas, eficazes e têm um bom perfil de segurança e tolerabilidade.²⁴⁻²⁶ As reações no local da injeção, como dor ligeira e eritema, são os efeitos secundários mais comuns e não estão documentados efeitos adversos graves.²⁴⁻²⁶

O perfil de segurança de Gardasil®9 é semelhante ao da vacina quadrivalente, sendo bem tolerada por rapazes e raparigas.²⁷

Os dados atuais sugerem que a proteção é mantida por mais de 10 anos,²⁸ e com base nas respostas imunológicas, espera-se que esta proteção seja estendida ainda mais.²⁹

Atualmente, todas as vacinas estão aprovadas para administração a partir dos nove anos de idade, independentemente do sexo, para a prevenção de lesões anogenitais pré-cancerosas, cancro do colo do útero, vulva e vagina e cancro do ânus causalmente relacionados com os tipos de HPV contidos nas vacinas.²⁴⁻²⁶ Adicionalmente, as vacinas Gardasil® e Gardasil®9 têm indicação na prevenção das verrugas genitais causalmente relacionadas os tipos específicos de HPV contidos nas vacinas.^{24,25}

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. No entanto, dado o elevado risco de reinfeção, poderá existir benefício na vacinação de indivíduos previamente infetados.

Podem ser administradas em simultâneo com outras vacinas, em locais anatómicos diferentes ou no mesmo membro, desde que distanciadas 2,5 a 5 cm.²⁴⁻²⁶

A administração da vacina é por via intramuscular, nos esquemas apresentados na tabela 1.

Tabela 1. Esquema vacinal das vacinas contra HPV aprovado pela EMA²⁴⁻²⁶

Grupo etário	Número 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

Experiência com a utilização das vacinas contra HPV

Após mais de 10 anos de utilização universal da vacina em raparigas em alguns países, 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.³⁰⁻⁴¹ Foi também observada uma redução importante dos condilomas genitais nos parceiros sexuais das raparigas vacinadas, o que confirma a existência de imunidade de grupo.^{30,42,43} 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.⁴³ Nos homens que têm sexo com homens não observou redução significativa da incidência de novos episódios de condilomas genitais.^{44,45}

Alguns países tais como a Dinamarca e Irlanda, observaram uma redução transitória importante e inesperada da cobertura vacinal, relacionada com hesitação em vacinar, que acabou por ser revertida.

Vários países já implementaram vacinação neutra de género.⁴⁶

Nos últimos anos foram realizadas revisões muito detalhadas sobre a segurança da vacina, concluindo que não se encontraram problemas que levassem a alteração das suas recomendações.^{14,47-49}

Situação em Portugal

A vacina Gardasil® foi introduzida no PNV em outubro de 2008, para todas as adolescentes com 13 anos de idade, com uma campanha de repescagem até aos 17 anos.^{50,51}

Em janeiro de 2017, a vacinação foi antecipada para os 10 anos no sentido de conciliar com a administração da vacina Td e antecipar a idade de proteção.⁵²

Ao longo dos anos, verificaram-se valores de cobertura vacinal superiores a 85% para as várias coortes abrangidas,⁵³ pelo que será expectável uma redução significativa na incidência de infeção pelos tipos de HPV vacinais, nas verrugas genitais e em todos os graus de lesões pré-cancerosas do colo do útero entre as coortes vacinadas, bem como imunidade de grupo, prevendo-se grande impacto futuro sobre o CCU e outros cancros associados ao HPV.

Conclusões

A carga da doença por HPV no sexo masculino é relevante. 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.

Não existem rastreios implementados para a prevenção de cancro associado ao HPV no sexo masculino, a taxa de seroconversão é baixa e as infeções recorrentes são frequentes pelo que a forma de reduzir individualmente o risco de doença, para além da proteção indireta, é através da vacinação.

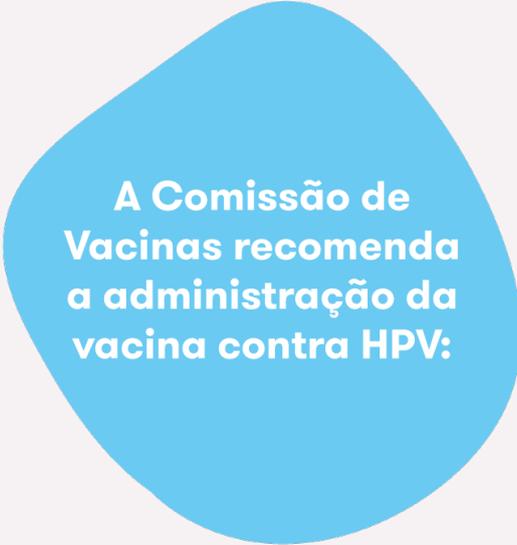
Os homens beneficiam da imunidade de grupo se a taxa de cobertura nas raparigas for elevada e mantida, tal como tem acontecido em Portugal. No entanto, numa era de globalização em que existe circulação frequente entre países, o contacto sexual com raparigas de zonas de baixa cobertura vacinal ou onde a vacina não é utilizada, pode colocar em risco os rapazes não vacinados. O mesmo acontecerá se a cobertura vacinal das raparigas diminuir, por questões relacionadas com a hesitação em vacinar.

Os homens que têm sexo com homens não beneficiam, de forma significativa, de uma vacina incluída no PNV dirigida apenas ao género feminino.

As vacinas demonstraram imunogenicidade e eficácia elevadas na prevenção de lesões precursoras de cancro genitais e anais em ambos os sexos o que pressupõe um potencial de redução de uma proporção significativa de doenças associadas ao HPV que afetam o homem. Foi já demonstrada elevada efetividade e impacto na redução de infeção persistente, de lesões genitais de baixo e alto grau e de verrugas genitais para os tipos contidos na vacina.

As vacinas têm um bom perfil de segurança.

Em Portugal apenas está disponível a vacina Gardasil®9.



A Comissão de Vacinas recomenda a administração da vacina contra HPV:

- Aos adolescentes do sexo masculino não contemplados em PNV, a título individual, como forma de prevenir as lesões associadas ao HPV;
- Sempre que possível, antes do início da atividade sexual, e portanto, antes da exposição ao HPV;
- Dado o elevado risco de reinfeção, poderá existir benefício na vacinação de indivíduos previamente infetados.

