

EFFECTIVIDADE CLÍNICA E ANÁLISE ECONÓMICA DA VACINAÇÃO PREVENTIVA

António Vaz CARNEIRO, Ana Isabel BELO, Miguel GOUVEIA, João COSTA, Margarida BORGES*

RESUMO

O valor da vacinação de massas como medida preventiva de doenças infecto contagiosas constitui um dos avanços mais significativos da Medicina moderna. O impacto na incidência de um conjunto de patologias infecciosas, até há bem pouco tempo responsáveis por morbilidades e mortalidades muito marcadas a nível mundial, está bem determinada num conjunto vasto de estudos epidemiológicos de boa qualidade.

Nesta revisão científica procura-se em primeiro lugar resumir – de maneira necessariamente muito breve – a história da vacinação de massas, com realce para alguns dos cientistas responsáveis pela síntese e lançamento dos fármacos hoje utilizados. Em segundo lugar apresenta-se o conjunto de doenças – hoje nas dezenas – preveníveis pela vacinação, com descrição do nosso Programa Nacional de Vacinação e seus efeitos clínicos. Em terceiro lugar identificam-se subgrupos de indivíduos em que a vacinação é especialmente indicada, com descrição das patologias individuais a serem cobertas pela vacinação. Em quarto lugar discutem-se os aspectos éticos da vacinação de massas, com a sua tensão entre a autonomia dos indivíduos e a necessidade das vacinas. Em quinto lugar analisa-se a efectividade clínica das vacinas preventivas, através do conceito da imunidade de grupo, da avaliação clínica da resposta imunitária à vacinação e alguns exemplos de revisões sistemáticas da literatura sobre a efectividade das vacinas, utilizando três patologias relevantes (gripe, doença meningocócica e infecção pelo pneumococos). Em sexto lugar discute-se a segurança das vacinas, através dos métodos de monitorização da segurança das vacinas e dos mitos públicos à volta do seu eventual risco. Finalmente, aborda-se o tema da análise económica das vacinas preventivas, com apresentação de alguns estudos recentes em patologias específicas.

Conclui-se que a vacinação de massas constitui uma medida preventiva eficaz e economicamente racional, pelo que deve ser um dos pilares de sistemas de prevenção.

A.V.C., J.C., M.B.: Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência. Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa. Lisboa

A.I.B., M.G.: Centro de Economia Aplicada. Universidade Católica Portuguesa. Lisboa

© 2011 CELOM

SUMMARY

CLINICAL EFFECTIVENESS AND ECONOMICAL EVALUATION OF PREVENTIVE VACCINATION

The value of mass vaccination as a preventive measure for infectious diseases is one of the most important advances of modern Medicine. The impact on incidence of several infectious diseases, until recently responsible for significant morbidity and mortality at world level, is well proved in a series of high quality epidemiological studies.

In this scientific review we aimed firstly to briefly resume the history of mass vaccination and its scientists, responsible for synthesis and marketing of these drugs. In second place we present a group of a few disease preventable by vaccines as well as the Portuguese National Vaccination Plan and its benefits. In third place we identified groups of subjects in which a well structured vaccination plan is particularly important, as well as the correspondent diseases to be covered by vaccination. Fourthly, we discussed the ethical considerations of vaccination, and its tensions between subject autonomy and society advantages in com-

pulsive programs. Fifthly, we analyzed clinical effectiveness of vaccines through the concept of herd immunity, clinical evaluation of immune response to vaccines and some examples of systematic reviews on three relevant diseases (influenza, meningococcal and pneumococcal infections). In sixth place we discussed vaccine safety presenting monitoring methods of vaccination risks, as well as discussing the public myths concerning vaccines. Finally we present an economic analysis of preventive vaccination with a review of some published literature on specific diseases.

We conclude that mass vaccination is an efficacious preventive measure, as well as an economic rational choice, and that this public health intervention should be a pillar of a modern preventive system.

INTRODUÇÃO

A vacinação de massas constitui uma das mais eficazes medidas preventivas jamais desenvolvida pela humanidade e tem um lugar especial nos chamados “milagres da medicina”.

Durante os últimos dois séculos o desenvolvimento e generalização das vacinas permitiram um avanço absolutamente notável na luta contra as doenças infecciosas, que foram durante milhares de anos a principal causa de morte da humanidade.

A erradicação da varíola da face da terra foi um ponto único na história da luta contra as doenças infecciosas mas, mais importante em termos de saúde pública, é o controlo das doenças virais infantis – tosse convulsa, papeira, sarampo, etc. – responsáveis por enorme carga de doença, em termos de morbidade e mortalidade.

Uma análise recente do impacto da vacinação num conjunto de doenças infecciosas nos Estados Unidos demonstra o benefício extraordinário da vacinação de massas num conjunto de patologias prevalentes (Quadro 1).

Existem ainda inúmeras doenças infecciosas de grande impacto em que não dispomos de vacinas eficazes – bastará pensar na infecção pelo VIH-SIDA, a malária ou as doenças helmínticas – mas a procura sistemática de soluções preventivas irá seguramente ter os seus frutos,

mais cedo ou mais tarde.

Hoje em dia o papel das vacinas está até a ser expandido, pois estão a ser desenvolvidas vacinas terapêuticas para um conjunto de patologias que nunca pensámos poderem ter uma abordagem vacinal: o cancro, a insuficiência cardíaca e a diabetes mellitus, para citar apenas algumas². Neste artigo iremos discutir as vacinas sob o ponto de vista clínico, epidemiológico e económico, procurando – de modo necessariamente breve – demonstrar os benefícios e riscos desta abordagem preventiva de doença infecciosa.

MÉTODOS

O objectivo principal deste artigo de revisão é o de apresentar e discutir a evidência mais válida, importante e aplicável sobre a utilização de vacinas como medida preventiva de doenças infecciosas.

