

Obrigada por ver esta apresentação  
Gostaríamos de recordar-lhe que esta  
apresentação é propriedade do autor.

É-lhe fornecida pela Sociedade Portuguesa de  
Pediatria no contexto do 16º Congresso  
Nacional de Pediatria, para seu uso pessoal,  
tal como submetido pelo autor

© 2015 pelo autor

# Vacina da Gripe

José Gonçalo Marques



## Potencial conflito de interesses

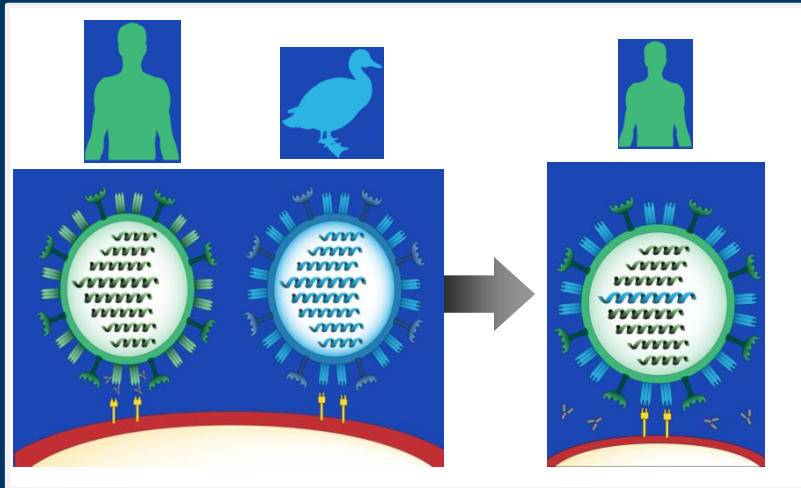
Participação em congressos  
Palestrante / moderador em simpósios  
financiados pela indústria farmacêutica

Esta apresentação não dispensa a leitura da  
Orientação 009/2015 da DGS

Vacinação contra a gripe com a vacina  
trivalente para a época 2015/2016



# Shift antigénico – Influenza A



Novo subtipo HA ou NA  
Pode originar pandemia

- Ocorrem cada 10 – 40 anos
- Pode afectar até 50% população mundial
- Mortalidade elevada



|                      | Population |            |       | Pandemic influenza deaths (April 2009-February 2010) |       |        |                | Seasonal influenza deaths (2001-2009) |       |       |                |
|----------------------|------------|------------|-------|------------------------------------------------------|-------|--------|----------------|---------------------------------------|-------|-------|----------------|
| Age group            | Risk group | Total      | %     | Risk group                                           | Total | %      | p <sup>b</sup> | Risk group                            | Total | %     | p <sup>b</sup> |
| <6 months            | N/A        | 333,800    | N/A   | 4                                                    | 4     | 100.0% | N/A            | 4                                     | 8     | 50.0% | N/A            |
| <6 months - 15 years | 535,933    | 9,225,079  | 5.8%  | 32                                                   | 44    | 72.7%  | <0.0001        | 28                                    | 49    | 57.1% | <0.0001        |
| 16-64 years          | 4,043,312  | 34,724,600 | 11.6% | 145                                                  | 215   | 67.4%  | <0.0001        | 29                                    | 45    | 64.4% | <0.0001        |
| 65 years and over    | 4,233,686  | 8,285,300  | 51.1% | 41                                                   | 45    | 91.1%  | <0.0001        | 130                                   | 232   | 56.0% | 0.148          |
| Total                | 8,812,931  | 52,568,779 | 16.8% | 222                                                  | 308   | 72.1%  | <0.0001        | 191                                   | 334   | 57.2% | <0.0001        |

