

IMUNIZAÇÃO:

Estado atual, progressos e perspectivas



Dr. Marcelo Genofre Vallada

**Unidade de Vacinas e Imunobiológicos Especiais
Instituto da Criança - HCFMUSP**

AGENDA

- Introdução
 - Breve histórico
- Conceitos básicos
 - Objetivos da vacinação
 - Classificação das vacinas
 - Princípios Gerais
- Reações adversas
- Calendários vacinais
- Vacina contra o meningococo
- Vacina contra a dengue
- Vacina contra a febre amarela

Introdução

- Doenças infecciosas e parasitárias são responsáveis por cerca de 25% da mortalidade mundial, especialmente em crianças menores de 5 anos.
- A vacinação é a ação em saúde com maior impacto na diminuição da mortalidade e morbidade, ao lado do saneamento básico:
 - Não há vacinas para um número significativo de patógenos.
 - Algumas vacinas não protegem completamente.

Breve histórico

Primeiros passos no ocidente:

- Lady Mary Montague introduz na Inglaterra a técnica chinesa de variolação (1721).
- Jenner utiliza o vírus da *vaccinia* para proteger contra a varíola, após observar que camponesas que lidavam com o gado ficavam protegidas da doença.



The Cow Pock — or — the Wonderful Effects of the New Inoculation! — Vide the Publications of the Anti-Vaccination Society.

Breve histórico

- Estudos com anthrax e cólera aviária (Pasteurelose) levam ao desenvolvimento de microrganismos atenuados artificialmente.
- 6 de julho de 1885: primeira vacinação contra a raiva em um menino de 9 anos mordido por um cachorro raivoso.
- Cunhado de vacinação (Vacca = vaca) em homenagem ao trabalho de Jenner



Breve histórico

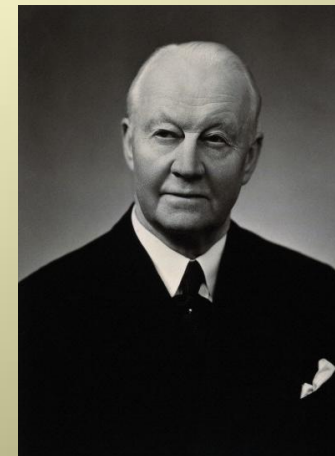
- 1890 – vacina de tétano
- 1921 – uso em humanos pela primeira vez do BCG. Uso disseminado após a II Guerra Mundial
- 1923 – vacina de difteria
- 1925 – vacina de coqueluche



Albert Calmette
(1863-1933)

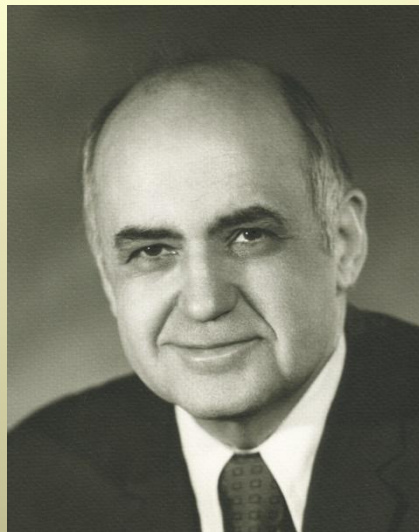
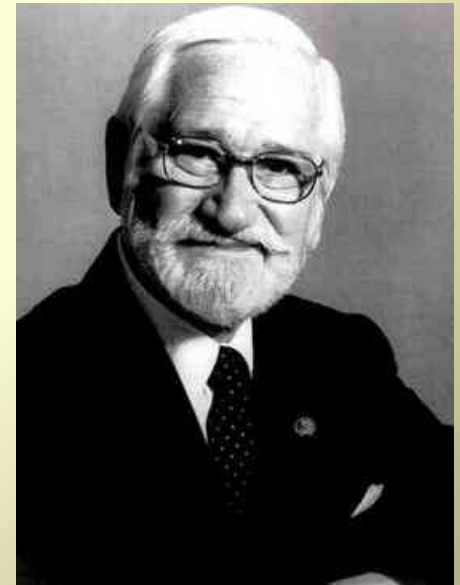


Camille Guérin
(1872-1961)



Breve histórico

- 1942 – DTP
- 1952 – Polio (Salk)
- 1961 – Polio (Sabin)
- 1963 – Sarampo
- 1967 – Caxumba
- 1970 – Rubéola
- 1981 – hepatite B
- 1985 – *Haemophilus influenzae B*



Breve histórico

1. Utilização de organismos atenuados
2. Utilização de organismos inativados
3. Cultura celular de vírus
4. Engenharia genética
5. Indução da imunidade celular
6. Vacinologia reversa

Princípios da Imunização

- Imunidade
 - Próprio vs Estranho.
 - Proteção contra doenças infecciosas.
 - Frequentemente reconhecida pela presença de anticorpos.
 - Específica para um determinado antígeno.

Conceitos (muito) Básicos

- **Imunização ativa**
 - Proteção desenvolvida a partir da resposta do próprio sistema imune do indivíduo.
 - Pode ou não ser permanente.
- **Imunização passiva**
 - Proteção obtida pela transferência de anticorpos obtidos de um outro indivíduo ou de animal.
 - Proteção temporária.
 - A transferência de anticorpos pela placenta durante a gestação é um exemplo de imunização passiva.

Fontes de Imunização Passiva

- Praticamente todo produto derivado sanguíneo, variando suas concentrações.
- Anticorpos humanos (homólogos) de pool de doadores (imunoglobulina).
 - Imunoglobulina hiperimmune humana.
- Anticorpos monoclonais:
 - Derivados de um único tipo, ou clone, de células produtoras de anticorpos.
 - Proteção do lactente jovem contra o vírus sincicial respiratório.
- Soro hiperimmune heterólogo (antitoxinas).

Vacinação - Objetivos

- Proteção contra doenças infecciosas de importância epidemiológica, com grande morbidade e/ou letalidade
 - Propiciar imunidade ativa.
 - Imunidade e memória imunológica similar a infecção natural, mas sem os riscos inerentes à doença.

Classificação das vacinas

- Atenuada
 - microrganismo vivo com potencial diminuído de causar doença
- Inativada
 - Microrganismo Inteiro
 - Virus
 - Bactéria
 - Componente ou Fração do Microrganismo
 - Proteica
 - Subunidade
 - Toxóide
 - Polissacarídica
 - Pura
 - Conjugada

Vacinas de microrganismos atenuados

- Forma atenuada (menor potencial patogênico) de um vírus selvagem ou bactéria.
- Precisa replicar para ser efetiva.
- Resposta imune semelhante à infecção natural.
- Frequentemente eficaz com uma única dose.

Vacinas de microrganismos atenuados

- Maior possibilidade de reações graves.
- Sofre interferência de anticorpos circulantes.
- Instável, requer maiores cuidados no armazenamento.

Vacinas de microrganismos atenuados

- Vírus

- Sarampo
- Caxumba
- Rubéola
- Febre amarela
- Varicela
- Pólio
- Influenza (nasal)
- Rotavírus
- Dengue
- (Vaccinia)

- Bactéria

- BCG
- Febre tifóide (oral)

Vacinas inativadas

- Não podem replicar.
- Sofre pouca interferência de anticorpos circulantes.
- Geralmente menos efetivas que vacinas vivas atenuadas.
- Frequentemente requerem mais que uma dose.
- Resposta imune predominantemente humoral.
 - Título de anticorpos pode diminuir com o tempo.

Vacinas Inativadas

Microorganismo completo

- Hepatite A
- Pólio
- Raiva
- Pertussis

Toxóide

- Difteria
- Tétano

Subunidades

- Hepatite B
- Influenza
- Pertussis acelular
- HPV
- Febre Tifoide
- Meningococo B recombinante

Polissacáride

- Pneumococo
- Meningococo A C W Y
- *Haemophilus influenzae B*

Princípios Gerais

Regra Geral

Quanto mais semelhantes a vacina em relação à doença natural, melhor será a resposta imune à vacina.

Princípios Gerais

Intervalo entre Vacinas:

- Intervalo entre a administração de derivados sangüíneos contendo anticorpos e vacinas atenuadas.
- Intervalo entre doses de diferentes vacinas não administradas simultaneamente.
- Intervalo entre doses subseqüentes da mesma vacina.

Interações Anticorpos-Vacinas

- Vacinas inativadas geralmente não são afetadas por anticorpos circulantes contra o antígeno.
- Vacinas de microrganismos vivos atenuados podem ser afetadas por anticorpos circulantes contra o antígeno.

Anticorpos e vacinas de vírus atenuados

Produto administrado primeiro	Conduta
Vacina	Esperar duas semanas antes de administrar hemoderivados
Hemoderivados (anticorpos)	Esperar > 3meses antes de administrar a vacina (tempo variável conforme o produto)

Anticorpos monoclonais para outro agente que não contido na vacina não interferem com a eficácia das vacinas de virus vivo atenuado
Ex.: Palivizumabe

Princípios de vacinação

Regra Geral

- Não há contraindicações para a administração **simultânea** da maioria das vacinas da rotina pediátrica.
 - Exceto entre as vacinas de sarampo e febre amarela.

Intervalo entre vacinas diferentes

Tipos de vacinas	Intervalo entre elas	
Inativada-inativada	Nenhum Podem ser administradas simultaneamente ou com qualquer intervalo entre elas	
Inativada-virus atenuado	Nenhum Podem ser administradas simultaneamente ou com qualquer intervalo entre elas	
Virus atenuado – virus atenuado	SCR e febre amarela	4 semanas
	Varicela e febre amarela SCR e varicela	Simultânea ou 4 semanas
	OPV e Rotavirus	Simultânea ou 2 semanas
	OPV e demais vacinas atenuadas	Podem ser administradas simultaneamente ou com qualquer intervalo entre elas

Intervalo entre diferentes doses da mesma vacina

- Um intervalo **maior** do que o recomendado entre as doses de uma mesma vacina não interfere com a eficácia final da mesma:
 - Não é necessário reiniciar as séries ou adicionar doses extras devido a um aumento do intervalo entre as doses.
- Um intervalo **menor** do que o recomendado entre as doses de uma mesma vacina pode interferir com a resposta de anticorpos e proteção:
 - As doses de uma vacina **não** devem ser administradas antes da idade mínima recomendada ou com intervalo menor que o estabelecido.

Doses necessárias para imunização

- Vacinas de microrganismos vivos atenuados geralmente produzem imunidade duradoura com uma ou duas doses.
- Vacinas inativadas geralmente requerem múltiplas doses, particularmente em crianças pequenas, e podem ser necessários reforços periódicos para manter a imunidade.



Reações adversas à vacinação

- Reação adversa
 - Efeito indesejado causado pela vacina e que não está relacionado com o objetivo primário de proteger o paciente.
 - Efeitos colaterais.
- Evento adverso
 - Qualquer evento após a vacinação.
 - Pode ser uma reação adversa real.
 - Pode ser apenas coincidência.

Vacinas e Eventos Adversos

- As reações locais são os eventos adversos mais comuns relacionados a vacinação:
 - Dor
 - Hiperemia
 - Edema
- As reações sistêmicas são na sua grande maioria leves/moderadas
 - Febre
 - Mialgia
 - Cefaléia
 - irritabilidade

Vacinas e Eventos Adversos

Vacina	Eventos Adversos graves notificados (por 100.000 doses administradas)
Influenza	3
Hepatite B	11,8
MMR	16,3
DTaP	12,5

VAERS 1991-2001

Vacinas e Eventos Adversos

- NÃO há evidência clínica ou científica associando a vacinação com:
 - Autismo
 - Asma
 - Esclerose múltipla
 - Doença inflamatória intestinal
 - Síndrome da morte súbita
- Há evidência limitada associando a vacinação com:
 - Síndrome de Guillain-Barré

Reações adversas à vacinação

- Alérgicas
 - Causada pela vacina ou por algum de seus componentes
 - Raras
 - Risco minimizado por anamnese.
 - Tem alergia a drogas ou alimentos?
 - Alguma reação após a última dose?

Reações imuno-mediadas

Reação imuno-mediada	Manifestações clínicas frequentes
Mediadas por IgE	Urticária, angioedema, rinoconjuntivite, broncoespasmo, anafilaxia, diarreia, dor abdominal, vômitos
Imuno complexos (IgG)	Vasculite, miocardite
Mediadas por células T	Exantema maculopapular, eczema, pustulose exantematica aguda generalizada, eritema multiforme
Não-IgE mediada (pseudoalergia)	Urticária, angioedema, reações anafilactóides, alterações gastrointestinais
Autoimune e inflamatórias	Trombocitopenia, vasculite, polirradiculoneurite, miofasciitis macrofágica, artrite reumatóide, síndrome de Reiter, sarcoidose juvenil, pênfigo bolhoso, polimialgia, Síndrome de Guillain-Barré.

Principais Alérgenos

ALÉRGENO	VACINAS
- Anfotericina B	Raiva
- Caseína	TDaP, Tdap, TDaP/IPV, TDaP/IPV/Hib, TDaP/IPV/Hib/HepB, Febre Tifóide
- Lactoalbumina	Tríplice viral (SCR- Serum Institute of India)
- Ovo	Influenza, Tríplice Viral (SCR), Tetra Viral (V-SCR), Febre amarela
- Gelatina	Raiva, Influenza, Tríplice Viral (SCR), Tetra Viral (V-SCR), Varicela, Encefalite Japonesa, febre amarela, DTaP
- Gentamicina	Influenza
- Neomicina	Influenza, hepatite A, Raiva, Tríplice Viral (SCR), Tetra Viral (V-SCR), Varicela, Zoster, TDaP/IPV, TDaP/IPV/Hib, Hepatite A+B
- Polimixina B	IPV, TDaP/IPV, TDaP/IPV/Hib, Influenza
- Timerosal	Influenza (frasco multidose), Hib, DT, Hepatite B
- Levedura	Hepatite B, Hepatite A+B, Pneumococo Conjugada, HPV, Meningococo ACWY
- Latex	Como componente da seringa ou da tampa do frasco da vacina

Risco de anafilaxia

	Incidência de reações alérgicas	observações
DTP/DTaP	- Urticária (3,9/10.000 doses) - anafilaxia (1,3/1.000.000 doses)	- Eventos adversos mais frequentes com o uso da vacina tríplice de células inteiras do que a tríplice acelular
Influenza	- Síndrome de Guillain-Barré (1 a 2/1.000.000 doses) - Reação de hipersensibilidade imediata (10,7/1.000.000 doses) - Anafilaxia (0,8/1.000.000 doses)	- Anafilaxia pode eventualmente estar associada à alergia a ovo.
Sarampo/caxumba/rubéola (SCR)	Reação de hipersensibilidade imediata (1,06/100.000 doses) -Anafilaxia (1-3,5/1.000.000 doses)	- Presença de proteína do leite em algumas marcas específicas.
Varicela	-anafilaxia (1/1.000.000 doses)	- Anafilaxia frequentemente associada à gelatina.
Hepatite B	- anafilaxia(1,1/1.000.000 doses)	-Relação causal entre anafilaxia e a vacina possível, mas não comprovada.
Haemophilus influenzae B	-	- Não há descrição de reação anafilática associada à vacina
Papilomavirus Humano	- Prurido, exantema, urticária (1 a 9 /1.000.000 doses) - anafilaxia (1,7-2,5/1.000.000 doses)	- Reação de hipersensibilidade imediata eventualmente associada a traços de levedura presentes na vacina ou ao polissorbato 80.
Febre amarela	- anafilaxia (0,8-1,8/100.000 doses)	- Anafilaxia pode eventualmente estar associada à alergia a ovo.

Contraindicações e Precauções em Imunização

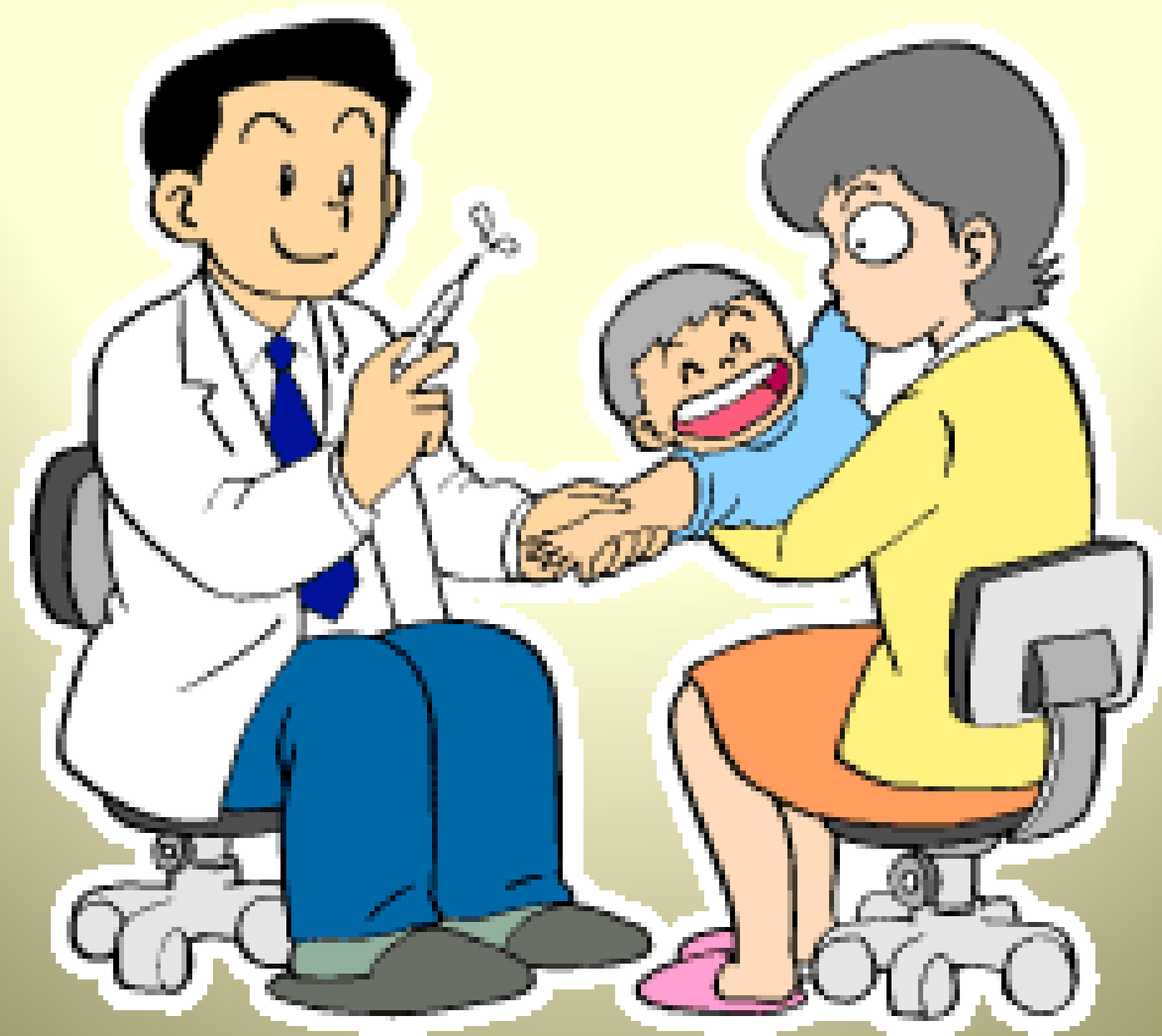
- Contraindicação
 - Condição inerente ao paciente a qual aumenta significativamente o risco de uma reação adversa grave.
- Precaução
 - Condição inerente ao paciente a qual pode aumentar o risco de uma reação adversa ou a gravidade da mesma.
 - Condição que pode comprometer a capacidade da vacina em gerar proteção.

