



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

ATUALIZAÇÃO 2017

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

Junho 2017

A Comissão de Vacinas da SIP-SPP

Coordenador: Luís Varandas

Sociedade de Infeciologia Pediátrica

Catarina Gouveia

Assistente Hospitalar Graduado, Hospital Dona Estefânia, CHLC

Assistente Convidado de Pediatria, NOVA Medical School | Faculdade Ciências Médicas, UNL

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

Filipa Prata

Assistente Hospitalar Graduado, Hospital Dona Estefânia, CHLC

Assistente Convidado de Pediatria, Faculdade de Medicina, UL

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

Luís Varandas

Assistente Hospitalar Graduado Sênior, Hospital Dona Estefânia, CHLC

Professor Auxiliar de Pediatria, NOVA Medical School | Faculdade Ciências Médicas, UNL

Professor Associado, UEI de Clínica das Doenças Tropicais, Instituto de Higiene e Medicina Tropical, UNL

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

Sociedade Portuguesa de Pediatria

Amélia Cavaco

Assistente Hospitalar Graduado Sênior, Região Autónoma da Madeira

Conflito de interesses: apoios para participação em congressos pela Pfizer.

Fernanda Rodrigues

Assistente Hospitalar Graduado, Hospital Pediátrico de Coimbra, CHUC

Professor Auxiliar de Pediatria, Faculdade Medicina, UC

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

Vacina contra *Neisseria meningitidis*

Introdução

A doença meningocócica é uma infeção grave causada por *Neisseria meningitidis*. Dos 13 grupos conhecidos, mas a quase totalidade dos casos de doença são provocados pelos grupos A, B, C, Y, W e X.¹ Apesar de todos poderem dar origem a surtos ou epidemias, a distribuição geográfica não é uniforme. Na Europa predominam os grupos B e C, com pequenas variações. Desde 2009 que na Inglaterra e País de Gales, se tem assistido a um aumento da identificação do grupo W complexo clonal (cc) 11 em doença invasiva grave², posteriormente observado noutros países.³ Desde 2010 houve também aumento do grupo Y em alguns países europeus, em particular na Escandinávia.⁴ Em África predomina o A enquanto nos Estados Unidos da América, o grupo mais frequente nos últimos anos tem sido o B.

Nos países industrializados, a maioria dos casos de doença meningocócica invasiva ocorre nos meses de inverno e na primavera e afeta sobretudo os lactentes pequenos e, em alguns países, os adolescentes. As características imunológicas dos grupos A, C, W e Y permitiram a produção de vacinas conjugadas. As dos grupos C e A mostraram ser seguras e efetivas no controlo de surtos e/ou da doença endémica nos países onde são utilizadas em larga escala, bem como atuar indiretamente através da imunidade de grupo. A vacina quadrivalente ACWY começou recentemente a ser utilizada no programa de nacional de vacinação do Reino Unido sendo expectável semelhante efetividade e imunidade de grupo.

Epidemiologia em Portugal

A vacina contra o meningococo C está disponível em Portugal desde 2002 no mercado privado e incluída no Programa Nacional de Vacinação (PNV) desde 2006, o que levou à quase ausência de casos de doença por este grupo nos últimos anos.⁴ Os dados nacionais mais recentes da vigilância epidemiológica de base laboratorial do Instituto Nacional de Saúde, mostram uma redução da incidência global da doença invasiva de cerca de 2 casos por 100.000 habitantes em 2003, para 0,53 por 100.000 habitantes em 2014.⁵ Esta descida poderá ser explicada pela natureza cíclica da doença causada pelo meningococo B e pela utilização da vacina contra o meningococo C. De realçar que a incidência é máxima nos lactentes (embora se esteja a assistir a uma redução da mesma nos últimos anos: 20,2 por 100.000 habitantes de 2008 a 2012 para 15,76 em 2014), diminui de forma acentuada até a adolescência e mantêm-se relativamente estável, em valores baixos, durante a idade adulta.

Na última década, o grupo predominante foi sempre o B, com percentagens que variaram, entre 47% e 80%, respetivamente em 2003 e 2008. Em 2013 e 2014, últimos anos a que reporta o relatório disponível, 78,6% e 61,1% das estirpes identificadas pertenciam ao grupo B, com um número total de casos relativamente estável.⁵ Os dados da distribuição por grupo etário, referentes aos anos de 2003 a 2013, mostram que o número de casos de doença invasiva por meningococo B é crescente desde o nascimento até atingir um pico aos seis meses, com 67,1% dos casos (159/237) idade, a partir do qual começa a decrescer.

O homem é o único reservatório conhecido de *N. meningitidis*, que coloniza a orofaringe. A taxa de colonização é variável ao longo da vida, atingindo um pico na adolescência e no adulto-jovem.⁶ No único estudo realizado em Portugal, a taxa de colonização global de uma população de estudantes universitários em Coimbra foi de 13,3%, sendo de 5,3% para o serogrupo B.⁷ A duração do estado de portador é variável, de apenas alguns dias a semanas ou mesmo meses. A transmissão faz-se pessoa a pessoa, pelas secreções respiratórias de um portador são ou indivíduo doente. O período de incubação é, habitualmente, de três a quatro dias mas pode variar de dois a sete. Classicamente a infeção meningocócica apresenta-se com febre e

exantema petequial ou purpúrico. As manifestações clínicas mais graves são a sépsis e a meningite, podendo apresentar-se as duas formas no mesmo doente. A taxa de letalidade situa-se entre os 5% e os 14% sendo que 11 a 19% sobrevivem com alguma sequela a longo prazo,⁸ entre elas, sequelas neurológicas, perda de audição, alterações cicatrizes cutâneas e amputações. Em Portugal a taxa de mortalidade global nos anos de 2003 a 2014 foi de 7%, sendo mais elevada no idoso.⁵ A forma mais eficaz de controlo da infeção meningocócica é a prevenção através da vacinação.

Vacinas contra grupo B

O polissacárido da cápsula do meningococo B é pouco imunogénico e possuiu homologia estrutural com tecido neuronal humano pelo que o desenvolvimento de vacinas contra o meningococo B se centrou em antígenos não capsulares.

Vacina antimeningocócica B baseada em antígenos proteicos - Bexsero[®], GSK

A primeira vacina a ser autorizada pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) para uso na Europa, em Janeiro de 2013, foi desenvolvida pelo laboratório Novartis, utilizando uma técnica inovadora denominada “vacinologia reversa”.⁹ Sucintamente, esta técnica parte do conhecimento completo do genoma do microrganismo para selecionar genes que codifiquem proteínas potencialmente imunogénicas, expressas à superfície da bactéria, que possam ser incorporadas numa vacina.

Por este processo foram escolhidas três proteínas, a *Neisserial heparina-binding antigen* (NHBA), *factor H binding protein* (fHbp) e a *Neisserial adhesina A* (NadA). Estas proteínas foram escolhidas por, em teoria, desempenharem funções importantes para a sobrevivência, virulência ou patogenicidade de *N. meningitidis*. Foi também adicionada a *Outer Membrane Protein* da estirpe da Nova Zelândia (OMVnz) por se tratar de uma estirpe muito virulenta, por ser reconhecidamente imunogénica e para proporcionar uma cobertura de estirpes mais ampla. Cada dose de vacina contém 50µg de proteína recombinante NHBA, 50µg de proteína recombinante NadA e 50µg de proteína recombinante fHbp e 25µg de OMV da estirpe NZ98/254, adsorvidos em 1,5 mg de hidróxido de alumínio como adjuvante.

Como a doença é pouco frequente, não foi possível realizar ensaios clínicos que comprovassem a eficácia da vacina. A título individual, esta poderia ser extrapolada medindo a atividade bactericida do soro (*human serum bactericidal assay*, hSBA), avaliada pelos níveis de anticorpos produzidos após a inoculação da série completa da vacina e assumindo-se como níveis protetores um aumento de quatro vezes do título de anticorpos ou valores superiores a 1:4.¹⁰ No entanto, o meningococo B possuiu uma grande diversidade genética e seria necessário testar cada soro contra as várias estirpes circulantes, o que tornaria o teste quase impossível de realizar, sobretudo em crianças.

Para ultrapassar estas limitações e avaliar a possível eficácia da vacina numa dada região, foi desenvolvido o *Meningococcal Antigen Typing System* (MATS) que permite calcular qual a percentagem de estirpes circulantes nessa região que expressam pelo menos um dos antígenos da vacina e, desta forma, calcular a probabilidade de serem mortas pelos anticorpos induzidos pela vacinação.¹¹ Através deste método, a cobertura estimada para a Europa é de 78% (CI:63-90), variando nos países estudados de 69% em Espanha até 87% em Itália.¹² Dados mais recentes sugerem que este tipo de estimativa é conservadora, correspondendo em alguns estudos 70% de cobertura estimada pelo MATS a 88% de atividade bactericida do soro humano.¹³ No entanto, esta cobertura estimada poderá variar em função da variabilidade das estirpes circulantes numa região.¹⁴ O estudo das estirpes portuguesas revelou uma cobertura estimada de 68% das *N. meningitidis* circulantes (dados do estudo MATS, efetuado pelo Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge e pelo laboratório da GSK em Sienna) (Norma 007/2016 da DGS).

Ao longo do processo de desenvolvimento da vacina foram realizados vários ensaios clínicos em lactentes com idade superior a dois meses, adolescente e adultos para avaliação da imunogenicidade, segurança e otimização do esquema vacinal.^{15,16} A vacina demonstrou ser imunogénica, segura e induzir memória imunológica em todos os grupos etários. No entanto, a duração da imunidade não está, ainda, estabelecida.¹⁷ A administração simultânea com as vacinas do PNV foi também avaliada, verificando-se compatibilidade. No entanto, os resultados de imunogenicidade para o pneumococo serotipo 6B, vírus polio inativado tipo 2 e pertactina foram inconsistentes, desconhecendo-se a relevância clínica destes achados. Quando administrada de forma isolada, os efeitos secundários esperados tais como febre (10 a 15%) e reações locais, têm uma incidência semelhante à que ocorre com as vacinas do PNV. Por outro lado, a frequência de efeitos secundários, locais e sistémicos, é maior quando administrada em simultâneo com as vacinas do PNV, sendo no entanto controláveis com paracetamol.