expresso.pt

Vacina contra estirpe pandémica → vacinação universal

# Drift antigénico – influenza A e B

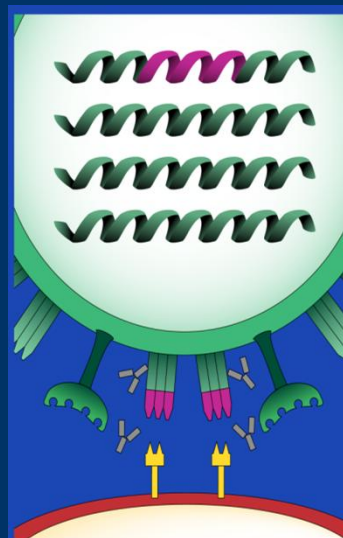
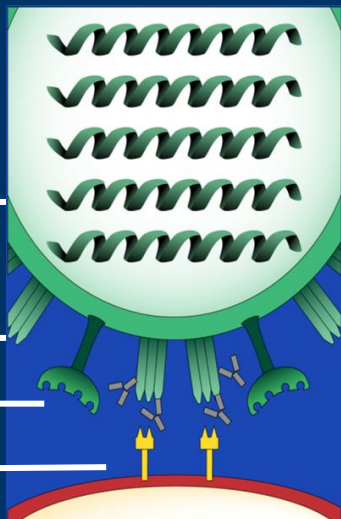


ARN

Hemaglutinina

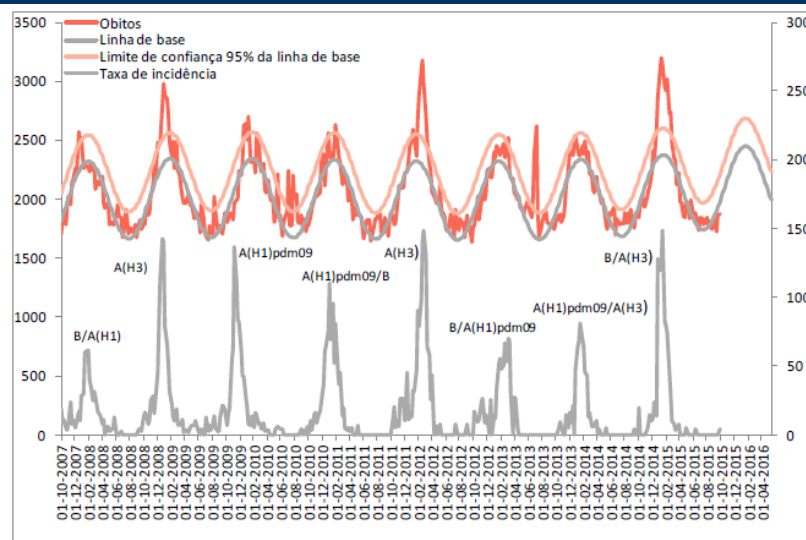
Neuraminidase

Ácido siálico



Epidemia anual

Boletim de Vigilância Epidemiológica da Gripe



4 - Evolução da mortalidade semanal por "todas as causas" (nº absoluto) e taxa de incidência de síndrome gripal por 100.000 habitantes (Rede Médicos-Sentinel) e vírus predominante por época gripal, desde a semana 40 de 2007 até à semana 40 de 2015.

# Gripe - complicações

- Pneumonia; bronquiolite; laringo-traqueo-bronquite
- Sépsis (RN)
- Miosite
- Encefalite
- Guillain-Barré
- mielite transversa
- S. Reye
- Miocardite; pericardite

- OMA, sinusite
- Pneumonia
- S. choque tóxico

*S. pneumoniae; S. aureus; H. influenzae; N. meningitidis; S.pyogenes*

≈ 95% das mortes associadas à gripe são por pneumonia bacteriana.  
> susceptibilidade 1-2 sem. após (até 8 sem. para *Pn* na criança)

# A Gripe na criança

Incidência anual (idade escolar): 10 – 30%

## Primoinfeção

→ doença + grave e prolongada  
(hospitalização 0,5 - 1% infectados)

→ melhor transmissor (elimina + vírus e por + tempo)