Contraindicações e Precauções em Imunização

Condição	Atenuada	Inativada
Alergia a componente	C	C
Encefalopatia	---	C
Gravidez	C	V
Imunossupressão	C	V
Doença grave	P	P
Transfusão	P	V
C=Contraindicada	P=precaução	V=vacinar se indicado

NÃO CONSTITUI CONTRAINDICAÇÃO PARA VACINAÇÃO

- Doença leve
- Antibioticoterapia
- Exposição a doença ou convalescença
- Gravidez em parentes
- Amamentação (exceto febre amarela)
- Nascimento prematuro
- Alergia a substâncias não presentes na vacina
- Necessidade de realizar PPD
- Necessidade de realizar múltiplas vacinas.



Calendário de Vacinação

Programa Nacional de Imunização

IDADE	VACINAS
1º mês	BCG + Hepatite B
2 meses	Pentavalente (DPT / Hib / Hepatite B) + Pólio (IPV) + Rotavirus
3 meses	Meningococo C + Pneumococo Conjugada 10v
4 meses	Pentavalente (DPT / Hib / Hepatite B) + Pólio (IPV) + Rotavirus
5 meses	Meningococo C + Pneumococo Conjugada 10v
6 meses	Pentavalente (DPT / Hib / Hepatite B) + Pólio (IPV)
9 meses	Febre amarela
12 meses	SCR + Meningococo C + Pneumococo Conjugada 10v
15 meses	Hepatite A + DPT + SCR-V + Pólio (OPV)
4 a 6 anos	DPT + Pólio (OPV) + Varicela

Calendário de Vacinação

Programa Nacional de Imunização

IDADE	VACINAS
6 meses – 5 anos	Gripe trivalente anual
9 anos	HPV
12 anos	Meningococo C
15 anos	Td (tétano, difteria, tipo adulto)

Calendário de Vacinação

SBP e SBIm

IDADE	VACINAS ALTERNATIVAS AO PNI
2 meses	Hexavalente (DPaT/Hib/Hepatite B/IPV) + Rotavirus 5v + Pneumococo13v
3 meses	Meningococo ACWY + Meningococo B
4 meses	Pentavalente (DPaT / Hib / IPV) + Rotavirus 5v + Pneumococo 13v
5 meses	Meningococo ACWY + Meningococo B
6 meses	Hexavalente (DPaT/Hib/Hepatite B/IPV) + Rotavirus 5v + Pneumococo13v
7 meses	Meningococo ACWY + Meningococo B
9 meses	Febre amarela
12 - 15 meses	SCR + Varicela + Meningococo ACWY+ Hepatite A
15 meses	Pentavalente (DPaT / Hib / IPV) + SCR-V+ Pneumococo 13v
18 meses	Hepatite A + Meningococo B
4 a 6 anos	DPT + Pólio (OPV) + Meningococo ACWY

Calendário de Vacinação

SBP e SBIm

IDADE	VACINAS ALTERNATIVAS AO PNI
6 meses em diante	Gripe Quadrivalente (anual)
9 anos	Dengue
11 anos	Meningococo ACWY
15 anos	Tdap (Tríplice acelular de reforço)
A partir 50 anos	Pneumococo 13 valente, Pneumococo 23 valente, Zoster

**As vacinas funcionam
DE VERDADE???????**

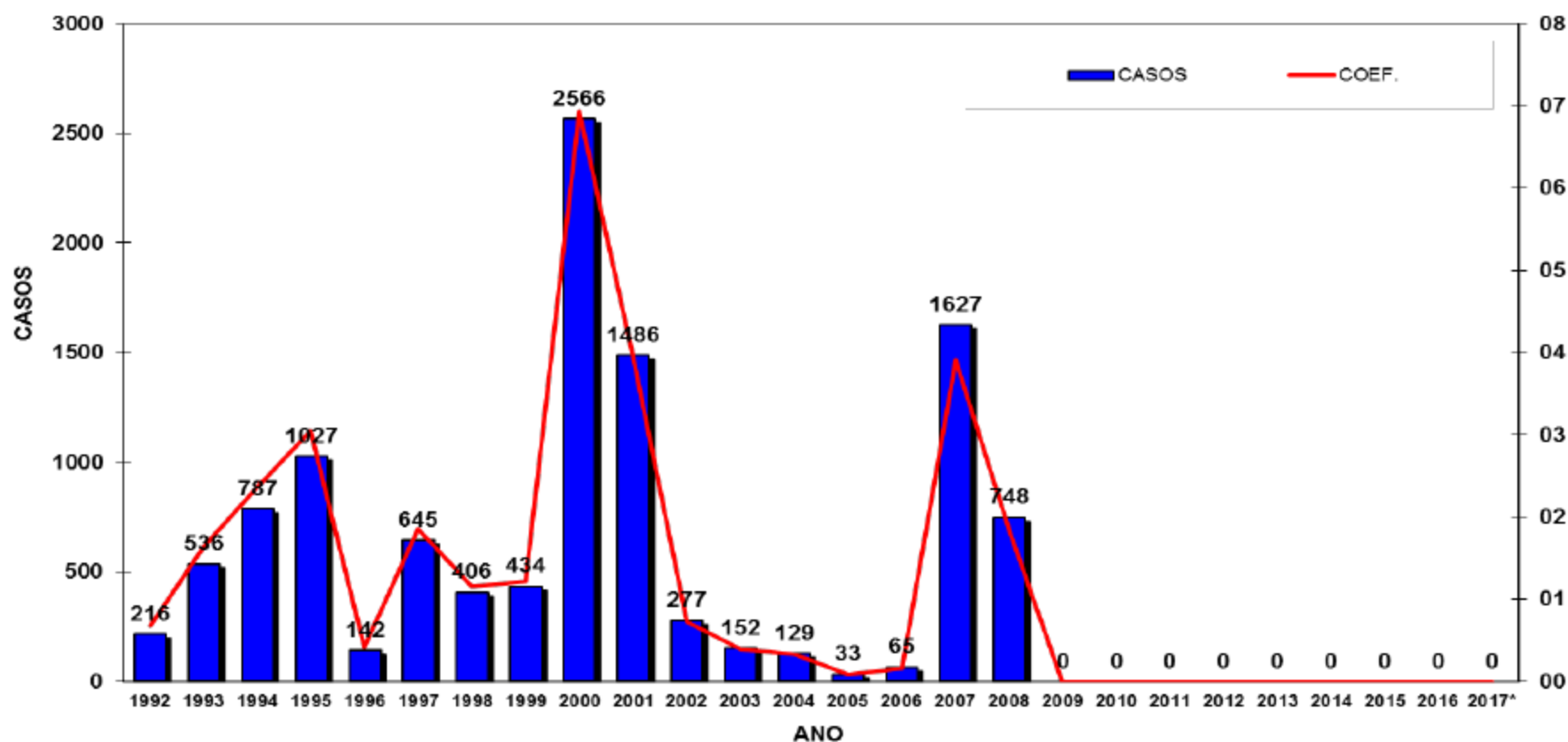


SARAMPO

CASOS CONFIRMADOS, COEFICIENTES DE INCIDÊNCIA e DE LETALIDADE (por 100.000 hab) e ÓBITOS, ESTADO DE SÃO PAULO, 1980 A 2017*

ANO	CASOS	COEF	ÓBITOS	LETAL
1980	5508	22,14	831	15,09
1981	3489	13,54	511	14,65
1982	2818	10,57	554	19,66
1983	2167	7,85	236	10,89
1984	4865	17,18	644	13,24
1985	1921	6,57	...	...
1986	6864	23,48	...	...
1987	4928	17,05	33	0,67
1988	419	1,42	1	0,24
1989	1503	4,99	4	0,27
1990	873	2,83	8	0,92
1991	339	1,08	0	0
1992	39	0,12	0	0
1993	24	0,07	0	0
1994	13	0,04	0	0
1995	11	0,03	0	0
1996	24	0,07	0	0
1997	23909	68,80	23	0,1

1998	252	0,71	0	0
1999	94	0,26	0	0
2000	10	0,03	0	0
2001	1	0,00	0	0
2002	1	0,00	0	0
2003	0	0,00	0	0
2004	0	0,00	0	0
2005	2	0,00	0	0
2006	0	0,00	0	0
2007	0	0,00	0	0
2008	0	0,00	0	0
2009	0	0,00	0	0
2010	0	0,00	0	0
2011	27	0,07	0	0
2012	1	0,00	0	0
2013	5	0,01	0	0
2014	7	0,02	0	0
2015	2	0,00	0	0
2016	0	0,00	0	0
2017*	0	0,00	0	0



Rubéola: Casos confirmados e coeficientes de incidência (por 100.000 hab.), Estado de São Paulo, 1992 a 2017*

Fonte:SVS/MS (Guia de Vigilância, 2014), DDTR/CVE/CCD/SES, * dados em 22/08/2017

TÉTANO ACIDENTAL

Frequência de Casos, Coeficiente de Incidência, Número de Óbitos e Letalidade segundo
Ano de Início de Sintomas - Estado de São Paulo - período de 1979 a 2016

ANO	FREQUÊNCIA DE CASOS	COEFICIENTE DE INCIDÊNCIA	NÚMERO DE ÓBITOS	LETALIDADE
1979	188	0,81	74	39,4
1980	172	0,69	53	30,8
1981	174	0,68	63	36,2
1982	132	0,5	45	34,1
1983	160	0,6	63	39,4
1984	191	0,7	71	37,2
1985	132	0,47	51	38,6
1986	132	0,46	46	34,8
1987	160	0,55	71	44,4
1988	154	0,52	67	43,5
1989	133	0,44	59	44,4
1990	133	0,43	48	36,1
1991	114	0,36	31	27,2
1992	111	0,35	49	44,1
1993	109	0,33	41	37,6
1994	114	0,34	39	34,2
1995	105	0,31	32	30,5
1996	88	0,26	32	36,4
1997	72	0,21	31	43,1
1998	57	0,16	26	45,6
1999	66	0,18	22	33,3
2000	33	0,09	13	39,4
2001	47	0,12	16	34,0
2002	46	0,12	14	30,4
2003	30	0,08	12	40,0
2004	34	0,09	14	41,2
2005	35	0,09	16	45,7
2006	31	0,08	9	29,0
2007	21	0,05	7	33,3
2008	31	0,08	10	32,3
2009	31	0,07	10	32,3
2010	18	0,04	4	22,2
2011	27	0,06	10	37,0
2012	19	0,05	9	47,4
2013	25	0,06	8	32,0
2014	16	0,04	5	31,3
2015	22	0,05	11	50,0
2016	4	0,01	0	0

Fonte: SINAN - Divisão de Zoonoses CVE/CCD/SES-SP

Tétano Neonatal

Frequência de Casos, Incidência*, Número de Óbitos e Letalidade no período de 1979 a 2017 no Estado de São Paulo

Ano	Frequência	Incidência	Nº de Óbitos	Letalidade
1979	17	0,026	12	70,6
1980	24	0,033	15	62,5
1981	21	0,028	12	57,1
1982	18	0,023	13	72,2
1983	21	0,029	14	66,7
1984	11	0,016	6	54,5
1985	0	0	0	0
1986	6	0,009	3	50
1987	3	0,004	1	33,3
1988	5	0,007	5	100
1989	1	0,001	1	100
1990	2	0,003	0	0
1991	1	0,002	0	0
1992	1	0,002	1	100
1993	2	0,003	2	100
1994	0	0	0	0
1995	1	0,001	1	100
1996	1	0,001	0	0
1997	2	0,003	1	50
1998	1	0,001	1	100
1999	1	0,001	1	100
2000	0	0	0	0
2001	0	0	0	0
2002	0	0	0	0
2003	0	0	0	0
2004	0	0	0	0
2005	0	0	0	0
2006	0	0	0	0
2007	0	0	0	0
2008	0	0	0	0
2009	0	0	0	0
2010	0	0	0	0
2011	0	0	0	0
2012	0	0	0	0
2013	0	0	0	0
2014	0	0	0	0
2015	0	0	0	0
2016	0	0	0	0
2017	0	0	0	0



ORIGINAL ARTICLE

The near disappearance of genital warts in young women 4 years after commencing a national human papillomavirus (HPV) vaccination programme

Tim R H Read,¹ Jane S Hocking,² Marcus Y Chen,¹ Basil Donovan,³ Catriona S Bradshaw,⁴ Christopher K Fairley¹



RESEARCH ARTICLE

Decrease of invasive pneumococcal disease (IPD) in adults after introduction of pneumococcal 13-valent conjugate vaccine in Spain

Jordi Càmera¹, José María Marimón^{2,3}, Emilia Cercenado^{3,4}, Nieves Larrosa⁵, María Dolores Quesada^{3,6}, Dionisia Fontanals⁷, Meritxell Cubero^{1,3}, Emilio Pérez-Trallero^{2,3}, Asunción Fenoll⁸, Josefina Liñares^{1,3}, Carmen Ardanuy^{1,3*}

ORIGINAL ARTICLE



Rapid Decrease in Rates of Hospitalization Resulting From Invasive Pneumococcal Disease and Community-Acquired Pneumonia in Children Aged <60 Months After 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Introduction in Argentina

Eduardo L. López,¹ Eduardo Glatstein,² Gustavo C. Ezcurra,² Marisa Iacono,⁴ Eduardo Teplitz,⁵ Analía V. Garnerio,² Daniela L. Lazzarini,¹ Miryan Vázquez,¹ and Maria M. Contrini¹

¹Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez," Buenos Aires, Argentina; ²Hospital de Niños "Sardía de la Torre," Córdoba, Argentina; ³Hospital de Niños "Dr. Carlos G. de la Haza," Santa Fe, Argentina; ⁴Hospital de Niños "Dr. Carlos G. de la Haza," Santa Fe, Argentina; ⁵Hospital de Niños "Dr. Carlos G. de la Haza," Santa Fe, Argentina; ⁶Hospital de Niños "Dr. Carlos G. de la Haza," Santa Fe, Argentina; ⁷Hospital de Niños "Dr. Carlos G. de la Haza," Santa Fe, Argentina; ⁸Hospital de Niños "Dr. Carlos G. de la Haza," Santa Fe, Argentina

RESEARCH ARTICLE

Reduction in all-cause otitis media-related outpatient visits in children after PCV10 introduction in Brazil

Ana L. Sartori^{1,2}, Ruth Minamisava³, Ana L. Bierrenbach¹, Cristiana M. Toscano¹, Eliane T. Afonso⁴, Otaliba L. Morais-Neto¹, José L. F. Antunes⁵, Elier B. Cristo⁶, Ana Lucia Andrade^{1*}

RESEARCH ARTICLE

Direct and indirect impact of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine introduction on pneumonia hospitalizations and economic burden in all age-groups in Brazil: A time-series analysis

Ana Lucia Andrade^{1*}, Eliane T. Afonso^{1,2,3}, Ruth Minamisava⁴, Ana Luiza Bierrenbach¹, Elier B. Cristo⁵, Otaliba L. Morais-Neto¹, Gabriela M. Policena¹, Carla M. A. S. Domingues⁶, Cristiana M. Toscano¹

Vaccine 35 (2017) 2025–2033



Contents lists available at ScienceDirect

Vaccine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine

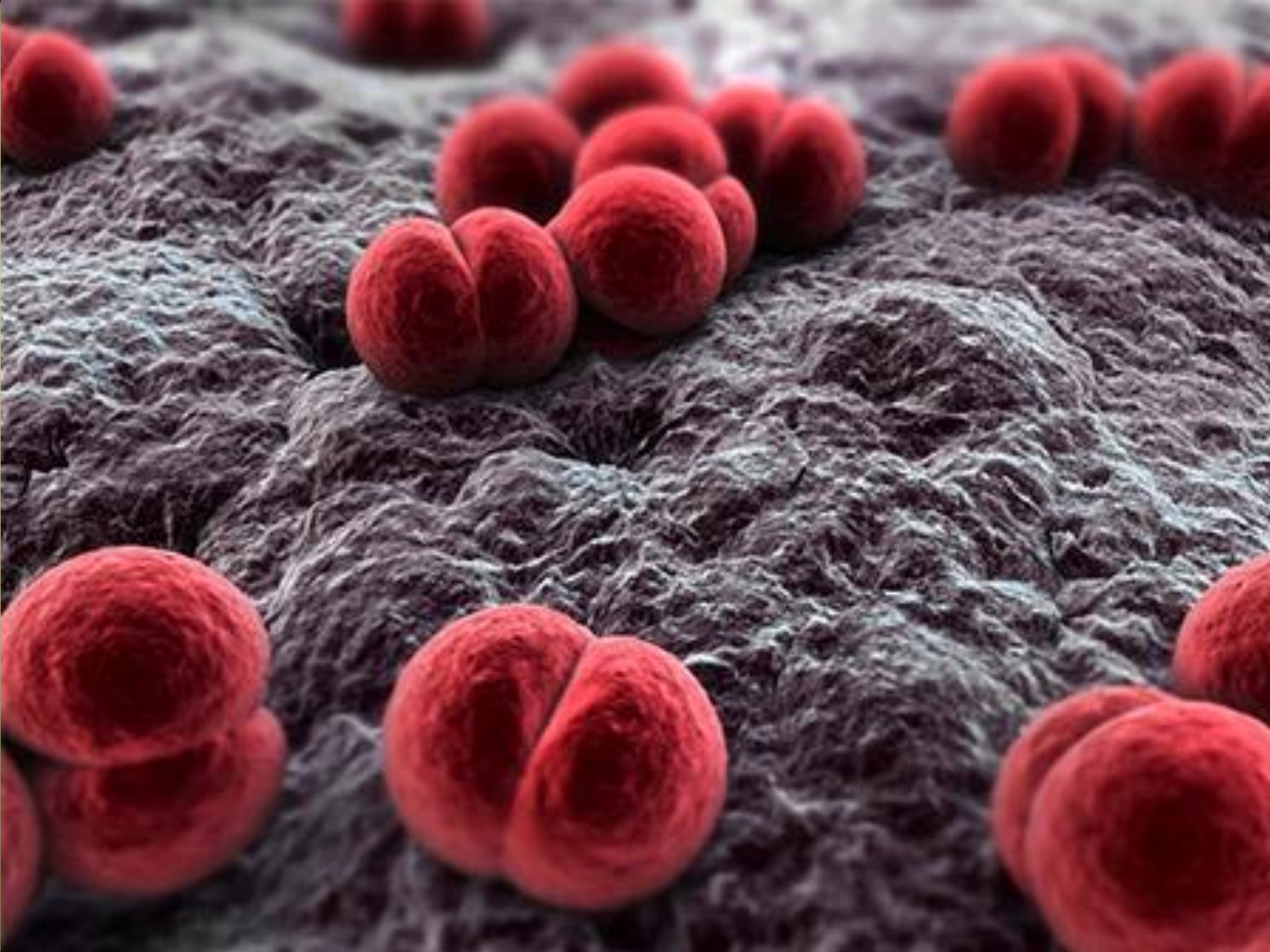


Impact of meningococcal C conjugate vaccination four years after introduction of routine childhood immunization in Brazil



