

# 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

# 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-Vaccine Society.*

*Pub. Paris in 1822. By H. Thompson, 35, Avenue de la*



# 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

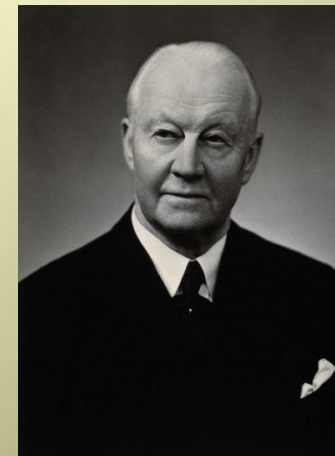
- 1890 – vacina de tétano
- 1921 – uso em humanos pela primeira vez do BCG. Uso disseminado após a II Guerra Mundial
- 1923 – vacina de difteria
- 1925 – vacina de coqueluche



Albert Calmette  
(1863-1933)

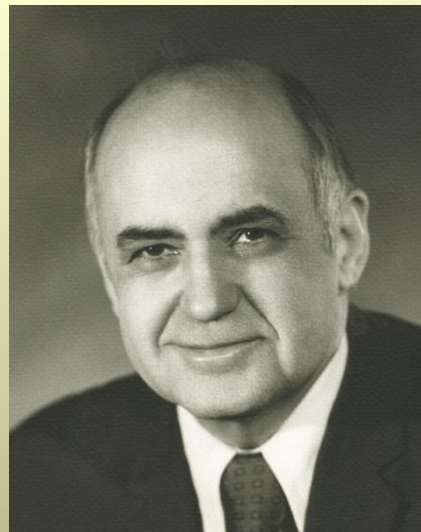
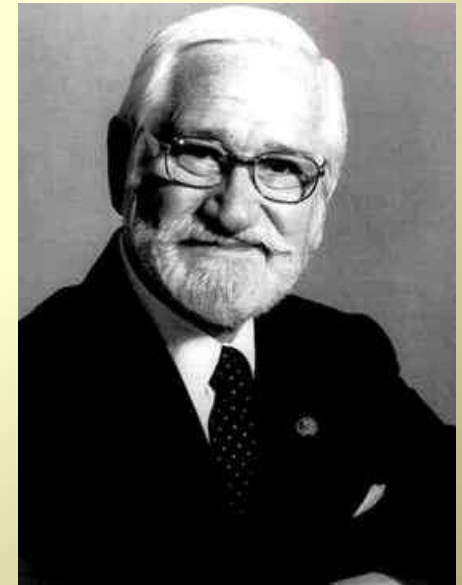
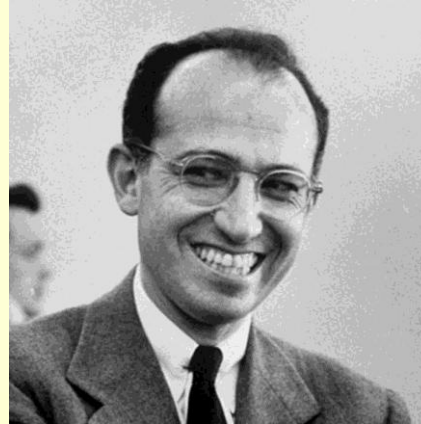


Camille Guérin  
(1872-1961)



# 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.
- Freqüentemente 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*

# Vacinas polissacarídicas puras

- Pouco imunogênicas em crianças menores de 2 anos.
- Não leva a resposta tipo “booster”.
- Anticorpos com menor resposta funcional.
  - Imunogenicidade melhorada com conjugação.

# 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 virus atenuados

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

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.



BRUCE



# 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

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



# 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
<b>DTP/DTaP</b>	- 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
<b>Influenza</b>	- 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.
<b>Sarampo/caxumba/rubéola (SCR)</b>	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.
<b>Varicela</b>	-anafilaxia (1/1.000.000 doses)	- Anafilaxia frequentemente associada à gelatina.
<b>Hepatite B</b>	- anafilaxia( 1,1/1.000.000 doses)	-Relação causal entre anafilaxia e a vacina possível, mas não comprovada.
<b>Haemophilus influenzae B</b>	-	- Não há descrição de reação anafilática associada à vacina
<b>Papilomavirus Humano</b>	- 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.
<b>Febre amarela</b>	- anafilaxia (0,8-1,8/100.000 doses)	- Anafilaxia pode eventualmente estar associada à alergia a ovo.

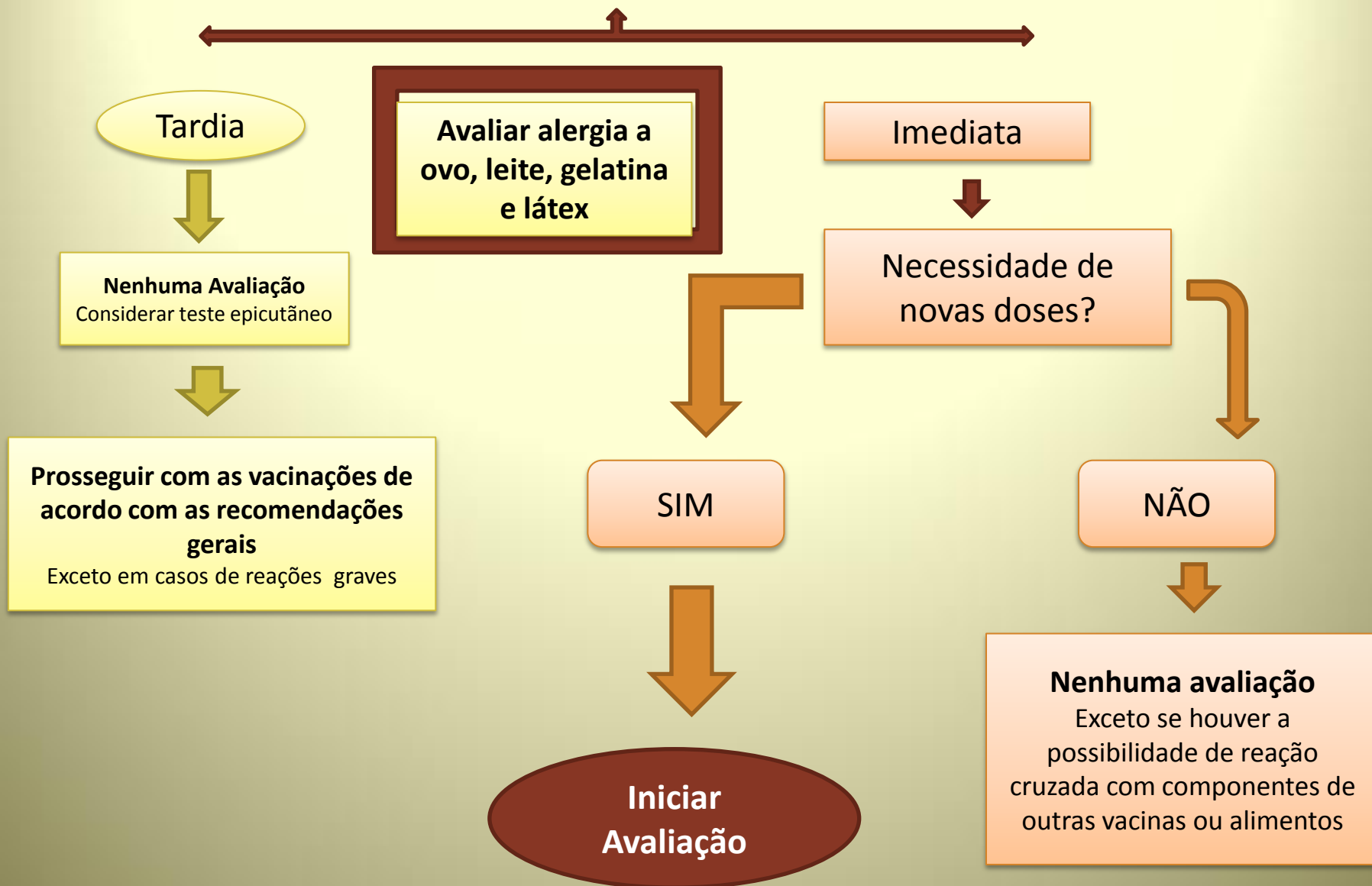
# Contraindicações e Precauções em Imunização

- 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

# Manifestações clínicas sugestivas de reação de hipersensibilidade após vacinação



Manifestações clínicas sugestivas de reação de hipersensibilidade após vacinação

Iniciar avaliação

Determinação de anticorpos vacinais (IgG)

Não imune ou indisponível

Imune

Pesquisa de IgE específica e testes cutâneos (prick test + intradermoreação) com a vacina completa ou seus componentes

Positivo

Negativo

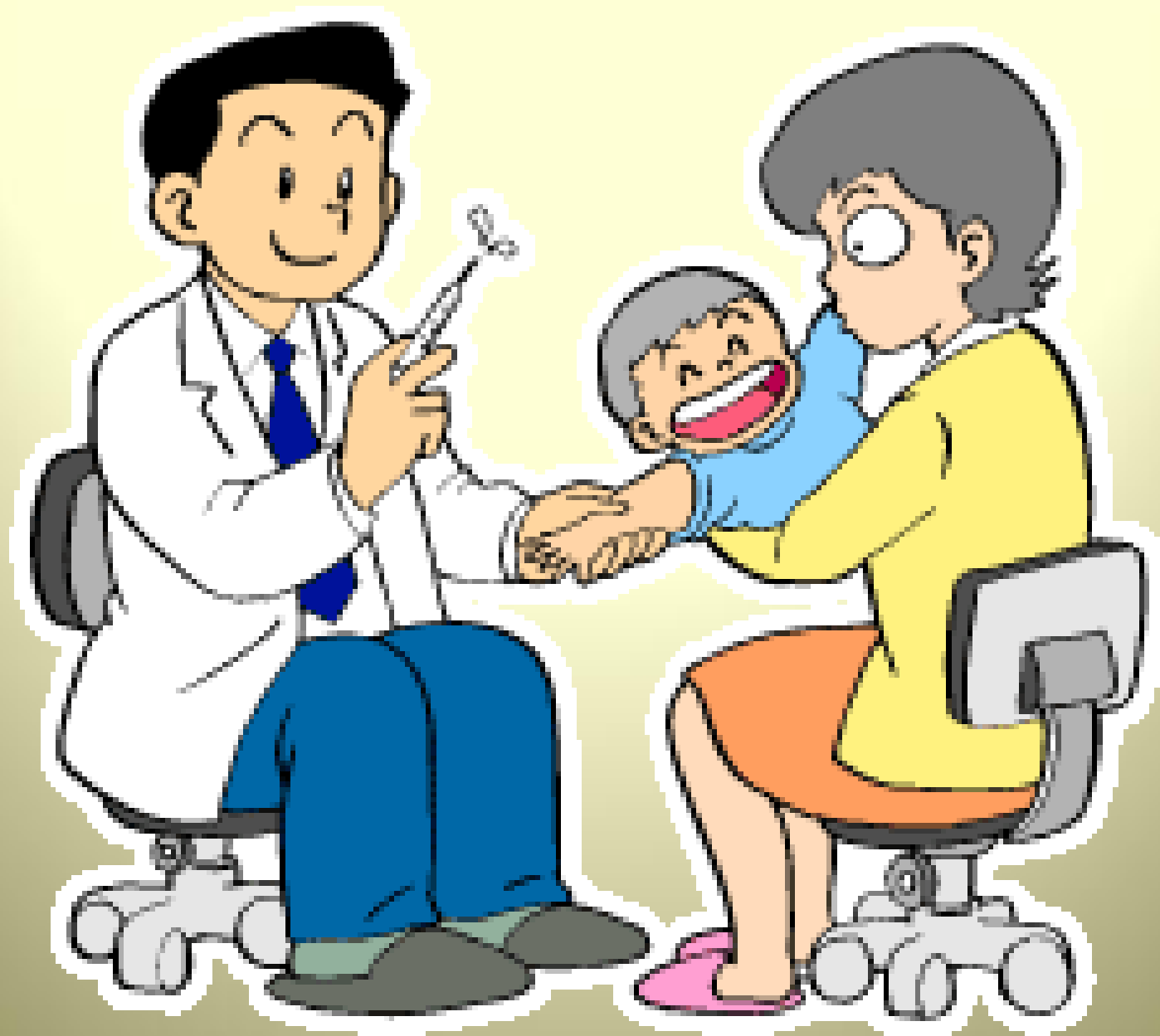
Utilizar esquema de fracionamento de vacinas se não houver nenhuma vacina alternativa disponível