A vacina Bexsero® é a única disponível em Portugal para prevenção da doença invasiva por *N. meningitidis* tipo B. No final de 2013, foi administrada para controlo de dois surtos em universidades americanas, com efetividade elevada e não se tendo verificado efeitos secundários relevantes.¹⁸ Cinco regiões de Itália e uma no Quebec introduziram a vacina em PNV, segundo esquema 3+1, e duas regiões de Itália em esquema 2+1, o que também aconteceu no Reino Unido em Setembro de 2015. Os primeiros resultados do Reino Unido, após 10 meses de implementação do programa, sugerem efetividade de 82,9% abaixo dos 12 meses, utilizando duas doses¹⁹. Na Alemanha, Áustria, Austrália, Canadá, Espanha, Grécia, Irlanda, Itália, Polónia, República Checa e Hungria, é recomendado o seu uso pelas sociedades científicas. Noutros países, como França e Estados Unidos, é recomendada em grupos de risco e controlo de surtos.

O Esquema vacinal aprovado pela *European Medicines Agency* (EMA) para a vacina Bexsero® é apresentado na tabela 1.

Tabela 1 – Esquemas de vacinação aprovados pela EMA e constantes no RCM de Bexsero®

Idade de início da vacinação	Imunização primária	Intervalos entre as doses	Dose de reforço
2 a 5 meses	3 doses	Mínimo 1 mês	Uma dose entre os 12 e 15 meses
6 a 11 meses	2 doses	Mínimo 2 meses	Uma dose entre os 12 e os 23 meses, no mínimo 2 meses após a última
12 a 23 meses	2 doses	Mínimo 2 meses	Uma dose 12 a 23 meses após a primovacinação
2 a 10 anos	2 doses	Mínimo 2 meses	Não estabelecida
Adolescentes e adultos até aos 50 anos	2 doses	Mínimo 1 mês	Não estabelecida

Em 9/8/2016 foi publicada a Norma 007/2016 da DGS com orientações e indicações de vacinação de grupos com risco acrescido de contrair doença invasiva meningocócica. A vacinação gratuita é recomendada a indivíduos com asplenia anatómica ou funcional e hipoesplenismo, défice congénito de complemento e terapêutica com inibidores do complemento (Eculizumab). Estas crianças e adolescentes (<18 anos) serão vacinados mediante apresentação de declaração médica, em Cuidados de Saúde Primários ou em Hospitais, de acordo com os esquemas que constam em tabela do documento.

Sendo a febre um efeito secundário frequente, em particular quando a Bexsero® é dada simultaneamente com outras vacinas, recomenda-se a administração de paracetamol, no momento da vacinação ou pouco tempo depois, podendo ser seguido de mais duas administrações com intervalos de 4 a 6 horas, o que reduzirá a febre, não havendo evidência de interferência com significado na resposta imunitária²⁰.

Conclusões

A vacina Bexsero® é imunogênica e segura em lactentes, crianças e adolescentes. Apesar de ser mais reatogênica quando administrada em simultâneo com as vacinas incluídas no PNV, os efeitos secundários observados não são graves e a resposta imunológica aos antígenos das várias vacinas não é significativamente alterada. Os primeiros resultados da utilização em programa nacional de vacinação no Reino Unido no esquema 2+1 parecem mostrar elevada efetividade na prevenção da doença invasiva pelo grupo B¹⁹.

Recomendações

A Comissão de Vacinas recomenda:

- 1- Vacinação de crianças dos dois meses aos dois anos, nos esquemas 2+1 ou 3+1;
- 2- A administração da vacina, a título individual, a crianças com idade superior a dois anos e adolescentes, nos esquemas recomendados em RCM
- 3- Vacinação das crianças e adolescentes com fatores de risco para doença invasiva conforme norma 007/2016 e 016/2016 (PNV) da DGS;
- 4- Para minimizar os efeitos secundários mais frequentes como a febre e dor local deve ser dado paracetamol antes ou logo após a administração da vacina.

Vacina anti-meningocócica B baseada em antígenos proteicos - Trumenba®, Pfizer

Trumenba® é uma vacina baseada em duas famílias da proteína de ligação ao fator H (*factor H binding protein* - fHbp), já utilizada nos EUA e aprovada para uso na Europa a 24 de maio de 2017, a partir dos 10 anos de idade. O RCM da vacina recomenda dois esquemas possíveis: duas (0 e 6 meses) ou três doses (0, 1 e 6 meses), dependendo do risco de exposição e da suscetibilidade à infeção. Nos EUA o *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) não recomenda utilização preferencial de uma ou outra vacina, mas ressalva que deve ser utilizada sempre a mesma dado que elas não são consideradas intermutáveis²¹.

Vacinas contra grupos ACWY

A doença invasiva por MenW, esporádica até 2000, causou nesse ano uma epidemia na Arábia Saudita que estendeu a vários locais do mundo. Um clone diferente aumentou e disseminou-se por vários continentes nos últimos anos. Em 2015 foram reportados casos em vários países da Europa: Reino Unido, França, Espanha, Itália, Alemanha, Holanda, Irlanda, Polónia e Suécia (ECDC, 2017). O aumento do número de casos e mortes no Reino Unido²², com casos com manifestações atípicas com vômitos e diarreia particularmente em adolescentes, levou à implementação, em 2015, de um programa de emergência com administração da vacina conjugada ACWY a adolescentes, com o objetivo de controlar os casos e a transmissão da estirpe. Nos primeiros 12 meses de implantação do programa observou-se uma redução de 69% dos casos esperados, com base nos dados epidemiológicos dos anos anteriores, em relação aos observados²³.

Em Portugal, de 2010 a 2014 houve 2 casos de doença invasiva causada pelo grupo W (em 2012 e 2013) e 21 grupo pelo Y (0-10-4-3-4, respetivamente). O estudo de colonização efetuado em 2012 detetou estirpes de grupo W mas não pertencentes a clones hiperinvasivos e do grupo Y. Em Portugal estão disponíveis duas vacinas conjugadas quadrivalentes ACWY (tabela 2).

Tabela 2 – Vacinas conjugadas quadrivalentes contra meningococo disponíveis em Portugal

Nome comercial	Idade de utilização	Esquema vacinal
Nimenrix®, Pfizer	A partir das 6 semanas	2 doses com, no mínimo, 8 semanas de intervalo e uma dose de reforço depois dos 12 meses de idade; 1 dose a partir dos 12 meses de idade
Menveo®, GSK	A partir dos 2 anos	1 dose

Recomendações

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

1. A crianças e adolescentes com fatores de risco para doença invasiva conforme norma 016/2016 (PNV) da DGS;
2. A viajantes com estadias prolongadas ou residentes em países com doença hiperendémica ou epidémica;
3. A título individual, nos esquemas recomendados em RCM.

É fundamental manter uma vigilância epidemiológica de qualidade na doença invasiva e na colonização, em particular pelo rápido aumento do grupo W em vários países da Europa. Esta informação é muito importante para ajudar na definição de estratégias nacionais de vacinação de adolescente em PNV.

Bibliografia

1. Halprin SA, et al. The changing and dynamic epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine* 2012;30S:B26-36.
2. Ladhani SN, Beebeejaun K, Lucidarme J, et al. Increase in endemic Neisseria meningitidis capsular group W sequence type 11 complex associated with severe invasive disease in England and Wales. *Clin Infect Dis* 2015;60:578-85.
3. ECDC. Annual Epidemiological Report 2015. Invasive meningococcal disease. Stockholm: ECDC; 2016.
<http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/meningococcal/PublishingImages/aer2016/fig6.PNG>
4. Bröker M, Emonet S, Fazio C, et al. Meningococcal serogroup Y disease in Europe continuation of high importance in some European regions in 2013. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;:
5. Doença invasiva meningocócica em Portugal - Vigilância epidemiológica integrada, 2003-2014: - r.elatório anual da Rede de Laboratórios VigLab Doença Meningocócica, Dez 2016.
<http://hdl.handle.net/10400.18/4119>
6. Christensen H, May M, Bowen L, Hickman M, Trotter CL. Meningococcal carriage by age: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010;10:853-61.
7. Rodrigues F, Morales-Aza B, Christensen H, et al. Oropharyngeal Carriage of Meningococcus in Portugal by Group and Clonal Complex 6 Years After Adolescent Vaccine Campaign. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:1267-9.

8. Pace D, Pollard AJ. Meningococcal disease: Clinical presentation and sequelae. *Vaccine* 2012;30S:B3-9.
9. Serruto D, Serino L, Masignani V, Pizza M. Genome-based approaches to develop vaccines against bacterial pathogens. *Vaccine* 2009;27:3245-50.
10. Borrow R, Carlone GM, Rosenstein N, et al. Neisseria meningitidis group B correlates of protection and assay standardization--international meeting report Emory University, Atlanta, Georgia, United States, 16-17 March 2005. *Vaccine* 2006;24:5093-107.
11. Donnelly J, Medini D, Boccadifuoco G, et al. Qualitative and quantitative assessment of meningococcal antigens to evaluate the potential strain coverage of protein-based vaccines. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107:19490-5.
12. Vogel U, Taha MK, Vazquez JA, et al. Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB) in Europe - a qualitative and quantitative assessment. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:416-25.
13. Frosi G, Biolchi A, Lo Sapio M, et al. Bactericidal antibody against a representative epidemiological meningococcal serogroup B panel confirms that MATS underestimates 4CMenB vaccine strain coverage. *Vaccine* 2013;31:4968-74.
14. Pérez-Trallero E, Esnal O, Marimón JM. Progressive decrease in the potential usefulness of meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB, Bexsero®) in Gipuzkoa, Northern Spain. *PLoS One* 2014;9:e116024.
15. O’Ryan M, et al. A Multi-Component Meningococcal Serogroup B Vaccine (4CMenB): The Clinical Development Program. *Drugs* 2014;74:15-30.
16. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. Assessment report: Bexsero, meningococcal group B vaccine. Nov 15, 2012. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002333/human_med_001614.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (acedido a 10 Março de 2014).
17. McQuaid F, Snape MD. Will booster doses be required for serogroup B meningococcal vaccine? *Expert Rev Vaccines* 2014;13:313-5.
18. McNamara LA, Shumate AM, Johnsen P, et al. First Use of a Serogroup B Meningococcal Vaccine in the US in Response to a University Outbreak. *Pediatrics* 2015;135:798-804.
19. Parikh SR, Andrews NJ, Beebejaun K, et al. Effectiveness and impact of reduced infant schedule of 4CMenB vaccine against group B meningococcal disease in England: a national observational cohort study. *Lancet*. 2016;388:2775-82.
20. Prymula R, Esposito S, Zuccotti GV, et al. A phase 2 randomized controlled trial of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine. *Hum Vaccin Immunother* 2014;10:1993–2004.
21. Patton ME, Stephens D, Moore K, MacNeil JR. Updated Recommendations for Use of MenB-FHbp Serogroup B Meningococcal Vaccine - Advisory Committee on Immunization Practices, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017;66:509-13.
22. Campbell H, Saliba V, Borrow R, Ramsay M, Ladhani SN. Targeted vaccination of teenagers following continued rapid endemic expansion of a single meningococcal group W clone (sequence type 11 clonal complex), United Kingdom 2015. *Euro Surveill* 2015;20:pii=21188.
23. Campbell H, Edelstein M, Andrews N, Borrow R, Ramsay M, Ladhani S, et al. Emergency Meningococcal ACWY Vaccination Program for Teenagers to Control Group W Meningococcal Disease, England, 2015–2016. *Emerg Infect Dis*. 2017;23:1184-7.