Bibliografia

1. Burchell AN, Winer RL, De Sanjosé S, et al. Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine* 2006;24(Supl 3): S52-61
2. Baseman JG, Koutsky LA. The Epidemiology of Human Papillomavirus Infections. *J Clin Virol* 2005 (Suppl 1):S16-24
3. <https://www.hpvcentre.net/index.php>
4. Martel C, Plummer M, Vignat J, et al. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer* 2017;141:664-670
5. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Res Cancer* 2002;2:342-50
6. Bernard HU, Burk RD, Chen Z, et al. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology* 2010;401:70-9
7. 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
8. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518-27
9. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. 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, et al. The casual relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. 2002; 55:244-65.
11. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, et al. 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, Tran T, Sparen P, et al. The burden of genital warts: a study of nearly 70,000 women from the general female population in the 4 Nordic countries. *J Infect Dis* 2007;196:1447-54
13. McMillan A. The management of difficult anogenital warts. *Sex Transm Infect* 1999;75:192-194
14. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/630125/Extending_HP_Vaccination.pdf
15. Palesfsky, JM. Human Papillomavirus – related disease in men: not just a women's issue. *J Adolescent Health* 2010;46:S12-19
16. Giuliano AR, Lee JH, Fulp W, et al. Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study. *Lancet* 2011;377:932-40
17. Edelstein ZR, Carter J, Garg R, et al. Serum Antibody Response Following Genital a9 Human Papillomavirus Infection in Young Men. *J Infect Dis* 2011;204:209-16
18. Giuliano AR, Viscidi R, Torres BN, et al. Seroconversion following anal and genital HPV infections in men: The HIM study. *Papillomavirus Research* 2015;1:109-15
19. Ranjeva S, Baskerville E, Dukic V, et al. Recurring infection with ecologically distinct HPV types can explain high prevalence and diversity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017;114(51):13573-13578
20. Giuliano AR, Lazcano-Ponce E, Villa L, 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
21. Hartwing S, Syrjanen S, Dominiak-Felden G, et al. 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
22. Hebnés JB, Olesen TB, Duun-Henriksen AK, et al. Prevalence of genital human papillomavirus among men in Europe: systematic review and meta-analysis. *J Sex Med* 2014;11:2630-44
23. Canepa P, Orsi A, Martini M, et al. HPV related diseases in men. *J Prev Med Hyg* 2013; 54:61-70
24. RCM Gardasil®. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gardasil-epar-product-information_pt.pdf (acedido em 9 de agosto de 2020)
25. RCM Gardasil®9. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gardasil-9-epar-product-information_pt.pdf (acedido em 9 de agosto de 2020)
26. RCM Cervarix®. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cervarix-epar-product-information_pt.pdf (acedido em 9 de agosto de 2020)
27. Van Damme P, Meijer CJ, Kieninger D, et al. A phase III clinical study to compare the immunogenicity and safety of the 9-valent and quadrivalent HPV vaccines in men. *Vaccine* 2016;34(35):4205-12
28. Kjaer SK, Nygård M, Dillner J, et al. A 12-Year Follow-up on the Long-Term Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in 4 Nordic Countries. *Clin Infect Dis* 2018;18;66(3):339-345

29. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/828868/Greenbook_chapter_18a.pdf
30. Garland SM, Kjaer S, Munoz N, 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
31. Ali H, Donovan B, Wand H, et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ* 2013;346:1-9
32. 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
33. Bauer HM, Wright G, Chow J. Evidence of human papillomavirus vaccine effectiveness in reducing genital warts: an analysis of California public family planning administrative claims data, 2007-2010. *Am J Public Health* 2012;102:833-35
34. Baandrup L, Blomberg M, Dehlendorff C, 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
35. Blomberg M, Dehlendorff C, Munk C, 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
36. 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
37. Mikolajczyk RT, Kraut A, Horn J, 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
38. Deleré Y, Remschmidt C, Leuschner J, 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
39. Leval A, Herweijer E, Ploner A, et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccine effectiveness: a Swedish national cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:469-74
40. Mesher D, Panwar K, Thomas SL, et al Continuing reductions in HPV 16/18 in a population with high coverage of bivalent HPV vaccination in England: an ongoing cross-sectional study *BMJ Open* 2016;6:e009915
41. Cameron RL, Kavanagh K, Pan J, et al. Human Papillomavirus Prevalence and Herd Immunity after Introduction of Vaccination Program, Scotland, 2009–2013. *Emerging Infectious Diseases*. 2016;22(1):56-64
42. 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.
43. Drolet M et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2015 May; 15(5):565-80
44. Tim R H Read 1, Jane S Hocking, Marcus Y Chen, et al. The near disappearance of genital warts in young women 4 years after commencing a national human papillomavirus (HPV) vaccination programme. *Sex Transm Infect* 2011 Dec;87(7):544-7
45. Chow E, Read T, Wigan R, et al. Ongoing decline in genital warts among young heterosexuals 7 years after the Australian human papillomavirus (HPV) vaccination programme. *Sex Transm Infect* 2015;91(3):214-9
46. <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=38&SelectedCountryIdByDisease=-1> (acedido em 9 de setembro de 2020)
47. https://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/June_2017/en/ (acedido em 9 de setembro de 2020)
48. <https://www.ema.europa.eu/en/news/emas-procedural-handling-safety-review-was-complete-independent> (acedido em 9 de setembro de 2020)
49. <https://www.cdc.gov/hpv/hcp/vaccine-safety-data.html> (acedido em 9 de setembro de 2020)
50. Direção-Geral da Saúde, Comissão Técnica de Vacinação – Vacinação contra infeções por Vírus do Papiloma Humano (HPV); Maio 2008.
51. Despacho no 8378/2008 no Diário da República, 2a Série – No 57 – 20 de Março 2008.
52. Direção-Geral da Saúde – Norma – Novo Programa Nacional de Vacinação; 16 dezembro 2017
53. <https://www.dgs.pt/documentos-e-publicacoes/boletim-n-3-do-programa-nacional-de-vacinacao-abril-2020-pdf.aspx>.

Vacinas contra Rotavírus

Introdução

Desde 2006 estão globalmente disponíveis duas vacinas contra Rotavírus (RV).

Esta vacina fará parte do PNV português a partir do dia 1 de outubro, para grupos de risco, ainda não divulgados.