Administração da dose plena da vacina (manter sob observação por pelo menos 30 minutos)



## 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

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

# Calendário de Vacinação

## Programa Nacional de Imunização

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

# Calendário de Vacinação

## SBP e SBIm

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

# Calendário de Vacinação

## SBP e SBIm

<b>IDADE</b>	<b>VACINAS ALTERNATIVAS AO PNI</b>
<b>6 meses em diante</b>	<b>Gripe Quadrivalente (anual)</b>
<b>9 anos</b>	<b>Dengue</b>
<b>11 anos</b>	<b>Meningococo ACWY</b>
<b>15 anos</b>	<b>Tdap (Tríplice acelular de reforço)</b>

**As vacinas funcionam**

**DE VERDADE????????**



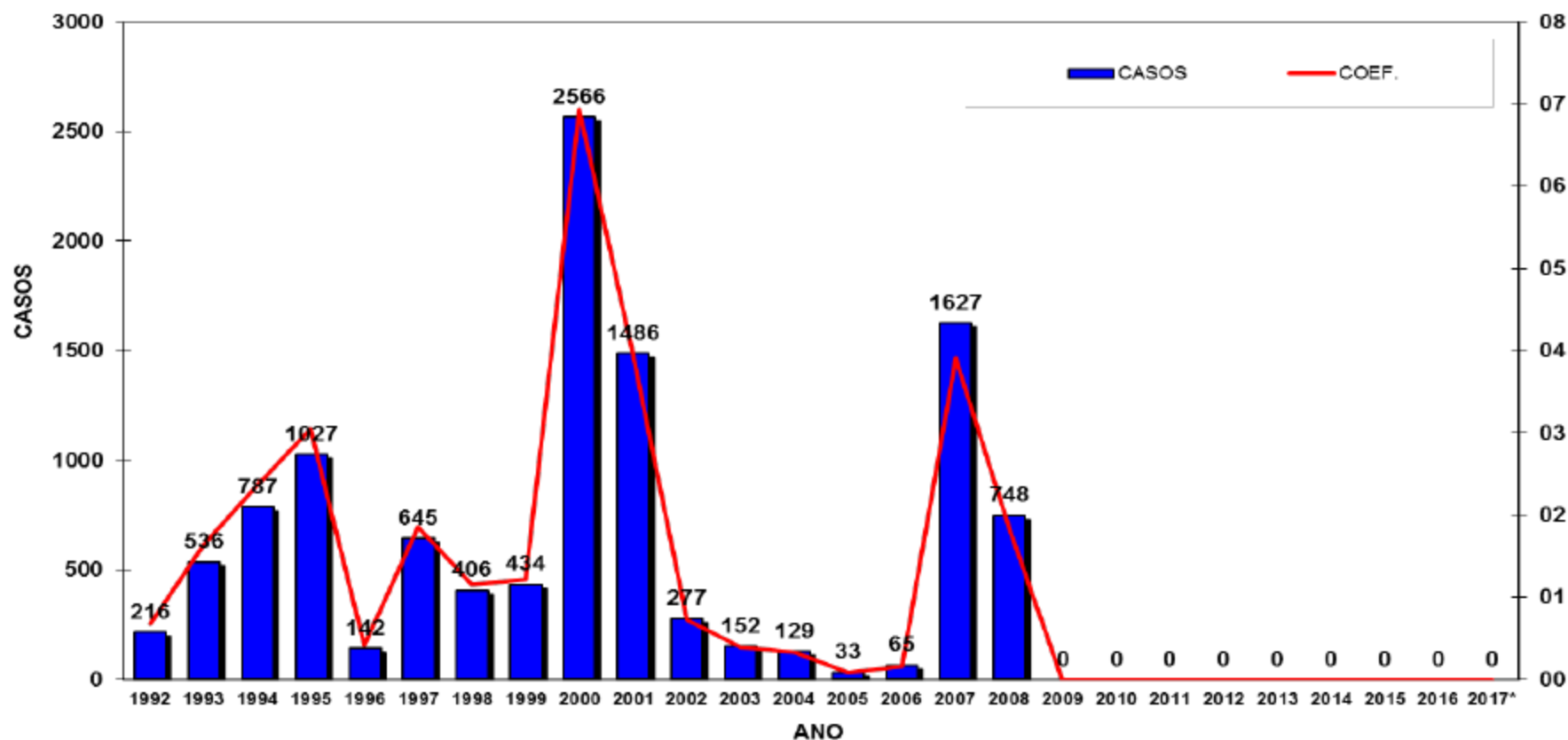
# SARAMPO

**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,<sup>1</sup> Jane S Hocking,<sup>2</sup> Marcus Y Chen,<sup>1</sup> Basil Donovan,<sup>3</sup> Catriona S Bradshaw,<sup>4</sup> Christopher K Fairley<sup>1</sup>



RESEARCH ARTICLE

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

Jordi Càmera<sup>1</sup>, José María Marimón<sup>2,3</sup>, Emilia Cercenado<sup>3,4</sup>, Nieves Larrosa<sup>5</sup>, María Dolores Quesada<sup>3,6</sup>, Dionisia Fontanals<sup>7</sup>, Meritxell Cubero<sup>1,3</sup>, Emilio Pérez-Trallero<sup>2,3</sup>, Asunción Fenoll<sup>8</sup>, Josefina Liñares<sup>1,3</sup>, Carmen Ardanuy<sup>1,3\*</sup>

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,<sup>1</sup> Eduardo Glatstein,<sup>2</sup> Gustavo C. Ezcurra,<sup>2</sup> Marisa Iacono,<sup>4</sup> Eduardo Teplitz,<sup>5</sup> Analia V. Garnerio,<sup>2</sup> Daniela L. Lazzarini,<sup>1</sup> Miryan Vázquez,<sup>1</sup> and Maria M. Contrini<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez," Buenos Aires, Argentina; <sup>2</sup>Hospital de Niños "Santísima Trinidad," Córdoba, Argentina; <sup>3</sup>Hospital de Niños "Dr. Pedro de Abajo," Santa Fe, Argentina; <sup>4</sup>Hospital de Niños "Dr. Juan B. Justo," Buenos Aires, Argentina; <sup>5</sup>Hospital de Niños "Dr. Juan B. Justo," Buenos Aires, Argentina; <sup>6</sup>Hospital de Niños "Dr. Juan B. Justo," Buenos Aires, Argentina; <sup>7</sup>Hospital de Niños "Dr. Juan B. Justo," Buenos Aires, Argentina; <sup>8</sup>Hospital de Niños "Dr. Juan B. Justo," Buenos Aires, Argentina

RESEARCH ARTICLE

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

Ana L. Sartori<sup>1,2</sup>, Ruth Minamisava<sup>3</sup>, Ana L. Bierrenbach<sup>1</sup>, Cristiana M. Toscano<sup>1</sup>, Eliane T. Afonso<sup>4</sup>, Otaliba L. Morais-Neto<sup>1</sup>, José L. F. Antunes<sup>5</sup>, Elier B. Cristo<sup>6</sup>, Ana Lucia Andrade<sup>1\*</sup>

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<sup>1\*</sup>, Eliane T. Afonso<sup>1,2,3</sup>, Ruth Minamisava<sup>4</sup>, Ana Luiza Bierrenbach<sup>1</sup>, Elier B. Cristo<sup>5</sup>, Otaliba L. Morais-Neto<sup>1</sup>, Gabriela M. Policena<sup>1</sup>, Carla M. A. S. Domingues<sup>6</sup>, Cristiana M. Toscano<sup>1</sup>

Vaccine 35 (2017) 2025–2033



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Vaccine

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/vaccine](http://www.elsevier.com/locate/vaccine)



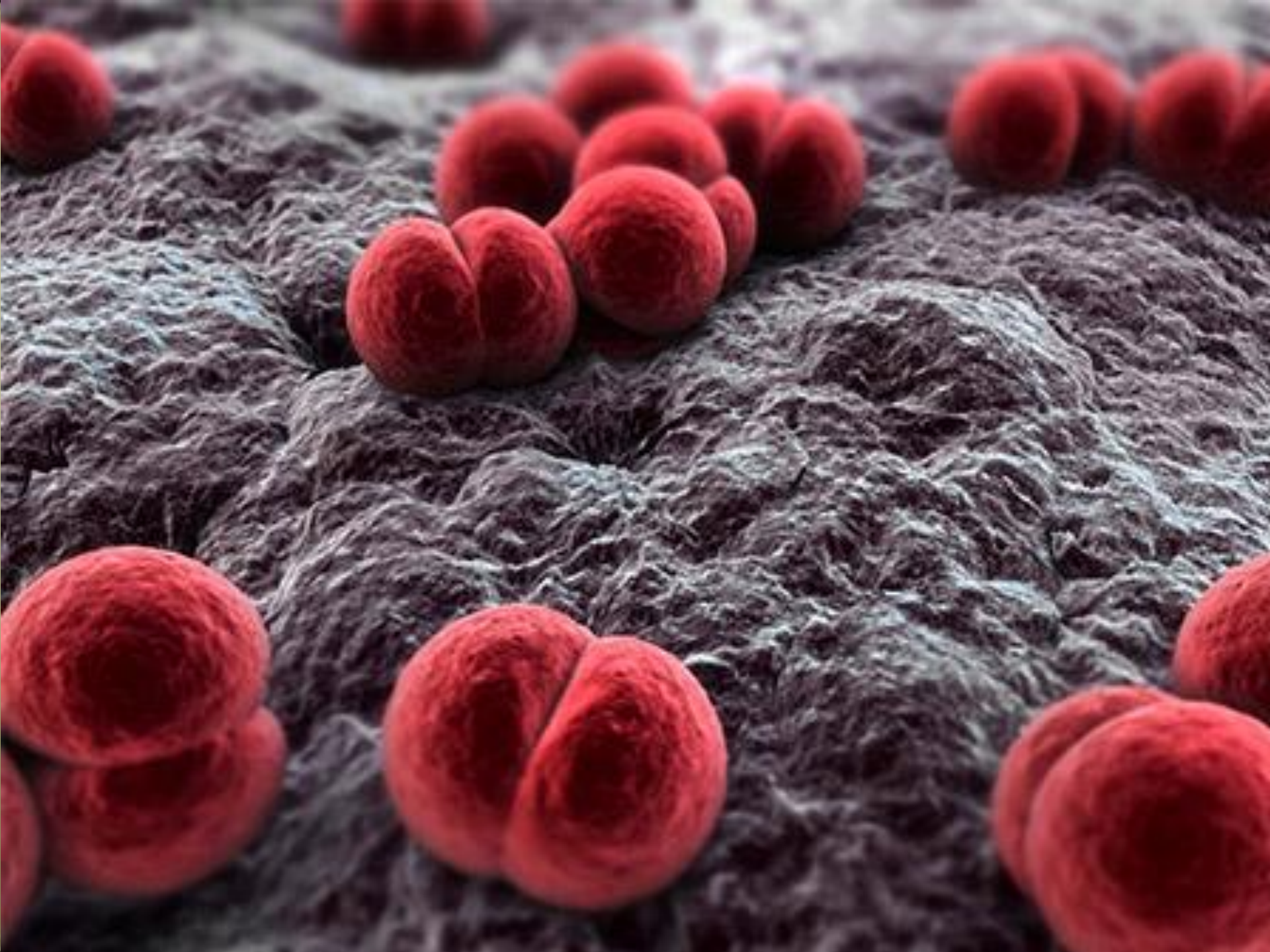
## Impact of meningococcal C conjugate vaccination four years after introduction of routine childhood immunization in Brazil