Vacinação contra o Papiloma Vírus Humano no género masculino

Introdução

Papiloma Vírus Humano (HPV) é responsável, em todo o mundo e em ambos os géneros, por lesões benignas e neoplasias malignas, com incidência elevada. É hoje considerado o segundo carcinogénico mais importante, logo a seguir ao tabaco. Está associado a 5% dos cancros, em geral, e a 10% na mulher.¹

Estão descritos mais de 130 tipos de HPV, dos quais cerca de 40 infetam preferencialmente os órgãos genitais e as áreas perianais.^{2,3} HPVs anogenitais foram divididos em dois grupos: o primeiro, associado ao desenvolvimento do cancro anogenital, cabeça e pescoço, pelo que foi denominado de alto risco (HPV16, 18) e o segundo, com baixo potencial oncogénico, que causa doença benigna, nomeadamente condilomas genitais (90%), papilomatose respiratória recorrente (100%), lesões de baixo grau do colo uterino e anais, foi denominado de baixo risco (HPV6, 11).^{4,5} Infecta a pele e mucosas, com transmissão preferencialmente por via sexual e com uma taxa de transmissibilidade muito alta.⁶ Um ano após o início da atividade sexual, quatro em cada dez mulheres são HPV positivas e dois anos após o seu início, seis em cada dez. Estima-se que 80% da população mundial tenha um episódio de infeção por HPV ao longo da vida.⁷

A origem vírica do cancro do colo do útero está solidamente estabelecida. Diversos estudos mostraram que o DNA de HPV foi encontrado em 99,7% dos cancros cervicais (escamosos e adenocarcinomas), sendo os tipos 16, 18, 45, 31 e 33 os mais frequentes.⁸ HPV é causa necessária mas não suficiente para o desenvolvimento de um cancro do colo do útero (CCU).⁹ Não há possibilidade de desenvolver um CCU na ausência de uma infeção por HPV.¹⁰ Para além disso, é o fator causal de 88% dos cancros do canal anal, 70% dos cancros da vagina, 50% dos cancros pênis, 43% dos cancros da vulva, 25,6 % dos cancros da orofaringe.¹¹ As verrugas genitais são causadas em mais de 90% dos casos por HPV6 e 11, não existindo diferenças entre sexos. Uma em cada dez pessoas sexualmente ativas vai apresentar um episódio de verrugas genitais ao longo da vida.^{12,13}

Epidemiologia e carga da doença por HPV no género masculino

A infeção por HPV causa uma carga de doença significativa no homem. Os dados sobre prevalência e história natural da infeção por HPV neste género indicam que a incidência média acumulada ao longo da vida, em heterossexuais entre os 18 e os 44 anos, oscila entre os 56 e 65%, dos quais 26-50% são HPV-AR (alto risco)^{14,15}. A incidência mantém-se constante ao longo dos anos, ao contrário da mulher em que há uma redução a partir dos 30 anos. Os homossexuais e bissexuais têm prevalências mais altas. A duração média da infeção é de 4-5 meses, sendo igual quer para os vírus de alto e baixo risco.^{14,15} Por outro lado, foi demonstrada uma baixa taxa de seroconversão após uma infeção natural por HPV independentemente do local de infeção. Este facto, associado à ausência de proteção contra a infeção mesmo nos casos que seroconvertem aumenta a suscetibilidade para infeções recorrentes, especialmente pelo tipo 16, que é causa de cancros anais, da orofaringe e do pênis.^{16,17}

O epitélio do pênis, sem zona de transformação como o do colo, é menos recetivo à infeção. A infeção múltipla e a localização no sulco balano-prepucial são variáveis ligadas positivamente à persistência de infeção.^{14,15} Num estudo prospetivo que envolveu 1159 homens dos 18 aos 70 anos, VIH (vírus da imunodeficiência humana) negativos, oriundos dos EUA, Brasil e México avaliados durante uma média de 27,5 meses, observou-se uma taxa de incidência de 39% de novas infeções por HPV. A infeção por HPV oncogénico esteve significativamente associada a um número elevado de parceiras sexuais e de parceiros com práticas sexuais anais ao longo da vida. A prevalência global da infeção por HPV foi de 65,2% (25,7% dos casos com infeção múltipla, 26 a 50% por tipos de alto risco) sendo o HPV16 o tipo mais frequente.^{12,18}

Os homens encontram-se em risco de desenvolver condilomas genitais, cancro do ânus, pênis, da cabeça e pescoço e neoplasias intraepiteliais do pênis e ânus (PIN e AIN), estimando-se na Europa que o número de novos casos/ano, associados aos tipos de HPV6, 11, 16 e 18, seja elevado.^{19,20,21}

Vacinação contra o HPV

Existem duas vacinas contra o HPV. Ambas são produzidas por tecnologia recombinante e compostas por partículas semelhantes aos vírus (VLP). As VLPs são produzidas clonando o principal gene da cápside viral (L1) de diferentes tipos de HPV e expressas em vetores (báculo vírus – vacina bivalente e levedura – vacina quadrivalente). Estas VLPs têm grande semelhança com os viriões do HPV, mas não contêm material genético, pelo que não são infecciosas nem oncogénicas. Induzem níveis elevados de anticorpos neutralizantes quando administradas por via intramuscular. Além das VLPs, que estimulam a resposta dos anticorpos, as vacinas contêm adjuvantes com o objetivo de prolongar e aumentar a resposta imune com menor dose de antígeno e ter uma resposta imune 60-100 vezes superior à da infeção natural.²²

A vacina quadrivalente, Gardasil® (qHPV), e a vacina bivalente, Cervarix®, são imunogénicas, eficazes e têm um bom perfil de segurança e tolerabilidade.^{22,23,24} As reações no local da injeção, como dor ligeira e eritema, são as perturbações mais comuns e não estão documentados efeitos adversos graves.^{22,25,26} A vacina Gardasil® é atualmente a única com indicações aprovadas no género masculino.²³

A 10 de Junho de 2015, a Agência Europeia do Medicamentos (EMA), concedeu uma autorização de introdução no mercado da vacina Gardasil®9 que inclui na sua composição mais 5 tipos de HPV (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58), tendo potencial para prevenir mais 20% de casos de CCU/todos ou CCU e mais 30% de casos de lesões pré-cancerosas associadas a este vírus.²⁷ Os 9 tipos de HPV contra os quais a vacina nonavalente protege são responsáveis por aproximadamente 90% de todos os casos de cancro do colo do útero, 85-90% dos cancros da vulva, 90-95% dos cancros do ânus e 80-85% dos cancros da vagina, associados ao HPV, em toda a Europa.²⁸

A indicação de Gardasil® 9 tem por base: imunogenicidade não-inferior à de Gardasil® (qHPV – para os tipos 6, 11, 16 e 18), em raparigas dos 9 aos 15 anos de idade, mulheres e homens dos 16 aos 26 anos de idade, o que permite inferir que a eficácia de Gardasil®9 contra infeção persistente e doença associadas aos tipos 6, 11, 16 e 18 de HPV é comparável à da vacina qHPV; demonstração de eficácia contra infeção persistente e doença associada aos tipos 31, 33, 45, 52 e 58 de HPV em raparigas e mulheres dos 16 aos 26 anos de idade; demonstração de imunogenicidade não-inferior contra os tipos de HPV de Gardasil®9 em rapazes e raparigas dos 9 aos 15 anos de idade e homens dos 16 aos 26 anos de idade, comparada com raparigas e mulheres dos 16-26 anos de idade.²⁷

Até à data, nos estudos de vigilância a decorrer em ambos os géneros com a vacina nonavalente, não surgiram preocupações com a segurança da sua utilização. As reações adversas são semelhantes às observadas com a vacina qHPV, sendo as mais frequentes no local de administração, de intensidade ligeira/moderada e como sistémicas as cefaleias e febre.²⁷ Está indicada para imunização ativa de indivíduos a partir dos 9 anos de idade, para a prevenção de lesões pré-cancerosas e cancros do colo do útero, vulva e vagina e ânus causados pelos tipos de HPV da vacina e verrugas genitais (condiloma acuminado) causalmente relacionados com tipos específicos de HPV.²⁷ Pode ser administrada de forma simultaneamente com outras vacinas, em locais anatómicos diferentes ou no mesmo membro, desde que as injeções sejam distanciadas entre 2,5 a 5 cm.²⁷

Vacinação contra o HPV no PNV em Portugal

A inclusão da vacina quadrivalente contra o HPV, Gardasil®, no Programa Nacional de Vacinação (PNV), a partir de outubro 2008, para todas as adolescentes com 13 anos de idade num esquema de três doses (0, 2 e 6 meses), foi um avanço considerável numa perspetiva de saúde pública.^{29,30} A partir do dia 1 de outubro de 2014, a vacinação em âmbito de PNV passou a ser recomendada para as raparigas entre os 10 e 13 anos de idade num esquema de duas doses (0 e 6 meses).³¹ Desde 1 Janeiro de 2017, a vacina quadrivalente foi substituída pela vacina nonavalente, sendo expectável que a sua inclusão no PNV contribua ainda mais para a redução drástica do número de casos de cancro associado ao HPV no futuro.