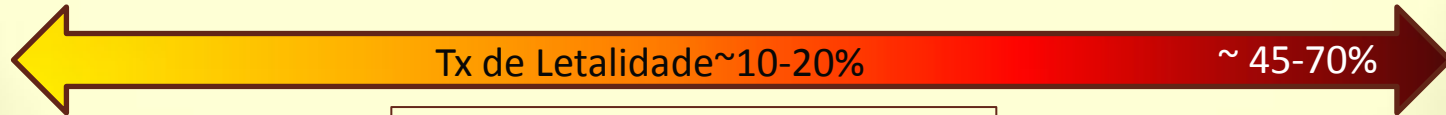
Ana Lucia Andrade^{a,*}, Ruth Minamisava^b, Lisia Moura Tomich^a, Ana Paula Lemos^c, Maria Cecilia Gorla^c, Maria Cristina de Cunto Brandileone^c, Carla Madga S. Domingues^d, Camile de Moraes^d, Gabriela Policena^a, Ana Luiza Bierrenbach^{a,e}, Meningococcal Study Group





Doença meningocócica

Variabilidade de Manifestações Clínicas



**Portador
assintomático**

**Meningococemia
Meningite
Doença oculta (FSSL)
Outras apresentações**

**Meningococemia
fulminante**

~10–35% das pessoas
portadoras em algum
momento, variando com a
idade e o contexto¹⁻⁵

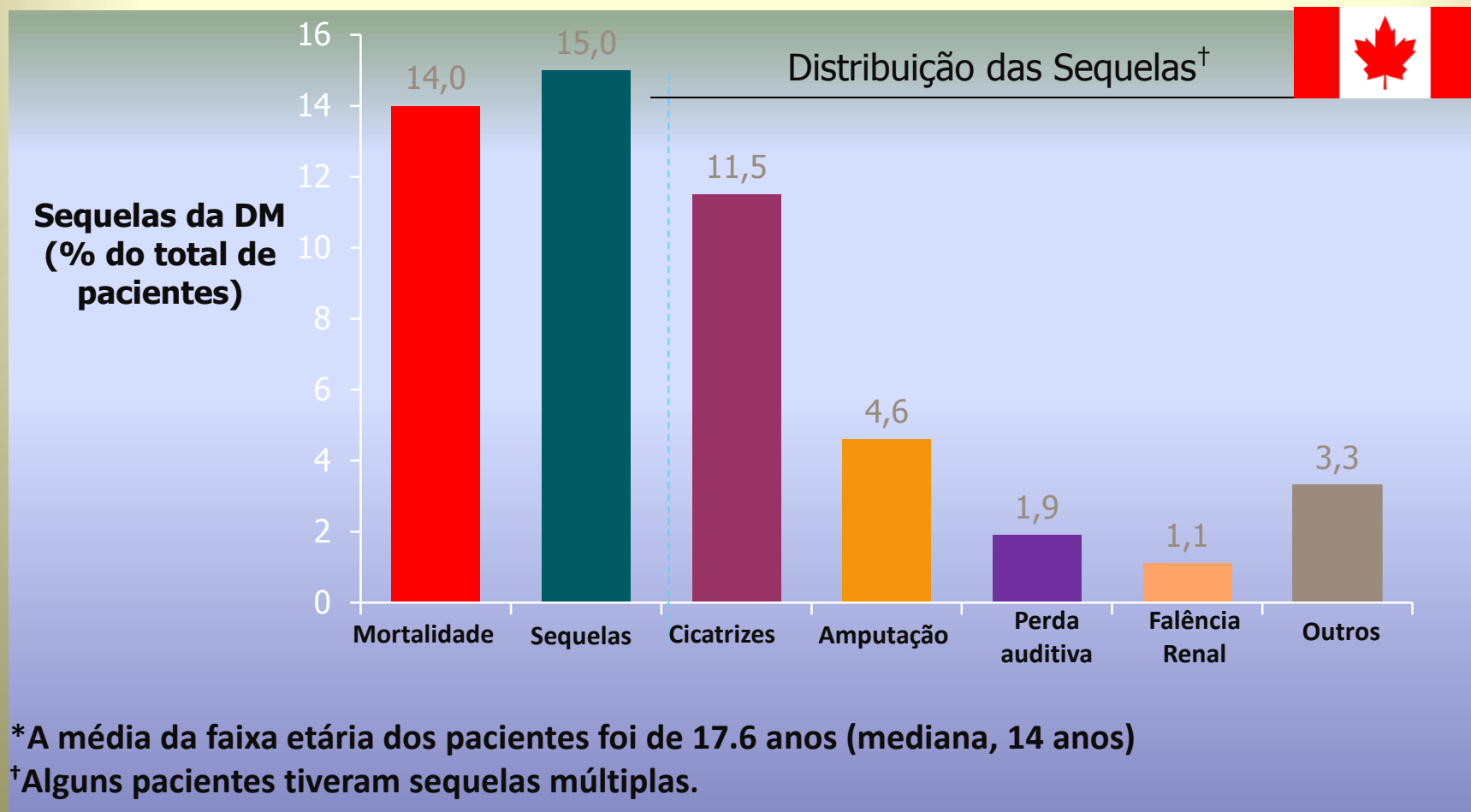


Long: Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 3rd ed, 2008

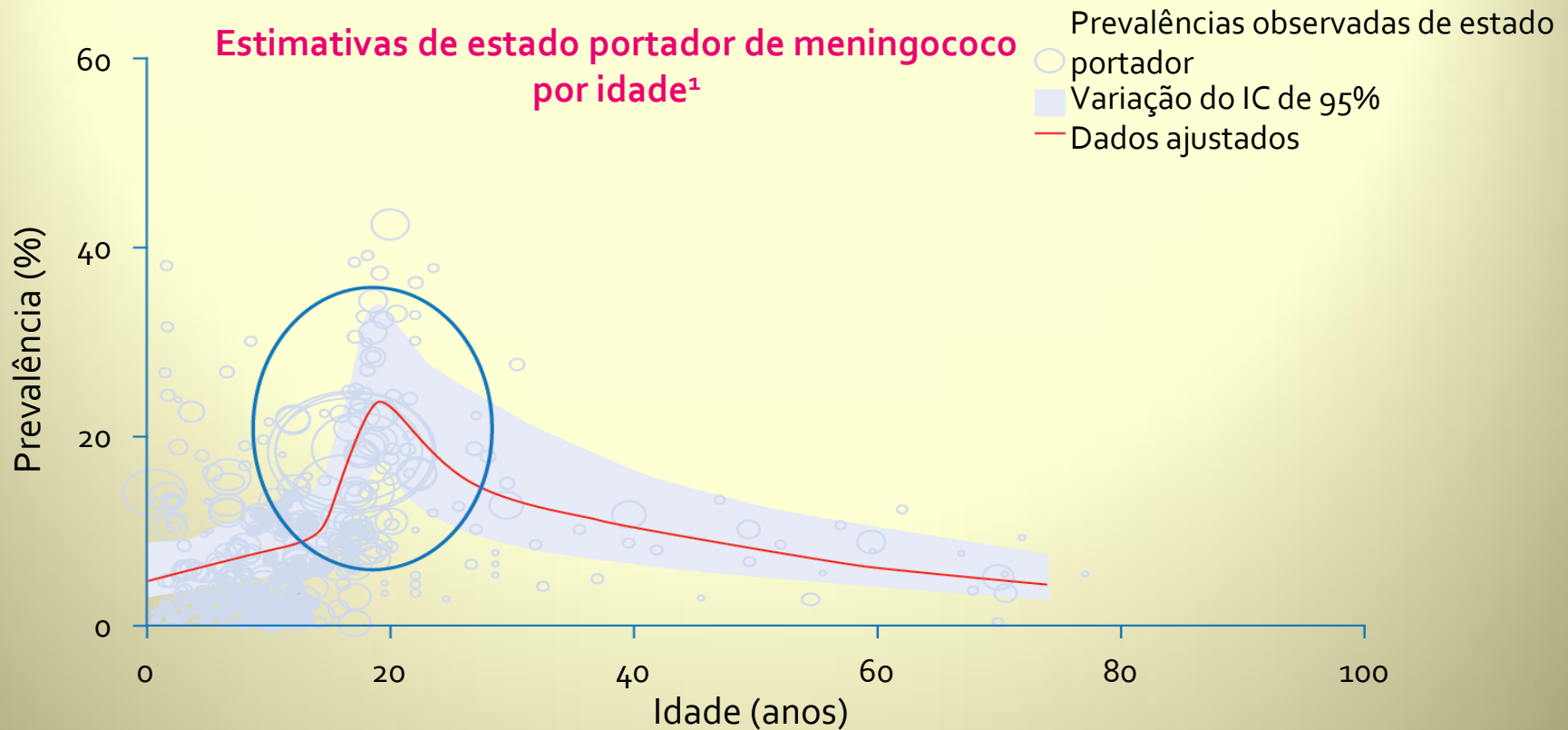
DM – Rápido acometimento e progressão



SEQUELADOS * por Sorogrupo C - Quebec, 1990 a 94



Estado portador por idade



Fonte: Christensen H et al. Lancet Infect Dis. 2010; 10:853–61

- **Maiores taxas em adolescentes e adultos jovens¹**
- **Pode ser >77% em condições de ambientes confinados, como quartéis do exército²**

Fatores de Risco para a Doença Meningocócica

Adolescentes estão muito expostos

Tabagismo



Dormitórios compartilhados



Convivência em lugares conglomerados



Bares



Baladas



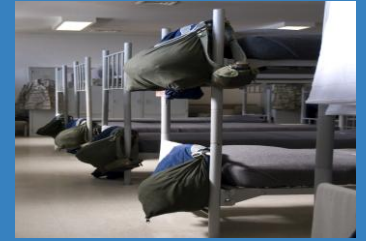
Contatos íntimos



Viagens para regiões endêmicas

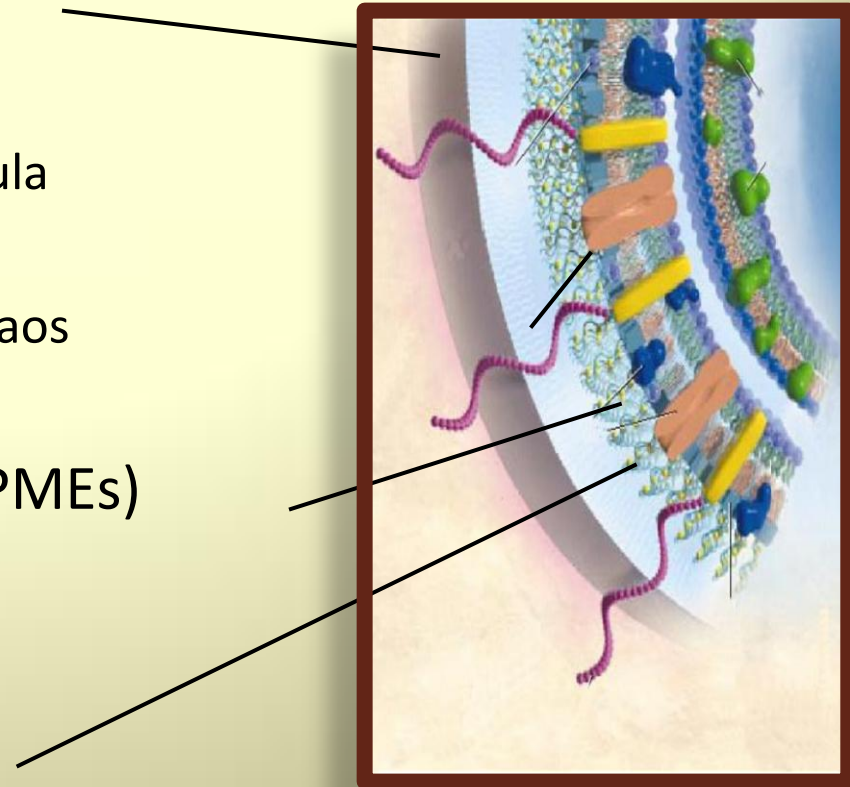


Acampamentos militares



Classificação da *N. meningitidis* baseada nas estruturas de superfície

- Cápsula Polissacarídica
 - *N. meningitidis* é classificada em 12 sorogrupos de acordo com a cápsula polissacarídica
 - A maioria das doenças ocorre graças aos sorogrupos A, B, C, W-135, X e Y
- Proteínas da membrana externa (PMEs)
 - PME B (sorotipo) and PME A (sorosubtipo)
- Lipooligossacarídeo (LOS)
 - Imunotipo