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

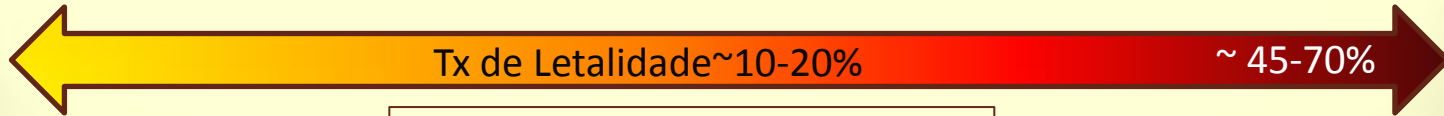






# Doença meningocócica

## 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 contexto<sup>1-5</sup>



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

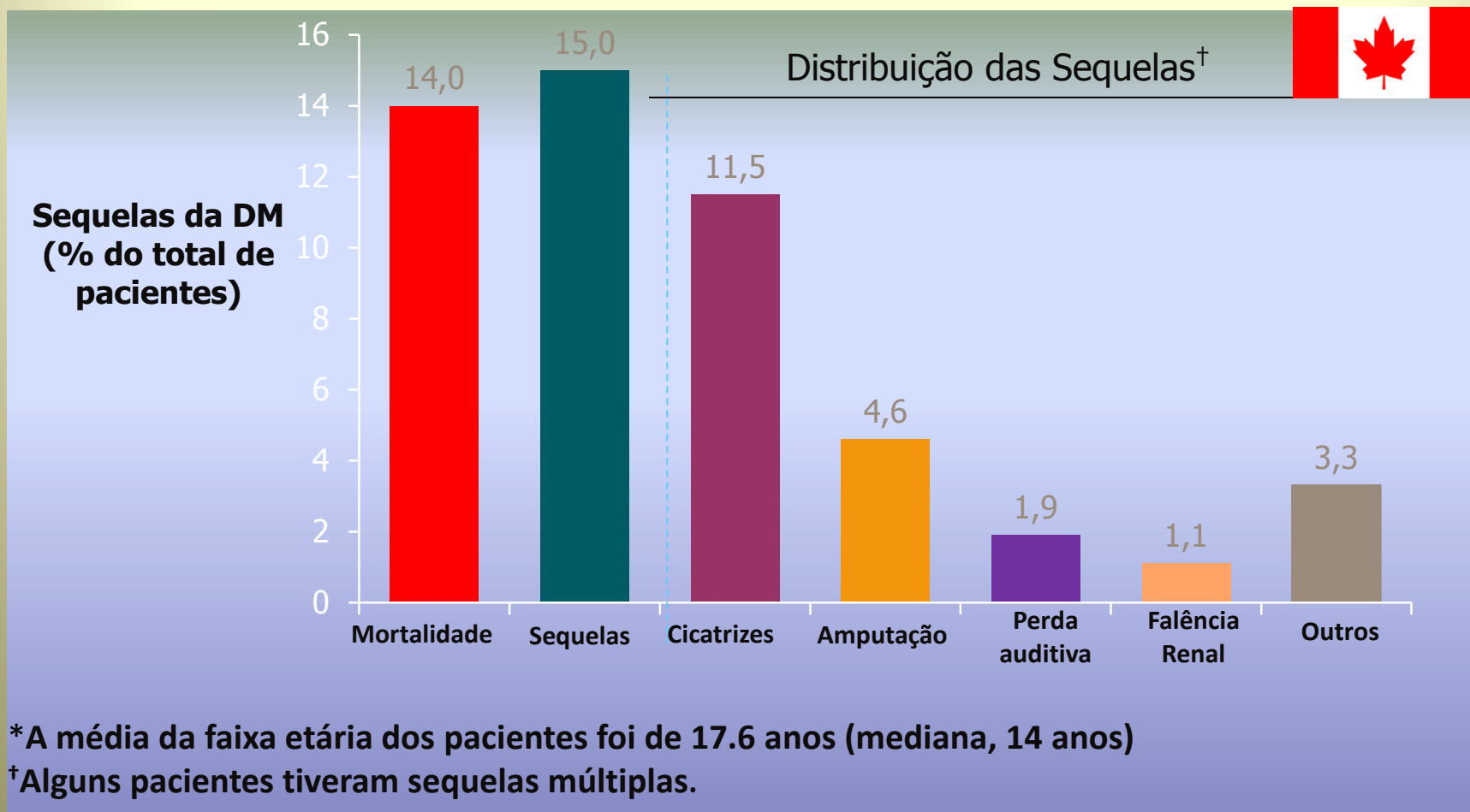


# DM – Rápido acometimento e progressão

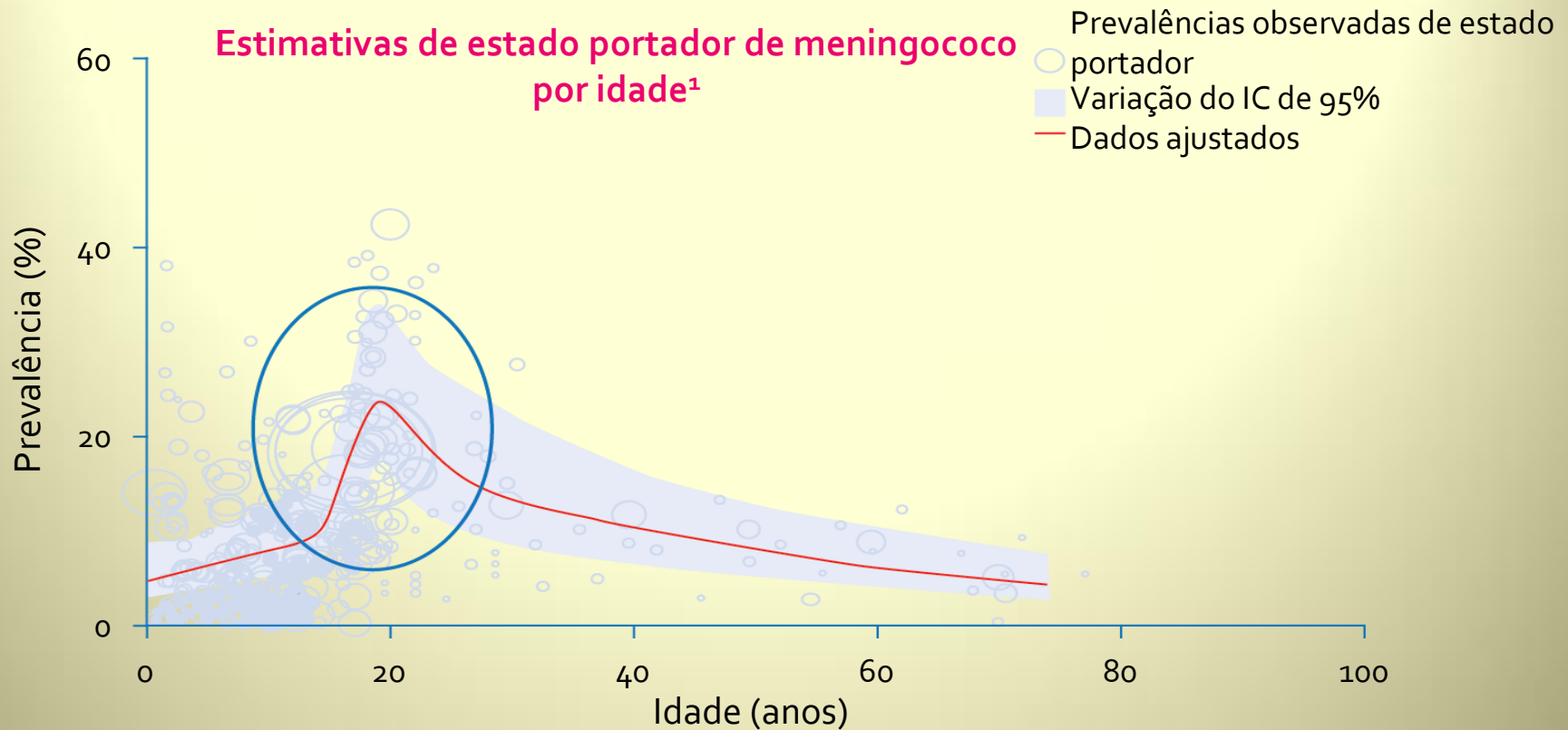
**Progressão dos sintomas não específicos iniciais até a morte em 24 horas.**



# 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 jovens<sup>1</sup>**
- **Pode ser >77% em condições de ambientes confinados, como quartéis do exército<sup>2</sup>**