O momento ideal para a administração da vacina é antes do início da atividade sexual, isto é antes da exposição ao HPV, altura do máximo benefício potencial. Na recente alteração do PNV, de Janeiro de 2017, a vacinação contra o HPV foi antecipada para os 10 anos no sentido de conciliar com a administração da vacina Td.³² A avaliação do impacto da vacinação deve ter em conta os objetivos a curto, médio e longo prazo. O objetivo a curto prazo é uma redução significativa dos condilomas genitais e dos resultados citológicos cervicais anómalos, que incluem atipias incertas, escamosas ou glandulares (ASC-US e AGC) e lesões intraepiteliais de baixo grau (LSIL) que não representam mais do que a resposta cito-histológica aguda à presença vírica, transitória na maioria das vezes. O objetivo a médio prazo é a prevenção das neoplasias precursoras do CCU, do cancro anal, da vulva e vagina. O objetivo principal da vacinação, necessariamente a longo prazo, consiste na prevenção do CCU e de outros cancros relacionados com HPV.^{22,33,34}

Nos 10 anos de utilização universal da vacina, em alguns países como a Austrália, Dinamarca, Suécia, Alemanha, Bélgica, EUA e Nova Zelândia, existem já dados que mostram uma drástica redução da infeção persistente, dos condilomas genitais, de lesões genitais de baixo e alto grau, demonstrando uma elevada efetividade da vacina.³⁴⁻⁴³ Foi também observada uma redução importante dos condilomas genitais nos parceiros sexuais das raparigas vacinadas o que confirma a existência de imunidade de grupo.^{33,34,45,46} Estudos de impacto demonstraram que esta redução está diretamente relacionada com a taxa de cobertura vacinal nesses países e com a vacinação das raparigas antes da exposição ao vírus.

Na Austrália, sete anos após a introdução da vacina nas mulheres até aos 26 anos, com uma taxa de cobertura vacinal de 83%, observou-se uma redução significativa da incidência de novos episódios de condilomas genitais nas mulheres abaixo dos 21 anos (93%), uma redução de 81,8% nos homens heterossexuais abaixo dos 21 anos e de 51,1% nos homens entre os 21 e os 30 anos, sem declínio nos homens e mulheres acima dos 30 anos ou homens que têm sexo com homens. Observou-se também uma redução de 47,5% das lesões genitais de alto grau nas mulheres abaixo dos 21 anos.⁴⁴

Em Portugal, desde a introdução da vacina, verificaram-se valores de cobertura vacinal superiores a 85% para as várias coortes abrangidas (mesmo para a terceira dose do esquema vacinal) e, embora ainda não existam estudos sobre a efetividade da vacina, será expectável uma redução significativa na incidência de infeção pelos tipos de HPV vacinais e de condilomas genitais associados aos tipos 6 e 11.⁴⁷

Modo de administração e posologia

A administração da vacina é por via intramuscular.²⁷ Dos 9 aos 14 anos (inclusive), independentemente do género, existem 2 esquemas possíveis de administração (tabela 3)

Tabela 3 - Esquema vacinal das vacinas contra HPV aprovado pela EMA

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

Vacinação no género masculino

A vacina Gardasil® é atualmente a única com indicações aprovadas para o género masculino. Num ensaio randomizado, duplamente cego, que envolveu 4065 homens entre os 16-26 anos (3463 heterossexuais – HM e 602 homens que tinham sexo com outros homens – MSM), onde foi administrada a vacina quadrivalente versus placebo, com um seguimento de 2,5 anos após a primeira dose da vacina, verificou-se uma eficácia de 90,4% na prevenção de condilomas genitais entre os HM e 79,0% para os MSM e de 77,5% na prevenção de lesões intraepiteliais anais graus 2/3 em MSM. A eficácia da vacina contra a infeção persistente por HPV tipos 6, 11, 16 e 18, foi de 85,6% para os HM e 94,4% para os MSM.^{27,48,49}

Dado a vacina quadrivalente ter demonstrado ter uma eficácia elevada e um potencial de redução de uma proporção significativa de doenças que afetam o género masculino, razões de ordem de saúde pública e ética levaram a que 15 países, nomeadamente os EUA, Canadá, Austrália, Áustria, Itália, entre outros, terem emitido recomendações oficiais para a vacinação universal contra o HPV.⁵⁰⁻⁵⁷ Os cinco tipos adicionais de HPV incluídos na vacina nonavalente não estão diretamente implicados nos cancros associados ao género masculino, pelo que não existe um benefício adicional, nos rapazes que já estão vacinados com a vacina quadrivalente fazerem novo esquema com Gardasil® 9.²¹

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

1. A carga da doença por HPV é relevante no género masculino. Os homens encontram-se em risco de desenvolver condilomas genitais, cancros do ânus, do pénis, da cabeça e pescoço e neoplasias intraepiteliais do pénis e ânus (PIN e AIN), estimando-se que na Europa seja elevado o número de novos casos/ano, associados aos tipos de HPV6, 11, 16 e 18;
2. Não existe rastreio implementado para a prevenção de cancro associado ao HPV no género masculino, pelo que a forma de reduzir individualmente o risco de doença, para além da proteção indireta, é através da vacinação;
3. Os homens beneficiam da imunidade de grupo se a taxa de cobertura nas raparigas for muito elevada. No entanto, numa era de globalização em que existe circulação frequente entre países, o contacto sexual com raparigas de zonas de baixa cobertura vacinal ou onde a vacina não é utilizada, podem colocar em risco os não vacinados;
4. Os homens que têm sexo com homens não beneficiam, de forma significativa, de uma vacina incluída no PNV dirigida apenas ao género feminino;
5. A vacina nonavalente demonstrou imunogenicidade e eficácia elevada na redução de verrugas genitais e lesões precursoras de cancros genitais e anais em ambos os sexos o que pressupõe um potencial de redução de uma proporção significativa de doenças que afetam o homem;

6. A vacina tem um bom perfil de segurança.

Recomendação

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

Bibliografia

1. WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer (www.who.int/hpvcentre).
2. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Res Cancer* 2002;2:342-50.
3. Bernard HU, Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K, zur Hausen H, de Villiers EM. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology* 2010;401:70-9.
4. Lacey CJN, Lowndes CM, Shah KV. Chapter 4: burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease. *Vaccine* 2006;24(Suppl 3):S35-41.
5. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, Snijders PJ, Meijer CJ; International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003;348:518-27.
6. Burchell AN, Winer RL; De Sanjosé S, Franco E. Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine* 2006;24(Supl 3): S52-61.
7. Baseman JG, Koutsky L.A. The Epidemiology of Human Papillomavirus Infections. *J Clin Virol* 2005 (Suppl 1):S16-24.
8. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJ, Peto J, Meijer CJ, Muñoz N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999;189:12-9.
9. Bosch F, Lorincz A, Munõz N, Meijer CJL, Shah KV. The casual relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol.* 2002; 55:244-65
10. Castellsagué ,Díaz M, De Sanjosé S, Munõz N, Herrero R, Franceschi S, et al. World Wide human Papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:303-15.
11. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 19 May 2017.
12. Kjaer, SK et al. The burden of genital warts: a study of nearly 70,000 women from the general female population in the 4 Nordic countries. *JID* 2007;196:1447-54.
13. McMillan, A. The management of difficult anogenital warts. *Sex Transm Infect* 1999;75:192-194
14. Palesfsky, JM. Human Papillomavirus – related disease in men: not just a women's issue. *J Adolescent Health* 2010;46:S12-19.
15. Giuliano, AR et al. Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study. *Lancet* 2011;377:932-40.
16. Edelstein ZR, et al. *Serum Antibody Response Following Genital a9 Human Papillomavirus Infection in Young Men.* *JID* 2011;204:209-16.
17. Giuliano, AR et al. Seroconversion following anal and genital HPV infections in men: The HIM study. *Papillomavirus Research* 2015;1:109-15.
18. Giuliano, AR et al. The human papillomavirus infection in men study: human papillomavirus prevalence and type distribution among men residing in Brazil, Mexico, and the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17:2036-43.

19. Hartwing S, Syrjanen S, Dominiak-Felden G, Brotons M, Castellsagué X. Estimation of the epidemiological burden of human papillomavirus-related cancers and non-malignant diseases in men in Europe: a review. *BMC Cancer* 2012;12:30.
20. Hebnés JB, Olesen TB, Duun-Henriksen AK, Munk C, Norrild B, Kjaer SK. Prevalence of genital human papillomavirus among men in Europe: systematic review and meta-analysis. *J Sex Med* 2014;11:2630-44.
21. Canepa P, et al. *HPV related diseases in men*. *J Prev Med Hyg* 2013; 54:61-70.
22. Sociedade Portuguesa de Ginecologia – Vacinas contra o HPV - *Reunião de Consenso Nacional*, 19 e 20 março de 2010. <http://www.spginecologia.pt/notcias-da-spg/consenso-vacinas-contra-o-hpv.html>
23. RCM Gardasil®, Sanofi Pasteur MSD; junho 2014.
24. RCM Cervarix®, GlaxoSmithKline ; janeiro 2014.
25. CDC. Vaccine safety: human papillomavirus vaccine. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2014. Available at <http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Vaccines/HPV/index.html>.
26. Iskander JK, Miller ER, Chen RT. The role of the Vaccine Adverse Event Reporting system (VAERS) in monitoring vaccine safety. *Pediatr Ann* 2004;33:599–606.
27. RCM Gardasil9®, MSD; junho 2015.
28. Serrano B, et al. Potential impact of a nine-valent vaccine in human papillomavirus related cervical disease. *Infect Agent Cancer* 2012;7:38.
29. Direção-Geral da Saúde, Comissão Técnica de Vacinação – Vacinação contra infeções por Vírus do Papiloma Humano (HPV); Maio 2008.
30. Ministério da Saúde, Gabinete da Ministra – Despacho nº 8378/2008 no Diário da República, 2ª Série – Nº 57 – 20 de Março 2008.
31. Direção-Geral da Saúde – Norma – Programa Nacional de Vacinação – Alteração do esquema da vacina contra infeções por vírus do Papiloma Humano (HPV); 29 setembro 2014.
32. Direção-Geral da Saúde – Norma – Novo Programa Nacional de Vacinação; 16 dezembro 2016.
33. Bonanni P, et al. Human papilloma virus vaccination: impact and recommendations across the world. *Ther Adv Vaccines* 2015;3:3-12.
34. Garland SM, et al. Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience. *Clin Infect Dis*. 2016; 63(4):519-527
35. Ali, H et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ* 2013;346:1-9.
36. Tabrizi, SN et al. Assessment of herd immunity and cross-protection after a human papillomavirus vaccination programme in Australia: a repeat cross-sectional study. *Lancet Infect Dis* 2014;14:1-9.
37. Bauer, HM et al. Evidence of human papillomavirus vaccine effectiveness in reducing genital warts: an analysis of California public family planning administrative claims data, 2007-2010. *American Journal of Public Health*, May 2012;102:833-35.
38. Baandrup, L et al. Significant decrease in the incidence of genital warts in young Danish women after implementation of a national human papillomavirus vaccination programme. *Sex Transm Dis* 2013;40:130-35.
39. Blomberg M, et al. Strongly decreased risk of genital warts after vaccination against human papillomavirus: nationwide follow-up of vaccinated and unvaccinated girls in Denmark. *Clin Infect Dis*. 2013;57:929-34.
40. Flagg EW, Schwartz R, Weinstock H. Prevalence of Anogenital Warts Among Participants in Private Health Plans in the United States, 2003–2010: Potential Impact of Human Papillomavirus Vaccination. *Am J Public Health* 2013;103:1428-35.
41. Mikolajczyk RT, et al. Changes in incidence of anogenital warts diagnoses after the introduction of human papillomavirus vaccination in Germany-an ecologic study. *Sex Transm Dis*. 2013;40:28-31.
42. Deléré Y, et al. Human Papillomavirus prevalence and probable first effects of vaccination in 20 to 25 year-old women in Germany: a population-based cross-sectional study via home-based self-sampling. *BMC Infect Dis*. 2014;14:87.
43. Leval A, et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccine effectiveness: a Swedish national cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105:469-74.