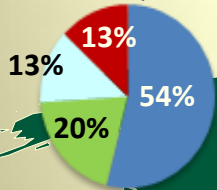


Distribuição Global por Grupo e Incidência da DM

Canadá² 2006

N=210

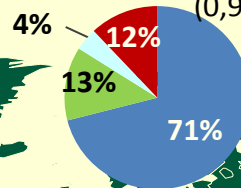
(0,5/100.000 em 2008)²



União Européia¹ 2009

N=4.487

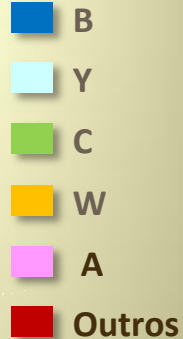
(0,9/100.000 em 2009)²



EUA 2008²



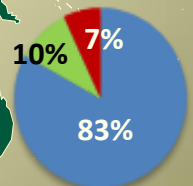
„Epidemiologia flutuante “



Zelândia³ 2007

N=105

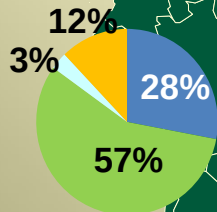
(2,4/100.000 em 2010)²



Cinturão Africano de Meningite² 2006

N=2.192

(10–1.000/100.000 durante epidemias)²



América Latina/ Caribe 2010²

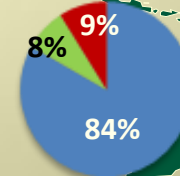
N=989

(0,5–0,6/100.000 em 2008–2010)²

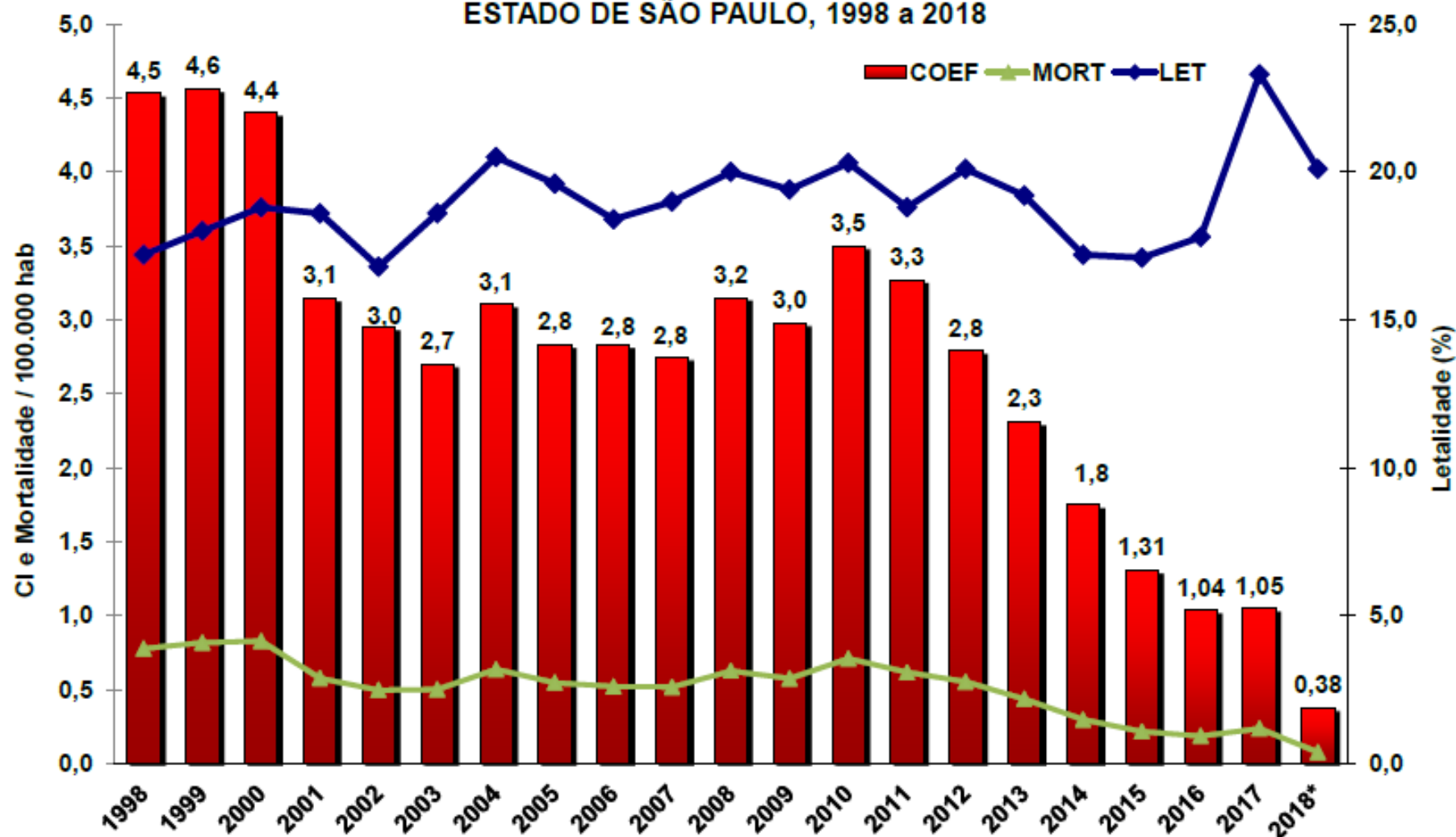
Austrália² 2007

N=267

(1,2/100.000 em 2009)²

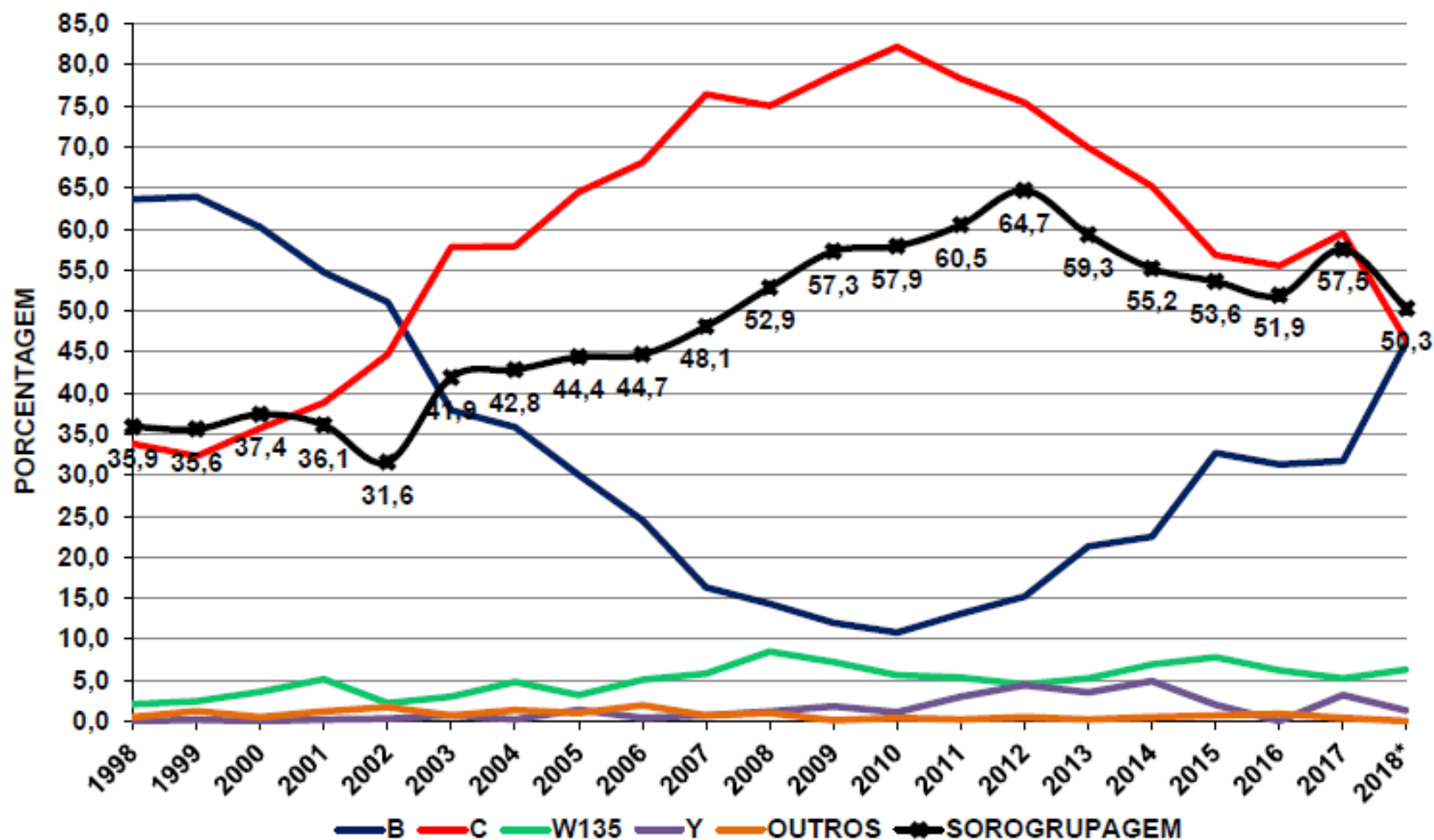


DOENÇA MENINGOCÓCICA: INCIDÊNCIA, MORTALIDADE E LETALIDADE, ESTADO DE SÃO PAULO, 1998 a 2018



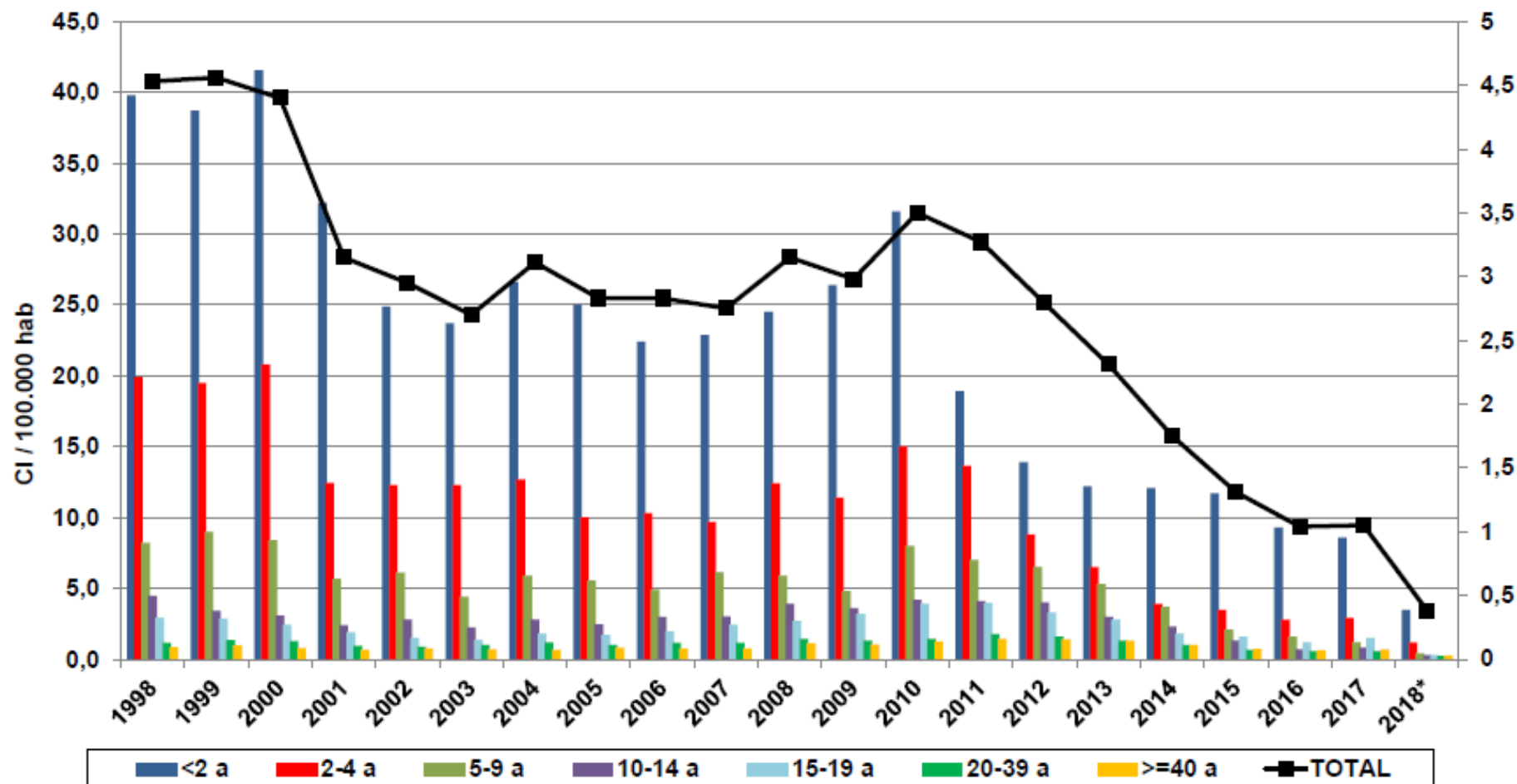
Fonte : SINAN / DDTR / CVE - ATUALIZAÇÃO EM 25/06/2018.

D. MENINGOCÓCICA: DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL POR SOROGRUPO, ESTADO DE SÃO PAULO, 1998 a 2018.



FONTE: SINAN / DDTR / CVE - ATUALIZAÇÃO EM 25/06/2018.

DOENÇA MENINGOCÓCICA: INCIDÊNCIA POR FAIXA ETÁRIA, ESTADO DE SÃO PAULO, 1998 a 2018.



Fonte : SINAN / DDTR / CVE - ATUALIZAÇÃO EM 25/06/2018.

Vacina Quadrivalente contra o Meningococo

- **Nimenrix (GSK → Pfizer)**
 - Licenciada para uso em crianças a partir de 2 meses de idade
 - Dose única na bula para crianças maiores de 1 ano
 - Recomendado um reforço após 6 anos e pelo menos uma dose na adolescência (SBP)
 - 1ª dose entre 2 e 11 meses – 2 doses + reforço após 1 anos
 - Bem tolerada, baixa frequência de reações.
- **Menveo (Novartis → GSK)**
 - Licenciada para uso em crianças a partir de 2 meses de idade
 - Dose única na bula para crianças maiores de 2 anos
 - Recomendado um reforço após 6 anos e pelo menos uma dose na adolescência (SBP)
 - 1ª dose entre 2 e 6 meses – 3 doses + reforço após 1 anos
 - 1ª dose entre 7 e 24 meses – 2 doses, sendo a segunda após um ano de idade
 - Frequência um pouco maior de eventos adversos locais.
- **Menactra (Sanofi)**
 - Licenciada para uso em crianças a partir de 9 meses de idade
 - Dose única na bula para crianças maiores de 2 anos
 - Recomendado um reforço após 6 anos e pelo menos uma dose na adolescência (SBP)
 - 1ª dose entre 9 e 24 meses – 2 doses, sendo a segunda após um ano de idade
 - Frequência um pouco maior de eventos adversos locais.

TODAS COM BOA IMUNOGENICIDADE E EFICÁCIA

Vacina contra o meningococo B

Dificuldades no desenvolvimento

- A cápsula polissacarídica do meningococo B é estruturalmente idêntica à moléculas das células fetais cerebrais
 - Induz a uma resposta imune fraca.
 - Pode induzir à produção de autoanticorpos.
- Vacina da membrana da vesícula externa (vacina cubana VaMenGoc)
 - PorA específica para cada cepa e muito variável entre diferentes cepas.
 - Cada surto/epidemia necessita sua própria vacina.
 - As vacinas necessitariam incorporar múltiplas PorA.

Vacinologia Reversa

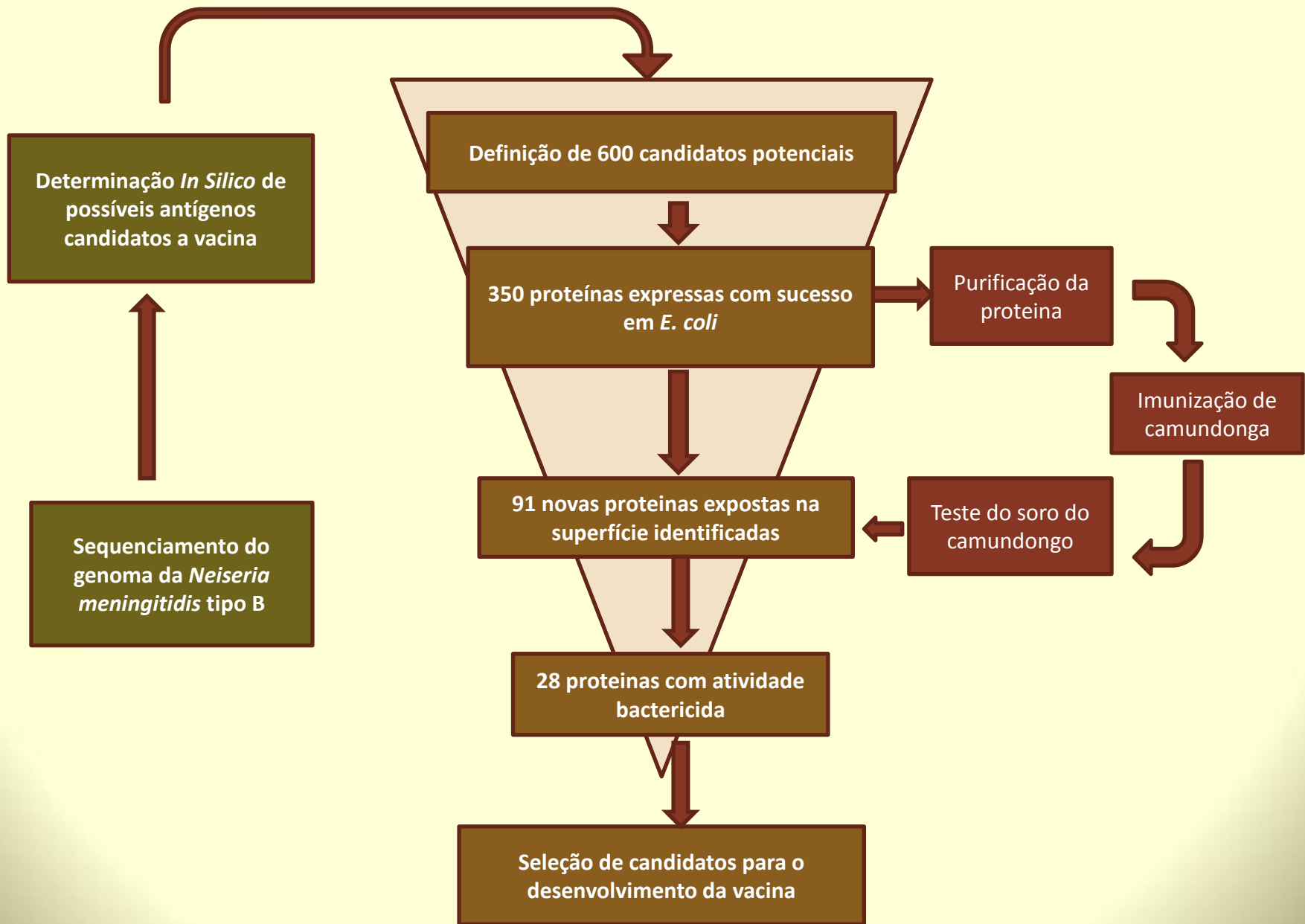
- Identificação *in silico* de candidatos promissores para novas vacinas.
- Não há necessidade de crescimento do patógeno.
- A partir da decodificação do genôma de determinados patógenos, a comparação entre eles e mecanismos já conhecidos de doenças, permitem a seleção de produtos genômicos (proteínas) com potencial de ser imunogênicos.

Vacinologia Reversa

- Utilização de programas especiais de computador que permitem a identificação sistemática de proteínas com probabilidade de estarem expostas na superfície do patógeno.
- Esta estratégia geralmente identifica centenas de potenciais candidatos.
- Estas proteínas são então expressas em *Escherichia coli*, as proteínas recombinantes purificadas e então utilizadas na imunização de ratos.
- Os anticorpos do ratos são avaliados quanto a especificidade, acesso à proteína de superfície do patógeno e atividade bactericida.

Vacinologia Reversa

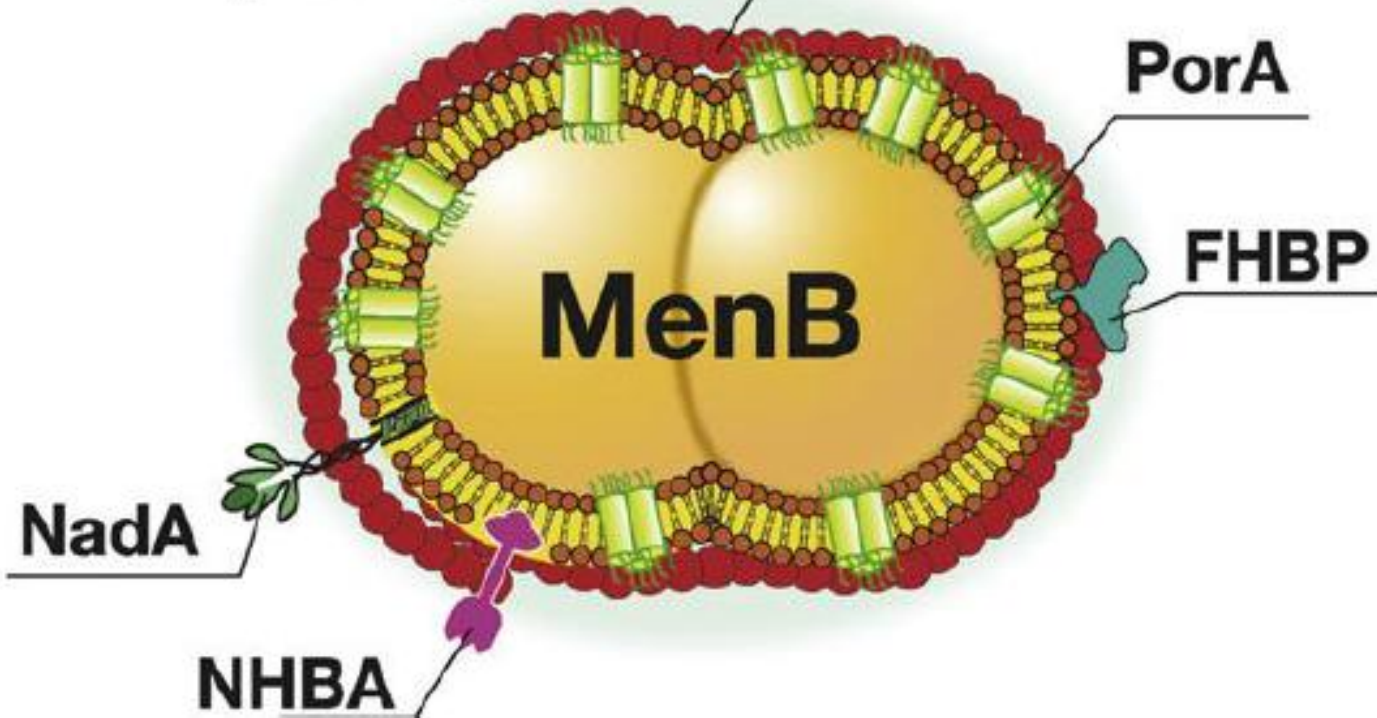
- Cada passo do processo reduz o numero de potencias candidatos a uma vacina, restando um grupo seletto de proteínas que satisfaz a todos os critérios, aumentando a probabilidade de sucesso no desenvolvimento de uma nova vacina.
- Seleção de candidatos que sejam comuns a diferentes sorotipos de um mesmo patógeno.