# 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

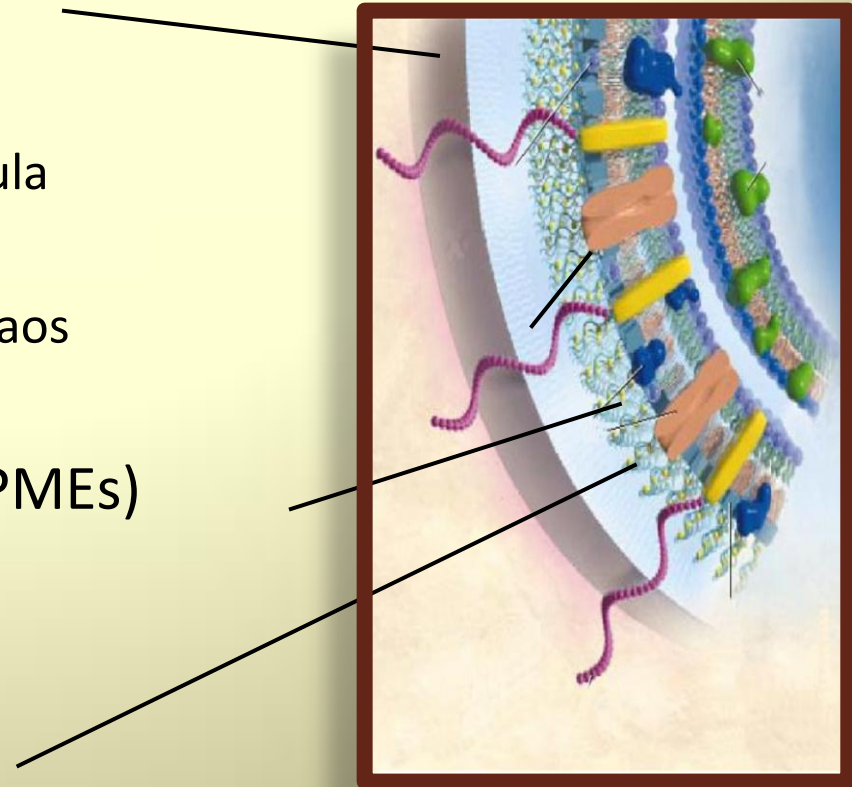


Acampamentos militares



# 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

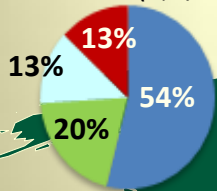


# Distribuição Global por Grupo e Incidência da DM

Canadá<sup>2</sup> 2006

N=210

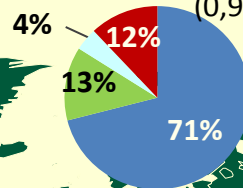
(0,5/100.000 em 2008)<sup>2</sup>



União Européia<sup>1</sup> 2009

N=4.487

(0,9/100.000 em 2009)<sup>2</sup>



EUA 2008<sup>2</sup>

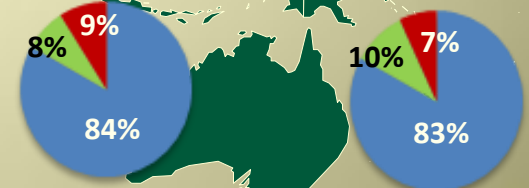


**„Epidemiologia flutuante “**

Zelândia<sup>3</sup> 2007

N=105

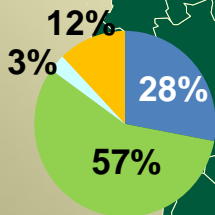
(2,4/100.000 em 2010)<sup>2</sup>



Austrália<sup>2</sup> 2007

N=267

(1,2/100.000 em 2009)<sup>2</sup>



América Latina/  
Caribe 2010<sup>2</sup>

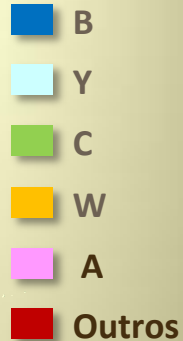
N=989

(0,5–0,6/100.000 em 2008–2010)<sup>2</sup>

Cinturão  
Africano de  
Meningite<sup>2</sup>  
2006

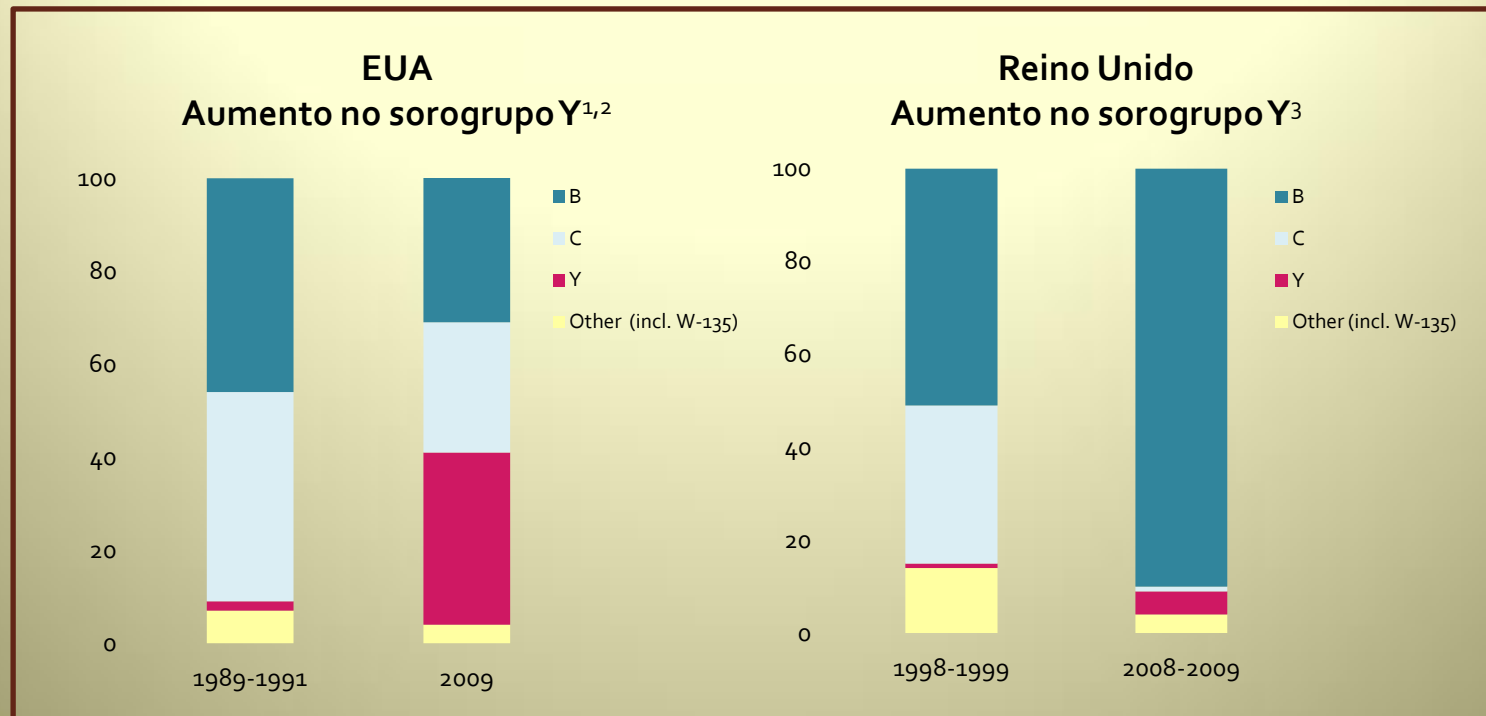
N=2.192

(10–1.000/100.000  
durante epidemias)<sup>2</sup>



# Alteração da distribuição de sorogrupos ao longo do tempo

- A distribuição dos sorogrupos meningocócicos está mudando constantemente, portanto a distribuição da doença meningocócica precisa de atenção constante



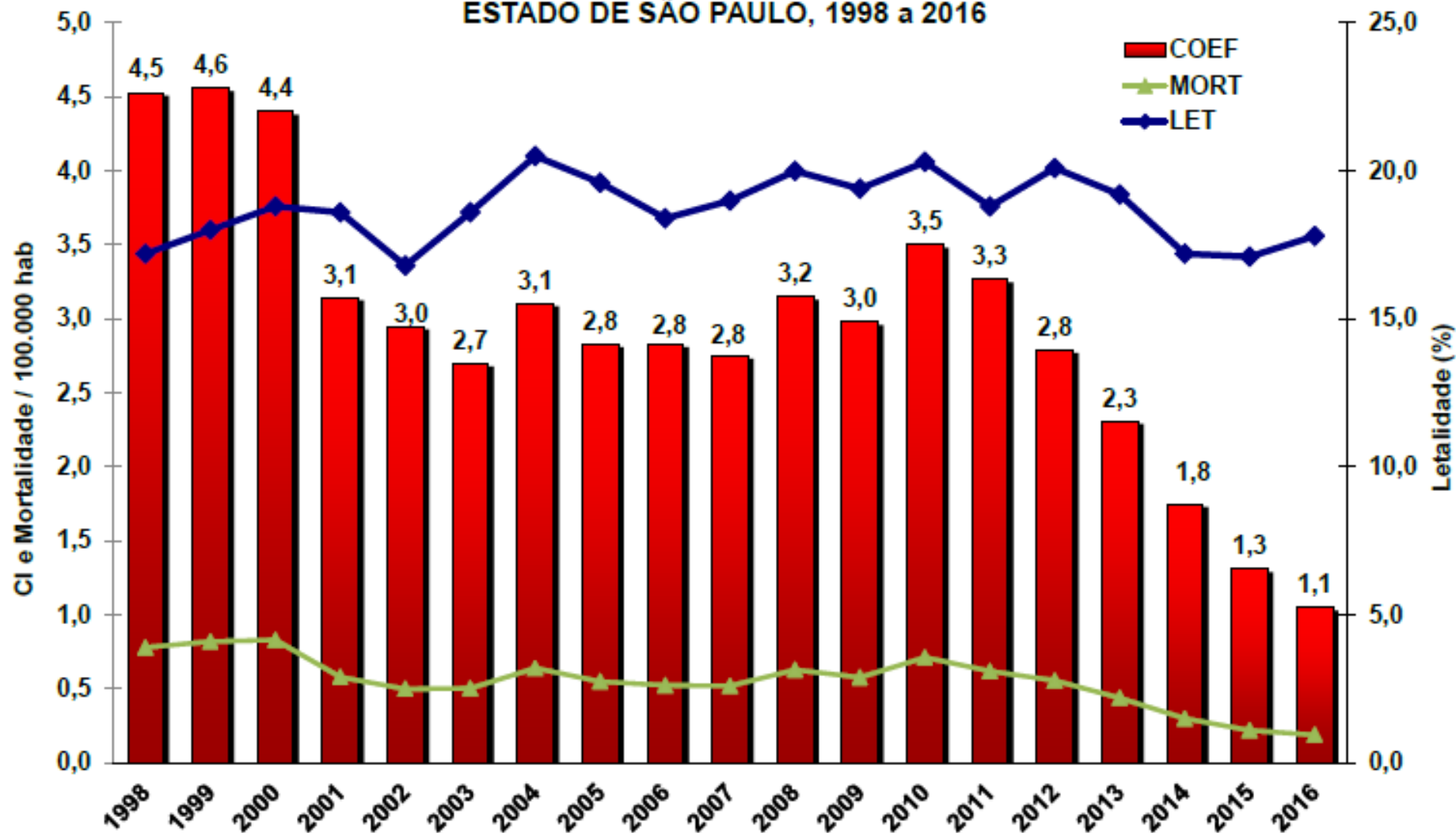
Fonte dos dados da figura:

1. Jackson LA, Wenger JD. *MMWR CDC Surveill Summ* 1993; 42: 21-30.; 2. Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) Report 2009;

3. Health Protection Agency. 2010



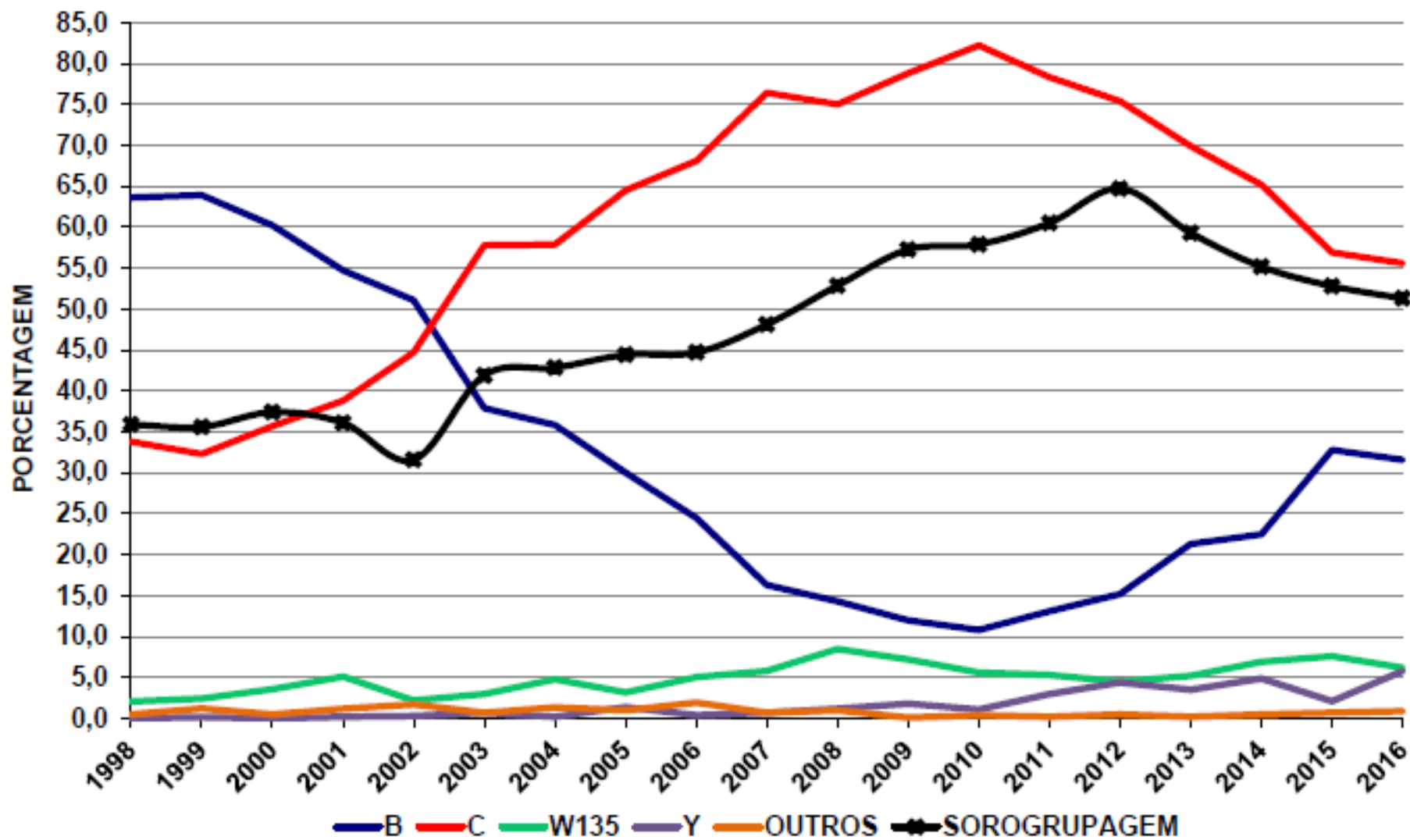
## DOENÇA MENINGOCÓCICA: INCIDÊNCIA, MORTALIDADE E LETALIDADE, ESTADO DE SÃO PAULO, 1998 a 2016



Fonte : SINAN / DDTR / CVE - ATUALIZAÇÃO EM 20/04/2017.