As recomendações que se seguem aplicam-se às crianças não abrangidas pelo PNV.

Epidemiologia global e manifestações clínicas

A gastroenterite aguda (GEA) é uma infeção muito comum nos primeiros anos de vida, sendo os vírus os agentes etiológicos mais frequentes e dentro destes, o RV é causa mais frequente de diarreia aguda e de diarreia aguda grave.¹⁻⁵ Nos países de clima temperado, a GEA por RV ocorre maioritariamente no Inverno e na Primavera. A quase totalidade das crianças, 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 infeções subsequentes por tipos diferentes, são frequentes, mas de menor gravidade ou mesmo assintomáticas.^{6,7} 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.

A transmissão ocorre maioritariamente por via fecal-oral.

O período de incubação é de 1 a 2 dias.

O espectro clínico da GEA por RV vai da diarreia ligeira transitória a quadro graves, com febre concomitante. A resolução ocorre habitualmente em 3 a 8 dias, mas pode persistir 2 a 3 semanas mesmo em crianças saudáveis. O tratamento é de suporte. Podem ocorrer complicações tais como desidratação, desequilíbrios hidroeletrólíticos, convulsões e, mais raramente, encefalite e choque. As complicações são mais frequentes abaixo dos 12 meses. A disseminação extraintestinal para o sangue e líquido cefalorraquidiano foi descrita e sugere doença invasiva, não localizada apenas à mucosa intestinal.⁷

A transmissão intrafamiliar é comum. Num estudo efetuado no Canadá, em 47% das crianças hospitalizadas com infeção por RV, outros membros da família apresentaram GEA - a maioria tinha menos de cinco anos de idade, mas 16% eram adultos; apenas ocasionalmente precisaram de cuidados médicos, mas os sintomas impediram algumas crianças de ir à escola e adultos de ir ao trabalho.⁸

Os RV são classificados em genótipos. Globalmente, os tipos G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] e G9P[8] estão associados à maioria das infeções, podem ocorrer simultaneamente e variar de ano para ano.⁹

Um relatório publicado em 2017 pelo ECDC,⁷ que incluiu vários estudos europeus com dados epidemiológicos maioritariamente do período anterior à introdução das vacinas, mostra este agente como o mais frequente nas crianças abaixo dos 5 anos hospitalizadas por GEA,

tendo variado entre 19 e 69%, o que traduz flutuações sazonais, diferenças nos sistemas de vigilância e nos métodos de diagnóstico laboratorial, entre outras. Foi estimado que o risco anual de hospitalização de crianças com idade <5 anos com doença grave por RV é de cerca de 300 a 600 por 100 000 crianças, com variação no tempo e entre países. Se forem considerados todos os casos que recorrem a consultas de urgência, este número é multiplicado por 2-4 vezes.⁷ A mediana da duração de internamento por GEA por RV abaixo dos 5 anos de idade variou entre 1,3 dias na Noruega e 9,5 dias na Polónia.⁷ Na Suécia, onze anos de vigilância permitiram estimar que 1 a 2% dos casos internados necessitam de cuidados intensivos, principalmente por desidratação grave e um estudo prospetivo efetuado na Alemanha, estimou uma incidência de doença muito grave de 1,2/100 000.⁷ Estimativas do Reino Unido indicam taxas de mortalidade anuais inferiores a 0,1-0,2/100 000 crianças com menos de 5 anos de idade, com uma letalidade de cerca de 0,2% nos casos hospitalizados.⁷

Foram identificados alguns fatores de risco (baixo peso ao nascer (<2 500 g) (OR 2.8; IC 95%: 1.6-5.0), frequência de infantário (OR 3.0; IC 95%: 1.8-5.3) e existência de outra criança com menos de 24 meses no mesmo domicílio (OR 1.6; IC95%: 1.1-2.3) para desenvolvimento de GEA grave embora esta forma de doença possa ocorrer em qualquer criança.⁷

Os genótipos predominantes na Europa têm sido G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], G9P[8] e G12P[8].⁷

Em 2013, a OMS recomendou a inclusão da vacina contra RV nos PNV todos os países, em particular naqueles com altas taxas de mortalidade, reforçando a necessidade de assegurar altas coberturas vacinais e administração atempada.¹⁰

Vacinas

Caraterísticas das vacinas contra Rotavírus

Desde 2006, estão comercializadas e disponíveis globalmente duas vacinas contra RV, que foram estudadas de uma forma extensa, evidenciando um bom perfil de eficácia e segurança.^{11,12} Embora os desenhos dos estudos não permitam a comparação direta entre as duas, os resultados podem ser considerados sobreponíveis.

Uma revisão da Cochrane publicada em 2019, avaliou a eficácia das vacinas em 55 ensaios clínicos randomizados com 216 480 participantes, mostrando que, nos primeiros dois anos de vida, preveniam mais de 80% dos casos graves de GEA por RV em países desenvolvidos com baixa mortalidade.¹³

A evidência da eficácia das vacinas apenas existe para o esquema completo, podendo esquemas incompletos resultar em redução da mesma.^{14,15}

Não há informação quanto à utilização de diferentes vacinas na mesma criança, pelo que esta prática não é recomendada.^{14,15}

A amamentação não altera a eficácia da vacina,¹⁶ não sendo necessária a sua interrupção.

Há evidência de eliminação do vírus nas fezes após administração das duas vacinas.^{14,15,17,18} Cerca de 50% das crianças que receberam Rotarix® excretaram o vírus após a primeira

dose e 4% após a segunda, com valores de 9% após a primeira e 0,3% após a terceira dose para os que receberam Rotateq®.^{14,15,19} O pico de eliminação viral ocorre geralmente cerca de 7 dias após a primeira dose. No entanto, a transmissão do vírus da vacina a indivíduos saudáveis não originou sintomas ou foram muito ligeiros.²⁰ As vacinas devem ser administradas com precaução a crianças que se encontram em contacto próximo com pessoas que apresentam imunodeficiência.