Os detalhes metodológicos/científicos deste artigo são os seguintes:

- a metodologia do artigo obedece aos princípios gerais da medicina baseada na evidência, isto é, o texto não reflecte uma opinião particular dos seus autores, sendo antes uma interpretação e síntese dos estudos publicados sobre a matéria em discussão.
- este artigo não é uma revisão sistemática, isto é, não se baseia numa pesquisa exaustiva, com selecção pré-definida,

Quadro 1 - Incidência de doenças preveníveis por vacinação nos EUA, antes e depois da vacinação de massas*¹

DOENÇA	INCIDÊNCIA ANUAL (ANO)	ANO DE 2004	PERCENTAGEM DE MUDANÇA
Varíola	206.939 (1921)	0	- 100%
Difteria	894.134 (1941)	1	- 99.999999%
Sarampo	152.209 (1968)	37	- 99.99999%
Papeira	265.269 (1934)	238	- 99.99999%
Poliomielite	57.686 (1952)	0	- 100%
Rubéola congénita	20.000 (1964-5)	14	- 99.99%
H. <i>influenzae</i> tipo B	25.000 (1964-5)	282	- 99.6%

*valores calculados

avaliação crítica e síntese global de toda a evidência científica disponível sobre as medidas preventivas referidas; é antes uma revisão científica baseada em provas sólidas, recentemente publicadas e seleccionadas pela sua qualidade metodológica intrínseca

- Incluíram-se estudos que pudessem servir de base aos diversos aspectos da vacinação: etiologia (estudos de caso-controlo ou coorte), diagnóstico (estudos seccionais cruzados), prevenção/terapêutica (ensaios clínicos – *randomized clinical trials* - RCTs), farmacoeconomia (estudos custo-efectividade, custo-utilidade, custo-benefício)
- Seleccionaram-se RCTs de grandes dimensões, cujos resultados principais eram clinicamente relevantes (mortalidade, morbidade, taxas de complicações, etc.) e que foram publicados nos últimos 10 anos (se necessário, estudos considerados basilares publicados anteriormente foram também incluídos)
- Quanto às revisões sistematizadas e/ou meta-análises incluídas, procurámos seleccionar as mais recentes (de preferência últimos 5 anos), porque nestas estarão incluídos naturalmente todos os estudos publicados anteriormente a essa data
- Quando justificado, foram ainda analisados RCTs de pequena dimensão, ensaios não controlados ou estudos observacionais.
- As evidências que serviram de base para este artigo foram principalmente seleccionadas em fontes secundárias (até Outubro 2010): *Clinical Evidence*, *Essential Evidence Plus*, *Evidence Based Medicine*, *Evidence Based Health Care*, *ACP Journal Club* e *DynaMed*. Os estudos mais recentes eventualmente não incluídos nestas fontes secundárias foram seleccionados na Medline.

BREVE HISTÓRIA DA VACINAÇÃO

É difícil exagerar a importância da vacinação na saúde global da humanidade. Não existe provavelmente uma outra medida de saúde de tão grande benefício, com excepção talvez da água canalizada e sistemas sanitários básicos.

Mas a história das vacinas é relativamente jovem: afinal, só no século passado é que se desenvolveram os esquemas de vacinação de massas. Esta resumida secção pretende somente dar uma ideia muito resumida dos principais passos históricos do uso das vacinas como medida preventiva¹.

Apenas no século XVI aparecem as primeiras práticas na Índia de prevenção da varíola, através da escarificação (também chamada *variolização* com produtos da varíola: escamas, pus, etc.). Esta prática veio a ser trazida para

a Inglaterra por Lady Mary Wortley Montagu in 1721, que a aprendeu em Constantinopla, sendo seguida nessa altura pela escarificação sistemática da varíola bovina por Benjamin Jesty, mas apenas num número limitado de pessoas. No outro lado do Atlântico, o General George Washington *variolizou* as suas tropas, pressionado pelo falhanço das medidas de quarentena para conter a varíola. Mas foi Edward Jenner (1749-1823) que de facto descobriu a vacinação contra a varíola, utilizando produtos da varíola bovina, sendo esta considerada a primeira tentativa sistemática de vacinação de massas.

O grande nome que surge a seguir é o de Louis Pasteur (1822-1895), descobridor da vacina da raiva e do antraz e, mais importante, grande defensor da teoria dos germes da doença através da descoberta da existência dos microrganismos (que teve como resultado precoce particularmente espectacular o da redução da febre puerperal).

O passo seguinte no desenvolvimento da tecnologia das vacinas foi a descoberta das vacinas inactivadas (organismos mortos). Este avanço deu-se nos EUA, com os trabalhos de Daniel Elmer Salmon (1850-1914) e Theobald Smith (1859-1934), seguidos do desenvolvimento da vacina da febre tifóide na Alemanha por Richard Pfeiffer (1858-1945) e Wilhelm Kolle (1868-1935) e na Inglaterra por Almroth Wright (1861-1947). A importância desta área de investigação foi reconhecida com a atribuição em 1908 do prémio Nobel da Medicina a Elie Metchnikoff (1845-1916) e Paul Ehrlich (1854-1915).

Deste modo, no início do séc. XX estavam disponíveis cinco vacinas¹:

- Vacina da varíola de Jenner (organismos vivos atenuados)
- Vacina da raiva de Pasteur (organismos vivos atenuados)
- Vacina para a febre tifóide (organismos mortos)
- Vacina da cólera (organismos mortos)
- Vacina da peste (organismos mortos).

Foi durante a primeira metade do séc. XX que se sintetizaram as vacinas da tuberculose, da febre amarela, da tosse convulsa, da gripe, do tifo, da difteria e do tétano. Todas as outras foram descobertas na segunda metade do séc. XX, justamente considerada a idade de ouro do desenvolvimento das vacinas (através da nova tecnologia de cultura de microrganismos em culturas celulares estacionárias). A lista é enorme, mas há que destacar:

- A vacina da poliomielite em 1955 por Jonas Salk (1914-1995)
- As vacinas do sarampo, papeira, rubéola por Maurice Hilleman (1919-2005) e colegas
- A vacina da varicela por Michiaki Takahashi (1928-)
- E, para além destas, várias vacinas incluindo a da

encefalite japonesa, raiva, hepatites, encefalites, pneumo e meningococo, *Haemophilus influenzae* tipo B, herpes-zoster, etc.

- As vacinas desenvolvidas com a tecnologia recombinante apareceram depois e incluem a da hepatite B, doença de Lyme (neste momento não usada) e a vacina anti-papiloma vírus humano.