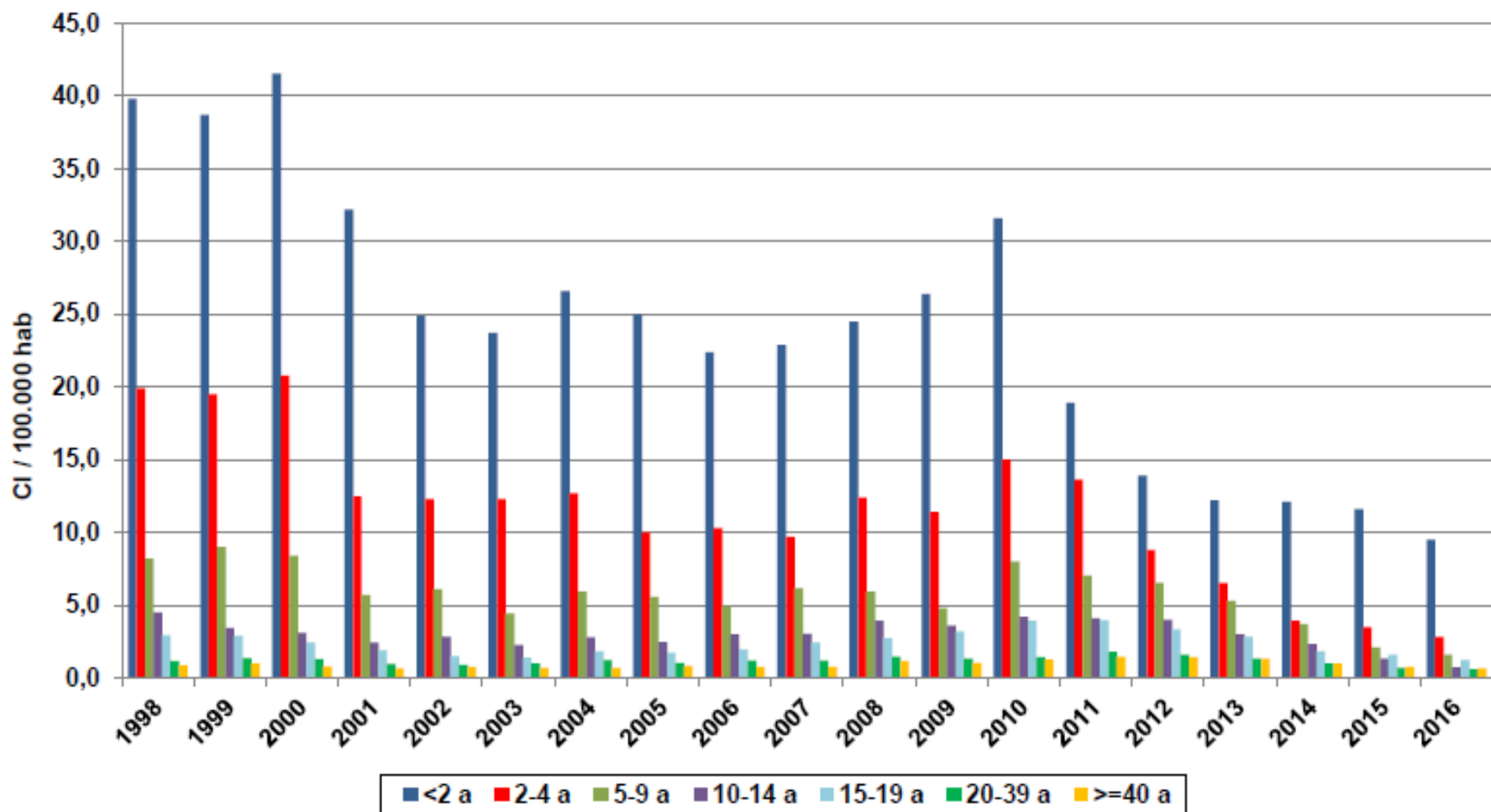


## D. MENINGOCÓCICA: DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL POR SOROGRUPO, ESTADO DE SÃO PAULO, 1998 a 2016.



FONTE: SINAN / DDTR / CVE - ATUALIZAÇÃO EM 20/04/2017.

## DOENÇA MENINGOCÓCICA: INCIDÊNCIA POR FAIXA ETÁRIA, ESTADO DE SÃO PAULO, 1998 a 2016.



Fonte : SINAN / DDTR / CVE - ATUALIZAÇÃO EM 20/04/2017.

DATASUS

➤ **MENINGITE - CASOS CONFIRMADOS NOTIFICADOS NO SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO - BRASIL**

**Casos confirmados por Sorogrupo segundo Ano 1º Sintoma(s)**

Ano 1º Sintoma(s): 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016

Sorogrupo: A, B, C, Y, W135

Período: 2010-2015

Ano 1º Sintoma(s)	A	B	C	Y	W135	Total
<b>TOTAL</b>	<b>30</b>	<b>1.116</b>	<b>4.879</b>	<b>138</b>	<b>400</b>	<b>6.563</b>
2010	6	198	1.212	14	76	1.506
2011	2	242	1.145	31	85	1.505
2012	7	238	1.037	38	66	1.386
2013	5	204	726	25	78	1.038
2014	4	148	547	23	58	780
2015	6	86	212	7	37	348

Fonte: Ministério da Saúde/SVS - Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan Net

**Notas:**

1. Excluídos casos não residentes no Brasil.
2. Períodos Disponíveis ou período - Correspondem aos anos de notificação dos casos.
3. Para tabular dados epidemiológicos de um determinado ano selecione na linha a variável de interesse, na Coluna Ano dos 1ºs sintomas; em Períodos Disponíveis assinala o ano inicial da série e todos os posteriores até o ano atual (p/ incluir casos notificados com atraso) e em Seleções Disponíveis assinala os anos dos 1ºs sintomas (ex: nº de casos com início de sintomas 2007: selecione na linha UF de residência, na Coluna Ano

# Vacina Quadrivalente contra o Meningococo

- **Nimenrix (GSK → Pfizer)**
  - **Licenciada para uso em crianças a partir de 1 ano de idade**
    - Aguarda aprovação da ANVISA para uso em crianças a partir de 2 meses de vida. Já aprovada na Europa (EMA)
  - **Dose única na bula**
    - Recomendado um reforço após 6 anos e pelo menos uma dose na adolescência (SBP)
  - **Boa imunogenicidade**
  - **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 ano
    - 1ª dose entre 7 e 24 meses – 2 doses, sendo a segunda após um ano de idade
  - **Boa imunogenicidade**
  - **Frequência um pouco maior de eventos adversos locais.**

# 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.

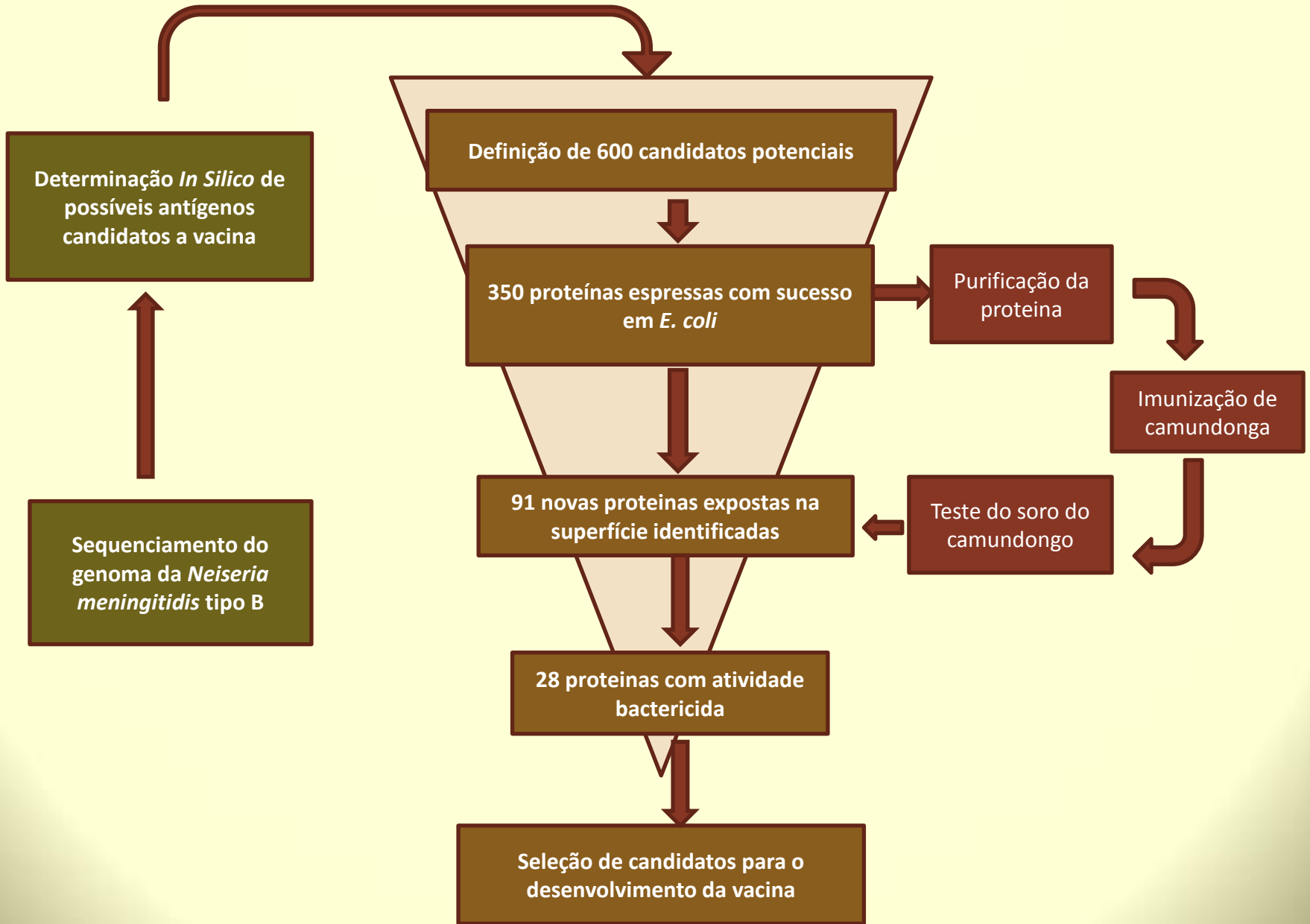
# Vacinologia Reversa

- 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 número de potenciais candidatos a uma vacina, restando um grupo seleto 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.