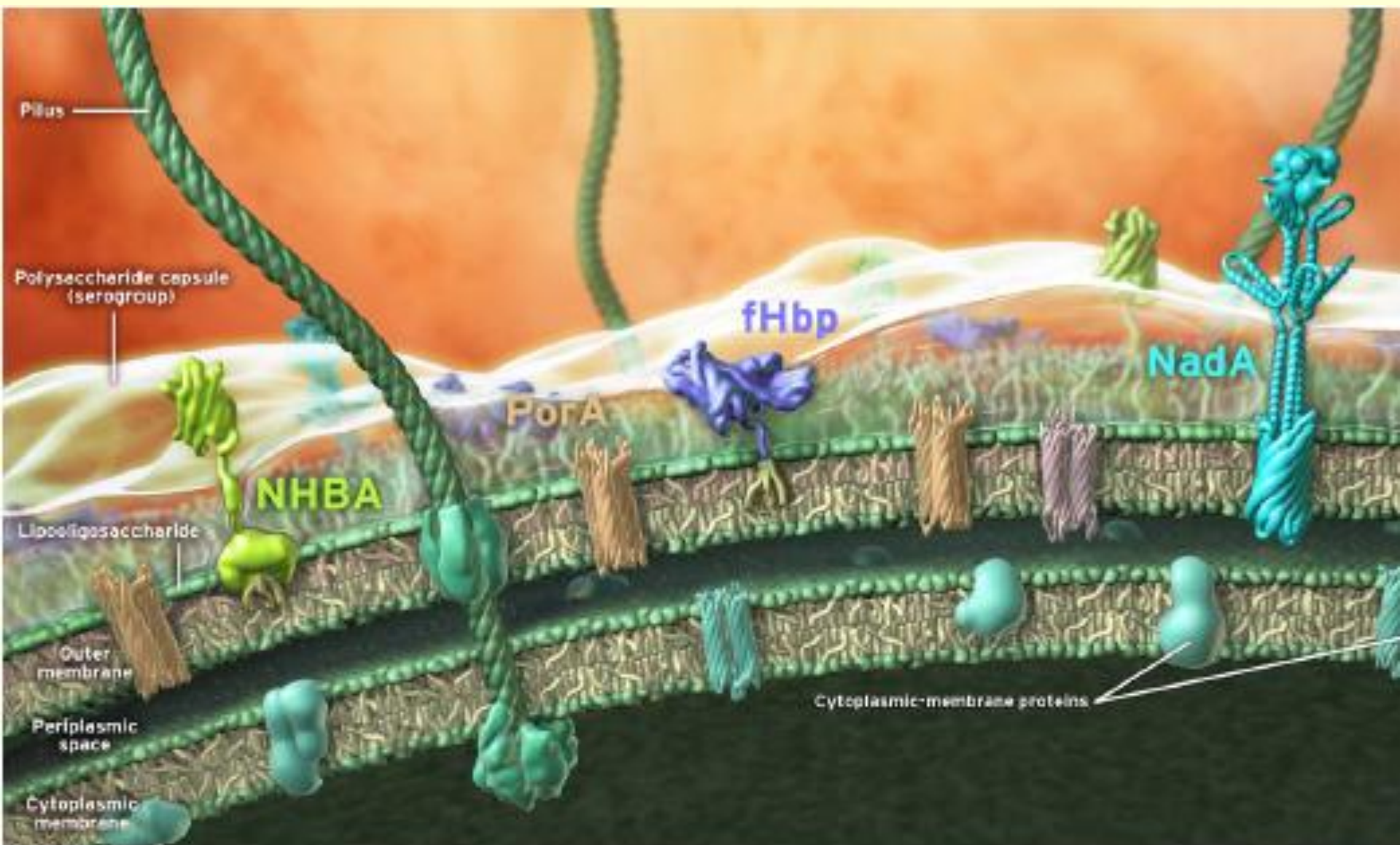


VACINOLOGIA REVERSA

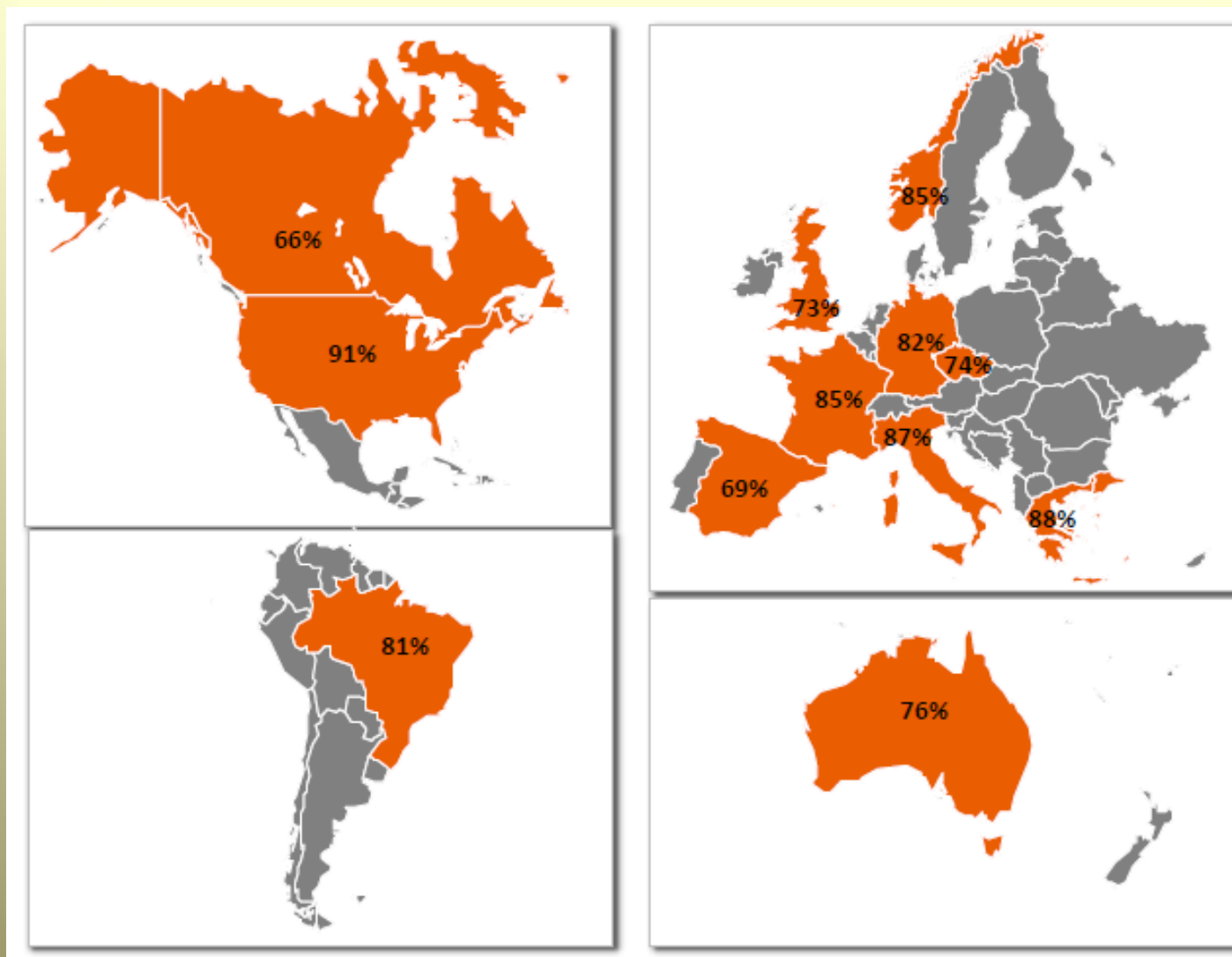
Capsular polysaccharide

(self antigen)





Previsão de cobertura vacinal para as cepas circulantes de meningococo B em diferentes regiões



Vacina contra o meningococo B

idade	doses	intervalo	reforço
2 - 5m	3	2 meses	1
6 – 11m	2	2 meses	1
1ano – 10 anos	2	2 meses	-
10 anos – 49 anos	2	1 a 2 meses	-

- Alta frequência de eventos adversos
 - Reação local exuberante
 - Febre alta
- Preferencialmente não administrar com outras vacinas
- Uso profilático do paracetamol.



Virus da Dengue

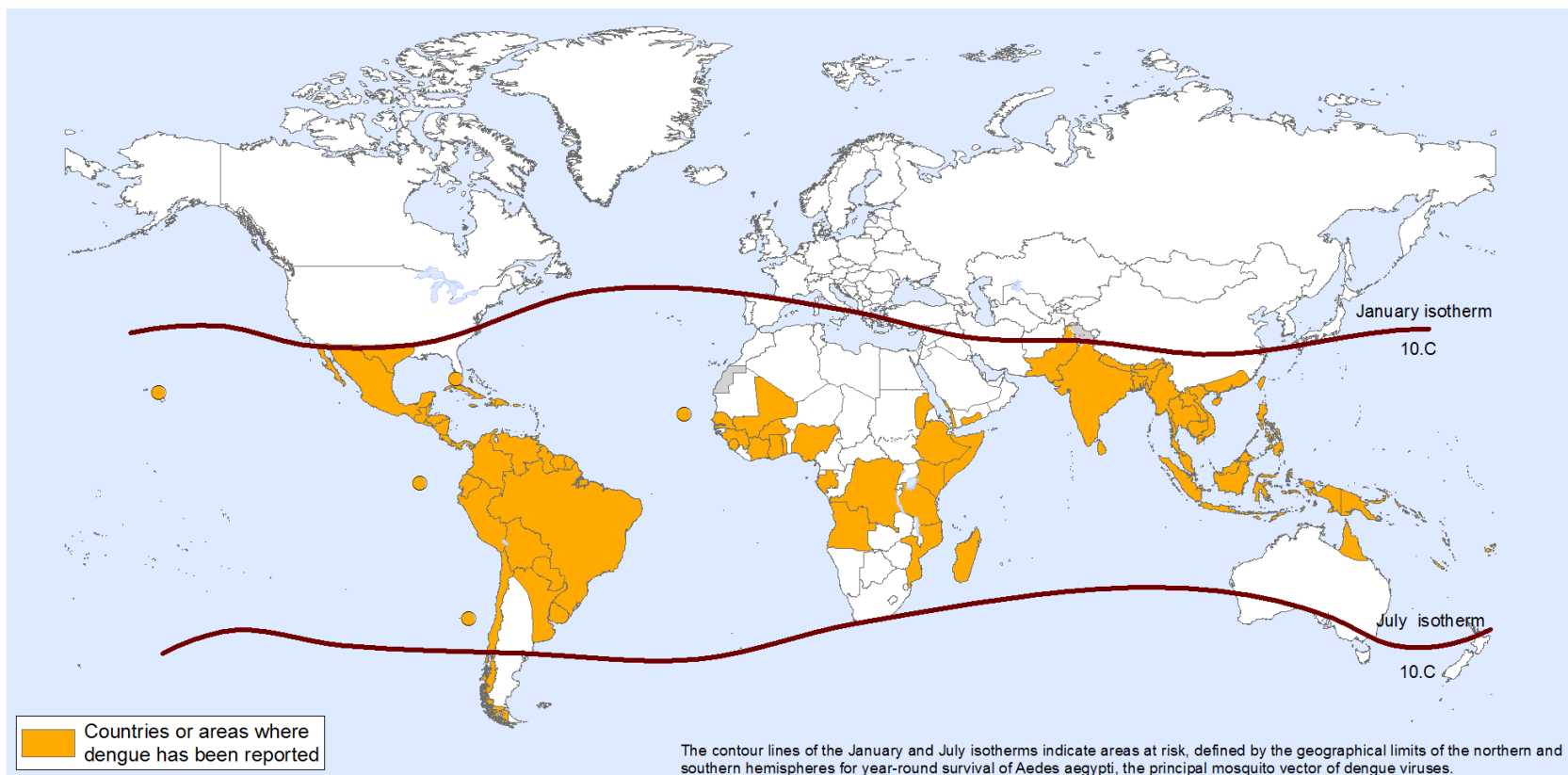
- Arbovirus: transmitido por mosquitos
- RNA-virus de fita simples, da família FLAVIVIRIDAE (Febre Amarela, Encefalite Japonesa, Virus do Nilo Ocidental)
- Quatro sorotipos virais (DEN-1, 2, 3, 4)

Virus da Dengue

- Cada sorotipo propicia imunidade específica permanente e imunidade cruzada de curta duração.
- Todos os sorotipos podem causar doença grave ou fatal.
- Há uma variação genética entre os sorotipos; alguns parecem ser mais virulentos ou ter um potencial maior para causar epidemias.
- Podem ocasionar surtos ou epidemias em áreas urbanas.

Distribuição do vírus da dengue

Dengue, countries or areas at risk, 2013

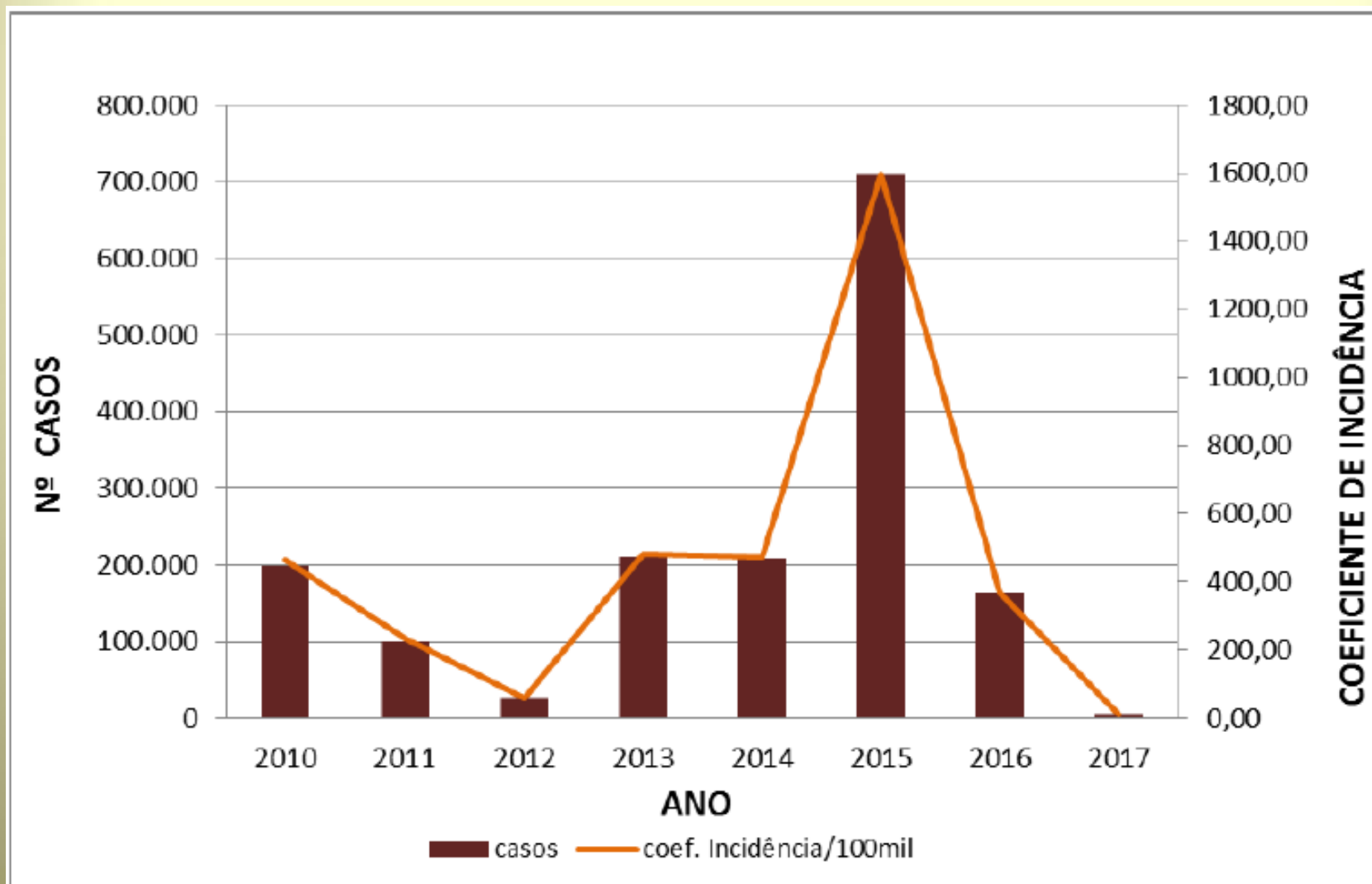


The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: World Health Organization
Map Production: Health Statistics and
Information Systems (HSI)
World Health Organization



© WHO 2014. All rights reserved.



Fonte: Sinan Online – Dados atualizados em Fevereiro/2018.

FIGURA 1 - Casos confirmados e coeficiente de incidência da dengue, segundo ano de início dos sintomas, ESP, 2010 – 2017.