Criança é alvo preferencial para vacinação

| Two health<br>maintenance<br>organizations<br>1992-1997††% | Hospitalizations/<br>100,000 persons<br>without high-risk<br>conditions |         |
|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|---------|
|                                                            | 0-23 mos                                                                | 144-187 |
|                                                            | 2-4 yrs                                                                 | 0-25    |
|                                                            | 5-17 yrs                                                                | 8-12    |

# Vacina da gripe

Prevenção de doença tracto respiratório inferior / complicações

Vacinação anual

Variabilidade antigénica da vacina

Níveis protectores de Ac surgem  $\geq 2$  sem. depois  
e persistem 6-12 meses (< idoso)

Resposta anamnésica afectada pelo curto período de incubação?

Prevenção infecção - eficácia na transmissão

Imunidade mucosa

infecção natural (IgA)

títulos altos de IgG induzidos por vacina

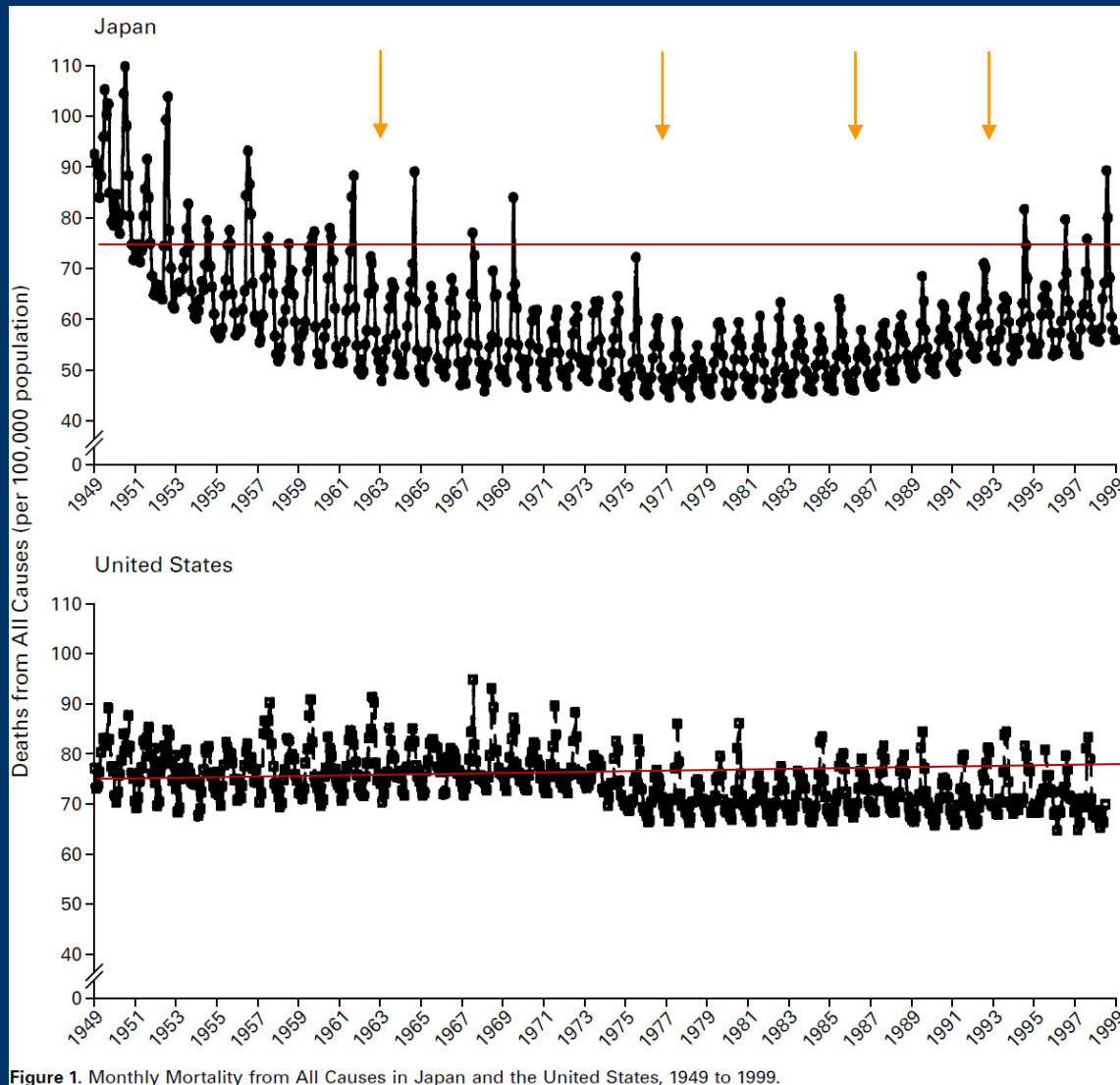


Figure 1. Monthly Mortality from All Causes in Japan and the United States, 1949 to 1999.

The japanese experience with vaccinating school children against influenza  
 NEJM, 2001;344:889-96

# Recommended immunisations for influenza – ECDC OUT 2015



# Vacina da gripe - segurança

## Contraindicações e precauções (DGS)

- antecedentes de reação anafilática a componente da vacina  
proteínas do ovo
- Síndrome de Guillain-Barré nas 6 semanas após dose anterior

Risco de SGB após vacinação para gripe sazonal e pandémica  
é cerca de 1 caso em excesso / milhão de vacinas

Risco associado a gripe é superior

[NACI-2015]

# Vacina Pandemrix - narcolepsia

## AS03-adjuvanted influenza A(H1N1) vaccine

**A three- to fourfold increased risk of narcolepsy in vaccinated children and adolescents** was verified by epidemiological studies.

Of importance, no risk increase was observed for the other neurological and autoimmune diseases studied.

Genetic studies confirmed the association with the allele HLA-DQB1\*06:02, which is known to be related to sporadic narcolepsy.

J Intern Med. 2015 Oct;278(4):335-53.

A coordinated cross-disciplinary research initiative to address an increased incidence of narcolepsy following the 2009-2010 Pandemrix vaccination programme in Sweden.

# Vacina da gripe - efectividade

Table. Adjusted vaccine effectiveness estimates for influenza seasons from 2005-2015

| Influenza Season <sup>a</sup> | Reference                                                                                                                                                       | Study Site(s)      | No. of Patients <sup>a</sup> | Adjusted Overall VE (%) | 95% CI  |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------------------|-------------------------|---------|