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,²¹⁻²³ sempre que esteja clinicamente estável. Há diferenças entre as idades de administração para duas vacinas (ver tabela 1).^{14,15} As recomendações americanas do Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), publicadas em 2009,²⁴ 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,^{25,26} as recomendações mais recentes no Reino Unido^{27,28} e na Austrália²⁹, bem como as recomendações de 2014 da European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID),³⁰ indicam a utilização da vacina nos lactentes internados clinicamente estáveis, reforçando que nestas circunstâncias deverão ser rigorosamente cumpridas as medidas para evitar transmissão a grupos de risco. Uma avaliação 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.³¹ Outro estudo prospetivo de coorte efetuado numa unidade de cuidados intensivos neonatais, demonstrou que não foram observados casos de GEA por RV vacinal nos prematuros não vacinados, concluindo que o atraso na vacinação até à alta do hospital pode levar a oportunidades de vacinação perdidas e ser desnecessário em instituições onde as medidas de controlo de infeção são cumpridas.³² O potencial risco de apneia e a necessidade de monitorização respiratória durante 48-72 horas devem ser considerados quando se administra a primovacinação em lactentes com ≤ 28 semanas de gestação e particularmente nos que apresentam história prévia de imaturidade respiratória.^{14,15}

A administração da vacina deverá ser adiada em crianças com diarreia aguda, vómitos ou doença febril grave.^{14,15}

Podem ser administradas concomitantemente com vacinas monovalentes ou combinadas, contendo um ou mais dos seguintes antigénios: DTPa, Hib, VIP, VAP, VHB, vacina pneumocócica conjugada e vacina meningocócica do serogrupo C. Os ensaios clínicos demonstraram que a resposta imunitária e o perfil de segurança das vacinas administradas não era afetado.^{14,15}

Não há estudos de administração simultânea das vacinas contra RV e Bexsero®. No entanto, tal é feito no Reino Unido desde 2015.

Na Tabela 1 apresenta-se um resumo das características de cada uma das vacinas contra RV e o esquema vacinal aprovado pela EMA. Informação mais detalhada deverá ser obtida através da consulta do RCM de cada vacina.^{14,15}

Tabela 1. Características das vacinas contra Rotavírus e esquema vacinal aprovado pela EMA^{14,15}

	RotaTeq® MSD	Rotarix® GSK
Tipo	Viva, oral	Viva, oral
Composição	Reagrupamento bovino-humano G1, G2, G3, G4; P[8]	Humana atenuada G1; P[8]
Número de doses	3	2
Idade da primeira dose	A partir das 6 semanas e nunca depois das 12 semanas	A partir das 6 semanas, preferencialmente antes das 16 semanas
Idade da última dose	O esquema deve estar concluído preferencialmente às 20-22 semanas. Se necessário, a 3ª dose pode ser administrada até às 32 semanas	O esquema deve estar completo pelas 24 semanas
Intervalo mínimo entre doses	4 semanas	4 semanas
Administração simultânea com as outras vacinas do PNV	Sim	Sim
Administração ao pré-termo	≥ 25 semanas idade gestacional	> 27 semanas idade gestacional
Contraindicações	Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes da vacina, hipersensibilidade após prévia administração de vacinas contra RV; lactentes com diagnóstico ou suspeita de imunodeficiência; história de invaginação intestinal, malformação congênita gastrointestinal não corrigida que possa predispor a invaginação intestinal	Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes da vacina, hipersensibilidade após prévia administração de vacinas contra RV, imunodeficiência combinada grave; história de invaginação intestinal, malformação congênita gastrointestinal não corrigida que possa predispor a invaginação intestinal
Advertências e precauções especiais de utilização	<p>Não estão disponíveis dados de ensaios clínicos relativos à segurança ou eficácia da administração de RotaTeq® em lactentes imunocomprometidos, que foram expostos no útero a um tratamento imunossupressor, lactentes infetados com VIH ou lactentes que receberam uma transfusão de sangue ou imunoglobulinas nos 42 dias anteriores à administração. Dada a inexistência de dados suficientes, não se recomenda a administração de RotaTeq® a lactentes assintomáticos infetados com VIH. A administração de RotaTeq a lactentes que foram expostos no útero a um tratamento imunossupressor deve basear-se na análise cuidadosa dos benefícios e riscos potenciais.</p> <p>Não estão disponíveis dados de segurança ou eficácia relativamente a lactentes com patologia gastrointestinal ativa (incluindo diarreia crónica) ou atraso no crescimento. A administração de RotaTeq deverá ser considerada com precaução nestes lactentes quando, na opinião do médico, o retardar a administração da vacina implicar um maior risco</p>	<p>Não se espera que uma infeção pelo VIH assintomática ou ligeiramente sintomática afete a segurança ou a eficácia de Rotarix®. A administração de Rotarix em lactentes com imunodeficiência conhecida ou suspeita, incluindo a exposição <i>in útero</i> a um tratamento imunossupressor, deve ser baseada numa cuidadosa ponderação dos potenciais benefícios e riscos.</p> <p>Não há informação sobre a segurança e eficácia de Rotarix® nos lactentes com doença gastrointestinal ou atraso de crescimento, pelo que a administração de Rotarix® pode ser considerada com precaução nestes lactentes, quando, na opinião do médico, não vacinar acarreta um risco maior</p>

Experiência com a utilização das vacinas contra Rotavírus

Mais de 100 países já introduziram a vacina contra RV nos seus programas nacionais.³³ Nos EUA, está recomendada para imunização de rotina desde 2006. Na Europa faz parte do PNV de vários países tais como Áustria, Estónia, Alemanha, Grécia, Irlanda, Itália, Letónia, Lituânia, Reino Unido, Finlândia, Luxemburgo, Noruega, Suécia e Reino Unido.³⁴ Na Holanda e em Espanha, o PNV contempla apenas grupos de risco.³⁴ Adicionalmente, há países que têm sistemas de comparticipação e noutros existe no mercado privado com recomendações de sociedades científicas.