Este breve quadro das descobertas das vacinas refere-se apenas às vacinas profiláticas das doenças infecciosas. No entanto, como já foi dito, existem vacinas presentemente em estudo – designadas como terapêuticas – que se destinam a tratar doenças já existentes, com maior incidência no cancro, diabetes mellitus, insuficiência

cardíaca, etc.

No caso das vacinas terapêuticas do cancro, estas actuam directamente através da estimulação do sistema imunitário dos doentes, ajudando-o a identificar e destruir as células cancerosas (já existe uma vacina aprovada para o cancro da próstata, o sipuleucel-T).

É claro que, em termos da prevenção do cancro provocado por infecções, esta poderá ser feita indirectamente através do controlo dos agentes nele envolvidos. O quadro 2 descreve os microrganismos relacionados com tumores específicos¹.

Quadro 2 - Microrganismos causadores de tumores

Agente infeccioso	Tipo de organismo	Cancro associado
Hepatite B (HBV)	Vírus	Carcinoma Hepatoceular
Hepatite C (HCV)	Vírus	Carcinoma Hepatoceular
Papilomavírus humano (HPV)	Vírus	Cancro do colo do útero, vagina, vulva, orofaríngeo, ânus, pênis
Epstein-Barr	Vírus	Linfomas (Burkitt, Hodgkin e não-Hodgkin), cancro nasofaríngeo
Vírus humano linfotrófico de células T 1 (HTLV1)	Vírus	Leucémia aguda de células T
<i>Helicobacter pylori</i>	Bactéria	Cancro gástrico
<i>Shistosoma haematobium</i>	Parasita	Cancro da bexiga
<i>Opisthorchis viverrini</i>	Parasita	Colangiocarcinoma

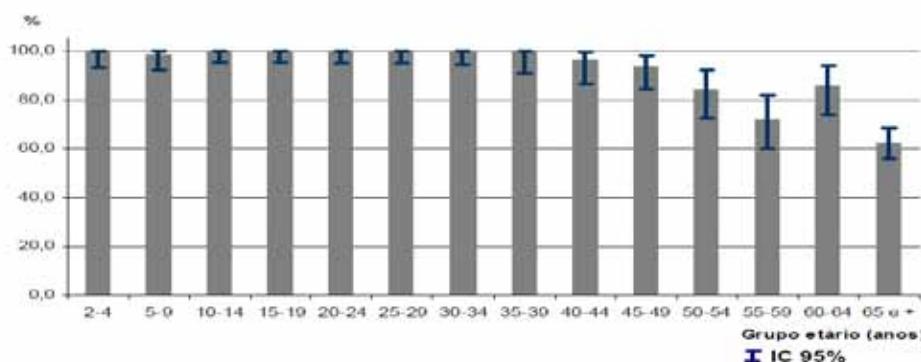
Quadro 3 – Algumas doenças cuja prevenção inclui a vacinação

DOENÇA	AGENTE	IMUNIZAÇÃO PASSIVA	IMUNIZAÇÃO ACTIVA
Antraz	<i>Bacillus anthracis</i>	N	Cell-free e esporos
Cólera	<i>Vibrio cholerae O1 e O139</i>	N	Inactivada e viva atenuada
Diarreia viral	Rotavírus	S	Viva atenuada
Difteria	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Anti-toxina	Toxóide
Encefalites	<i>Flavivirus</i>	N	Inactivada e viva atenuada
Febre amarela	<i>Virus flaviviridae</i>	N	FNV
Febre tifóide	<i>Salmonella typhi</i> , ou <i>S. paratyphi A, B, ou C</i>	N	Inactivada celular e atenuada
Haemophilus	<i>Haemophilus influenzae</i>	N	Polissacarídeo capsular
Hepatite A	<i>Virus da hepatite A</i>	S	Inactivada
Hepatite B	<i>Virus da hepatite B</i>	S	Derivadas do plasma e recombinante
Herpes Zoster	<i>Virus varicela-zoster</i>	N	Viva atenuada
HPV	<i>Virus papiloma humano</i>	N	Partículas tipo-vírus (VLPs)
Gripe	<i>Virus influenza</i>	N	Viva atenuada e inactivada
D. meningocócica	<i>Neisseria meningitidis</i>	N	Polissacarídeo capsular e conjugada
Papeira	<i>Virus da papeira</i>	N	Variadas
Peste	<i>Yersinia pestis</i>	N	Celular e viva atenuada
D. pneumocócica	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	S	Variadas
Poliomielite	<i>Poliovirus</i>	S	Inactivada e viva
Raiva	<i>Virus da raiva</i>	S	Celular
Rubéola	<i>Virus da rubéola</i>	S	Unidades e viva atenuada
Sarampo	<i>Virus do sarampo</i>	S	Celular e viva atenuada
Tétano	<i>Clostridium tetani</i>	S	Toxóide
Tosse convulsa	<i>Bordetella pertussis</i>	N	Celular e acelular
Tuberculose	<i>Mycobacterium</i>	N	BCG

S=sim, N=não

**DOENÇAS PARA AS
QUAIS EXISTEM
VACINAS EFICAZES**

O número de doenças infecciosas para as quais já existem vacinas é muito elevado, e não deixa de aumentar constantemente. Existem vacinas para combater infecções provocadas por vírus, bactérias e micobactérias. Existem esquemas de vacinação de rotina para crianças e para adultos. Existem necessidades pontuais e ocasionais de administração de vacinas (por exemplo para viajantes que se dirigem a áreas endémicas de cólera ou febre amarela). Vacinam-se subgrupos de risco específicos – grávidas, cancro, HIV, etc. – para uma abordagem pró-activa da prevenção (ver adiante). No quadro 3 apresentam-se (não exaustivamente) as principais doenças para as quais estão disponíveis vacinas bem estudadas¹.



In: DGS, Circular Normativa nº 08/DT, 2005

Fig. 1 - Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG ≥ 0,1 UI/mL) para a toxina do tétano, por grupo etário.

In: DGS, Circular Normativa nº.08/DT, e Circular nº 21/12/2005

A VACINAÇÃO EM ADULTOS E CRIANÇAS SAUDÁVEIS E O PROGRAMA NACIONAL DE VACINAÇÃO

Os programas nacionais de vacinação (PNVs) em vigor um pouco por todo o mundo destinam-se a proteger as populações contra um determinado número de doenças infecciosas, utilizando esquemas de vacinação bastante semelhantes.