Prevenção da dengue

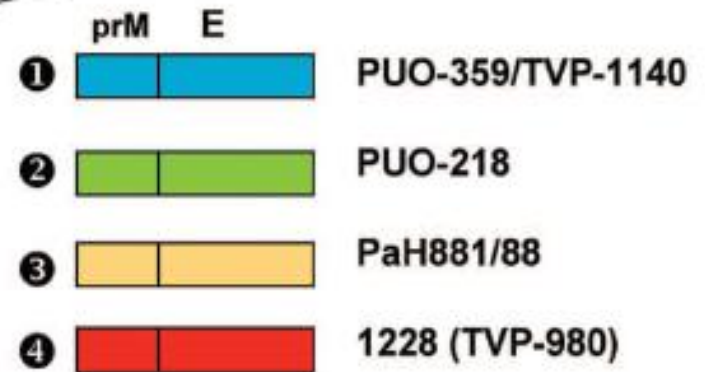
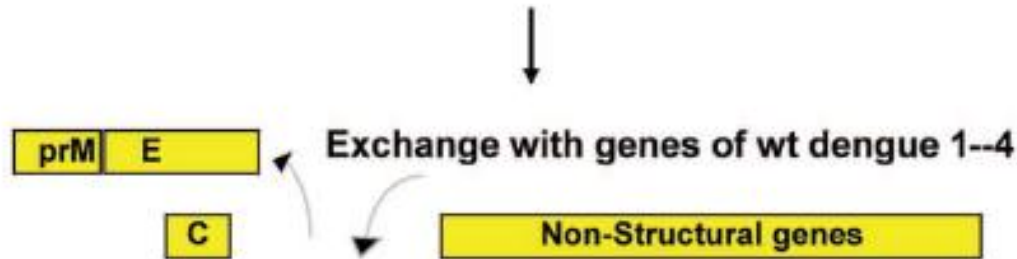
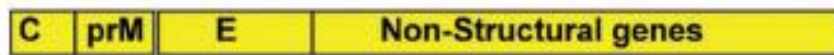
- Medidas de proteção pessoal
 - Repelentes
 - Mosquiteiros
- Controle do vetor
 - Controle biológico
 - Controle ambiental
- Vacinação

Características requeridas de uma vacina de vírus vivo atenuado para a dengue

- Estabilidade genética e fenotípica.
- Não ser transmitida por vetores (artropodes)
- Não haver reversão para a forma virulenta
- Não ser susceptível a recombinação com um flavivirus selvagem
- Sem risco de viscerotropismo
- Sem risco de potencialização de doença (via anticorpos) em infecções pelo vírus selvagem.
- Immunogenicidade simultânea para os quatro tipos virais (humoral e celular).
- Pouco reatogênica e segura.



Yellow fever V 17D cDNA



4 chimeric cDNAs

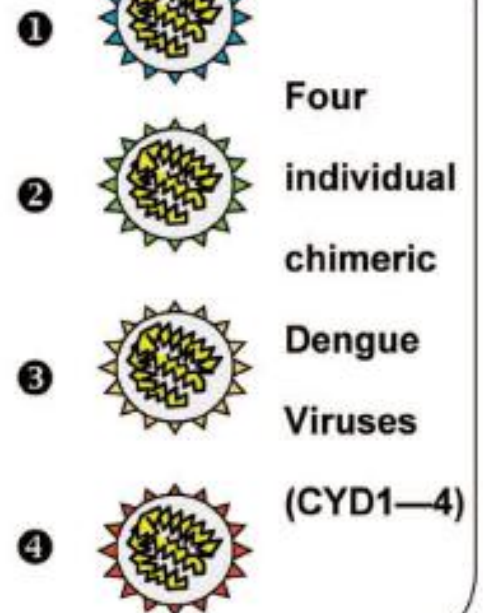


Individually transcribed to RNA



RNA transfection

Virus grown
in Vero cells



The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JANUARY 8, 2015

VOL. 372 NO. 2

Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Children in Latin America

Luis Villar, M.D., Gustavo Horacio Dayan, M.D., José Luis Arredondo-García, M.D., Doris Maribel Rivera, M.D., Rivaldo Cunha, M.D., Carmen Deseda, M.D., Humberto Reynales, M.D., Maria Selma Costa, M.D., Javier Osvaldo Morales-Ramírez, M.D., Gabriel Carrasquilla, M.D., Luis Carlos Rey, M.D., Reynaldo Dietze, M.D., Kleber Luz, M.D., Enrique Rivas, M.D., Maria Consuelo Miranda Montoya, M.D., Margarita Cortés Supelano, M.D., Betzana Zambrano, M.D., Edith Langevin, M.Sc., Mark Boaz, Ph.D., Nadia Tornieporth, M.D., Melanie Saville, M.B., B.S., and Fernando Noriega, M.D., for the CYD15 Study Group*

www.thelancet.com Vol 384 October 11, 2014

Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial

Maria Rosario Capeding, Ngoc Huu Tran, Sri Rezeki S Hadinegoro, Hussain Imam HJ Muhammad Ismail, Tawee Chotpitayasunondh, Mary Noreen Chua, Chan Quang Luong, Kusnandi Rusmil, Dewa Nyoman Wirawan, Revathy Nallusamy, Punnee Pitisuttithum, Usa Thisyakorn, In-Kyu Yoon, Diane van der Vliet, Edith Langevin, Thelma Laot, Yane Hutagalung, Carina Frago, Mark Boaz, T Anh Wartel, Nadia G Tornieporth, Melanie Saville, Alain Bouckennooghe, and the CYD14 Study Group*

Table 2. Vaccine Efficacy against Any Serotype of Dengue.

Analysis	Vaccine Group			Control Group			Vaccine Efficacy (95% CI)
	Cases/ Events*	Person-Yr at Risk†	Incidence Density (95% CI)‡	Cases/ Events*	Person-Yr at Risk†	Incidence Density (95% CI)‡	
	<i>no.</i>		<i>no./100 person-yr</i>	<i>no.</i>		<i>no./100 person-yr</i>	%
Per-protocol analysis	176/176	11,793	1.5 (1.3–1.7)	221/221	5,809	3.8 (3.3–4.3)	60.8 (52.0–68.0)
Intention-to-treat analysis	277/280§	26,883	1.0 (0.9–1.2)	385/388§	13,204	2.9 (2.6–3.2)	64.7 (58.7–69.8)

Table 3. Serotype-Specific Vaccine Efficacy.

Variable	Vaccine Group			Control Group			Vaccine Efficacy (95% CI)
	Cases	Person-Yr at Risk	Incidence Density (95% CI)	Cases	Person-Yr at Risk	Incidence Density (95% CI)	
	<i>no.</i>		<i>no./100 person-yr</i>	<i>no.</i>		<i>no./100 person-yr</i>	%
Modified per-protocol analysis*							
Serotype 1	66	12,478	0.5 (0.4–0.7)	66	6,196	1.1 (0.8–1.4)	50.3 (29.1–65.2)
Serotype 2	58	12,495	0.5 (0.4–0.6)	50	6,219	0.8 (0.6–1.1)	42.3 (14.0–61.1)
Serotype 3	43	12,514	0.3 (0.2–0.5)	82	6,213	1.3 (1.1–1.6)	74.0 (61.9–82.4)
Serotype 4	18	12,522	0.1 (0.1–0.2)	40	6,206	0.6 (0.5–0.9)	77.7 (60.2–88.0)
Unknown	6	12,540	<0.1 (0.0–0.1)	3	6,268	<0.1 (0.0–0.1)	0.0 (–517.8–78.6)
Intention-to-treat analysis							
Serotype 1	99	27,016	0.4 (0.3–0.4)	109	13,434	0.8 (0.7–1.0)	54.8 (40.2–65.9)
Serotype 2	84	27,035	0.3 (0.2–0.4)	84	13,461	0.6 (0.5–0.8)	50.2 (31.8–63.6)
Serotype 3	55	27,060	0.2 (0.2–0.3)	106	13,459	0.8 (0.6–1.0)	74.2 (63.9–81.7)
Serotype 4	32	27,063	0.1 (0.1–0.2)	83	13,442	0.6 (0.5–0.8)	80.9 (70.9–87.7)
Unknown	15	27,079	<0.1 (0.0–0.1)	14	13,514	0.1 (0.1–0.2)	46.5 (–19.6–75.9)

	Vaccine group (N=6848)			Control group (N=3424)			Vaccine efficacy (% [95% CI])
	Cases* (n)	Person-years at risk†	Incidence density‡ (95% CI)	Cases (n)	Person-years at risk	Incidence density (95% CI)	
Primary analysis (per-protocol)§	117	6526	1.8 (1.5–2.1)	133	3227	4.1 (3.5–4.9)	56.5% (43.8–66.4)
Intention-to-treat analysis¶	286	13571	2.1 (1.9–2.4)	309	6623	4.7 (4.2–5.2)	54.8% (46.8–61.7)

Defined as a first episode of virologically confirmed dengue by either dengue non-structural protein 1 antigen ELISA, dengue screen PCR, or a serotype-specific PCR. †The cumulative time (in years) until the participant was diagnosed with virologically confirmed dengue or until the end of the active follow-up period, whichever came first. The person-years at risk presented in the tables is the sum of individual units of time for which the participants contributed to the analyses. ‡Calculated as the number of cases divided by the cumulative person-years at risk. §Per-protocol efficacy population included participants who received three injections, according to protocol, and did not present with any of the criteria in a pre-specified list (appendix); virologically confirmed dengue occurring at least 28 days after the third injection. ¶Intention-to-treat efficacy population included all participants who received at least one injection, and participants were analysed in the group to which they were randomised, irrespective of per-protocol criteria; virologically confirmed dengue occurring from baseline.

Table 2: Efficacy of CYD-TDV vaccination against symptomatic, virologically-confirmed dengue due to any serotype

	Vaccine group (N=6848)			Control group (N=3424)			Vaccine efficacy (% [95% CI])
	Cases* (n)	Person-years at risk†	Incidence density‡ (95% CI)	Cases (n)	Person-years at risk	Incidence density (95% CI)	
Efficacy against VCD, more than 28 days after third injection in all participants who had received three injections							
Serotype 1	51	6548	0.8 (0.6 to 1.0)	50	3210	1.6 (1.2 to 2.0)	50.0% (24.6 to 66.8)
Serotype 2	38	6561	0.6 (0.4 to 0.8)	29	3253	0.9 (0.6 to 1.3)	35.0% (-9.2 to 61.0)
Serotype 3	10	6613	0.2 (0.1 to 0.3)	23	3281	0.7 (0.4 to 1.1)	78.4% (52.9 to 90.8)
Serotype 4	17	6605	0.3 (0.2 to 0.4)	34	3265	1.0 (0.7 to 1.5)	75.3% (54.5 to 87.0)
Unserotyped	2	6634	<0.1 (0.0 to 0.1)	3	3309	<0.1 (0.0 to 0.3)	66.7% (-190.3 to 97.2)
Efficacy against VCD, from baseline in all participants who had received at ≥1 injection (intention to treat)							
Serotype 1	116	13742	0.8 (0.7 to 1.0)	126	6796	1.9 (1.5 to 2.2)	54.5% (40.9 to 64.9)
Serotype 2	97	13766	0.7 (0.6 to 0.9)	74	6856	1.1 (0.8 to 1.4)	34.7% (10.4 to 52.3)
Serotype 3	30	13835	0.2 (0.1 to 0.3)	43	6895	0.6 (0.5 to 0.8)	65.2% (43.3 to 78.9)
Serotype 4	40	13826	0.3 (0.2 to 0.4)	72	6874	1.0 (0.8 to 1.3)	72.4% (58.8 to 81.7)
Unserotyped	7	13858	<0.1 (0.0 to 0.1)	8	6926	0.1 (0.0 to 0.2)	56.3% (-38.0 to 86.5)

*Defined as a first episode of VCD by either dengue non-structural protein 1(NS1) antigen ELISA, dengue screen PCR, or a serotype-specific PCR. Unserotyped cases were those that were positive in either the dengue NS1 antigen ELISA, or the dengue screen PCR, but negative in the serotype-specific. †The cumulative time (in years) until the participant was diagnosed with VCD or until the end of the active period, whichever came first. The person-years at risk presented in the tables is the sum of individual units of time for which the participants contributed to the analyses. ‡Calculated as the number of cases divided by the cumulative person-years at risk.

Table 3: Serotype-specific vaccine efficacy against symptomatic, virologically-confirmed dengue (VCD), irrespective of protocol deviations

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

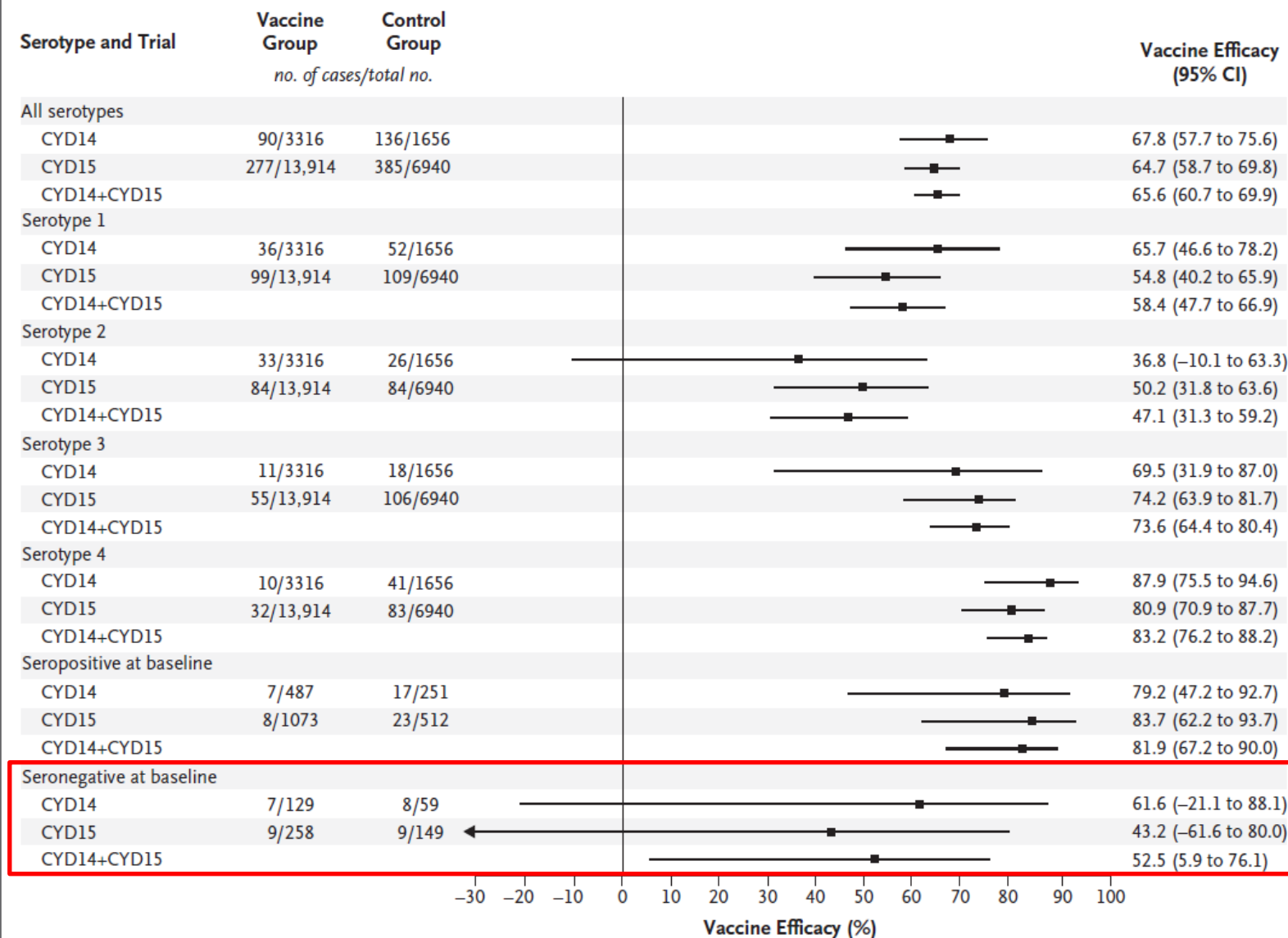
SEPTEMBER 24, 2015

VOL. 373 NO. 13

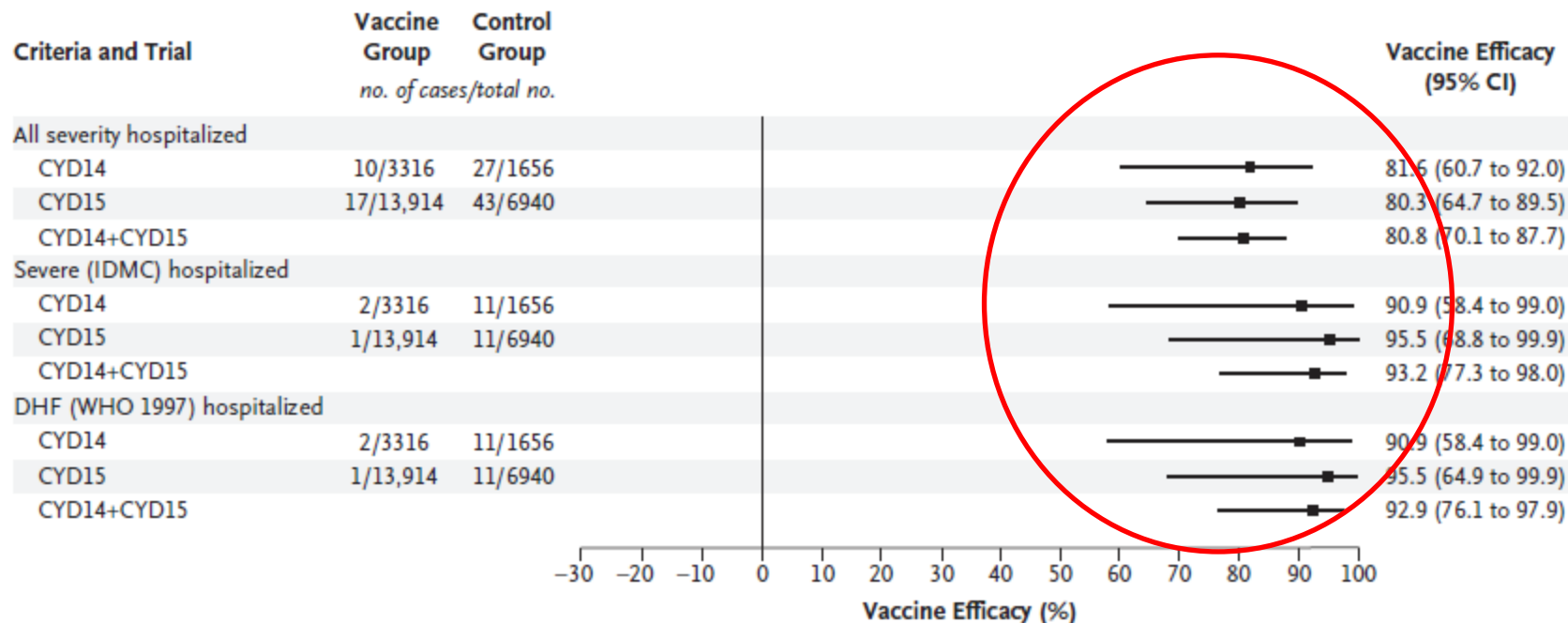
Efficacy and Long-Term Safety of a Dengue Vaccine in Regions of Endemic Disease