44. McCormack, PL. Quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine (Gardasil®): A review of its use in the prevention of premalignant anogenital lesions, cervical and anal cancers, and genital warts. *Drugs* 2014;74:1253-83.
45. Bollerup S, et al. Significant Reduction in the Incidence of Genital Warts in Young Men 5 Years Into the Danish Human Papillomavirus Vaccination Program for Girls and Women. *Sex Transm Dis* 2016;43:238-42.
46. Drolet M, et al. Impact herd effects following HPV vaccination programmes. *Lancet* 2015;15:565-80
47. Direção-Geral da Saúde. Boletim de vacinação nº8, edição especial. A Vacinação contra o vírus do papiloma humano (HPV) em Portugal; Abril 2014
48. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. *N Engl J Med*. 2011;364:401-11.
49. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, et al. HPV Vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 2011;365:1576-85.
50. CDC. FDA licensure of quadrivalent human papillomavirus vaccine (HPV4, Gardasil) for use in males and guidance from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2010;59:630-2.
51. CDC. Recommendations on the use of quadrivalent human papillomavirus vaccine in males—Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. *MMWR* 2011;60:1705-8.
52. CDC. Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) for HPV vaccine for males. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2012. Available at <http://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/GRADE/hpv-vac-males.html>.
53. CDC. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2014.
54. CCDR. An Advisory Committee Statement (ACS). National Advisory Committee on Immunization (NACI). Update on human papillomavirus (HPV) vaccines. January 2012;38:1-62
55. Georgousakis M, Jayasinghe S, Brotherton J, et al. Population-wide vaccination against human papillomavirus in adolescent boys: Australia as a case study. *Lancet Infect Dis*. 2012;12:627-34.
56. Australian Technical Advisory Group on Immunisation of the Australian Government Department of Health and Ageing. *The Australian Immunisation Handbook*. 10th ed. Canberra: Australian Government; 2013.
57. ECDC. HPV vaccination in EU countries: review of new evidence. April 23, 2014.

Vacina contra rotavírus

Introdução

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

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

Globalmente os tipos G1-G4 e G9 estão associados à maioria das infecções.

Vacinas

Neste contexto, o desenvolvimento de vacinas contra RV foi uma prioridade, estando comercializadas e disponíveis duas no nosso país, desde 2006, com estruturas e esquemas posológicos diferentes (Tabela 4).

Tabela 4- Características das vacinas contra Rotavírus e esquema vacinal aprovado pela EMA para as vacinas RotaTeq® e Rotarix®.

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

Estas vacinas foram estudadas de uma forma extensiva, incluindo países da Europa, antes do seu lançamento, evidenciando um bom perfil de eficácia e segurança.^{5,6} Embora os desenhos dos estudos não permitam a comparação direta entre as duas, os resultados podem ser considerados sobreponíveis. A evidência da eficácia das vacinas existe para o esquema completo, podendo esquemas incompletos resultar em redução da mesma.^{7,8} Não há informação quanto à utilização de diferentes vacinas do RV na mesma criança, pelo que esta prática não é recomendada.^{7,8} A amamentação não altera a eficácia da vacina⁹, não sendo necessária a sua interrupção.

A vacinação do prematuro deverá ser efetuada no mesmo esquema, de acordo com a idade cronológica¹⁰⁻¹², sempre que esteja clinicamente estável. As recomendações americanas do *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) de 2009¹³ referem que a administração não deverá ser feita no hospital pelo risco de transmissão do vírus vacinal. As recomendações europeias de 2014 da *European Society for Paediatric Infectious Diseases* (ESPID)¹⁴ defendem a sua utilização nos ainda hospitalizados, reforçando que nestas circunstâncias deverão ser rigorosamente cumpridas as medidas para evitar transmissão a grupos de risco. Uma publicação recente, sobre segurança da utilização da vacina numa unidade de cuidados intensivos neonatais americana, concluiu que a vacina era bem tolerada e com baixo risco de transmissão sintomática aos não vacinados.¹⁵

Apesar das limitações dos estudos pelo pequeno número de doentes incluídos, os resultados sugerem que as crianças infetadas por VIH têm uma resposta a esta vacina comparável às crianças VIH negativas e as vacinas são bem toleradas.^{16,17}

Contraindicações à vacina e precauções

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

Experiência da utilização das vacinas

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

Tem sido descrita uma diminuição muito significativa no número de internamentos e observações por GEA por RV bem como redução importante do número de testes laboratoriais positivos para RV¹⁸⁻²³ (<https://www.gov.uk/>), tanto entre as crianças que foram alvo de vacinação como nos grupos mais velhos, sugerindo um efeito de imunidade de grupo.²⁴⁻²⁵ Além da redução da magnitude da curva de casos desta infeção, foi também notado um início mais tardio da mesma.^{18,19} Estudos efetuados na Bélgica²⁶ e Finlândia²⁷ demonstraram efetividade $\geq 90\%$ para prevenir hospitalização.

Mais recentemente, começou de ser publicada evidência de associação entre a utilização da vacina e uma menor taxa de convulsões febris e não febris.²⁸⁻³⁰ São vários os mecanismos que poderão explicar esta associação protetora, nomeadamente a prevenção da infeção sistémica com envolvimento do SNC.³¹ A monitorização após comercialização demonstrou para ambas as vacinas um risco pequeno mas mensurável de invaginação intestinal. Estudos observacionais de segurança realizados em vários países mostraram um risco aumentado com até 6 casos adicionais por 100.000 lactentes vacinados, durante o período de 7 dias após a vacinação, em particular depois da 1ª dose. No entanto, não é ainda claro se as vacinas contra RV afetam ou não a incidência global da invaginação intestinal.^{7,8,32-34} Um estudo recente detetou correlação entre invaginação intestinal e idade de administração da primeira dose, não existindo aumento de risco quando as vacinas foram administradas antes dos 89 dias de idade mas estando

presente quando as mesmas foram dadas entre os 90 e 179 dias.³⁵ As recomendações mais recentes da ESPID reforçam a importância da administração o mais precocemente possível para que este risco possa ser minimizado.¹⁴

Há evidência de eliminação do vírus nas fezes após vacinação com as duas vacinas³⁶⁻³⁸, com taxas mais elevadas para Rotarix^{®38}, mas com muito poucos casos documentados de transmissão para contactos. No caso da RotaTeq[®] foi recentemente descrito o aparecimento de duplo *reassortant* entre dois vírus incluídos na vacina, que pode causar diarreia, e com transmissão para contactos.^{39,40}

Epidemiologia nacional

Em Portugal existem alguns estudos sobre infecção por RV antes do início da comercialização das vacinas e após introdução das mesmas no mercado privado.⁴¹⁻⁴⁴ As coberturas vacinais estimadas foram subindo lentamente, até atingir valores próximos dos 45% em 2016, com utilização semelhante das duas vacinas.

A proporção de identificação de RV em GEA em internamento na era pré-vacinal foi de 40% num estudo efetuado durante 12 meses.⁴¹ No ambulatório, em estudos efectuados em período epidémico pré-vacinal, a proporção variou entre 55,2%⁴² e 45%.⁴³ Estudos subsequentes após introdução da vacina, mostraram flutuações importantes de ano para ano (entre 49% e 25%), mas sem tendências de redução óbvias.⁴⁴ Os genótipos G9P[8] e G2P[4] foram os predominantes em 2006 e 2007, cabendo ao G3P[8] a proporção mais elevada em 2008⁴⁴. Adicionalmente, verificou-se que várias estirpes de RV co-circulavam numa região e apresentavam flutuações anuais importantes.⁴⁴

A SPP, em colaboração com a Sociedade de Infeciologia Pediátrica e a Secção de Gastroenterologia e Nutrição Pediátrica, promoveram um estudo nacional multicêntrico, que decorreu entre outubro de 2008 e setembro de 2009, cujos resultados permitiram conhecer melhor a epidemiologia da infeção por RV em Portugal. Este estudo desenvolveu-se em 10 hospitais distribuídos pelo norte, sul e ilhas, incluindo 1846 crianças com GEA observadas no Serviço de Urgência. RV foi identificado em 28,3% dos casos. Esta proporção atingiu os valores mais elevados em março (47%) e abril (48,5%). Embora mais frequente entre os 7 e os 24 meses, 15,5% dos casos ocorreram em crianças com menos de 6 meses, reforçando a importância da imunização precoce num grupo etário com maior risco de complicações. Os genótipos mais frequentes foram o G4P[8] (46%) e o G1P[8] (39%), predominando largamente um ou outro, em todas as regiões do país.⁴⁵

Em 2015 foi publicado um estudo de efetividade efetuado na Região Centro, compreendendo um período de 7 anos (2006 a 2012). Observou-se uma efetividade de 83% (IC 95% 71,8-89,7) para proteção para observação no Serviço de Urgência e de 97,5% (IC 95% 81,4-99,7) para proteção contra internamento por GEA por RV, concluindo-se que as vacinas conferem uma elevada proteção individual contra infeção por RV em Portugal. Não houve diferenças significativas entre as duas vacinas.⁴⁶