Os dados provenientes de países com utilização universal da vacina, mostram uma redução muito significativa no número de internamentos e observações por GEA por RV,^{35,36} bem como redução importante do número de testes laboratoriais positivos para RV.³⁷ Para além da redução da magnitude da curva de casos, foi também notado um início mais tardio da mesma.^{38,39} Em países desenvolvidos e com baixa mortalidade por infeção por RV, após pelo menos duas doses, a efetividade combinada na prevenção da GEA grave por RV foi estimada em 84% (IC 95%: 75 a 89%) em estudos de caso-controle e em 91% (IC 95%: 88 a 94%) em estudos de coorte.⁷ As tendências a longo prazo indicam que este impacto é mantido ao longo dos anos.^{35,40}

Foi documentada uma redução importante dos custos diretos.³⁶

O impacto observou-se também em crianças que não foram alvo de vacinação, sugerindo imunidade de grupo.^{36,41} Uma meta-análise de estudos entre 2008 e 2014, estimou uma imunidade de grupo de 22% (19-25%) para a GEA grave por RV em crianças com menos de um ano em países com baixa mortalidade.⁴²

Estudos de custo-efetividade da vacinação universal contra RV fornecem resultados discrepantes. A inclusão de custos sociais e/ou benefícios indiretos da vacinação, como a imunidade de grupo, afeta significativamente estes resultados. Uma pesquisa recente nos Estados-Membros da União Europeia, levada a cabo pela rede VENICE III (Vaccine European New Integrated Collaboration Effort), revelou que oito dos 11 países que realizaram avaliações económicas, introduziram vacinas contra RV nos seus PNV.⁷

Mais recentemente, tem sido publicada evidência de associação entre a utilização da vacina e menor taxa de convulsões febris e não febris.⁴³⁻⁴⁵ São vários os mecanismos que poderão explicar esta associação protetora, nomeadamente a prevenção da infeção sistémica com envolvimento do SNC.⁴⁶ No entanto, estes resultados não foram confirmados noutros estudos.^{47,48}

A monitorização após comercialização e utilização em larga escala demonstrou, em alguns países, para ambas as vacinas, um pequeno aumento do risco de invaginação intestinal.⁴⁹⁻

⁵² Em 2014, após revisão pela EMA dos dados disponíveis, os Resumos das Características do Medicamento (RCM) de ambas as vacinas foram atualizados para “Os dados provenientes de estudos observacionais de segurança realizados em vários países indicam que as vacinas contra o rotavírus apresentam um risco aumentado de intussusceção, principalmente durante o período de 7 dias após a vacinação. Foram observados até 6 casos adicionais por 100.000 lactentes nestes países, contra uma incidência de base de 25 a 101 por 100.000 lactentes (menos de um ano de idade) por ano, respetivamente. Existe evidência

limitada de um aumento do risco menor após a segunda dose. Permanece pouco claro se a vacina contra o rotavírus afeta a incidência global da intussusceção com base em períodos de seguimento mais prolongados”.

Um estudo efetuado na Alemanha 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.⁵³ Uma meta-análise publicada em 2017, concluiu que se a primeira dose for administrada antes das de 12 semanas de idade, o risco de invaginação é reduzido (~1 em 20.000), aumentando se ocorrer após as 12 semanas (~ 1 em 50.000).⁵⁴

Na Europa, até 2016, foram identificados novos genótipos emergentes, mas com baixa incidência e sem causar surtos grandes dimensões, embora o período de vigilância seja curto.⁷ Não parece haver evidência de que a vacinação conduza ao aparecimento de escapes vacinais e as mudanças nos genótipos devem ser interpretadas com precaução. Adicionalmente, não se assistiu a um aumento de outros vírus, nomeadamente norovírus.³⁷

Situação em Portugal

Em Portugal existem alguns estudos sobre infeção por RV, efetuados antes do início da comercialização das vacinas e após introdução das mesmas no mercado privado.⁵⁵⁻⁵⁹ As coberturas vacinais estimadas foram subindo lentamente, até atingirem valores próximos dos 50% em 2019, com utilização semelhante das duas vacinas (dados baseados em vendas e taxas de natalidade).

Na era pré-vacinal, num estudo prospetivo de 12 meses, entre 2005 e 2006, efetuado em crianças internadas, a proporção de RV em GEA foi de 40%.⁵⁵ No ambulatório, a proporção variou entre 55,2% e 45%.^{56,57} Estudos subsequentes após introdução da vacina, mostraram flutuações destas percentagens de ano para ano (entre 49% e 25%), mas sem tendências de redução óbvias.⁵⁸ Os genótipos G9P[8] e G2P[4] foram os predominantes em 2006 e 2007, cabendo ao G3P[8] a proporção mais elevada em 2008.⁵⁸ Adicionalmente, verificou-se que várias estirpes de RV cocirculavam numa região e apresentavam flutuações anuais importantes.⁵⁸

A SPP, em colaboração com a Sociedade de Infeciologia Pediátrica e a Secção de Gastrenterologia e Nutrição Pediátrica, promoveu um estudo nacional multicêntrico, que decorreu entre outubro de 2008 e setembro de 2009, em 10 hospitais distribuídos pelo norte, sul e ilhas. Foram incluídas 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. Os genótipos mais frequentes foram o G4P[8] (46%) e o G1P[8] (39%).⁵⁹

Num estudo efetuado na Região Centro, compreendendo um período de 7 anos (2006 a 2012), observou-se uma efetividade da vacina de 83% (IC 95%: 71.8 a 89.7%) para proteção contra GEA por RV observada 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.⁶⁰

Num estudo retrospectivo de 911 GEA por RV diagnosticadas entre 2012 e 2019, 202 (22%) necessitaram de internamento: os principais motivos foram desidratação (37%; grave em 7%) e vômitos (29%); 99 (49%) fez avaliação laboratorial, com hipernatrémia em 13 (13%), lesão renal aguda em 6 (6%), acidose metabólica em 38 (78%); 85% necessitaram de hidratação endovenosa/sonda nasogástrica; a mediana de duração de internamento foi 24 horas (7 horas - 13 dias) (Leonor Figueiredo, et al. comunicação oral, 20o Congresso Nacional de Pediatria, 2019).

Conclusões

Nos países que não utilizam a vacina contra RV em PNV, a GEA por este vírus continua a ser muito frequente, tal como acontece em Portugal. Embora na maioria dos casos seja ligeira ou moderada, pode haver quadros graves, é consumidora de recursos de saúde e tem impacto nas famílias.

A experiência dos países que introduziram a vacina em PNV mostra um impacto muito importante nesta doença, com efetividade muito elevada na prevenção da doença grave, e com impacto também em crianças não vacinadas, sugerindo imunidade de grupo. Está demonstrado um bom perfil de segurança.