| 2004-05                       | Belongia 2009                                                                                                                                                   | WI                 | 762                          | 10                      | -36, 40 |
| 2005-06                       | Belongia 2009                                                                                                                                                   | WI                 | 346                          | 21                      | -52, 59 |
| 2006-07                       | <div> <ul style="list-style-type: none"> <li>concordância antigénica</li> <li>idade</li> <li>imunocompetência</li> <li>exposição prévia a Ags</li> </ul> </div> |                    |                              | 52                      | 22, 70  |
| 2007-08                       |                                                                                                                                                                 |                    |                              | 37                      | 22, 49  |
| 2008-10                       |                                                                                                                                                                 |                    |                              | 56                      | 23, 75  |
| 2010-11                       |                                                                                                                                                                 |                    |                              | 60                      | 53, 66  |
| 2011-12                       |                                                                                                                                                                 |                    |                              | 47                      | 36, 56  |
| 2012-13                       |                                                                                                                                                                 |                    |                              | 49                      | 43, 55  |
| 2013-14                       | Unpublished                                                                                                                                                     | WI, MI, PA, TX, WA | 5990                         | 51                      | 43, 58  |
| 2014-15                       | <a href="#">ACIP presentation, Flannery</a>                                                                                                                     | WI, MI, PA, TX, WA | 4913                         | 19                      | 7, 29   |

# Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2015-2016 northern hemisphere influenza season

WHO, 26 February 2015

A/California/7/2009 (H1N1)pdm09-like virus;  
A/Switzerland/9715293/2013 (H3N2)-like virus;  
B/Phuket/3073/2013-like virus. [Yamagata lineage]