Recomendações

A Comissão de Vacinas:

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

Bibliografia

1. Coffin SE, Elser J, Marchant C, et al. Impact of acute rotavirus gastroenteritis on pediatric outpatient practices in the United States. *Ped Infect Dis J* 2006; 25:584-89.
2. Charles MD, Holman RC, Curns AT, Parashar UD, Glass RI, Bresee JS. Hospitalisations associated with rotavirus gastroenteritis in the United States, 1993-2002. *Ped Infect Dis J* 2006; 25:489-93.
3. Soriano-Gabaró M, Mrukowicz J, Vesikari T, Verstraeten T. Burden of rotavirus disease in European countries. *Ped Infect Dis J* 2006; 25(Suppl 1):S7-11.
4. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003; 9:565-72.
5. Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez FR, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006; 354:11-22.
6. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006; 354:23-33.
7. RCM Rotarix. http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000639/WC500054789.pdf
8. RCM Rotateq. http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000669/WC500054185.pdf
9. Vesikari T, Prymula R, Schuster V et al. Efficacy and immunogenicity of live-attenuated human rotavirus vaccine in breast-fed and formula-fed European infants. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:509-13.
10. Stumpf KA, Thompson T, Sanchez PJ et al. Rotavirus vaccination of very low birth weight infants at discharge from the NICU. *Pediatrics* 2013;132:e662;
11. DiNubile MJ and the REST Study Team. Safety and efficacy of the pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine in healthy premature infants. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26:1099-104.
12. Omenaca F, Sarlangue J, Szenborn L, et al. Safety, reactogenicity and immunogenicity of the human rotavirus vaccine in preterm European Infants: a randomized phase IIIb study. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31:487-93.
13. CDC. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2009; 58 (No. RR-2).
14. Vesikari T, Van Damme P, Giaquinto C, et al. European Society for Paediatric Infectious Diseases consensus recommendations for rotavirus vaccination in Europe: update 2014. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:635-43.
15. Monk HM, Motsney AJ, Wade KC. Safety of rotavirus vaccine in the NICU. *Pediatrics*. 2014;133(6):e1555-60.
16. Steele AD, Madhi SA, Louw CE et al. Safety, Reactogenicity, and Immunogenicity of Human Rotavirus Vaccine RIX4414 in Human Immunodeficiency Virus-positive Infants in South Africa. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30:125-30.
17. Laserson KF, Nyakundi D, Feikin DR et al. Safety of the pentavalent rotavirus vaccine (PRV), RotaTeq(®), in Kenya, including among HIV-infected and HIV-exposed infants. *Vaccine* 2012; 30:A61-70.
18. CDC. Delayed onset and diminished magnitude of rotavirus activity – United States, November 2007-May 2008. *MMWR* 2008; 57:697-700.
19. Tate JE, Panozzo CA, Payne DC, Patel MM, Cortese MM, Fowlkes AL, Parashar UD. Decline and change in seasonality of US rotavirus activity after the introduction of rotavirus vaccine. *Pediatrics* 2009; 124:465-71.
20. Hanquet G, Ducoffre G, Vergison A, et al. Impact of rotavirus vaccination on laboratory confirmed cases in Belgium. *Vaccine* 2011; 29:4698-703.
21. Raes M, Strens D, Vergison A, Verghote M, et al. Reduction in pediatric rotavirus-related hospitalizations after universal rotavirus vaccination in Belgium. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30:e120-5;
22. Paulke-Korinek M, Rendi-Wagner P, Kundi M et al. Universal mass vaccination against rotavirus gastroenteritis: impact on hospitalization rates in austrian children *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29:319-23.
23. Hemming M, Räsänen S, Huhti L et al. Major reduction of rotavirus but not norovirus gastroenteritis in children seen in hospital after introduction of RotaTeq vaccine into National Immunization Programme in Finland. *Eur J Ped* 2013; 172:739-46.
24. Payne D, Staat MA, Edwards KM, et al. Direct and indirect effects of rotavirus vaccination upon childhood hospitalizations in 3 US Counties, 2006-2009. *Clin Infect Dis*. 2011 Aug 1;53(3):245-53.
25. Paulke-Korinek M, Kundi M, Rendi-Wagner P, et al. Herd immunity after two years of the universal mass vaccination program against rotavirus gastroenteritis in Austria. *Vaccine* 2011; 29:2791-6.

26. Braeckman T, Van Herck K, Meyer N, et al. Effectiveness of rotavirus vaccination in prevention of hospital admissions for rotavirus gastroenteritis among young children in Belgium: case-control study. *BMJ* 2012; 345:e4752.
27. Vesikari T, Uhari M, Renko M et al. Impact and Effectiveness of RotaTeq® Vaccine Based on 3 Years of Surveillance Following Introduction of a Rotavirus Immunization Program in Finland: *PIDJ* 2013;32:1365-73.
28. Payne DC, Baggs J, Zerr DM, Klein NP, Yih K, Glanz J, et al. Protective association between rotavirus vaccination and childhood seizures in the year following vaccination in US children. *Clin Infect Dis* 2014;58(2):173-7.
29. Pardo-Seco J, Cebey-López M, Martínón-Torres N, Salas A, Gómez-Rial J, Rodríguez-Tenreiro C, et al. Impact of Rotavirus Vaccination on Childhood Hospitalization for Seizures. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34(7):769-73.
30. Sheridan SL, Ware RS, Grimwood K, Lambert SB. Febrile Seizures in the Era of Rotavirus Vaccine. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2016;5(2):206-9.
31. DiFazio MP, Braun L, Freedman S, Hickey P. Rotavirus-induced seizures in childhood. *J Child Neurol* 2007;22(12):1367-70.
32. Yen C, Tate JE, Steiner CA, Cortese MM, Patel MM, Parashar UD. Trends in intussusception hospitalizations among US infants before and after implementation of the rotavirus vaccination program, 2000-2009. *J Infect Dis* 2012; 206:41-8.
33. Haber P, Patel M, Izurieta HS et al. Postlicensure monitoring of intussusception after RotaTeq vaccination in the United States, February 1, 2006, to September 25, 2007. *Pediatrics* 2008; 121:1206-12; 84.
34. Haber P, Patel M, Pan Y, et al. Intussusception after rotavirus vaccines reported to US VAERS, 2006-2012. *Pediatrics* 2013;131:1042-9.
35. Oberle D, Jenke A, von Kries A, Mentzer D, Keller-Stanislawski. Rotavirus vaccination: a risk factor for intussusception? *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2014; 57:234-241.
36. Hsieh YC, Wu FT, Hsiung CA, et al. Comparison of virus shedding after lived attenuated and pentavalent reassortant rotavirus vaccine. *Vaccine*. 2014;32:1199-204.
37. Payne DC, Edwards KM, Bowen MD, et al. Sibling transmission of vaccine-derived rotavirus (RotaTeq) associated with rotavirus gastroenteritis. *Pediatrics* 2010;125:e438–e441.
38. Donato CM, Ch'ng LS, Boniface KF, et al. Identification of strains of RotaTeq rotavirus vaccine in infants with gastroenteritis following routine vaccination. *J Infect Dis* 2012; 206:377-83.
39. Hemming M, Vesikari T. Vaccine-derived human-bovine double reassortant rotavirus in infants with acute gastroenteritis. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:992-4.
36. Payne DC, Edwards KM, Bowen MD, et al. Sibling transmission of vaccine- derived rotavirus (RotaTeq) associated with rotavirus gastroenteritis. *Pediatrics*. 2010;125:e438–e441.
40. F Rodrigues, M Alves, AF Alves, L Lemos. Etiologia das gastroenterites agudas em Unidades de Internamento de Curta Duração: estudo prospectivo de 12 meses. *Acta Pediatr Port* 2007;38:13-7.
41. Antunes H, Afonso A, Iturriza M, et al. G2P[4] the most prevalent rotavirus genotype in 2007 winter season in an European non-vaccinated population. *J Clin Virol* 2009; 45:76-8.
42. Rodrigues F, Iturriza M, Gray J, Januário L, Lemos L. Epidemiology of rotavirus in Portugal: G9 as a major cause of diarrhoea in non-hospitalised children. *J Clin Virol* 2007;40:214-7.
40. Rodrigues F, Iturriza-Gómara M, Marlow R, et al. The evolving epidemiology of rotavirus gastroenteritis in central Portugal with modest vaccine coverage. *J Clin Virol* 2013; 56:129-34.
43. Rodrigues F, Lopes AI, Iturriza-Gomara M, et al. Acute Rotavirus Gastroenteritis in Portugal: A Multicentre Study. *Acta Pediatr Port* 2015;46:219-25.
44. Marlow R, Ferreira M, Cordeiro E, et al. Case control study of rotavirus vaccine effectiveness in Portugal during 6 years of private market use. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:509-12.

Vacina contra varicela

Introdução

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

Os adolescentes, os adultos e os imunocomprometidos são mais suscetíveis a complicações graves²⁻⁴, no entanto, a maior parte das admissões hospitalares por varicela ocorrem em indivíduos saudáveis.⁵ A infeção na grávida acarreta um risco adicional para a mulher, nomeadamente pela maior incidência de pneumonite.⁶ No feto pode ocorrer o síndrome de varicela congénita se a infeção materna ocorrer nas primeiras 20 semanas de gestação^{2,7} e, no recém-nascido pode ocorrer varicela grave quando a doença materna se manifesta cinco dias antes ou dois dias após o parto.²

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

Vacinas

A vacina contra a varicela é composta pelo VVZ vivo atenuado (estirpe Oka). Existe sob a forma monovalente (apenas varicela)^{9,10} ou em combinação com sarampo, papeira e rubéola.^{11,12} Em Portugal, estão comercializadas e disponíveis no mercado privado duas vacinas monovalentes^{9,10} (Tabela 5). Ambas demonstraram ser imunogénicas, seguras e eficazes.²

A vacina da varicela está recomendada para vacinação universal nos EUA desde 1995. Na Europa, encontra-se incluída nos calendários vacinais oficiais para vacinação universal da criança na Alemanha, Chipre, Grécia, Letónia, Luxemburgo, Polónia, e para vacinação do adolescente suscetível em vários outros países.¹³ Em Espanha foi recentemente decidida a sua introdução em PNV.¹⁴

Embora não estejam disponíveis em Portugal, estão licenciadas na Europa pela EMA duas vacinas combinadas para proteção simultânea contra sarampo, papeira, rubéola e varicela: ProQuad® (SPMSD, para idade igual ou superior a 12 meses)¹¹ e Priorix-Tetra® (GSK, partir dos 11 meses até aos 12 anos)¹²; em circunstâncias especiais ambas podem ser administradas a crianças a partir dos 9 meses.^{11,12} Devem ser administradas duas doses, com um intervalo mínimo de 4 semanas, devendo a 2ª dose preferencialmente ser dada 6 semanas a 3 meses depois da primeira ou entre os 4-6 anos.² Ambas as vacinas demonstraram ser imunogénicas, seguras e eficazes.² Estudos pós licenciamento demonstraram para as duas vacinas aumento do risco de convulsões febris após a primeira dose quando administradas entre os 9-30 meses¹² e 12-23 meses.^{15,16} Esse risco não existia nas crianças que recebiam a 2ª dose aos 4-6 anos.¹⁷ Os ensaios clínicos demonstraram que podem ser administradas simultaneamente com vacinas do PNV.