**A Comissão de
Vacinas recomenda
a administração
das vacinas contra
Rotavírus:**

- A crianças não contempladas no PNV, reforçando a importância do cumprimento das indicações quanto à idade de vacinação
- A Comissão não estabelece preferência entre as duas vacinas;
- Manutenção da monitorização da epidemiologia da infeção por RV, da efetividade e dos efeitos secundários das 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-Gabaró M, Mrukowicz J, et al. Burden of rotavirus disease in European countries. *Ped Infect Dis J* 2006; 25(Suppl 1):S7-11
4. Parashar 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. Centers for Disease C, Prevention. Rotavirus surveillance --- worldwide, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2011; 60(16):514-6
6. Velazquez F, Matson D, Calva J, Guerrero L, Morrow A, Carter-Campbell S, et al. Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections. *The New England Journal of Medicine.* 1996;335(14):1022-8.
7. Expert opinion on rotavirus vaccination in infancy. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/expert-opinion-rotavirus-vaccination-infancy>
8. Senecal M, Brisson M, Lebel MH, et al. Measuring the Impact of Rotavirus Acute Gastroenteritis Episodes (MIRAGE): A prospective community-based study. *The Canadian Journal of Infectious Diseases & Medical Microbiology = Journal canadien des maladies infectieuses et de la microbiologie medicale/AMMI Canada* 2008;19(6):397-404
9. Kirkwood C, Boniface K, Bogdanovic-Sakran N, et al. Rotavirus strain surveillance-an Australian perspective of strains causing disease in hospitalised children from 1997 to 2007. *Vaccine* 2009;27 Suppl 5:F102-7. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.08.070.
10. Rotavirus vaccines. WHO position paper - January 2013. <https://www.who.int/wer/2013/wer8805.pdf>
11. 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
12. 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
13. Soares-Weiser K, Bergman H, Henschke N, et al. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Oct 28;2019(10):CD008521
14. RCM Rotarix. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rotarix-epar-product-information_en.pdf (acedido em 9 de setembro de 2020)
15. RCM RotaTeq. http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000669/WC500054185.pdf (acedido em 9 de setembro de 2020)
16. 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
17. Hsieh YC, Wu FT, Hsiung CA, et al. Comparison of virus shedding after lived attenuated and pentavalent reassortant rotavirus vaccine. *Vaccine.* 2014;32:1199-204
18. 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
19. Smith C, McNeal M, Meyer N, Haase S, Dekker C. Rotavirus shedding in premature infants following first immunization. *Vaccine* 2011;29(45):8141-6
20. Rivera L, Pena LM, Stainier I, Gillard P, Chevart B, Smolenov I, et al. Horizontal transmission of a human rotavirus vaccine strain-A randomized, placebo-controlled study in twins. *Vaccine.* 2011;29(51):9508-13
21. 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
22. 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
23. Goveia M, Rodriguez Z, Dallas M, Itzler R, Boslego J, Heaton P, et al. Safety and efficacy of the pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine in healthy premature infants. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26(12):1099-104
24. CDC. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2009; 58 (No. RR-2)
25. Kilich E, Sadarangani M. Use of rotavirus vaccines in preterm babies on the neonatal unit. *Expert Rev Vaccines.* 2016;15:1463-1465
26. 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
27. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/770826/Rotavirus_vaccination_programme__information_document_Nov_2018.pdf
28. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/457263/Green_Book_Chapter_27b_v3_0.pdf
29. <https://immunisationhandbook.health.gov.au/vaccine-preventable-diseases/rotavirus#accordion-para-9931-184517>
30. 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

31. Monk HM, Motsney AJ, Wade KC. Safety of rotavirus vaccine in the NICU. *Pediatrics* 2014;133(6):e1555-60
32. Hofstetter AM, Lacombe, Klein EJ, et al. Risk of Rotavirus Nosocomial Spread After Inpatient Pentavalent Rotavirus Vaccination. *Pediatrics* 2017 pii: e20171110
33. Rotavirus. <https://vaccineresources.org/rotavirus.php> (accedido em 9 de setembro de 2020)
34. <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=32&SelectedCountryIdByDisease=1> (accedido em 9 de setembro de 2020)
35. Pindlyk T, Tate J, Parashar U. A decade of experience with rotavirus vaccination in the United States - vaccine uptake, effectiveness, and impact. *Expert Rev Vaccines* 2018 ;17(7):593-6067
36. Thomas SL, Walker JL, Fenty J, et al. Impact of the national rotavirus vaccination programme on acute gastroenteritis in England and associated costs averted. *Vaccine* 2017;35(4):680-686
37. <https://www.gov.uk/government/collections/rotavirus-guidance-data-and-analysis#surveillance> (accedido em 9 de agosto de 2020)
38. CDC. Delayed onset and diminished magnitude of rotavirus activity – United States, November 2007-May 2008. *MMWR* 2008; 57:697-700
39. 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
40. de Hoog MLA, Vesikari T, Giaquinto C, et al. Report of the Fifth European Expert Meeting on Rotavirus Vaccination (EEROVAC). *Hum Vaccin Immunother* 2018;14(4):1027-1034
41. 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
42. Pollard S, Malpica-Llanos T, Friberg I, et al. Estimating the herd immunity effect of rotavirus vaccine. *Vaccine* 2015;33(32):3795-800
43. 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
44. 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
45. Pringle KD, Burke RM, Steiner CA, et al. Trends in Rate of Seizure-Associated Hospitalizations Among Children <5 Years Old Before and After Rotavirus Vaccine Introduction in the United States, 2000-2013. *J Infect Dis* 2018;217(4):581-588
46. DiFazio MP, Braun L, Freedman S, et al. Rotavirus-induced seizures in childhood. *J Child Neurol* 2007;22(12):1367-70
47. Biggart R, Finn A, Marlow R. Lack of impact of rotavirus vaccination on childhood seizure hospitalizations in England - An interrupted time series analysis. *Vaccine* 2018;36(31):4589-4592
48. Orrico-Sánchez A, López-Lacort M, Muñoz-Quiles C, et al. Lack of impact of rotavirus vaccines on seizure-related hospitalizations in children under 5 years old in Spain. *Hum Vaccin Immunother* 2018;14(6):1534-1538
49. 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
50. 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
51. Haber P, Patel M, Pan Y, et al. Intussusception after rotavirus vaccines reported to US VAERS, 2006-2012. *Pediatrics* 2013;131:1042-9
52. Stowe J, Andrews N, Ladhani S, Miller E. The risk of intussusception following monovalent rotavirus vaccination in England: A self-controlled case-series evaluation. *Vaccine*. 2016 Jul 12;34(32):3684-9
53. Oberle D, Jenke A, von Kries A, et al. Rotavirus vaccination: a risk factor for intussusception? *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2014; 57:234-241
54. Koch J, Harder T, von Kries R, et al. Risk of Intussusception After Rotavirus Vaccination. A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Dtsch Arztebl Int*. 2017; 114(15): 255–262
55. 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
56. 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
57. 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
58. 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
59. Rodrigues F, Lopes AI, Iturriza-Gomara M, et al. Acute Rotavirus Gastroenteritis in Portugal: A Multicentre Study. *Acta Pediatr Port* 2015;46:219-25
60. 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.