S.R. Hadinegoro, J.L. Arredondo-García, M.R. Capeding, C. Deseda, T. Chotpitayasunondh, R. Dietze, H.I. Hj Muhammad Ismail, H. Reynales, K. Limkittikul, D.M. Rivera-Medina, H.N. Tran, A. Bouckennooghe, D. Chansinghakul, M. Cortés, K. Fanouillere, R. Forrat, C. Frago, S. Gailhardou, N. Jackson, F. Noriega, E. Plennevaux, T.A. Wartel, B. Zambrano, and M. Saville, for the CYD-TDV Dengue Vaccine Working Group*

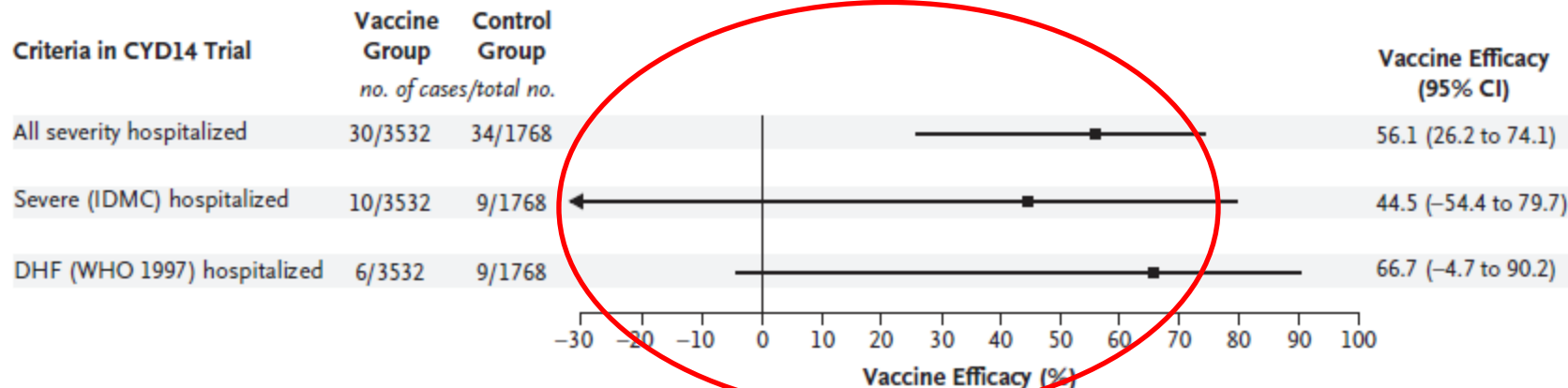
A Participants 9 Yr of Age or Older



A Participants 9 Yr of Age or Older



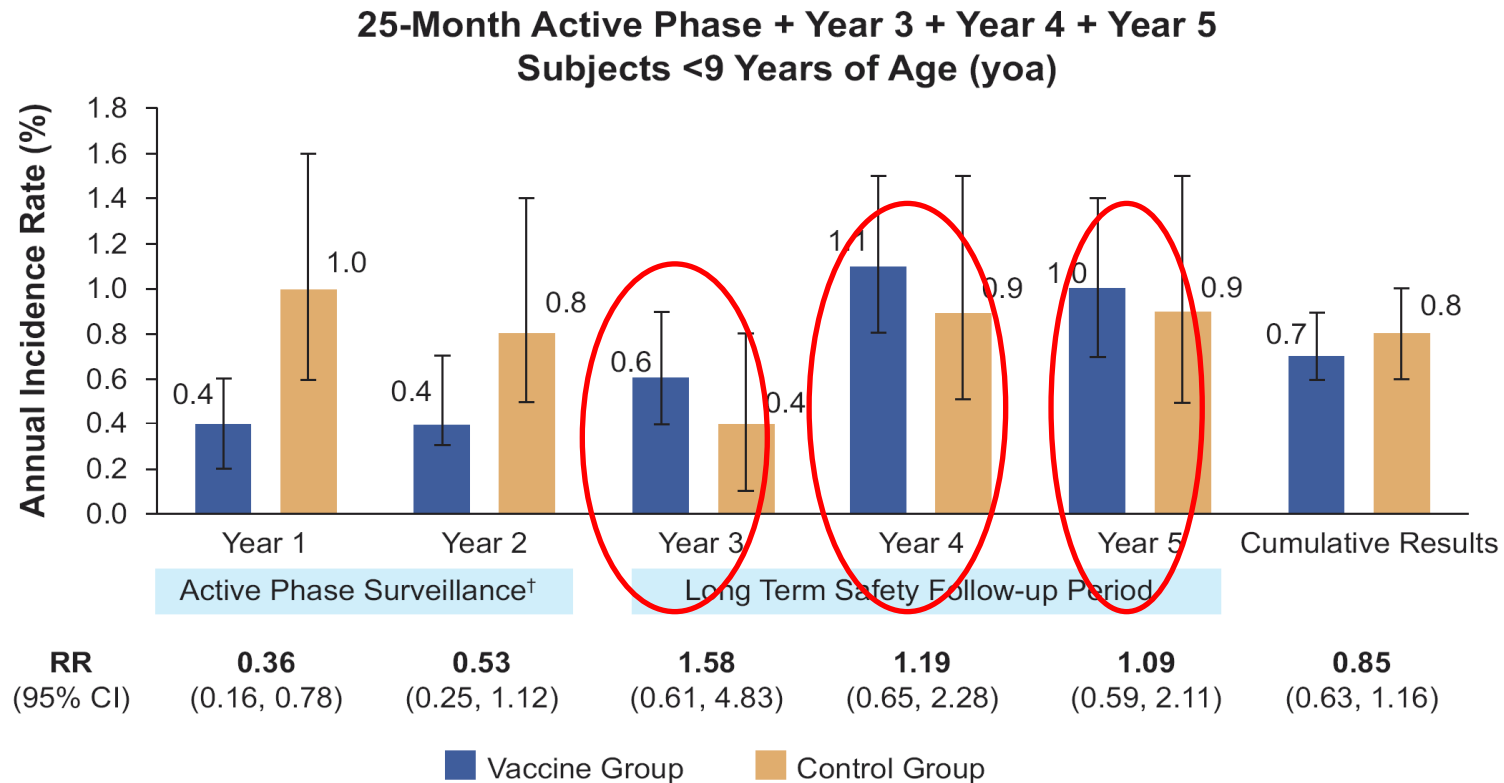
B Participants under 9 Yr of Age



Seguimento de 5 anos

20th Annual Conference on Vaccine Research Bethesda, MD, USA – April 24-26, 2017

Overall results by study year - Hospitalized VCD (any severity) in subjects < 9 YOA



*CYD14 was conducted in Asia-Pacific in subjects 2–14 years of age.

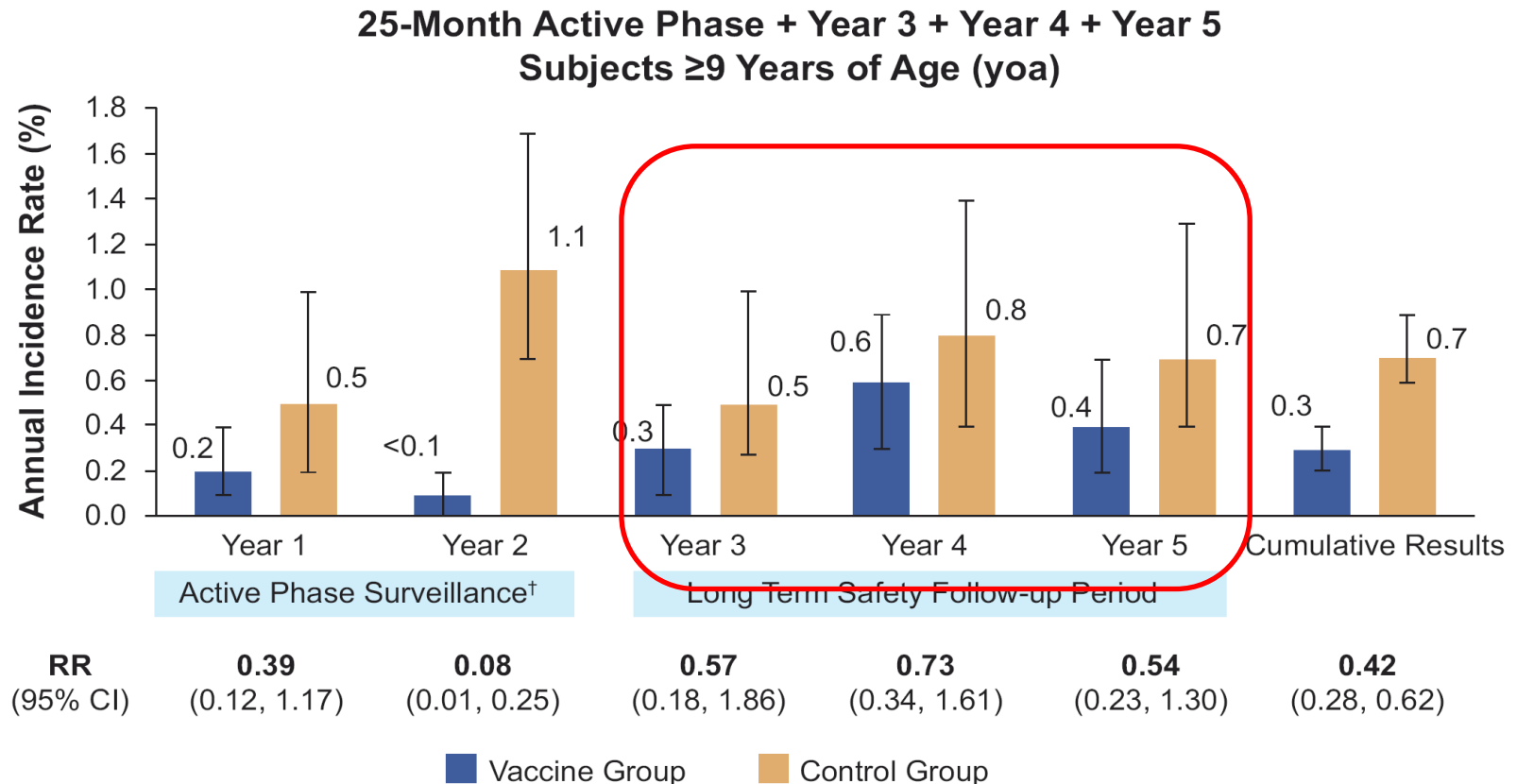
†Efficacy surveillance phase ;year 1=day 0 to dose 3; year 2=dose 3 to month 25; cumulative results=day 0 to year 5.

RR=relative risk; VCD=virologically confirmed dengue; Not locked.

Seguimento de 5 anos

20th Annual Conference on Vaccine Research Bethesda, MD, USA – April 24-26, 2017

Overall results by study year - Hospitalized VCD (any severity) in subjects ≥ 9 YOA



*CYD14 was conducted in Asia-Pacific in subjects 2–14 years of age.

[†]Efficacy surveillance phase ;year 1=day 0 to dose 3; year 2=dose 3 to month 25; cumulative results=day 0 to year 5.

RR=relative risk; VCD=virologically confirmed dengue; Database cleaned, not locked

Indicações

- A vacina está indicada para os indivíduos que já tiveram uma infecção anterior pelo vírus da dengue.

Contraindicações e precauções

- A vacina não deve ser administrada em gestantes ou mulheres que estão amamentando.
- A vacina é contraindicada para indivíduos com deficiência imunológica congênita ou adquirida, incluído aquelas pelo uso de drogas imunossupressoras.

Vacinação primária

- 3 injeções de uma dose reconstituída (0,5 mL) a ser administrada em intervalos de 6 meses.
 - Administração subcutânea
 - A dose e esquema de vacinação são os mesmos para crianças e adultos
- A vacina contra dengue **NÃO** deve ser administrada em indivíduos menores de 9 anos de idade, uma vez que os dados clínicos disponíveis não são suficientes para concluir sobre o benefício/risco de vacinação nesta população.

Eventos adversos

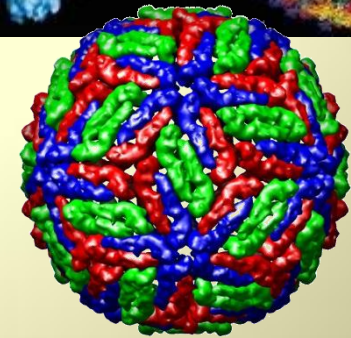
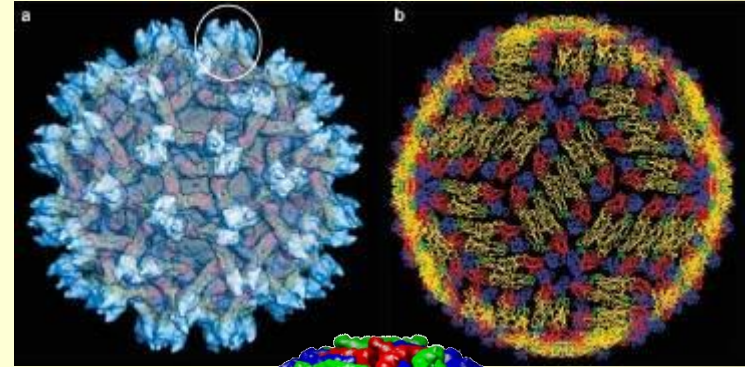
- Comuns (>10%):
 - Cefaléia, mialgia, astenia, dor local, mal-estar (0-3 dias)
 - Febre (0-14 dias)
- Comuns (>1% a <10%):
 - Eritema, edema, hematoma e prurido no local da aplicação
- Incomuns (0,1% a <1%):
 - Linfadenopatia, tontura, enxaqueca, dor orofaríngea, tosse, rinorréia, náusea, exantema, urticária, artralgia, dor no pescoço, doença semelhante à gripe.

FEBRE AMARELA

- Conceito:
 - Doença infecciosa febril aguda, transmitida ao homem mediante picada de insetos hematófagos, após um período de incubação extrínseco, para que o vírus se reproduza em seus tecidos
 - ✓ Possui 2 ciclos epidemiológicos distintos (silvestre e urbano);

Etiologia

- Vírus de RNA:
 - Gênero Flavivirus
 - Família Flaviviridae
 - Arbovirus do grupo B



(do latim: *flavus* = amarelo)

Arthropod Borne Virus

ARBOVIROSE

EPIDEMIOLOGIA

- Endêmica nas regiões tropicais e subtropicais
- Áreas florestais e rurais da América do Sul e África:
 - Bacias dos rios Amazonas, Paraná e Araguaia-Tocantins
 - Nilo e Congo

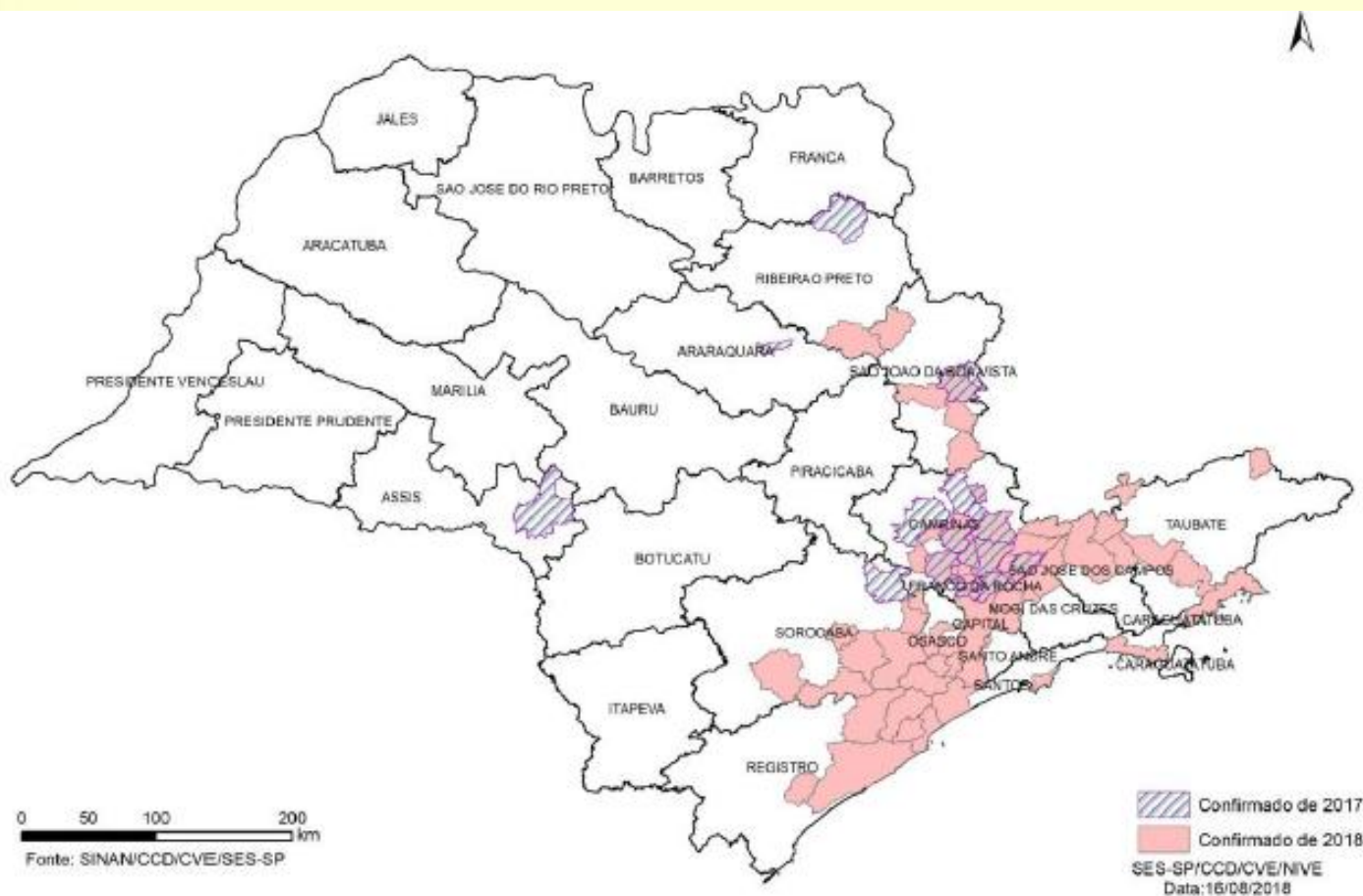
BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO FEBRE AMARELA

18/09/2018

Tabela 1. Distribuição dos casos notificados de Febre Amarela segundo classificação. Estado de São Paulo, 2018.