Em termos práticos, estes PNVs destinam-se sobretudo a ser uma medida preventiva universal, isto é aplicável a todos os cidadãos desde a nascença, e com carácter gratuito. São implementados pelos sistemas nacionais de saúde, que têm a responsabilidade de conseguir coberturas universais. Estas decisões de vacinação de massas são baseadas nas realidades epidemiológicas das doenças, dos perfis clínicos de benefício-risco das vacinas disponíveis, da biologia da imunização e nas características das populações a vacinar.

Em Portugal existe também um Programa Nacional de Vacinação que, nas palavras da Direcção Geral da Saúde, *...é um programa universal, gratuito e acessível a todas as pessoas presentes em Portugal....*

No quadro 4 estão descritos os grupos etários e as respectivas vacinas, da nascença à idade adulta incluídos no nosso PNV.

O sucesso deste PNV é idêntico em Portugal ao que se verificou noutros países que adoptaram a política de vacinação universal. Por exemplo, a imunização

Quadro 4 – Programa Nacional de Vacinação 2008²

À nascença BCG VHB - 1ª dose	Aos 15 meses VASPR - 1ª dose MenC – 3ª dose
Aos 2 meses de idade DTPa - 1ª dose VIP - 1ª dose VHB - 2ª dose Hib - 1ª dose	Aos 18 meses DTPa - 4ª dose Hib - 4ª dose
Aos 3 meses de idade MenC – 1ª dose	Dos 5 aos 6 anos de idade DTPa - 5ª dose VIP - 4ª dose VASPR - 2ª dose
Aos 4 meses de idade DTPa - 2ª dose VIP - 2ª dose Hib - 2ª dose	Dos 10 aos 13 anos de idade Td - 1ª dose HPV – as 3 doses aos 13 anos
Aos 5 meses de idade MenC – 2ª dose	De 10 em 10 anos (toda a vida) Td - doses seguintes
Aos 6 meses de idade DTPa - 3ª dose VIP - 3ª dose VHB - 3ª dose Hib - 3ª dose	

BCG = tuberculose; VHB = hepatite B; DTPa = difteria, tétano e tosse convulsa (acelular); VIP = poliomielite (inactivada); Hib = Haemophilus influenzae tipo b; MenC = meningite C; VASPR = sarampo, parotidite epidémica e rubéola; Td = tétano, difteria; HPV = vírus papiloma humano.
in: DGS, adaptado de Circular Normativa nº 08/DT, 2005 e Circular Normativa nº 22/DSCS/DPCD de 17/10/08.

* <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Therapy/cancer-vaccines#a9> (acedido em Agosto 2010)

** adaptado da Circular Normativa nº 08/DT, 2005 e da Circular Normativa nº 22/DSCS/DPCD de 17/10/08, DGS

contra o tétano induziu numa elevada percentagem de portugueses a respectiva seroconversão (figura 1 retirada do documento oficial da DGS Circular Normativa nº 08/DT, 2005 e adaptada da Circular Normativa nº 22/DSCS/DPCD de 17/10/08)..

Mas para além dos PNVs existe naturalmente a necessidade de vacinar fora daqueles os adultos em risco de adquirirem uma doença prevenível pela vacinação, quer porque ela exista endemicamente no local de habitação, quer porque a pessoa tenha intenção de viajar para locais de risco.

No caso de imunização dos adultos saudáveis existem um conjunto de factores a ter em conta: em primeiro lugar, o tipo de imunização a ser empregue, passiva (administração de globulinas como medida passageira de protecção contra um contacto infeccioso) ou activa (administração de vacina ou toxóide para produção mais sustida de uma resposta imunitária primária, através da produção de anticorpos). Em segundo lugar, há que ter em conta o local e técnica de administração (IM, SC, simultaneamente, alternadamente, etc.). Finalmente, há que entrar em linha de conta com a segurança das vacinas: para além de algumas reacções esperadas após a administração (dor local, febre, etc.), não existem reais perigos cuja dimensão impeça a vacinação (as contra-indicações verdadeiras são apenas as reacções alérgicas prévias às vacinas, proteínas do ovo ou antibióticos e administração de vírus vivos em imunocomprometidos e mulheres grávidas – ver adiante).

Presentemente, as vacinas que se podem utilizar no adulto saudável incluem a tríplice, a anti-HPV, varicela/herpes zoster, gripe, pneumocócica, hepatite e meningocócica (CDC 2010, MMWR 2010; 59-1).

A VACINAÇÃO EM SUBGRUPOS DE RISCO ESPECÍFICOS

1. GRÁVIDAS

A mulher grávida é habitualmente uma pessoa muito sensível em termos terapêuticos, devido não só ao potencial teratogénico das intervenções medicamentosas (ou outras), como também da iatrogenia em relação à mãe, assim como da segurança infantil na altura da amamentação.

As mulheres grávidas não imunizadas podem sê-lo durante a gravidez se existe um risco elevado para uma infecção grave, se esta apresenta risco materno-fetal indiscutível e se o agente imunizador tem um perfil de segurança aceitável³.

A *Infectious Disease Society of America* tem normas de

orientação clínica aplicáveis às mulheres grávidas, com o pressuposto básico que os profissionais de saúde devem conhecer os benefícios e riscos de cada vacina⁴:

1. As vacinas de rotina incluem o tétano (se não foi feita), a difteria e a gripe, habitualmente administradas o mais tarde possível (2º ou 3º trimestre), excepto no caso de gripe (sazonal ou pandémica H1N1), em que podem ser administradas no 1º semestre (o mesmo se aplica se necessário às outras duas). Caso a mulher não esteja imunizada, não há que hesitar em administrar as vacinas em esquema *standard*, nomeadamente no que concerne o tétano. A prevenção da gripe – pandémica ou sazonal – é particularmente importante, devido à elevada taxa de complicações destas infecções em mulheres grávidas; as vacinas deverão ser de vírus inactivados (a vacina antigripal de vírus vivo atenuado nasal está contra-indicada)

2. A administração de outras vacinas deve ser feita apenas nos casos em que haja indicações formais, ou seja, exposição documentada a infecções preveníveis por vacinação, ocupação profissional, hábitos, viagens ou área de residência. Neste caso, as indicações para vacinação são existir uma vacina disponível, eficaz e segura e a doença ter fraco potencial iatrogénico ou teratogénico. As situações mais frequentes incluem as hepatites (A e B) e a infecção por pneumococos, mas também pode ser necessário vacinar contra a febre-amarela, poliomielite, *haemophilus influenzae* tipo b, febre tifóide (entre outras)

3. No puerpério devem administrar-se todas as vacinas que não puderam ser dadas durante a gravidez, à semelhança das indicações para a população em geral. As vacinas podem ser inactivadas ou vivas atenuadas e a amamentação não altera o efeito daquelas. As indicadas são as do sarampo, papeira, rubéola, varicela, tétano, difteria e tosse convulsa.