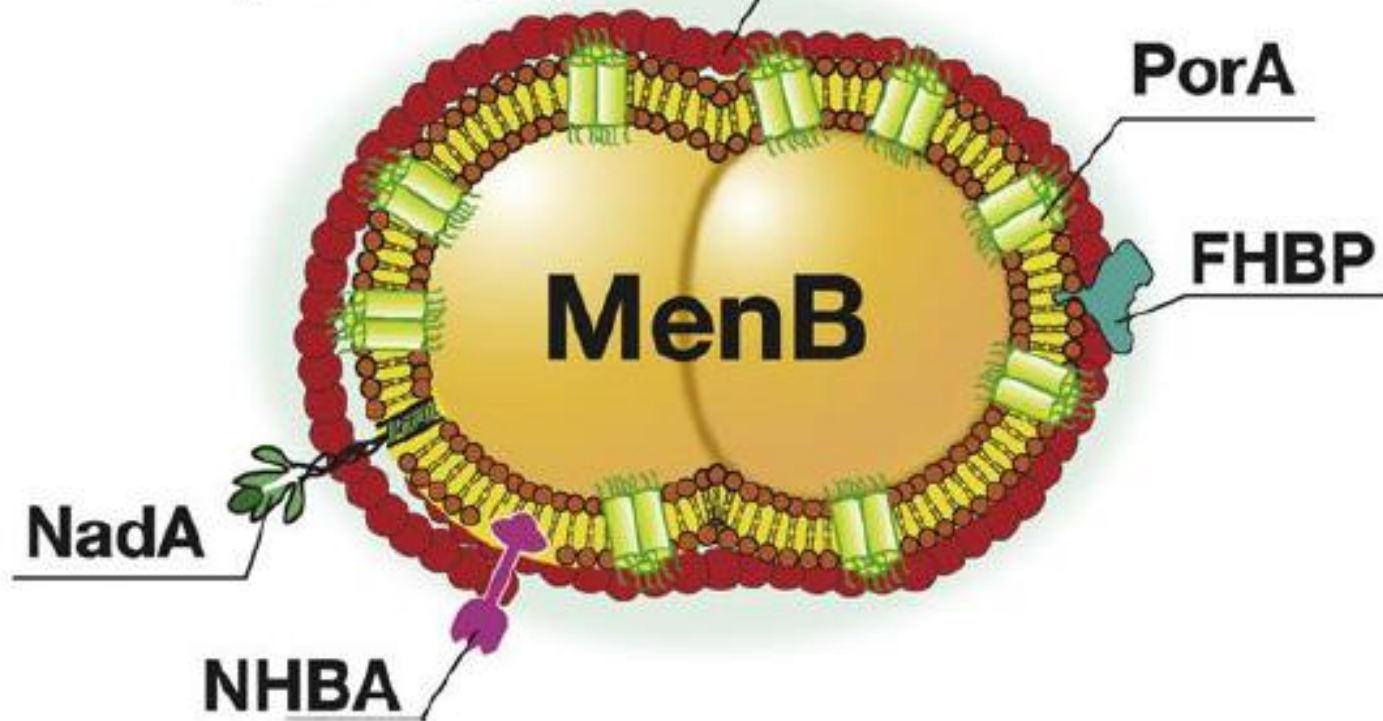


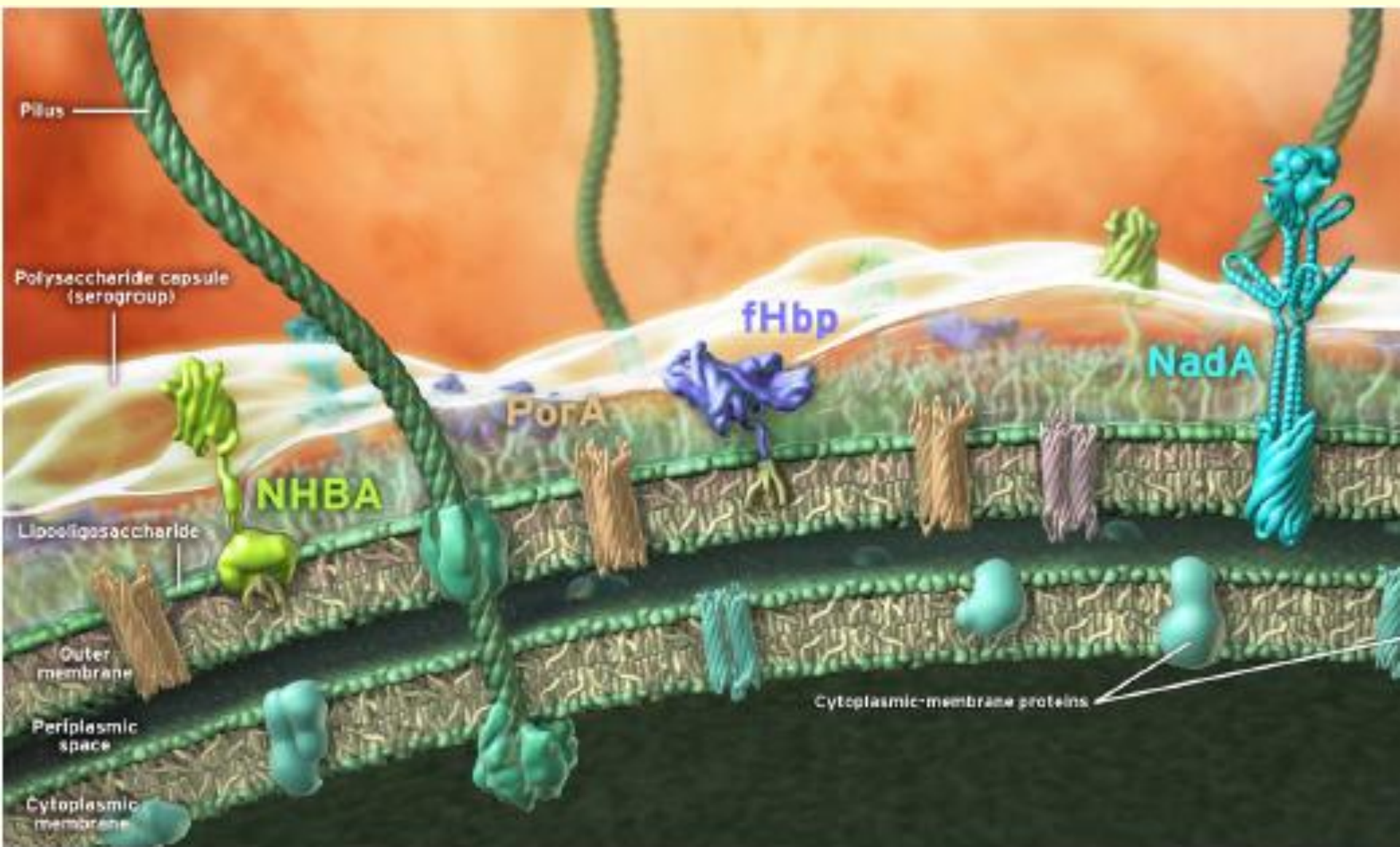


# VACINOLOGIA REVERSA

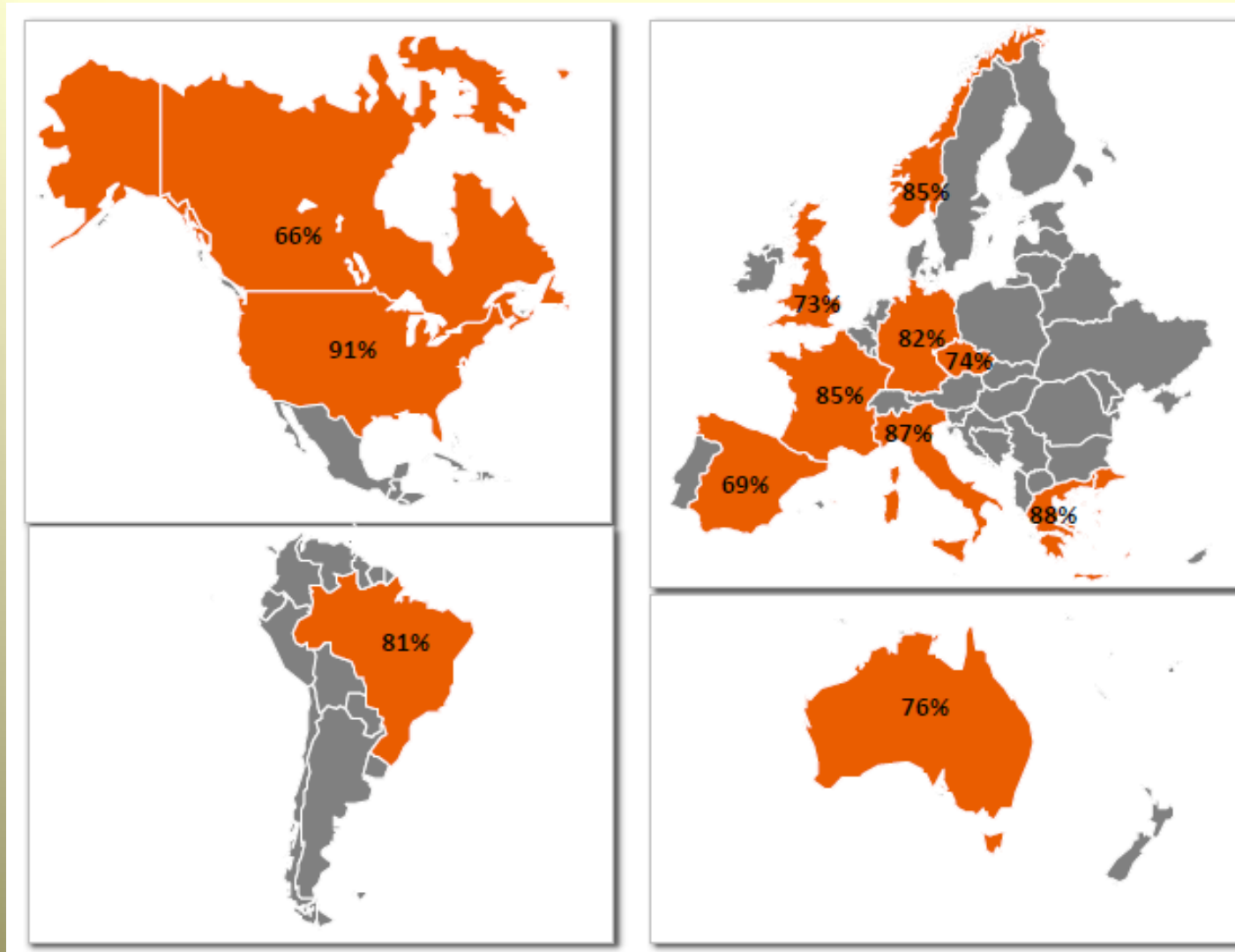
# Capsular polysaccharide

(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)

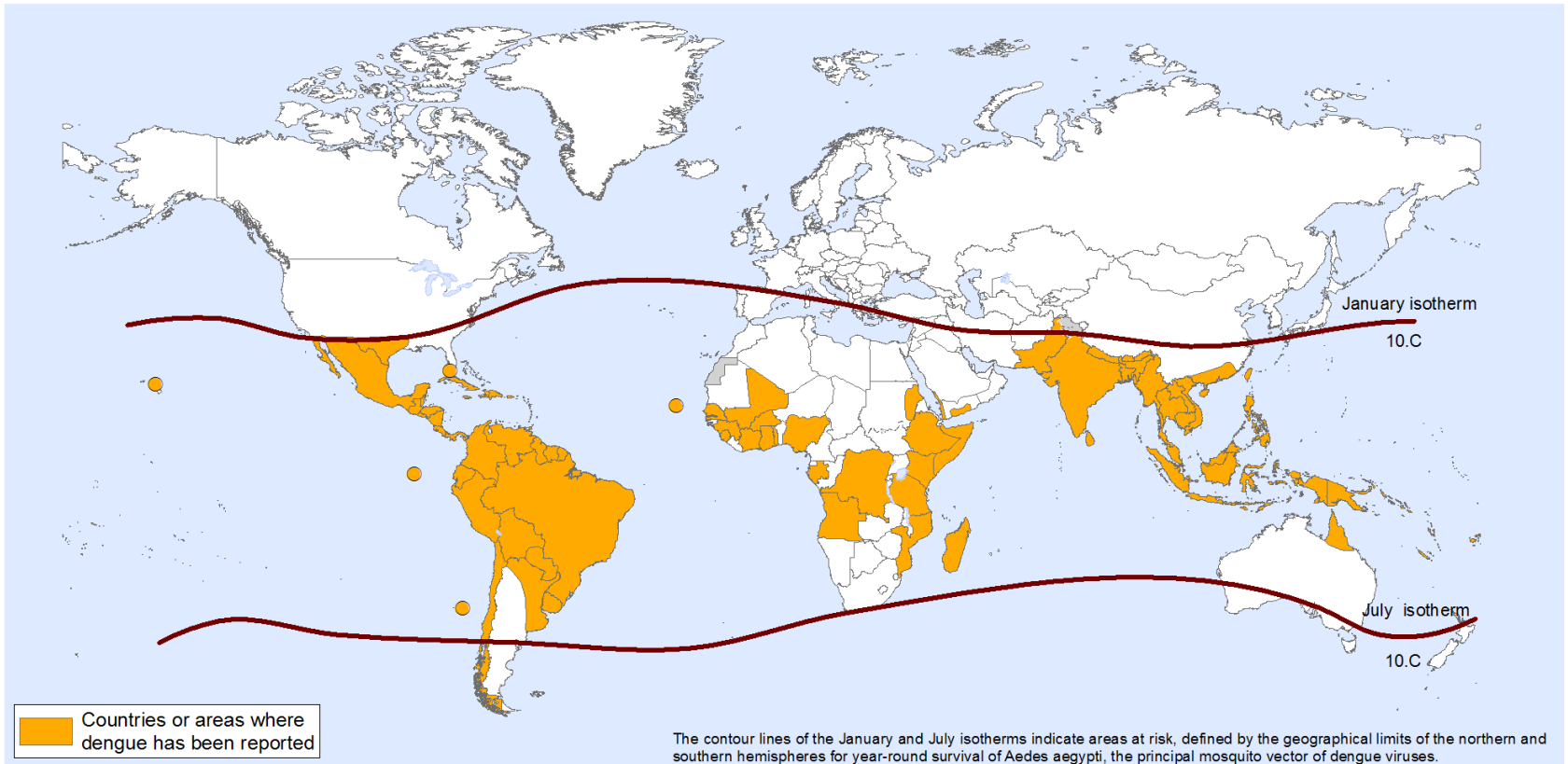
# Virus da Dengue

- 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.