Tabela 5 - Características das vacinas contra varicela e esquema vacinal aprovado para as vacinas Varilrix® e Varivax®.

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

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

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

Contraindicações à vacina e precauções

A vacina não deve ser administrada^{2,9-12} a imunodeprimidos, grávidas, crianças menores de 1 ano de idade, crianças ou adolescentes em terapêutica concomitante com salicilatos; após administração de plasma, sangue, ou imunoglobulina humana a administração da vacina deve ser adiada no mínimo 3 meses.

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

Em abril de 2014, o grupo de trabalho da varicela e HZ do SAGE (*Strategic Advisory Group of Experts on Immunisation*) da OMS publicou uma extensa revisão sistemática de toda a evidência existente até novembro 2013 sobre a vacina da varicela²⁰ e em junho de 2014, a OMS publicou um artigo com a sua posição sobre a vacina, fornecendo orientações aos estados-membros.² Alguns dos aspetos principais dos dois artigos são em seguida apresentados.

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

implementado um sistema de vigilância adequado para avaliar o impacto da doença e para posterior vigilância.

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

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

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

Utilização da vacina na profilaxia pós-contacto

Em 2014 foi efetuada uma revisão de três estudos englobando 110 crianças saudáveis com contacto doméstico com varicela (irmãos de caso-índice), concluindo que a vacina, administrada até 3 a 5 dias após o contacto, reduzia a taxa de infeção e a gravidade da doença. Um número reduzido de participantes foi vacinado 4 a 5 dias após exposição pelo que não foi possível avaliar a eficácia da vacina administrada além dos 3 dias. Contudo os estudos variaram na sua qualidade, desenho, vacina usada e avaliação dos resultados, de forma que não são adequados para meta-análise. A segurança não foi adequadamente avaliada e não foram realizados ensaios clínicos aleatórios controlados em adolescentes.²¹

Epidemiologia nacional

A varicela e o HZ não são doenças de declaração obrigatória. De acordo com os resultados apresentados pela rede de Médicos Sentinela (constituída por médicos de Clínica Geral e Medicina Geral e Familiar cuja atividade profissional é desenvolvida, na sua maioria, em Centros de Saúde do Serviço Nacional de Saúde), foram registados 722 casos de varicela durante o ano de 2007, 310 em 2009 e 158 em 2010. As taxas de incidência estimadas por 100.000 utentes foram de 649,7, 414,6 e 358,4 respetivamente na população geral, e de 6241,5, 5194,1 e 3857,3 respetivamente no grupo etário dos 0-4 anos.²²⁻²⁴

O 2.º Inquérito Serológico Nacional (Portugal Continental), que decorreu entre 2001-2002, mostrou que 41,3% das crianças entre os 2-3 anos contraíram o VVZ, valor que passava para 83,6% aos 6-7 anos e 94,2% no grupo dos 15-19 anos. Apenas 2,85% das mulheres em idade fértil (20-29 e 30-44 anos) eram suscetíveis à infeção pelo VVZ, o que torna diminuto no nosso país o impacto da infeção por VVZ na grávida.²⁵

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

A vacinação de grupos de risco tais como crianças com infeção VIH, leucemia linfoblástica aguda, tumores sólidos, pré-transplante de órgãos sólidos, tem recomendações próprias^{2,20,26} e deverá ficar a cargo de um especialista nesta área.

Conclusões

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

Recomendações

A Comissão de Vacinas recomenda:

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

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

Referências

1. Heininger U, Seward JF. Varicella. Lancet 2006;368:1365-76.
2. WHO Weekly Epidemiological record: Varicella and herpes zoster vaccines: WHO position paper, June 2014.89:265-288. Acesso em <http://www.who.int/wer/2014/wer8925.pdf?ua=1>
3. Meyer PA, Seward JF, Jumaan AO, Wharton M. Varicella mortality: trends before vaccine licensure in United States,1970-1994. J Infect Dis. 2000; 182(2):383-390.
4. Rawson H, Crampin A, Noah N (2001). Deaths from chickenpox in England and Wales 1995-7: analysis of routine mortality data. BMJ 323:1091-93.
5. Bonhoeffer J, Baer G, Muehleisen B, et al. Prospective surveillance of hospitalisations associated with varicella-zoster virus infections in children and adolescents. Eur J Pediatr 2005; 164: 366-70.
6. Lamont RF, Sobel JD, Carrington D, Mazaki-Tovi S, Kusanovic JP, Vaisbuch E, Romero R. Varicella-zoster virus (chickenpox) infection in pregnancy. BJOG. 2011;118(10):1155.
7. Enders G, Miller E, Cradock-Watson J, Bolley I, Ridehalgh M (1994). Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy : prospective study of 1739 cases. Lancet 343(8912):1548-1551.

8. Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF, Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2008;57(RR-5):1.
9. Varilrix. Resumo das Características do Medicamento (RCM). Acesso em http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=31456&tipo_doc=rcm
10. Varivax. Resumo das Características do Medicamento (RCM). Acesso em http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=35889&tipo_doc=rcm
11. ProQuad. Resumo das Características do Medicamento (RCM). Acesso em http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000622/WC500044070.pdf
12. Priorix-Tetra. Resumo das Características do Medicamento (RCM). Acesso em http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=43833&tipo_doc=fi
13. ECDC. Acesso em <http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx>
14. Associação Espanhola de Pediatria. Acesso em <http://vacunasaep.org/profesionales/noticias/luz-verde-vacunacion-infantil-varicela>
15. Jacobsen SJ, Ackerson BK, Sy LS, Tran TN, Jones TL, Yao JF, et al. Observational safety study of febrile convulsion following first dose MMRV vaccination in a managed care setting. *Vaccine.* 2009;27(34):4656-4661.
16. Klein NP, Fireman B, Yih WK, Lewis E, Kulldorff M, Ray P, et al. Measles-mumps-rubella-varicella combination vaccine and the risk of febrile seizures. *Pediatrics.* 2010;126(1):e1-8.)
17. Klein NP, Lewis E, Baxter R, Weintraub E, Glanz J, Naleway A, et al. Measles-containing vaccines and febrile seizures in children age 4 to 6 years. *Pediatrics.* 2012;129(5):809-814.
18. Annunziato PW, Gershon AA. Primary vaccination against varicella. In: Arvin AM and Gershon AA (eds). *Varicella-zoster virus.* (2000) Cambridge: Cambridge University Press.
19. Chaves SS., Zhang J, Civen R, Watson BM, Carbajal T, Perella D, Seward JF. Varicella disease among vaccinated persons: clinical and epidemiological characteristics, 1997-2005. *J Inf Dis.* 2008; 197(Suppl 2); 127-31.
20. Background Paper on Varicella Vaccine. SAGE Working Group on Varicella and Herpes Zoster Vaccines. Acesso em http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1_SAGE_varicella_background_paper_FINAL.pdf.
21. Macartney K1, Heywood A, McIntyre P. Vaccines for post-exposure prophylaxis against varicella (chickenpox) in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jun 23;6:CD001833.
22. Médicos-Sentinela. Relatório de actividades. O que se fez em 2007. Departamento de Epidemiologia. Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge. Acesso em http://www.insa.pt/sites/INSA/Portugues/Publicacoes/Outros/Documents/Epidemiologia/Relat%C3%B3rioMS_21_2007.PDF
23. Médicos-Sentinela. Relatório de actividades 2009. Departamento de Epidemiologia. Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge. Acesso em http://repositorio.insa.pt/bitstream/10400.18/1647/3/Medicos-sentinela-N23_2009.pdf
24. Médicos-Sentinela. Relatório de actividades 2010. Departamento de Epidemiologia. Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge. Acesso em (http://repositorio.insa.pt/bitstream/10400.18/2394/3/Medicos-sentinela-N24_2010.pdf.)
25. Rodrigues I, Barreiro P. Avaliação do programa Nacional de Vacinação – 2.º Inquérito Serológico Nacional Portugal Continental 2001-2002. Ministério da Saúde, DGS 2006:113-22.
26. Vacinação em circunstâncias especiais. Comissão de Vacinas SIP-SPP. Acesso em http://www.spp.pt/UserFiles/file/Protocolos_SPP/Vacinacao_Circunstancias_Especiais.pdf.

Vacina contra o vírus da hepatite A

Introdução

O vírus da Hepatite A (VHA) é a causa mais frequente de hepatite aguda no mundo. Na criança é geralmente benigna e muitas vezes assintomática, sendo a prevalência de falência hepática aguda inferior a 1/1000 casos.^{1,2} No entanto, no adulto e em determinados grupos de risco, a doença pode ter importante morbidade e até mortalidade significativas.^{3,4} A transmissão do VHA faz-se quase exclusivamente por via fecal-oral pelo que a melhoria do saneamento e higiene, mesmo sem recurso à vacinação, pode diminuir drasticamente a endemicidade para o VHA.^{5,7} A prevalência de seropositividade para o VHA tornou-se assim um marcador das condições sanitárias do país.