Vacinas contra varicela

Introdução

A vacina contra a varicela está disponível nos Estados Unidos desde 1995 e ao longo dos anos foi introduzida em PNV em vários países.

Epidemiologia global e manifestações clínicas

O vírus varicela-zoster (VZ) é um herpes vírus, agente causal da varicela e do herpes-zoster (HZ).

A varicela é uma doença altamente contagiosa ($R_0 \sim 5$), com taxas de transmissão aos contactos suscetíveis de 61-100%.¹ Em populações não vacinadas, é uma doença predominantemente da infância (>90% dos casos ocorrem antes da adolescência e <5% dos adultos são suscetíveis),² com curso habitualmente benigno. Contudo podem ocorrer complicações graves, quer associadas a sobreinfecção bacteriana (celulite, pneumonia, fascíte, choque tóxico), quer associadas ao próprio VZ (cerebelite, encefalite, pneumonia).

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

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

Vacinas

Caraterísticas das vacinas contra varicela

As vacinas contra a varicela são compostas pelo VZ vivo atenuado (estirpe Oka). Existem sob a forma monovalente (apenas varicela)^{9,10} ou em combinação com sarampo, papeira e rubéola: ProQuad® (MSD, para idade igual ou superior a 12 meses)¹¹ e Priorix-Tetra® (GSK, partir dos 11 meses até aos 12 anos).¹² Em Portugal estão comercializadas e disponíveis no mercado privado apenas as duas vacinas monovalentes^{9,10} (Tabela 1). Ambas demonstraram ser imunogénicas, seguras e eficazes.^{2,9,10}

Pode ser administrada uma dose de vacina aos indivíduos a quem já foi administrada uma dose da outra vacina.

Os ensaios clínicos demonstraram que podem ser administradas simultaneamente com vacinas do PNV.^{9,10}

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.¹³ A varicela que ocorre nos vacinados é habitualmente ligeira, observando-se uma proteção significativa contra a sobreinfecção cutânea.¹⁴

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.²

A transmissão secundária do vírus vacinal a contatos próximos suscetíveis tem sido ocasionalmente documentada, mas o risco é muito baixo. Por este motivo, os recetores da vacina devem tentar evitar, sempre que possível, o convívio estreito com indivíduos suscetíveis de alto risco (isto é, imunocomprometidos, mulheres grávidas não imunes e recém-nascidos), durante um período de seis semanas após a vacinação.^{9,10} Não foi descrita transmissão na ausência de erupção pós-vacinação.^{13,15}

Um ensaio clínico multicêntrico de fase 3, cego, randomizado e controlado, avaliou a proteção conferida pela vacina durante 10 anos, com duas doses, mostrando eficácia elevada a longo prazo para a prevenção da varicela, oferecendo proteção individual contra todas as formas de gravidade da doença e levando a uma redução potencial da transmissão.¹⁶

Relativamente à 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.¹⁷

Tabela 1. Características das vacinas monovalentes contra varicela e esquema vacinal aprovado pela EMA^{9,10}

	Varilrix®, GSK	Varivax®, MSD
Tipo	Viva, atenuada	Viva, atenuada
Via de administração	Subcutânea	Intramuscular ou subcutânea
Local de administração	Região deltoide	Zona antero-lateral 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 (nunca com intervalo entre doses inferior a 4 semanas)	12 meses-12 anos: mínimo de 4 semanas ≥ 13 anos: 4-8 semanas (se o intervalo entre as doses exceder as 8 semanas, a 2ª dose deve ser administrada o mais rapidamente possível) Caso a 1ª dose tenha sido administrada entre os 9-12 meses, a 2ª dose deve ser administrada após um intervalo mínimo de 3 meses
Administração simultânea com as outras vacinas do PNV	Sim	Sim
Contraindicações e precauções	<p>Não deve ser administrada a imunodeprimidos, grávidas, crianças < 1 ano de idade, crianças ou adolescentes em terapêutica concomitante com salicilatos;</p> <p>Após administração de transfusão sanguínea ou imunoglobulina humana, deve ser adiada, no mínimo, 3 meses (Varilrix®) / 5 meses (Varivax®);</p> <p>Os salicilatos devem ser evitados durante um período de 6 semanas após a administração da vacina contra a varicela, dado que têm sido referidos casos de Síndrome de Reye com o uso de salicilatos durante a infeção natural de varicela;</p> <p>Deve ser adiada nos indivíduos com síndrome febril agudo grave; nos indivíduos saudáveis, a presença de uma infeção ligeira não constitui uma contraindicação para a vacinação</p>	

Experiência com a utilização das vacinas contra varicela

A vacina contra a 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 Áustria, Chipre, Espanha, Finlândia, Alemanha, Grécia, Luxemburgo, Hungria, Islândia, Itália e Letónia, e para vacinação do adolescente suscetível em vários outros países.¹⁸

Dados de utilização da vacina nos EUA demonstraram uma redução superior 90% da incidência, da hospitalização e da mortalidade por varicela.¹⁹ Uma redução muito importante da doença foi também observada noutros países.^{20,21}

Numa meta-análise publicada em 2016, a efetividade de uma dose da vacina foi de 81% (IC 95%: 78 a 84%) contra qualquer forma de varicela e de 98% (IC 95%: 97 a 99%) contra

varicela moderada/grave. A efetividade de duas doses contra qualquer forma de varicela foi de 92% (IC 95%: 88 a 95%).²²

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

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 varicela²³ e, em junho de 2014, a OMS publicou um artigo com a sua posição, fornecendo orientações aos estados-membros.² Apresentam-se em seguida alguns dos aspetos principais dos dois artigos.