# Prevenção da dengue

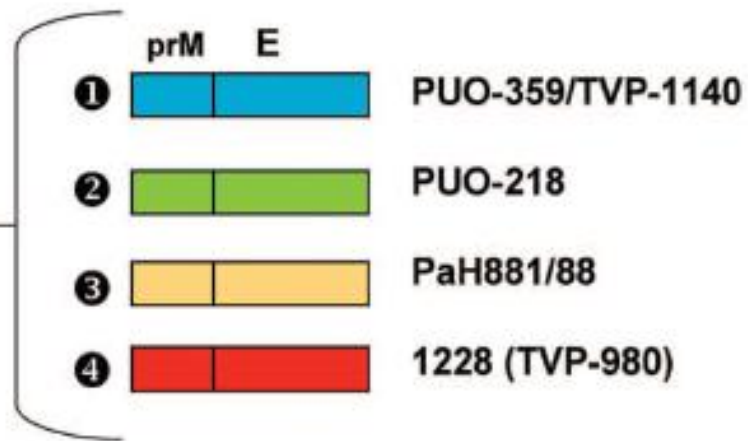
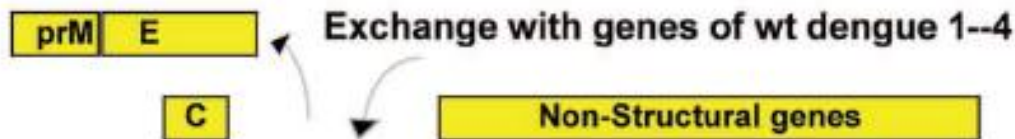
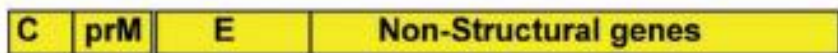
- Medidas de proteção pessoal
  - Repelentes
  - Mosquiteiros
- Controle do vetor
  - Controle biológico
  - Controle ambiental
- Vacinação

# 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



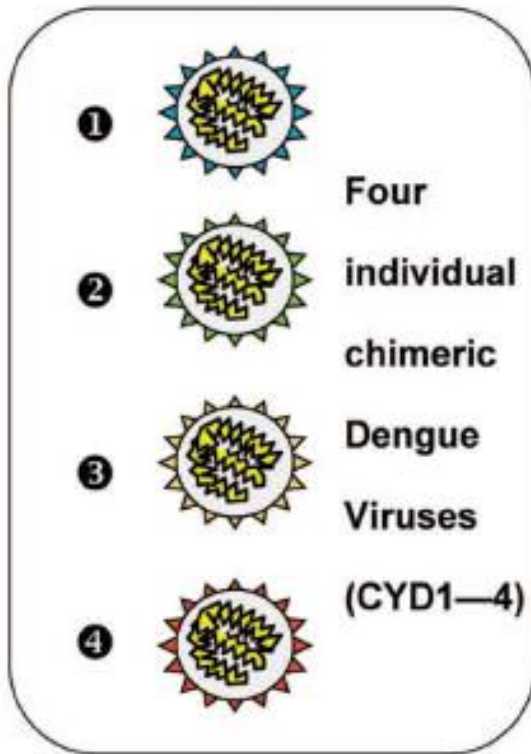
Individually transcribed to RNA



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](http://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, Yanee 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.</i>	<i>no./100 person-yr</i>	<i>no.</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)	
<b>Efficacy against VCD, more than 28 days after third injection in all participants who had received three injections</b>							
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)
<b>Efficacy against VCD, from baseline in all participants who had received at ≥1 injection (intention to treat)</b>							
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

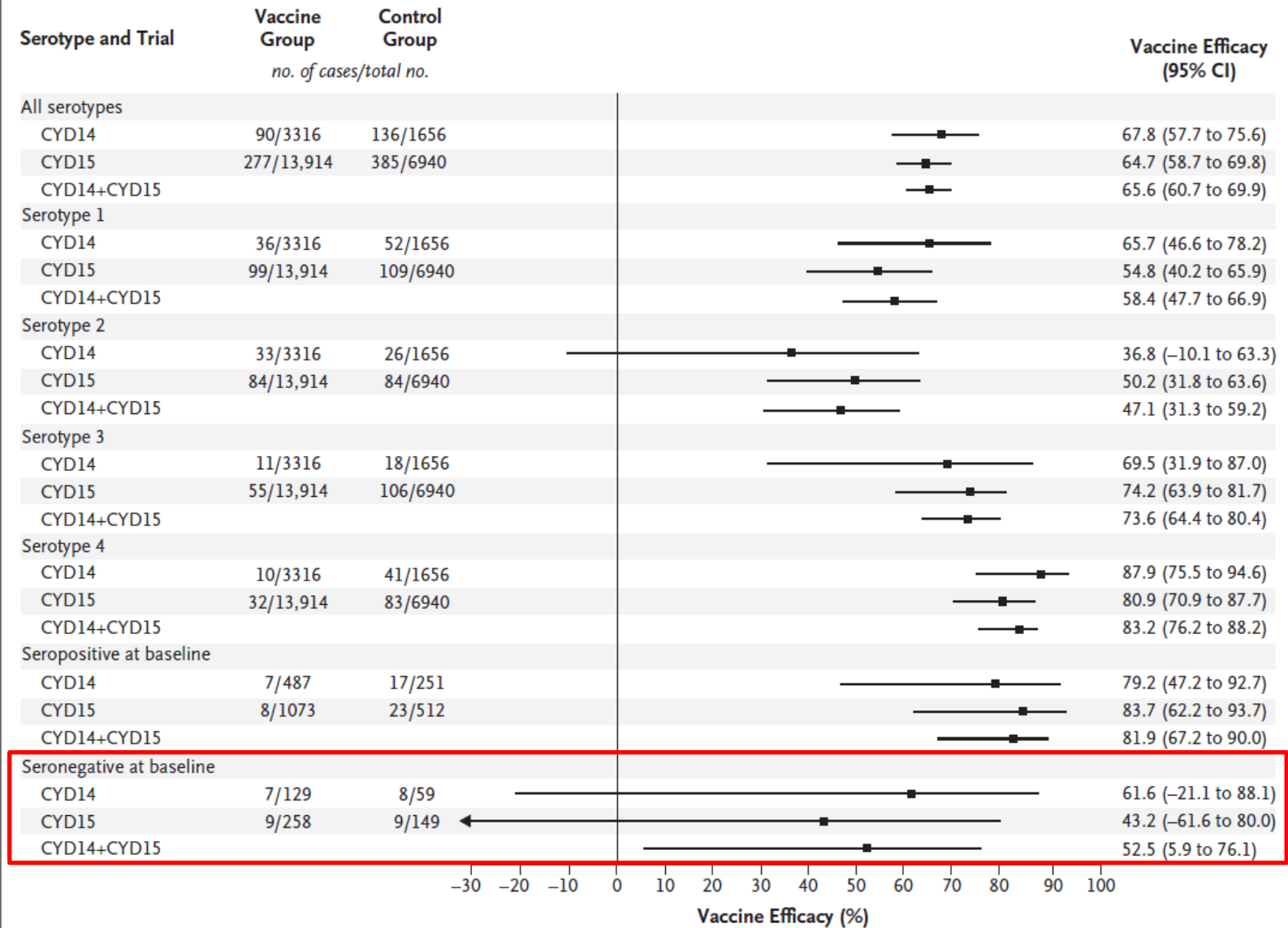
SEPTEMBER 24, 2015

VOL. 373 NO. 13

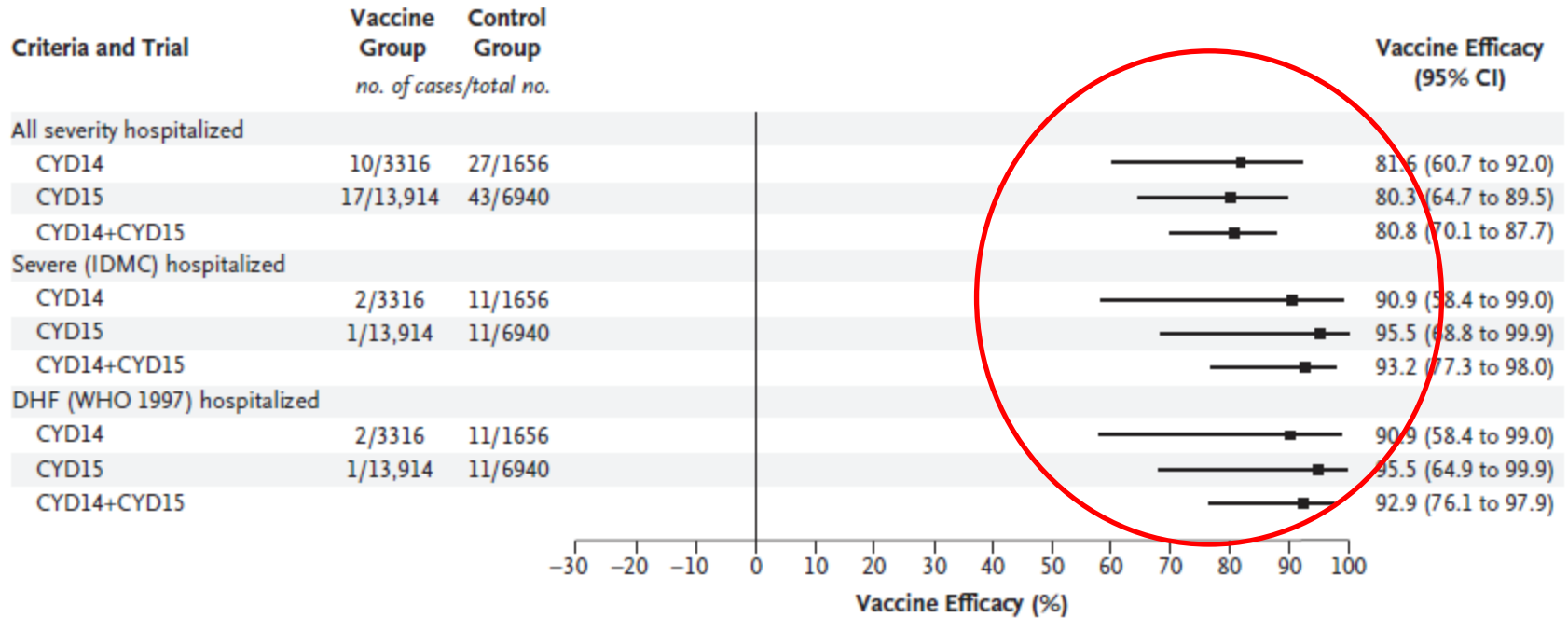
Efficacy and Long-Term Safety of a Dengue Vaccine in Regions  
of Endemic Disease

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. Bouckenooghe, 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\*