B/Brisbane/60/2008-like virus. [Victoria lineage]

## Trivalente inactivada

TIV adjuvada  
Tetravalente  
Viva atenuada

Recombinantes  
Intradérmicas

## SNS:

Fluarix  
Istivac  
Vaxigrip

## Farmácias:

Istivac  
Influvac

## Vigilância da gripe em Unidades de Cuidados Intensivos na época 2014-2015, em Portugal

|                 |    |      |
|-----------------|----|------|
| A não subtipado | 18 | 19,4 |
| A(H3)           | 10 | 10,8 |
| A(H1N1)         | 18 | 19,4 |
| Total de A      | 46 | 49,5 |
| B               | 41 | 44,1 |
| B Yamagata      | 6  | 6,5  |
| Total de B      | 47 | 50,5 |

Taxa letalidade 23,7%  
Influenza B 72,7%

- A(H1)pdm09 73 (76,8%)
- A(H3) 1 (1,1%)
- A não subtipado 7 (7,4%)
- B Yamagata 2 (2,1%);
- B não subtipado 12 (12,6%)

2011-2012, 2012-2013 e 2013-2014

## Eficácia da vacina em < 2 anos

NACI recognizes that there are unanswered questions, including the unknown efficacy of vaccine [Canadá 2006]

The authors stated that data for children under 2 years old either showed no effect or were not usable.

Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2015) 34:205–213

# Influenza vaccination: a summary of Cochrane Reviews

Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2015) 34:205–213

> 2 anos [RCTs]