Se necessário, é também possível a imunização passiva para prevenção da doença ou redução da sua gravidade com imunoglobulinas que não apresentam quaisquer riscos fetais. Os casos típicos passíveis de administração destes compostos incluem hepatites A e B, sarampo, raiva e tétano.

2. DOENTES INFECTADOS PELO HIV

Os doentes infectados pelo HIV apresentam de base uma imunossupressão marcada, devida à diminuição da eficácia do sistema imunitário. Nestes doentes verifica-se uma menor resposta não só do braço celular (baixa de CD4 e disfunção das células B), como do humoral (respostas mitigadas às infecções).

A abordagem vacinal dos doentes com infecção pelo HIV deverá estar incluída numa acção preventiva global

das infecções, da qual a vacinação é parte integrante. A vacinação tem mais eficácia nos estádios iniciais da doença, quando o paciente tem ainda alguma capacidade de montar reacções imunológicas eficazes. As vacinas a administrar deverão ser de organismos inactivados (ou fragmentos celulares), já que as vacinas vivas não estão indicadas em doentes imunosuprimidos.

As normas de orientação clínica (NOCs) americanas para imunização dos doentes com HIV – conjuntamente publicadas pelos *Centers for Disease Control and Prevention*, *National Institutes of Health* e a *HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America* – incluem as seguintes recomendações⁵:

- HEPATITE A. As indicações incluem doentes com hepatite crónica B e C, utilizadores de drogas endovenosas, homossexuais e hemofílicos. Deve-se vacinar o mais cedo possível na evolução da doença, já que há evidência de eficácia na seroconversão nessa altura, com perda progressiva ao longo do tempo⁶
- HEPATITE B. Os doentes com infecção pelo HIV são de alto risco para a infecção pelo HBV e apresentam menor capacidade de anular o vírus. Embora haja alguma controvérsia sobre se a vacina de facto ajuda estes doentes⁷, deve-se vacinar se houver ausência documentada de anticorpos, já que após terapêutica com HAART a seroconversão costuma ser mais enérgica⁸
- HERPES ZOSTER. Contra-indicada⁹
- HPV. Não existem indicações para vacinar de rotina. Seguir as recomendações oficiais (*MMWR Weekly 2010(01):1-4*)
- GRIPE SAZONAL. Administração da vacina inactivada está recomendada nas alturas do ano habituais, já que está provada a sua eficácia. A administração intranasal é contra-indicada¹⁰
- MENINGOCOCO. Vacinar como nas circunstâncias habituais dos doentes com asplenia, exposição interpessoal ou em viagem (*MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2007; 56:1265*).
- PNEUMOCOCO. Os doentes com HIV têm um risco aumentado de complicações por esta infecção, mas a sua resposta imunitária é menor (especialmente com $CD4 < 500 \mu L$)¹¹. Deve-se vacinar – com a conjugada ou polissacarídica – assim que o diagnóstico é feito, mas apenas em doentes com $CD4 > 200 \mu L$ (*MMWR Recomm Rep. 2009 Apr 10; 58(RR-4):1-207*).
- POLIO. Vacinar se houver história epidemiológica de potencial contágio (*MMWR Recomm Rep 2000; 49(RR-5):1*).
- SARAMPO + PAPEIRA + RUBÉOLA. Contra-indicada se os $CD4 < 200 \mu L$. O sarampo é particularmente grave nos doentes infectados pelo HIV, mas felizmente a maior

parte dos doentes já está imunizado¹². As recomendações são vacinar apenas aqueles que apresentem os $CD4 > 200 \mu L$.

- TÉTANO + DIFTERIA + PERTUSSIS. Dose de reforço de 10-10 anos, apesar da resposta imunitária ser menos marcada¹³.
- VARICELA. Contra-indicada se os $CD4 < 200 \mu L$, 2 doses se os $CD4 > 200 \mu L$.

3. DOENTES ONCOLÓGICOS E IMUNOSUPRIMIDOS

O doente oncológico é um doente habitualmente imunosuprimido, ou pela doença de base, ou pelo tratamento efectuado para esta, ou pelos dois. Deste modo, ele está mais sujeito a contrair doenças infecciosas (de particular gravidade nesta população de doentes), responde menos bem à antibioterapia e monta uma reacção imunológica às vacinas – que não podem ser de estirpes vivas – que é menos enérgica e duradoura¹⁴.

Os doentes imunosuprimidos com cancro (ou transplantados) devem ter um plano de imunização coerente e racional. As NOCs para imunização dos doentes imunosuprimidos (não-HIV) incluem as seguintes recomendações⁵:

- HAEMOPHILUS INFLUENZAE. Indicada apenas nas crianças, ou em adultos pós-transplantação de medula¹⁵.
- HEPATITES A e B. As indicações de vacinação (que deverá ser conjunta) incluem os doentes com factores de risco para estas infecções (*MMWR Recomm Rep. 2006 Dec 8; 55(RR-16):1-33; quiz CE1-4*).
- HERPES ZOSTER. Contra-indicada, apesar destes doentes terem um risco aumentado⁹. Os leucémicos em remissão e virgens de tratamento nos 3 meses anteriores podem ser vacinados (*MMWR Recomm Rep. 2006 Dec 1; 55(RR-15):1-48*).
- HPV. Vacinar se existirem indicações formais (*MMWR Recomm Rep. 2007 Mar 23; 56(RR-2):1-24*).
- GRIPE SAZONAL. Administração da vacina inactivada está recomendada nas alturas do ano habituais, com uma dose parentérica única (a administração intranasal é contra-indicada)¹⁶.
- MENINGOCOCO. Vacinar com a vacina polissacarídica os doentes com asplenia, exposição interpessoal ou que pretendam viajar para áreas de risco (*MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2007; 56:1265*).
- PNEUMOCOCO. Deve-se vacinar antes do início do tratamento (seja ele quimioterapia ou radioterapia). Os doentes de maior risco – linfoma de Hodgkin e esplenectomizados – devem ser vacinados antes de iniciar o tratamento¹⁷.
- POLIO. Questionável a vacinação (*MMWR Recomm Rep 2000; 49(RR-5):1*).