Classificação	Casos	Óbitos
	n	n
Confirmados	537	185
Autóctones residentes do ESP	498	176
Importados	35	7
Não residente do ESP c/ LPI no ESP	4	2
Descartados	2178	101
Investigação	385	11
Total	3100	297

Fonte: Sinan; CVE/CCD/SES-SP
Atualizado em 18/09/2018



Fonte: Sinan; CVE/CCD/SES-SP
Atualizado em 18/09/2018

Figura 1. Distribuição dos casos de Febre Amarela autóctones segundo município de infecção. Estado de São Paulo, 2017-2018.

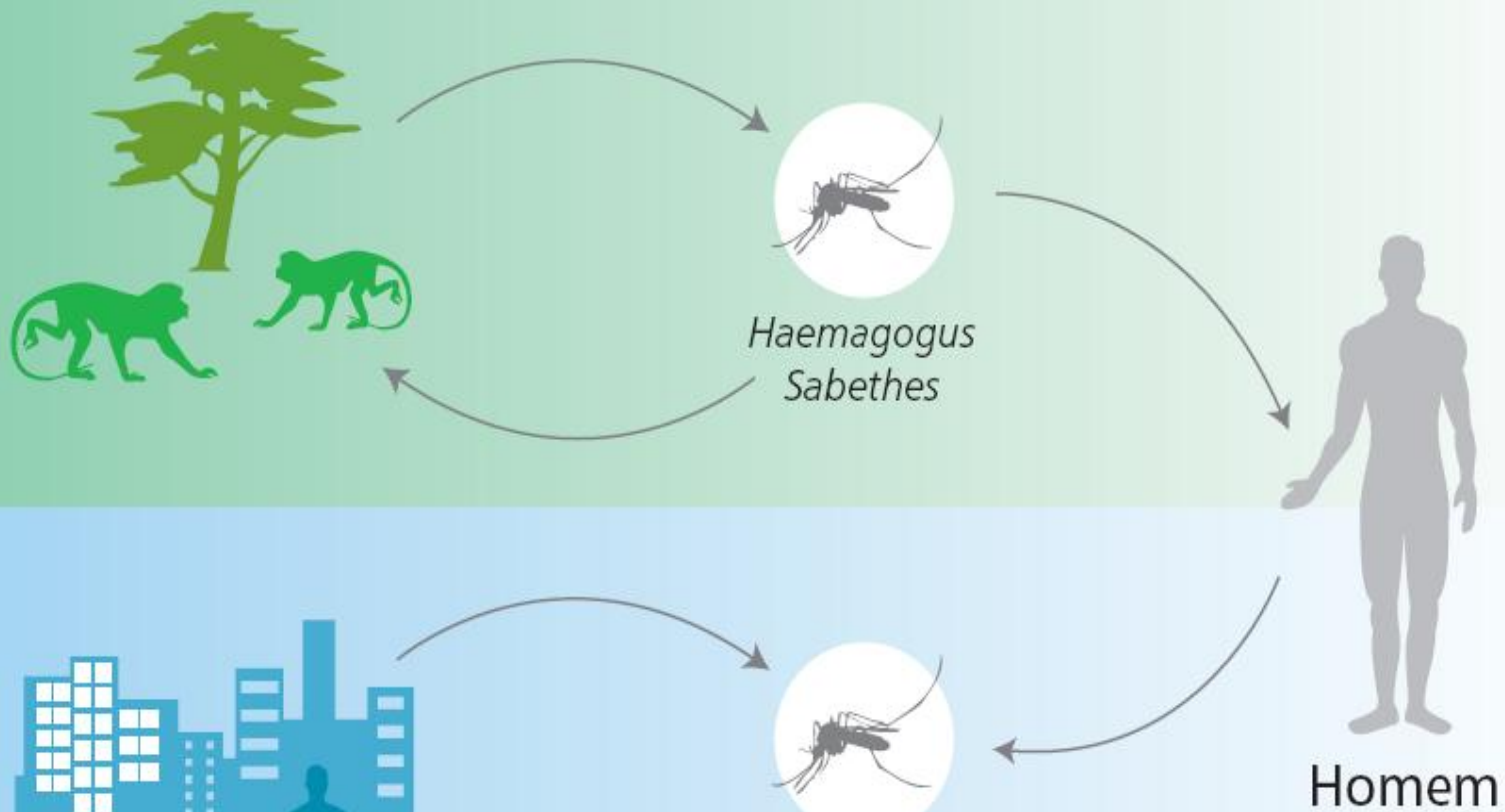
HISTÓRICO



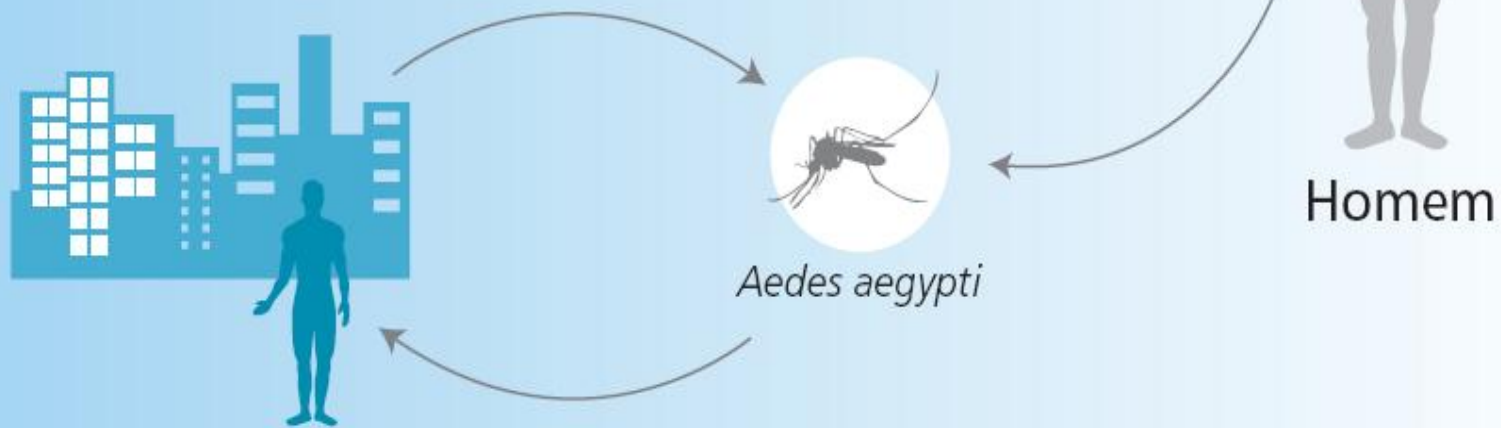
Febre amarela no Brasil

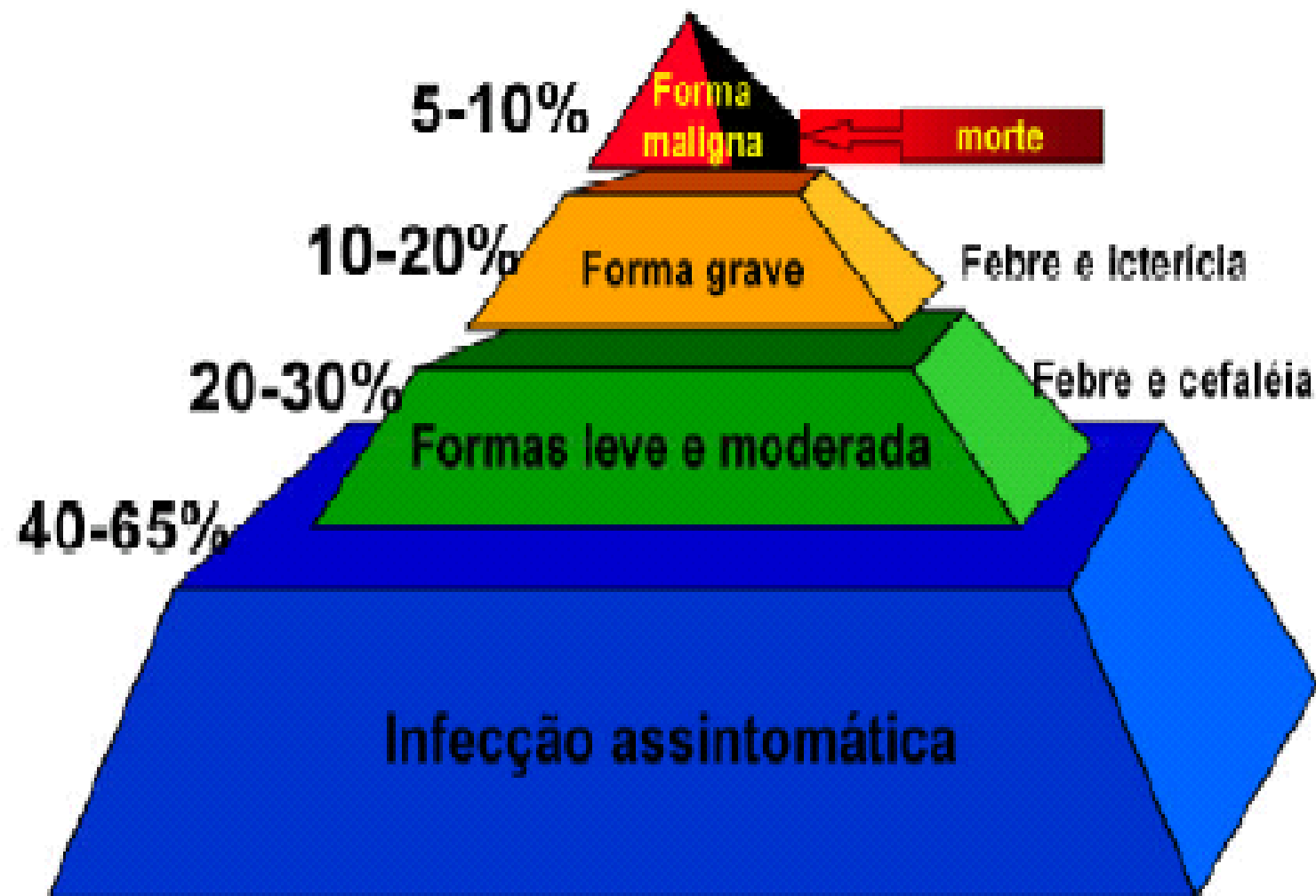
- 1685 - 1ª epidemia no Brasil, Recife/PE (África)
- 1691 - 1ª Campanha Sanitária no Brasil
- 1692 a 1848 – (~ 150 anos de Silêncio)
- 1849 - Epidemia da Bahia (navio procedente / EUA)
- 1849/61 - Propagação no país (16 Províncias)
- 1932 – Demonstrado o ciclo silvestre da FA (ES)
- 1937 – Vacina contra febre amarela (Brasil)
- 1942 – Último caso urbano registrado no Brasil (AC)
- 1999 – Início da vigilância de epizootias em primatas

Ciclo silvestre



Ciclo urbano





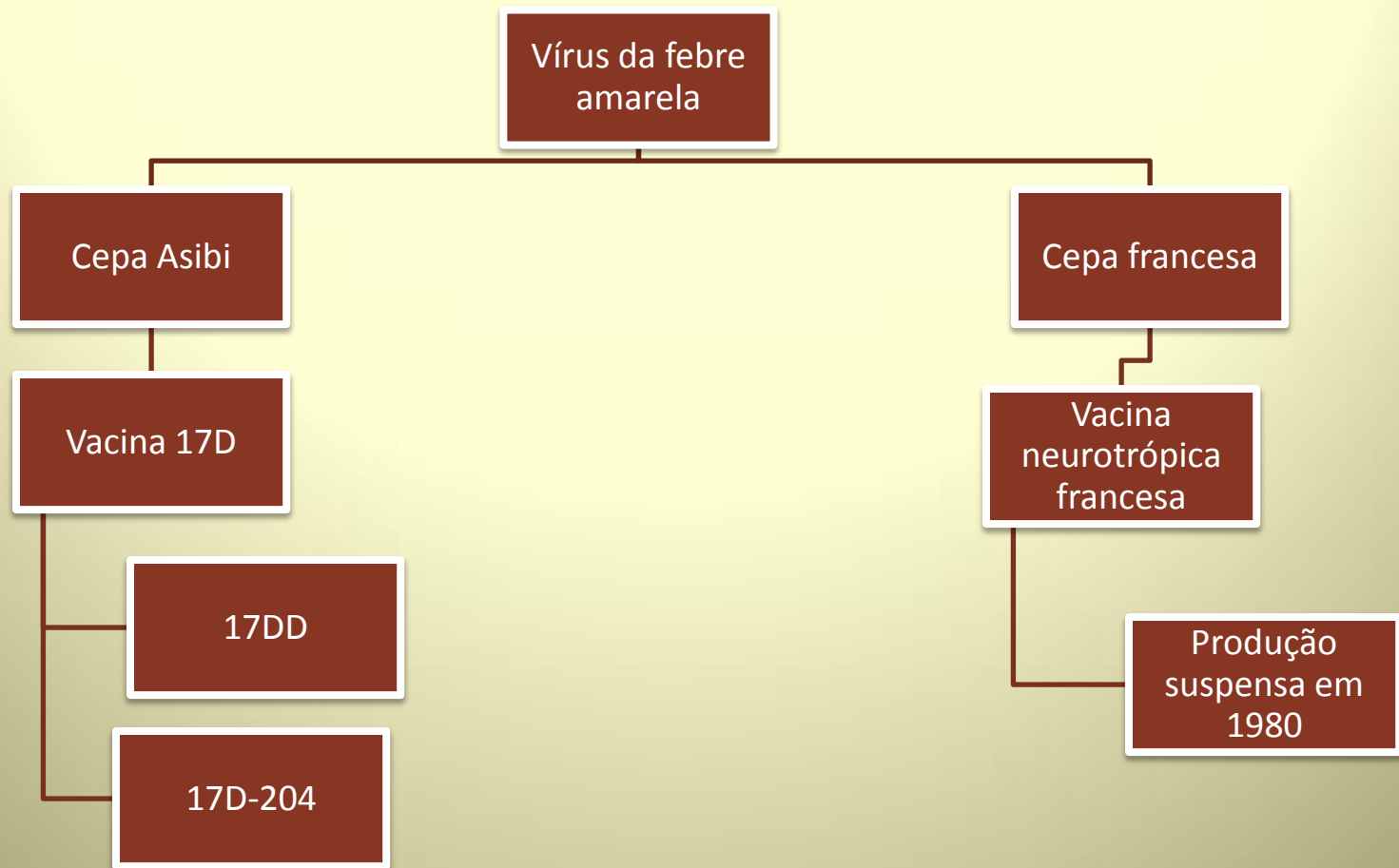
TRATAMENTO

- Não há tratamento específico;
- Medidas de suporte nas formas leves
- Suporte avançado em UTI nas formas graves
- Evitar salicilatos

PREVENÇÃO

- Evitar o vetor e áreas silvestres enzoóticas
- Proteção individual em áreas enzoóticas
- Monitoramento de mortalidade de macacos
- Controle do vetor urbano
- Vacinação
- Isolamento relativo de enfermos (10 dias)
- Notificação compulsória
- Investigação de óbitos > viscerotomia

Vacina contra a Febre Amarela



Vacina da Febre Amarela

- Vírus vivos atenuados.
- As vacinas atuais derivam da cepa 17 D
 - Stamaril (Sanofi Pasteur) 17D 204
 - Biomanguinhos 17 DD
- Soroconversão > 95%
 - 10 dias após vacinação 90% anticorpos neutralizantes em títulos protetores.
- Duração da proteção: Duradoura.

Vacina da Febre Amarela

- Vírus cultivados em embrião de galinha
- Crianças maiores de 9 meses adolescentes e adultos
- Uso por via subcutânea ou intramuscular
- Imunidade 7 a 10 dias após vacinação
- Proteção duradoura

Vacina da Febre Amarela

Contra-indicações

- Crianças menores de 6 meses de idade
- Antecedente de reação de hipersensibilidade às proteínas do ovo ou de galinha ou a qualquer componente da vacina
- Gravidez (avaliação individual)
- Doenças que causam sangramento (hemofilia, trombocitopenia) ou uso de anticoagulantes
- Imunossupressão
 - Linfoma, leucemia, câncer, transplante, Aids
 - Uso de corticóides, radioterapia, quimioterapia.
 - Doenças do timo (miastenia gravis, timoma)
- **Lactação**

Vacina da Febre Amarela

Precauções

- Idade entre 6 a 9 meses: maior risco encefalite.
- Pessoas com 60 anos ou mais: maior risco visceralização
 - risco 5,9 x maior se houver história familiar de evento adverso após Febre Amarela
- Infecção assintomática por HIV
 - Filhos de mãe HIV positiva
- Doenças auto-imunes
- Evitar uso de outras vacinas vivas por 4 semanas

Vacina da Febre Amarela

Eventos adversos

- Geralmente leves:
 - 25% dos indivíduos vacinados
 - Ocorrerem entre 5 a 10 dias após vacinação
- Comuns (> 10%)
 - Dor, enduração, eritema local
 - Febre baixa, mal-estar, mialgia, náusea
- Incomuns (0,1% a 1%)
 - Dor abdominal, artralgia
- Raros (0,01 a 0,1%)
 - Reação de hipersensibilidade (ovo)
1:58.000 a 1:131.000
- Muito raros (< 0,001%)
 - Doença neurotrópica (YEL-AND)
 - Visceralização (YEL-AVD)

Doença neurotrópica associada à vacina da febre amarela (YEL-AND)

- ▶ Muito rara
- ▶ Início até 30 dias após vacinação
- ▶ Confusão, encefalite, meningite, doença neurológica periférica
- ▶ Fatores de risco
 - Idade < 9 meses
 - Infecção por HIV

Doença Viscerotrópica Associada à vacina da Febre Amarela (YEL-AVD)

- Muito rara
 - alta letalidade
- Início sintomas até 10 dias após a vacinação:
 - Febre, mialgia, icterícia, fadiga, cefaléia, manifestações hepáticas, neurológicas, renais
- Fatores de risco
 - Idade acima de > 60 anos
 - Doenças do timo
 - Genéticos?

OBRIGADO!



E-mail: marcelo.vallada@hc.fm.usp.br