live attenuated vaccines

80% efficacy

NNV = 6

inactivated vaccines

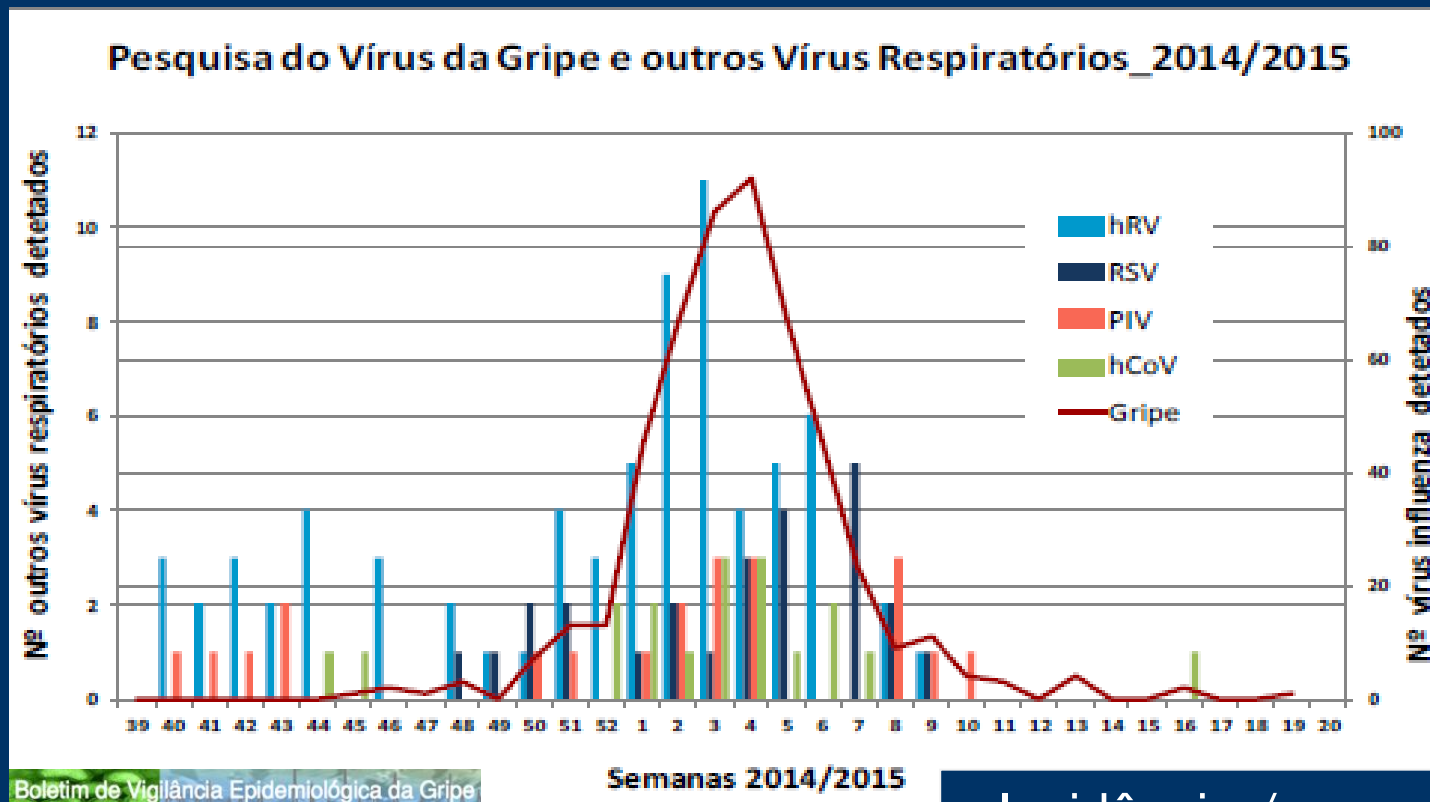
59% efficacy

NNV (> 6y) = 2.8

No evidence was found for otitis media, lower respiratory tract diseases, hospitalisations or all-cause mortality.

# Difícil avaliação da efectividade da vacina

≠ vírus com quadro ≈ gripe



- Incidência ≠ em cada ano
- Co-infecção

# Vacinação universal vs grupos de risco

- Eficácia não estabelecida na criança mais nova, em que é maior o impacto da gripe
- Concordância antigénica variável
- Limitado benefício individual na maioria da população em muitas épocas
- Disponibilidade da vacina

## Grupos de risco

Grávida (protecção lactente)

Contactos

## Vigilância da gripe em Unidades de Cuidados Intensivos na época 2014-2015, em Portugal

80,4%  $\geq$  1 d. crónica subjacente

15% vacinados contra a gripe sazonal

| Grupo etário (anos) | Nº de casos | %    |
|---------------------|-------------|------|
| <10                 | 5           | 5,4  |
| 10 a 14             | 2           | 2,2  |
| 15-24               | 2           | 2,2  |
| 25-34               | 2           | 2,2  |
| 35-44               | 5           | 5,4  |
| 45-54               | 12          | 12,9 |
| 55-64               | 13          | 14,0 |
| 65-74               | 25          | 26,9 |
| 75-84               | 23          | 24,7 |
| 85e+                | 4           | 4,3  |
| 60e+                | 57          | 61,3 |