- **SARAMPO + PAPEIRA + RUBÉOLA (SPR).** Em princípio esta vacina está contraindicada (por ser de vírus vivos). Apenas os doentes com leucémias e linfomas poderão ser vacinados, se estiverem em remissão e livres de tratamento nos 3 meses anteriores (*MMWR Recomm Rep. 2006 Dec 1;55(RR-15):1-48*).
- **TÉTANO + DIFTERIA + PERTUSSIS.** Potencialmente deverão vacinar-se todos os doentes, ainda que o grau de resposta à vacinação seja relativamente incerto¹⁸. Dose de reforço de 10-10 anos.
- **VARICELA.** Vacinar após a finalização dos tratamentos (especialmente a quimioterapia), já que os doentes apresentam taxas de seroconversão bastante aceitáveis (*MMWR Recomm Rep. 2006 Dec 1;55(RR-15):1-48*).

4. DOENTES COM DOENÇA RENAL CRÓNICA

O síndrome urémico induz elevada taxa de complicações clínicas no doente com doença renal crónica (DRC).

Uma destas é uma deficiência imunológica que, tal como em outras situações (infecção pelo HIV, cancro, etc.), diminui a capacidade dos doentes com DRC de montarem respostas eficazes às infecções, quer devido a alterações funcionais dos linfócitos T, quer das células apresentadoras de antígenos, verificando-se estas alterações nos doentes dialisados ou não¹⁹.

Apesar destes problemas, as recomendações são de vacinar estes doentes com:

- **HEPATITE B.** Esta vacina é recomendada devido à sua eficácia estar provada em doentes em diálise²⁰. Apesar da seroconversão nestes doentes ser menos intensa²¹, e da prevalência da infecção por HBV em doentes em diálise ser de modestas dimensões²², deve-se vacinar²³, ainda que lançando mão de técnicas próprias para aumentar a intensidade e duração da seroconversão^{24,25,26}.
- **HPV.** Vacinação de rotina, segundo as recomendações oficiais⁹.
- **GRIPE.** Sugere-se a vacinação segundo o esquema habitual, já que a resposta imunológica parece ser normal²⁷.
- **PNEUMOCOCO.** Vacinação imperiosa nestes doentes¹⁹, ainda que globalmente a resposta à vacinação anti-pneumocócica seja modesta nos doentes com DRC, requerendo *boosters* para manutenção dos níveis séricos de anticorpos²⁸.
- **TÉTANO.** Deve ser administrada, já que a maior parte dos doentes com DRC responde à imunização²³.
- **VARICELA E HERPES-ZOSTER.** Não existe informação suficiente para se poder fazer alguma recomendação específica sobre esta vacina²³.

5. DOENTES COM DOENÇA HEPÁTICA CRÓNICA

Os doentes com doença hepática crónica (DHC) devem receber o mesmo tipo de vacinas que o indivíduo normal.

É importante reconhecer que alguns dos insuficientes hepáticos apresentam um maior risco de infecção pelos vírus da hepatite A, assim como combinações virais hepáticas (infecção mista por HB e HC) e que nestes doentes as infecções por vírus da influenza, pneumococos ou vírus da hepatite produzem morbidade e mortalidade aumentadas.

As patologias mais estudadas neste contexto incluem as infecções crónicas com HB e HC, a cirrose hepática, a doença hepática alcoólica e os transplantados hepáticos, mas também se têm estudado a hemocromatose, a colangite esclerosante primária, a deficiência de alfa-1 anti-tripsina, a doença de Wilson e a doença granulomatosa.

O esquema de vacinação dos doentes hepáticos crónicos – independentemente da etiologia – inclui as seguintes vacinações:

- **PNEUMOCOCO.** A vacina deve ser a das 23 de estirpes, já que se obtém uma resposta imunológica aceitável^{29,30}. Deve-se revacinar pelo menos uma vez.
- **GRIPE.** As recomendações são vacinar, já que se verifica seroconversão³¹, quer em doentes com infecção crónica com o HB ou HC³², quer em doentes transplantados³³.
- **SARAMPO + PAPEIRA + RUBÉOLA e TÉTANO + DIFTERIA + PERTUSSIS.** As recomendações são vacinar regularmente.
- **HEPATITE A E B.** Estas vacinas são eficazes na população com DHC^{34,35,36,37}, pelo que devem ser administradas a todos os doentes.

Apesar destas recomendações, os doentes com DHC têm uma cobertura vacinal de rotina muito reduzida³⁸, pelo que é necessário uma acção continuada de sensibilização dos doentes e profissionais de saúde para as vantagens da vacinação nestes doentes.

6. PROFISSIONAIS DE SAÚDE

O ambiente em que trabalham os profissionais de saúde (PSs) – médicos, enfermeiros, farmacêuticos, auxiliares, etc. – é naturalmente propício ao contágio por doenças infecciosas que os doentes transportam, ou vêm a contrair nas diversas valências do SNS.

Este problema é particularmente importante no caso dos profissionais hospitalares, que podem contrair infecções nosocomiais com agentes agressivos e resistentes à antibioterapia de 1ª linha. Um caso típico é o dos profissionais que trabalham nos laboratórios, sujeitos especialmente à infecção pela tuberculose (muitas vezes multirresistente).

As medidas recomendadas para minimizar o risco de contágio dos PSs incluem lavagem frequente das mãos, isolamento dos doentes infectados, técnicas estritas de manuseamento de produtos biológicos, respeito pelas técnicas de contacto com doentes de alto risco (uso de máscaras, luvas, batas, etc.) e, claro, manutenção de planos de vacinação individuais. Estas medidas devem ser implementadas em todos os contextos em que os PSs estão envolvidos directamente nos cuidados dos doentes, quer nos hospitais (enfermaria, UCIs, serviço de urgência, etc.), quer nos centros de saúde.