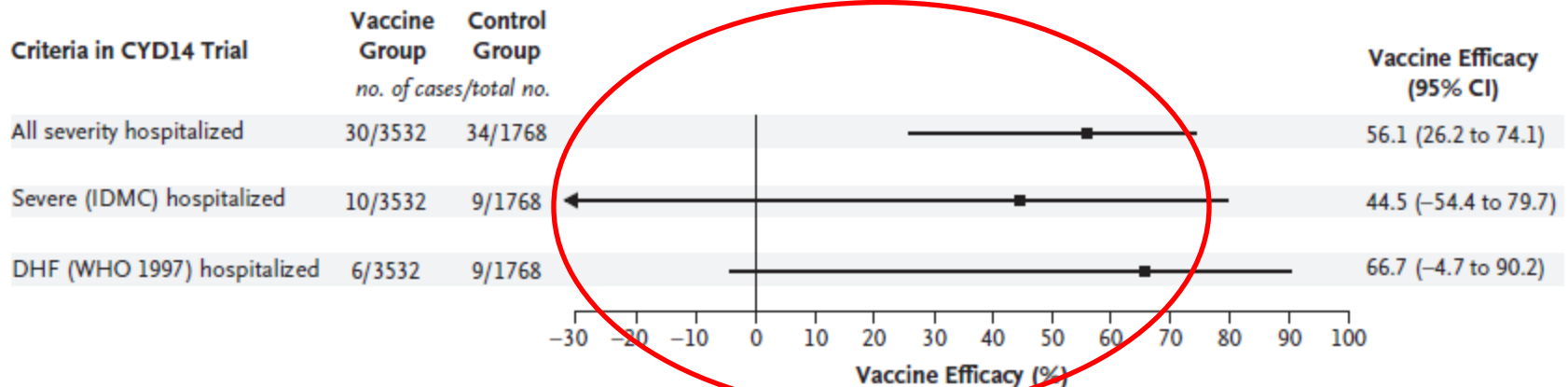
### A Participants 9 Yr of Age or Older



### A Participants 9 Yr of Age or Older



### B Participants under 9 Yr of Age

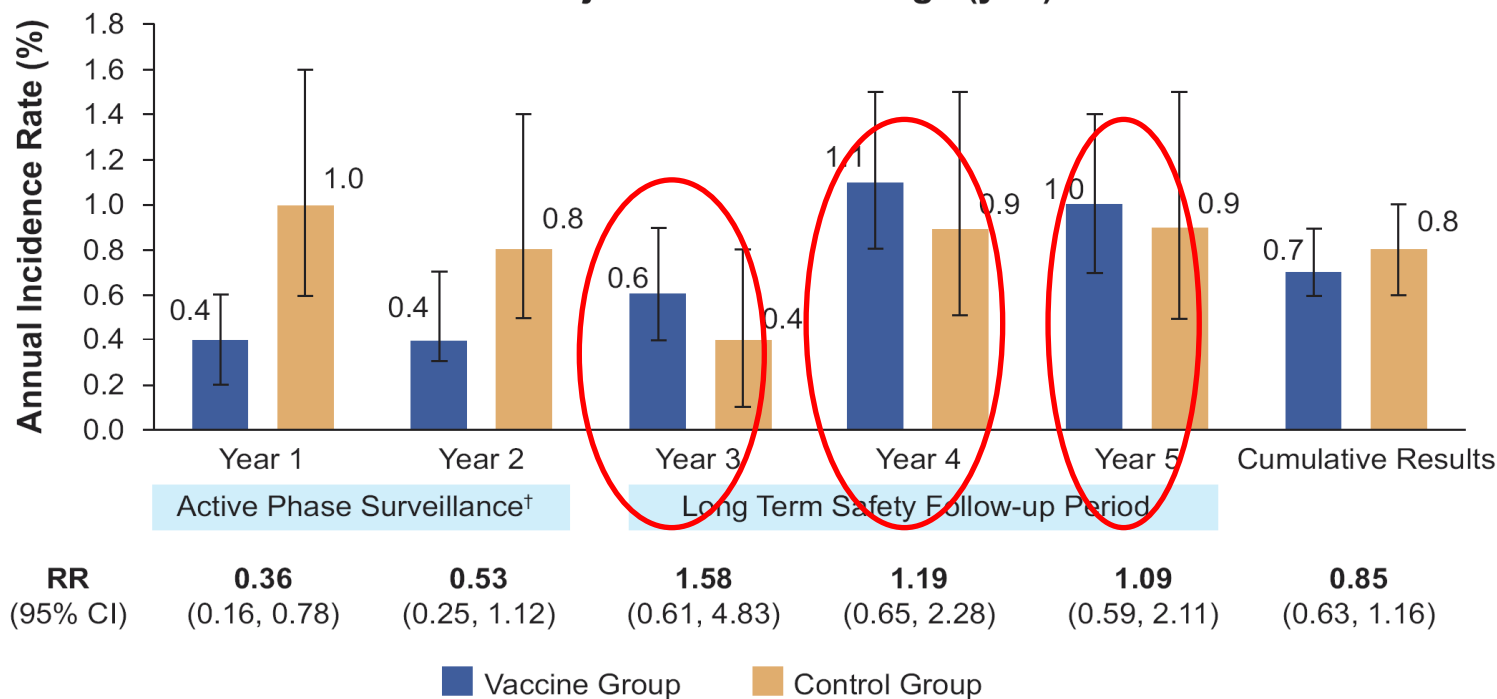


# Seguimiento de 5 años

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

25-Month Active Phase + Year 3 + Year 4 + Year 5  
Subjects <9 Years of Age (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.

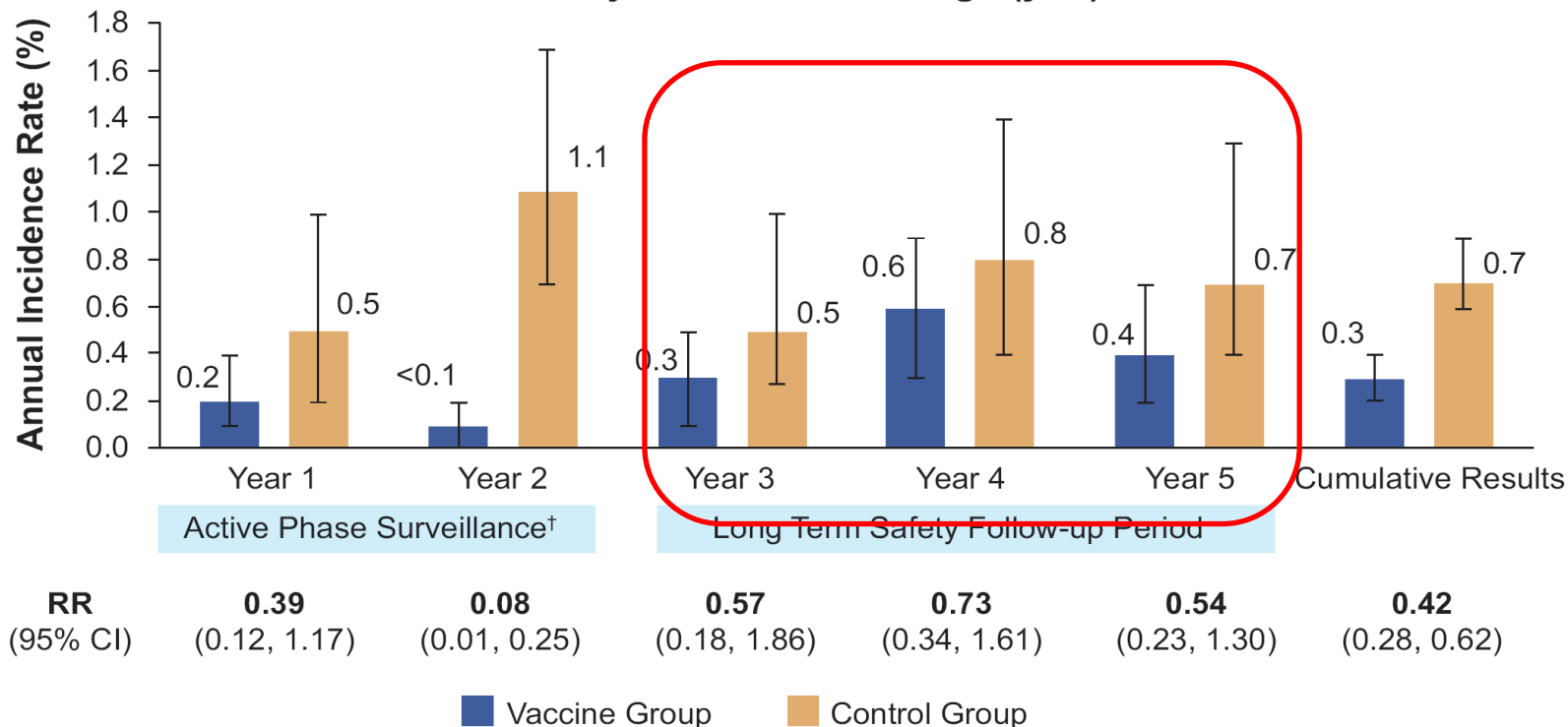
RR=relative risk; VCD=virologically confirmed dengue; Not locked.

# Seguimiento de 5 años

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

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

25-Month Active Phase + Year 3 + Year 4 + Year 5  
Subjects  $\geq 9$  Years of Age (yoa)



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

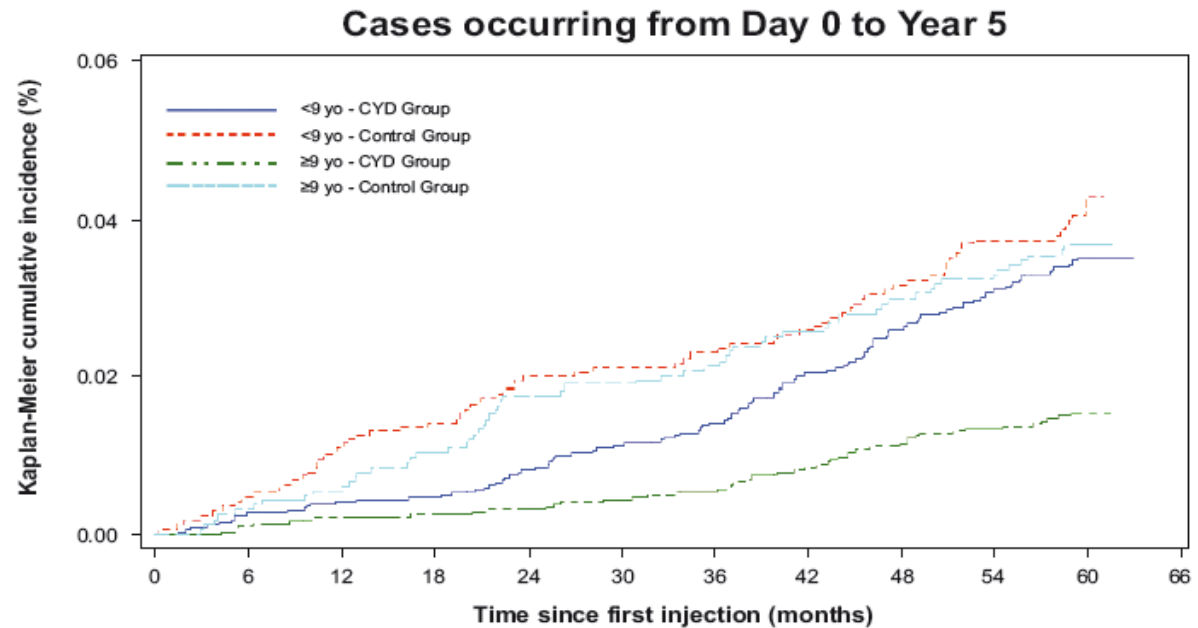
†Efficacy surveillance phase ;year 1=day 0 to dose 3; year 2=dose 3 to month 25; cumulative results=day 0 to year 5.

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

# Seguimiento de 5 años

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

*Kaplan-Meier for hospitalized VCD due to any serotype in CYD14 study by age (<9 or ≥9 years of age)*



**No at risk:**

Vaccine group	<9 yo	3533	3498	3476	3438	3377	562
Control group	<9 yo	1767	1735	1712	1698	1673	262
Vaccine group	≥9 yo	3315	3297	3285	3263	3215	413
Control group	≥9 yo	1657	1644	1619	1606	1580	220

VCD-Virologically Confirmed Dengue

yo= years old

database cleaned, not locked



# Contraindicações e precauções

- A vacina não deve ser administrada em gestantes ou mulheres que estão amamentando.
- A administração da vacina deve ser adiada nos indivíduos que apresentem doença aguda ou doença febril moderada a grave.
- A vacina é contraindicada para indivíduos com deficiência imunológica congênita ou adquirida que comprometa a imunidade mediada por células (incluindo leucemia e linfoma).

# Contraindicações e precauções

- A vacina não deve ser administrada em indivíduos com infecção pelo HIV sintomática ou por infecção assintomática acompanhada de evidência de comprometimento imunológico.
- A vacina é contraindicada para indivíduos que recebam terapia imunossupressoras, como radioterapia, quimioterapia ou doses elevadas de corticosteroides sistêmicos por 2 semanas ou mais.
  - **Aguardar por pelo menos quatro semana após o término do uso de corticóides.**

# Contraindicações e precauções

- Para os pacientes que recebem tratamento com imunoglobulinas ou hemoderivados contendo imunoglobulinas, como sangue ou plasma, deve-se esperar preferencialmente 3 meses após o fim do tratamento antes de administrar a vacina contra dengue.

# 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.

**OBRIGADO!**