O tipo de endemicidade condiciona a epidemiologia da infeção. Nos países de alta endemicidade (África, América do Sul, regiões da Ásia e da Europa de leste), a infeção atinge as crianças desde os primeiros anos de vida e é habitualmente assintomática. A maior parte da população adulta tem anticorpos protetores, sendo raro os surtos.^{5,7} No entanto, em países como a Argentina a hepatite A era a primeira causa de transplante hepático antes da introdução universal da vacina ao ano de idade.^{8,9} Nos países com boas condições sanitárias a endemicidade é baixa, os casos são habitualmente esporádicos. O vírus atinge sobretudo os adultos, com consequente aumento da morbidade, número de internamentos hospitalares e mortalidade. Como grande parte da população está suscetível à infeção, há maior probabilidade de ocorrência de surtos.^{6,7} Nos países com endemicidade muito baixa e altos padrões de higiene e vigilância sanitária, os casos são de importação, com vírus geneticamente diferentes entre si, e a ocorrência de surtos é rara.⁶

Epidemiologia em Portugal

Os primeiros estudos serológicos de prevalência desta infeção em Portugal foram efetuados no início dos anos 80.¹⁰ Nesses estudos, estimou-se que 84,5% da população geral e 93,4% dos indivíduos abaixo dos 20 anos estavam imunizados o que colocava Portugal como um país de alta endemicidade para o VHA. Nos anos 90, em Lisboa (1992)^{11,12}, Coimbra (1995)¹³, Braga (1996)¹⁴, Porto (1996)¹⁵ e região Norte do país (1996)¹⁶, a seroprevalência determinada mostrava já um padrão de endemicidade intermédia. Os dados nacionais mais representativos são os do 2º Inquérito Serológico Nacional, efetuado em 2001-2002 e referente à população de Portugal Continental, que mostram uma taxa de imunidade de 57,7% na população geral e de 22,6% nos indivíduos com menos de 20 anos.¹⁷ O estudo não excluiu os vacinados e a maior prevalência detetada no grupo dos 5 aos 9 anos versus o grupo dos 10-14 anos (20,0% vs 9,9%) poderá estar relacionada com uma eventual maior taxa de vacinação no grupo etário mais novo. Em Braga, verificou-se seroprevalência de baixa endemicidade, pela primeira vez no país, em crianças e adolescentes em 2003 e 2004¹⁸, dados que se mantiveram em estudo efetuado em 2006.¹⁹ O *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) considera Portugal um país de baixa endemicidade.⁶

Nos últimos 10 anos, 2007-2016, foram notificados em Portugal, 171 casos de hepatite A, 45 dos quais abaixo dos 15 anos de idade (Doenças de Declaração Obrigatória; disponível em www.dgs.pt). Entre junho de 2016 e maio de 2017, três clusters, envolvendo mais de mil e cem casos confirmados de hepatite A foram reportados em 15 países da UE, incluindo Portugal. A quase totalidade dos casos ocorreu entre homens que fazem sexo com homens (HSH), sendo o contacto sexual o principal modo de transmissão. De 1 de janeiro a 5 de junho de 2017, foram notificados, em Portugal, 327 casos de hepatite A, dos quais 91% são adultos jovens do sexo masculino, principalmente residentes na área de Lisboa e Vale do Tejo (78%); em 159 casos foi identificada a estirpe VRD_521_2016. Apenas sete dos casos notificados tinham idade inferior a 18 anos (Boletim Epidemiológico de 5 de junho 2017; disponível em: www.dgs.pt).

Vacina contra VHA

A vacina para a Hepatite A existe desde 1992.²⁰ É uma vacina de vírus inativado, segura, com elevado grau de imunogenicidade, confere proteção duradoira e não interfere com as outras vacinas. Dado o VHA ter reservatório quase exclusivamente humano, a erradicação da doença será possível com a vacinação universal associada à melhoria das condições sanitárias dos países mais desfavorecidos.

Em Portugal, embora sujeitas a flutuações de mercado, existem duas vacinas disponíveis: Havrix 720 Junior (GSK)²¹, para crianças e adolescentes a partir de 12 meses até aos 15 anos de idade, sendo aceitável a sua administração até os 18 anos de idade; VAQTA (Sanofi Pasteur MSD)²², comercializada em 2015, para indivíduos dos 12 meses aos 17 anos na dose 25U/0,5ml. Devem ser administradas duas doses, por via intramuscular, preferencialmente, com 6 a 18 meses de intervalo. No caso de se verificar atraso na administração da segunda dose não é necessário recomençar o esquema vacinal.

Os efeitos colaterais destas vacinas são sobretudo no local da picada. A vacinação não está recomendada abaixo dos 12 meses de idade uma vez que os anticorpos maternos, caso existam, poderão interferir com a resposta imunológica à vacina.²³ No entanto, em lactentes de 6 meses, mesmo na presença de anticorpos maternos, obtiveram-se título de anticorpos protetores após a primeira dose de vacina²³. Os dados do inquérito serológico nacional realizado em 2001-2002 mostraram seroprevalência entre 38,8% a 79,0%, em adultos dos 20 aos 39 anos, o que sugere que algumas grávidas não passam anticorpos aos seus filhos. Na pediatria não se justifica efetuar serologia prévia para decisão de vacinação e não há risco acrescido de vacinação em indivíduo com infeção natural prévia. Após completar o esquema vacinal, não é necessária qualquer dose de reforço nem a confirmação de resposta serológica.²⁴

A vacina da Hepatite A pode ainda ser usada na profilaxia pós-exposição, com resultados sobreponíveis aos da imunoglobulina.²⁴ Poderá ser efetuada em indivíduos suscetíveis até 14 dias após exposição com a vantagem de não ser um derivado do sangue e ser mais barata.

Existe ainda a possibilidade de administração da vacina combinada anti VHA e anti VHB (Twinrix®, GSK), mas neste caso a imunização completa requer 3 doses (0, 1 e 6 meses). Com a vacinação universal dos recém-nascidos e adolescentes contra o VHB, o interesse desta vacina em Portugal tende a desaparecer.

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

Recomendações

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

1. Candidatos a transplante hepático conforme norma 016/2016 da DGS (PNV);
2. Hemofílicos conforme norma 023/2015 e 016/2016 da DGS (PNV);
3. Que viajem para países com endemicidade intermédia ou alta;
4. Com patologia hepática crónica;
5. Com VIH;
6. Que pertençam a comunidade onde seja detetado um surto.

Bibliografia

1. DeVictor D, Desplanques L, Debray D, Ozier Y, Dubousset AM, Valayer J et al. Emergency liver transplantation for fulminant liver failure in infants and children. *Hepatology* 1992;16:1156-62.
2. Lee WM. Acute liver failure. *N Engl J Med* 1993;329:1862-72.
3. Brown GR, Persley K. Hepatitis A epidemic in the elderly. *South Med J* 2002; 95:826-33.
4. Cooksley WG. Consensus statement on the role of hepatitis A vaccination in patients with chronic liver disease. *J Viral Hepat* 2000;(Suppl 1):29-30.
5. World Health Organization (WHO). Public health control of hepatitis A: memorandum from a WHO meeting. *WHO Bulletin* 1995;73:15-20.
6. Centers for Disease Control and Prevention (US) – National Center for viral hepatitis 2007. Acessível em <http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/a/index.htm>
7. Shapiro CN, Margolis HS. Worldwide epidemiology of hepatitis A virus infection. *J Hepatol* 1993; 18(suppl.2):11-4.
8. Ellis A, Rüttiman R, Jacobs J, et al. Cost-Effectiveness of Childhood Hepatitis A Vaccination in Argentina. Is a second dose warranted? *Pan Am J Publ Health* 2007;21:345-56
9. Gentile A. The need for an evidence-based decision-making process with regard to control of hepatitis A. *J Viral Hepat* 2008;15(Suppl 2):16-21
10. Lecour H, Tomé-Ribeiro A, Amaral I, Rodrigues MA. Epidemiological aspects of acute viral hepatitis in Portugal. *Infection* 1986;14:71-3.
11. Marinho RT, Valente AR, Ramalho FJ, Moura MC. The changing epidemiological pattern of hepatitis A in Lisbon, Portugal. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:795-7.
12. Marinho R, Valente A, Ramalho F, Moura MC. Hepatite A: alteração do padrão epidemiológico. *Rev Port Clin Geral* 2000;16:103-11.
13. Leitão S, Santos RM, Santos JC et al. Hepatitis A prevalence in rural and urban Portuguese populations. *Eur J Intern Med* 1996;7:119-21.
14. Cunha I, Antunes H. Prevalência do anticorpo contra o vírus da Hepatite A numa população do Norte de Portugal. *Acta Med Port* 2001;14:479-82.
15. Barros H, Oliveira F, Miranda H. A survey on Hepatitis A in Portuguese children and adolescents. *Journal of Viral Hepatitis* 1999;6:249-53.
16. Lecour H, Santos I, Granjeira L et al: Prevalência de marcadores da Hepatite A e da Hepatite E na população da região norte de Portugal. *Arq Med.* 1999; 143:244-8.
17. Rodrigues I, Barreiro P. AVALIAÇÃO DO PROGRAMA NACIONAL DE VACINAÇÃO – 2.º Inquérito Serológico Nacional Portugal Continental 2001-2002. Ministério da Saúde, Direcção-Geral da Saúde 2006; 113-22.
18. Antunes H, Macedo M, Estrada A. Epidemiologia da Hepatite A em uma população pediátrica do Norte: primeiros resultados portugueses de baixa endemicidade. *Acta Med Port* 2004; 17:219-24.
19. H Antunes, A Estrada. Prevalence of hepatitis A virus antibody in a Portuguese paediatric population – six years prospective study. 24rd Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases <http://www.kenes.com/esp2006/program/ViewAbstract.asp2006>.
20. Loutan L, Bovier P, Althans B, Gluck K. Inactivated virosome Hepatitis A vaccine. *Lancet* 1994; 343:322-4.
21. Havrix. Resumo das características do medicamento (RCM). Disponível em http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=4139&tipo_doc=fi
22. VAQTA. Resumo das características do medicamento (RCM). Disponível em http://www.infarmed/down_ficheiro.php.med
23. Fiore AE, Shapiro CN, Sabin K, Labonte K, Darling K, Culver D et al. Hepatitis A vaccination of infants: effect of maternal antibody status on antibody persistence and response to a booster dose. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:354-9.
24. Van Damme P, Benatvala J, Fay O et al. (2003) Hepatitis A booster vaccination : is there a need? *Lancet* 362: 1065-71.
25. Victor JC, Monto AS, Surdina TY, Suleimenova SZ, Vaughan G et al. Hepatitis A vaccine versus immune globulin for postexposure prophylaxis. *N Engl J Med* 2007; 357:1685-94.