Na sua essência, o plano de vacinação dos PSs em nada difere do recomendado para os adultos saudáveis (ver acima) e quando o profissional vai iniciar as suas funções no SNS deverá ser recolhida uma cuidadosa história clínica, avançando para a vacinação nos casos omissos/desconhecidos. Esta abordagem é muitas vezes prejudicada pela recusa dos PSs em se vacinar³⁹ ou pela inexistência de políticas específicas de vacinação nas unidades do SNS⁴⁰.

Em termos práticos, e para a decisão de quem e quando vacinar, as recomendações mais bem substanciadas definem que os todos os PSs devem estar imunizados contra a papeira, sarampo, rubéola, gripe, tétano, difteria e pneumococo. E, em casos específicos, também contra a hepatite B, poliomielite, meningococo, raiva, febre tifóide e hepatite A^{41,42}.

A profilaxia pós-exposição a produtos biológicos - de doentes potencial ou definitivamente infectados - deve ser implementada nos casos em que haja suspeita de se estar em presença dos seguintes organismos:

- Hepatite A, B e C
- HIV
- Tuberculose
- Gripe
- Sarampo
- Varicela
- Meningococo
- Tosse convulsa

7. ASPECTOS ÉTICOS DA VACINAÇÃO

Não cabe no âmbito deste artigo uma discussão detalhada sobre a ética da vacinação, mas valerá a pena elencar e discutir brevemente os principais problemas éticos envolvendo a vacinação generalizada e obrigatória.

Como todas as intervenções médicas, a vacinação de massas tem gerado controvérsia ética e filosófica à volta da legitimidade do Estado e governos aplicarem, universalmente a todos os cidadãos, uma medida preventiva não isenta de riscos clínicos.

Quando se aborda a ética da vacinação, tem de se ter em conta que ela é diferente da ética do tratamento por três forças de razão: a vacinação é uma medida preventiva, o foco é na vacinação de massas (e não de indivíduos isolados) e a vacinação constitui uma intervenção indiscutivelmente eficaz para a redução do risco das doenças infecto-contagiosas (cerca de 99% das doenças preveníveis por vacinação desaparecerem dos países desenvolvidos⁴³).

A imunização generalizada conseguida pela vacinação de massas constitui de facto um verdadeiro sucesso da medicina: permitiu o desaparecimento da varíola (e dentro em breve - espera-se - da polio), sendo anualmente salvas a nível mundial mais de 5 milhões de vidas pela vacinação contra a poliomielite, tétano e sarampo.

Classicamente, os programas de vacinação de massas (por ex. com as vacinas incluídas no nosso PNV) são implementados *em cima* de dispositivos legais compulsórios, para se conseguirem as maiores taxas de cobertura possíveis. Esta decisão política enfrenta naturalmente dois problemas éticos de grande importância:

- A diminuição da autonomia do indivíduo (que não tem decisão sobre a matéria), ou dos seus responsáveis (os pais, no caso de crianças menores)
- A determinação do benefício/risco em populações que, por definição, apresentam um baixo risco de doença prévio à vacinação.

Os opositores à vacinação argumentam que o potencial benefício da vacinação é inferior ao potencial risco individual e que esta intromissão na esfera privada do indivíduo é, sob todos os pontos de vista, totalitária – e como tal, imoral. Estes movimentos anti-vacinação, longe de serem raros, encontram-se relativamente bem estruturados em países como a Inglaterra, Suécia, Holanda, Canadá e um pouco por toda a Europa.

Este é um argumento falacioso, porque a prevenção da doença – nomeadamente com vacinas – deve ser eticamente encarada como tendo um significado conjunto (individual mas também social), ao contrário do tratamento do doente isolado, que possui apenas um valor individual (ver adiante o conceito de imunidade de grupo).

Por outro lado, o argumento sobre a autonomia deverá ser questionado através do conceito do *bem comum*, em que o indivíduo se deve sujeitar às regras que beneficiam todos os que pertencem à sua comunidade. Por exemplo, não somos livres de circular pelo lado esquerdo nas estradas só porque achamos que temos autonomia para o fazer. O nosso eventual interesse em circular à esquerda vai ao encontro (literalmente...) do interesse dos outros, pelo

que não nos é dada permissão para discutir esta regra básica da circulação automóvel.

Poderia tentar-se resolver o problema isentando da vacinação pacientes que apresentassem argumentos com vista a obterem excepções fundamentadas (não em base clínica, mas sim moral - uma espécie de objecção de consciência). Se aceitássemos esta argumentação, então colocaríamos em causa a equidade social: os indivíduos isentos beneficiariam dos efeitos protectores da imunidade de grupo (ver adiante), evitando os riscos (mesmo que mínimos) da vacinação.

É claro que para se defender a vacinação compulsiva de massas é preciso, em primeiro lugar, garantir o respectivo acesso (lotes suficientes para a vacinação universal da população em risco) e em segundo lugar, que as vacinas são seguras.

O conceito de segurança deve entrar em linha de conta com a carga e custo da doença, o benefício/risco das alternativas terapêuticas e o risco de base dos doentes. Em termos deste último é fácil compreender que um medicamento utilizado como intervenção preventiva numa população por definição sem doença (neste caso uma vacina) deve ter uma taxa de efeitos adversos muitíssimo mais baixa do que um outro utilizado para tratar por exemplo um cancro (em que o risco de base é muito mais alto e portanto estamos dispostos a tolerar muito mais efeitos adversos, já que o prognóstico da doença não tratada é grave).

Ora estes dois pressupostos encontram-se hoje em dia satisfeitos, constituindo deste modo a base ética para a defesa da vacinação compulsiva generalizada.

Em resumo: a vacinação de massas com um conjunto de vacinas previamente seleccionadas deve manter-se como está, sendo as únicas excepções justificadas por causas clínicas bem fundamentadas (por ex. imunodeficiências congénitas). Para combater as posições anti-vacinais teremos de organizar campanhas de informação a nível global, especialmente para os pais de crianças menores.