# Esquema de vacinação (anual)

6 – 35 meses      0,25 ml      }      2 tomas na primovacinação\*

3 – 8 anos      0,5 ml      }      1 toma se vacinação anterior

≥ 9 anos      0,5 ml      1 toma

\* intervalo  $\geq 4$  semanas,  
2ª dose antes de Dezembro

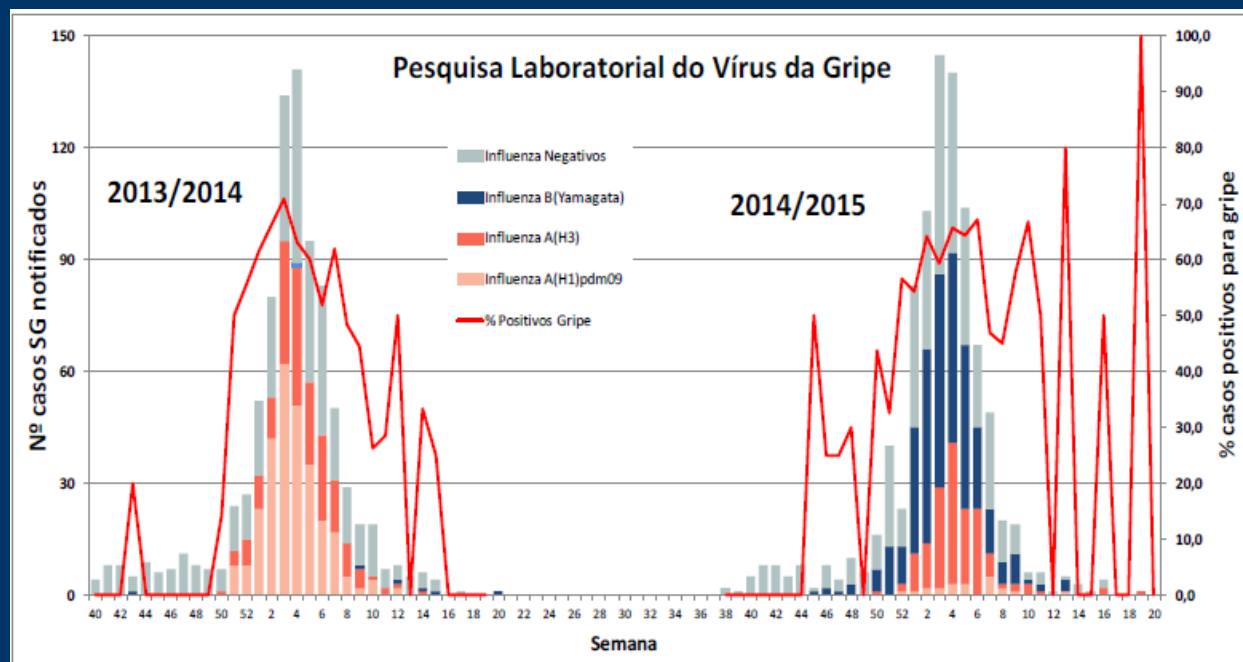


Figura 2 — Número de casos de síndrome gripal analisados laboratorialmente e casos positivos para gripe por tipo/subtipo, por semana.



1906. Bargain hunters  
during January s

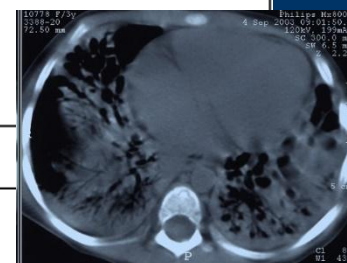


Boxing day

# Vacinação contra a gripe com a vacina trivalente para a época 2015/2016

**Quadro II – Patologias crónicas e condições para as quais se recomenda a vacina**

| Patologia/Condição          | Exemplos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Respiratória                | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Asma sob terapêutica com corticoides inalados ou sistémicos</li> <li>- Doença pulmonar obstrutiva crónica (bronquite crónica, enfisema pulmonar), fibrose quística, fibrose pulmonar intersticial, pneumoconioses, displasia broncopulmonar</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Cardiovascular              | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cardiopatia congénita</li> <li>- Cardiopatia hipertensiva</li> <li>- Insuficiência cardíaca crónica</li> <li>- Cardiopatia isquémica</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Renal                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Insuficiência renal crónica</li> <li>- Síndrome nefrótica</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Hepática                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cirrose</li> <li>- Atresia biliar</li> <li>- Hepatite crónica</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Diabetes mellitus           | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tipo 1</li> <li>- Tipo 2 em tratamento com hipoglicemiantes orais ou insulina</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Neuromuscular               | - Com comprometimento da função respiratória, da eliminação de secreções ou com risco aumentado de aspiração de secreções                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Hematológica                | - Hemoglobinopatias                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Obesidade                   | - IMC $\geq 30$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Imunodepressão              | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Primária</li> <li>- Secundária a doença: <ul style="list-style-type: none"> <li>. Infecção por VIH</li> <li>. Asplenia ou disfunção esplénica</li> </ul> </li> <li>- Secundária a terapêutica: <ul style="list-style-type: none"> <li>. Quimioterapia imunossupressora (antineoplásica ou pós-transplante)</li> <li>. Tratamento atual ou programado com corticoides sistémicos por mais de 1 mês com: <ul style="list-style-type: none"> <li>. Dose equivalente a <math>\geq 20</math> mg de prednisolona/dia (qualquer idade)</li> <li>. <math>\geq 2</math>mg/kg/dia para crianças com <math>&lt;20</math>kg</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p><i>Alguns doentes com imunodepressão poderão ter uma resposta imunológica diminuída à vacina</i></p> |
| Transplantação              | Órgãos sólidos ou medula óssea                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Terapêutica com salicilatos | Crianças e adolescentes (6 meses a 18 anos) em terapêutica prolongada com salicilatos (em risco de desenvolver a síndrome de Reye após a infeção por vírus da gripe)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |



A vacina é **gratuita** no SNS, independentemente da idade, para pessoas nos seguintes contextos:

- Crianças e adolescentes residentes em instituições
- Doentes com apoio domiciliário de unidades de saúde;
- Doentes internados em hospitais do SNS que apresentem doença crónica e condições para as quais se recomenda a vacina;
- Doentes em diálise crónica.
- Recetores de transplante de células precursoras hematopoiéticas ou de órgãos sólidos

e os outros?

# Cobertura vacinal em Portugal

**Vaccination coverage (%) in population groups targeted by seasonal influenza vaccination the from 2008–09 to the 2012–13 influenza season by method of data collection (administrative and /or survey)**

A vacinação dos profissionais cuja atividade resulte num risco acrescido de contrair e/ou transmitir gripe deve seguir os critérios definidos pelos respetivos Serviços de Segurança, Higiene e Saúde no Trabalho. Caso a vacina seja recusada por um profissional que não tenha uma contra-indicação médica, o próprio deve assinar uma declaração de recusa que ficará arquivada no Serviço de Saúde Ocupacional. Os encargos resultantes desta vacinação são da responsabilidade da entidade empregadora (pública ou privada), de acordo com a legislação em vigor.

|                                                     |    |    |      |    |      |    |    |    |    |    |
|-----------------------------------------------------|----|----|------|----|------|----|----|----|----|----|
| Pregnant women <sup>a</sup>                         | -  | -  | -    | -  | NA   | NA | NA | NA | NA | NA |
| Healthcare workers                                  | 32 | na | 43.5 | na | 34.1 | na | 32 | na | 28 | na |
| Staff in long stay care facilities <sup>b</sup>     | NA | -  | 36   | -  | 27.3 | -  | 28 | NA | 27 | NA |
| Residents in long stay care facilities <sup>b</sup> | 80 | -  | 87   | -  | 85.4 | -  | 91 | NA | 89 | NA |

- Alerta de surto epidêmico
- Alerta estirpe predominante
  - concordância antigénica com a vacina
  - sensibilidade aos antivíricos

### Rede de vigilância pediátrica

#### Impacto da gripe sub-valorizado na criança

- Diferentes quadros clínicos
- Duração prolongada e nº de consultas médicas

# Melhorar a eficácia?

- Dose 0,5 ml a partir dos 6 meses
- Vacinas trivalentes adjuvadas (MF59)
- Vacinas tetravalentes
- Vacinas vivas atenuadas

Comparative vaccine efficacy and effectiveness data of TIV or QIV, and the quadrivalent formulation of LAIV are not available.

For children 6-23 months, given the burden of influenza B disease, QIV should be used.

If QIV is not available, either unadjuvanted (0,5 mL) or adjuvanted TIV should be used.

# Vacina contra a Gripe

Melhor arma na prevenção da gripe

1ª linha: grupos de risco (grávida)  
contactos próximos

Outubro / Novembro  
(enquanto houver actividade gripal)

Eficácia depende da concordância antigénica com a estirpe epidémica, que é imprevisível

→ decisão de tratamento antiviral deve ser independente do estado vacinal