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 peso da doença e para posterior vigilância.

No entanto, com base em modelos matemáticos, a OMS alerta para a necessidade de uma cobertura vacinal sustentada $\geq 80\%$ pois valores inferiores poderão desviar a infeção para grupos etários mais velhos, nos quais o risco de complicações é maior. Assim, recomenda que os países em que os níveis de cobertura vacinal no setor 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.

Impacto da utilização da vacina contra a varicela no HZ

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 de HZ que tem sido observado em alguns países, começou antes da utilização da vacina, e ocorreu também em países onde esta não é utilizada.²³

Uma revisão recente da epidemiologia do HZ nos EUA, concluiu que a mesma é complexa e de interpretação difícil por razões metodológicas, por aumentos inexplicáveis na incidência de HZ que precedeu a vacinação contra varicela e pela introdução de vacinas contra HZ. No entanto, estudos que utilizaram plataformas e desenhos diferentes, produziram resultados consistentes de que não há evidência que o programa de vacinação contra varicela nos EUA tenha aumentado a incidência de HZ na população adulta em geral, em relação às tendências da linha de base. Adicionalmente, a incidência de HZ em crianças tem diminuído. A experiência dos EUA parece reforçar que um programa eficaz pode reduzir a morbidade e mortalidade por varicela, e reduz a probabilidade de HZ entre as crianças e, potencialmente, ao longo do tempo, em toda a população.²⁴

Atualmente estão disponíveis duas vacinas contra HZ para o adulto.^{25,26}

Situação em Portugal

A varicela e o HZ não são doenças de declaração obrigatória pelo que a informação sobre as mesmas em Portugal é limitada.

O 3o Inquérito Serológico Nacional (Portugal Continental), que decorreu entre 2015-2016, não apresenta dados para o vírus da varicela. O 2o inquérito, tinha mostrado 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.²⁷

Uma revisão das hospitalizações por varicela em crianças e adolescentes em Portugal, avaliou todos os internamentos nos hospitais públicos de 2000 a 2015. Foram registados 5120 internamentos com uma taxa anual de 17,2 internamentos/100.000 habitantes. A duração mediana do internamento foi de 4 dias. As complicações mais frequentes foram as dermatológicas (impetigo - 10,7%, celulite - 6,3% e fascíte necrotizante - 0,5%), seguidas de complicações respiratórias (pneumonia - 4,4%) e neurológicas (encefalite - 3,6%). Trinta e nove (0,76%) doentes eram imunocomprometidos. Ocorreram 8 mortes. Os custos totais estimados foram 7.110.718,70€ (José Fontoura-Matias, comunicação pessoal, 2020).

Conclusões

A varicela é uma infeção muito frequente, habitualmente benigna, mas da qual podem resultar complicações muito graves. Constitui um importante problema de saúde pública, com um impacto socioeconómico significativo.

Há forte evidência científica de que as vacinas contra a varicela são imunogénicas, seguras e eficazes em crianças e adolescentes imunocompetentes, conferindo proteção de longa duração.

A experiência dos países com vacinação universal demonstrou impacto muito importante sobre a doença e elevada efetividade na prevenção de todas as formas de varicela e em particular das graves.

Está bem definida a importância da vacinação em termos de saúde pública para reduzir a morbidade e mortalidade causadas por esta infeção. No entanto, coberturas vacinais baixas (<80% em programas de vacinação de crianças) têm riscos potenciais de alteração da epidemiologia, com desvio da infeção para grupos etários mais velhos, nos quais o risco de complicações é maior.

Há evidência crescente de que a tendência de aumento do HZ começou antes da introdução da vacina e não parece ter relação com a mesma sendo, no entanto, necessário manter a monitorização.

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 e deverá ficar a cargo de um especialista nesta área.



**A Comissão de
Vacinas recomenda
que as vacinas
contra varicela:**

- Não sejam administradas a crianças saudáveis fora de um PNV, de acordo com as orientações da OMS;
- Sejam administradas a 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; nos casos com história negativa ou incerta de infeção prévia a VVZ, poderão ser determinados os anticorpos IgG para o VVZ, previamente à vacinação;
- Sejam administradas a crianças que contactam habitualmente com doentes imunodeprimidos;
- A Comissão 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, Craddock-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). <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
10. Varivax. Resumo das Características do Medicamento (RCM). <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml> (acedido em 9 de agosto de 2020)
11. ProQuad. http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000622/WC500044070.pdf (acedido em 9 de agosto de 2020)
12. Priorix-Tetra. http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=43833&tipo_doc=fi (acedido em 9 de agosto de 2020)
13. Annunziato PW, Gershon AA. Primary vaccination against varicella. In: Arvin AM and Gershon AA (eds). *Varicella-zoster vírus.* [2000] Cambridge: Cambridge University Press
14. 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
15. Marin M, Leung J, Gershon AA. Transmission of Vaccine-Strain Varicella-Zoster Virus: A Systematic Review. *Pediatrics.* 2019 Sep;144(3):e20191305
18. ECDC. Acesso em <http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx> (acedido em 9 de agosto de 2020)
19. Gershon AA. *J Infect* 2017;74 Suppl 1:S27-S33
20. Wutzler P, Bonanni P, Burgess M, et al. Varicella vaccination - the global experience. *Expert Rev Vaccines.* 2017;16(8):833-843
21. 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.
22. Marin M, Marti M, Kambhampati A, et al. Global Varicella Vaccine Effectiveness: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2016 Mar;137(3):e20153741
16. Povey M, Henry O, Riise Bergsaker MA, et al. Protection against varicella with two doses of combined measles-mumps-rubella-varicella vaccine or one dose of monovalent varicella vaccine: 10-year follow-up of a phase 3 multicentre, observer-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2019;19(3):287-297.
17. 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.
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.
24. Harpaz R. Do varicella vaccination programs change the epidemiology of herpes zoster? A comprehensive review, with focus on the United States. *Expert Rev Vaccines.* 2019;18(8):793-811
25. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2015;372(22):2087-96
26. Cunningham AL, Lal H, Kovac M, et al. Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. *N Engl J Med* 2016;375(11):1019-32
27. Rodrigues I, Barreiro P. Avaliação do programa Nacional de Vacinação - 2o Inquérito Serológico Nacional Portugal Continental 2001-2002. Ministério da Saúde, DGS 2006:113-22.