8. ANÁLISE DA EFECTIVIDADE CLÍNICA DAS VACINAS PREVENTIVAS

1. O conceito de imunidade de grupo

A imunidade de grupo (*herd immunity*) define-se como o fenómeno em que a vacinação de uma elevada percentagem da população tem efeitos protectores não só nos indivíduos vacinados, como nos não vacinados¹.

Este conceito de imunidade de grupo (IG) teve a sua origem em estudos de gripe dos anos 50 do século passado, em que se verificou que as políticas inicialmente

implementadas de vacinar apenas as populações em mais alto risco de contágio (crianças e idosos) tiveram como efeito paradoxal um aumento da morbidade e mortalidade nos outros grupos etários (nos EUA as mortes associadas à gripe aumentaram de 2.265 na época 1976-1977, para 14.628 dez anos mais tarde)¹.

Este fenómeno foi analisado em diversos estudos, que demonstraram que as crianças amplificam a transmissão viral, sendo os principais agentes de contágio no domicílio e, subsequentemente, na comunidade. Deste modo, a sua vacinação é imperiosa, se quisermos interromper a cadeia de transmissão viral⁴⁴, tendo-se calculado que uma taxa de vacinação $\geq 70\%$ em crianças poderia abortar por completo um ataque de gripe na comunidade¹ (o que quer dizer que mesmo taxas inferiores reduzem consideravelmente a carga da doença).

Um estudo americano - especificamente testando esta hipótese - demonstrou na comunidade prospectivamente vacinada uma diminuição de 60% na incidência gripe sazonal, quando comparada com uma outra em que a vacinação foi selectiva⁴⁵. Existem ainda estudos japoneses e internacionais confirmando este fenómeno^{46,47}.

O melhor estudo publicado até à data confirmou de maneira muito clara este conceito⁴⁸. Este ensaio clínico teve duas partes:

- Num estudo piloto durante a época de inverno, verificou-se que em casas em que as crianças tinham sido vacinadas contra a gripe (40% de taxa de vacinação escolar), se detectou uma redução relativa de 45-70% de febre ou patologias respiratórias, consultas médicas para adultos ou crianças, consumo de medicamentos específicos e faltas à escola ou ao trabalho

- No ensaio clínico subsequente em 28 escolas (com aleatorização por grupos comparáveis), foram vacinadas todas as crianças das escolas experimentais e 46% das escolas controlos. Uma vez mais, durante a época da gripe os domicílios das crianças pertencentes às escolas com 100% de vacinação reportaram uma diminuição variando entre 25-40% de síndrome gripal, consultas médicas, menor consumo de fármacos antigripais e menor absentismo laboral e escolar^{49,50}.

Em resumo, o conceito epidemiológico de imunização de grupo (*herd immunity*), em que as vantagens da vacinação ultrapassam os vacinados propriamente ditos para beneficiarem toda a população em risco, está clinicamente provado e serve de base justificativa para a vacinação universal dos grupos etários mais jovens.

2. Avaliação da resposta imunitária à vacinação

O objectivo da vacinação - seja ela realizada em que

contexto for – é naturalmente montar uma resposta imunitária ao antigénio infeccioso (síntese de anticorpos específicos) para que o organismo possa eliminar mais rápida e eficazmente o microrganismo invasor.

Não cabe naturalmente neste artigo uma discussão detalhada sobre o que constitui uma resposta imunitária normal a um antigénio, mas valerá a pena lembrar que os testes mais frequentemente empregues na avaliação laboratorial da imunidade (em doentes suspeitos de imunodeficiências) incluem o estudo da imunidade celular e humoral e são os que podem servir de base à análise da eficácia vacinal.

Analisa-se de seguida os esquemas diagnósticos provados para o estudo da integridade das imunidades celulares e humorais⁵¹.

IMUNIDADE CELULAR - As células T são responsáveis pela imunidade celular e, devido a serem necessárias para uma produção eficaz de anticorpos, a sua falha induz também uma deficiência humoral (situação mista). Os testes para estudar a imunidade celular são:

- **Hemograma completo e esfregaço sanguíneo.** Esta análise permite determinar o número absoluto de células e eventuais disformidades, assim como subpopulações linfocitárias

- **Reacção de hipersensibilidade cutânea.** Este teste mede a resposta de lembrança de exposição a um determinado antigénio, a que o indivíduo terá sido sujeito no passado

- **Função das células T *in vitro*.** Mede a proliferação linfocitária em resposta a mitogénios ou antigénios

- **Avaliação de disfuncionalidade neutrófila.** Feita através de vários testes específicos (bactericidas, quimioluminescência, NBT, quimiotaxia, adesão celular).

IMUNIDADE HUMORAL - A baixa do nível das imunoglobulinas constitui a característica mais constante dos problemas com a imunidade humoral. Para além desta hipoglobulinémia (única ou múltipla), existem outras alterações analisáveis por testes variados:

- **Imunoelectroforese.** Quer seja para dosar a IgA, a IgM ou IgG, ou alguma combinação destas, este teste permite determinar o nível sérico destas proteínas. A IgD não serve para determinação de imunodeficiências e a IgE deve ser requisitada apenas em algumas situações especiais

- **Medição de títulos de anticorpos específicos.** Dado que respostas antigénicas clinicamente insuficientes podem acontecer com níveis normais de IgG e que respostas absolutamente normais à imunização podem ocorrer com níveis subnormais de imunoglobulinas, é por vezes necessário dosar as taxas de anticorpos de agentes específicos.

Em condições normais de vacinação - na criança ou adulto saudáveis - não é necessário dosar de rotina os anticorpos para confirmação de seroconversão, reservando-se esta abordagem aos pacientes que apresentem infecções repetidas ou recorrentes (sinusites, otites, gastroenterites, etc.).

Por outro lado, pode ser importante definir padrões de não-resposta à vacinação, quer através de ausência de resposta combinada à proteína e antigénio polissacárido ou ao polissacárido isolado. Esta ausência de resposta pode ser indicadora de imunodeficiências variadas.

Exemplos: a avaliação imunológica da vacinação para o tétano e a difteria – através da administração de toxóides (que são antigénios proteicos) – quer em crianças quer em adultos, é feita através de doseamento dos respectivos anticorpos, com um valor superior a 0.1 UI/mL a ser considerado protector. Caso os títulos sejam inferiores, dever-se-á administrar uma dose de reforço. Pelo seu lado, no caso da vacina anti-pneumocócica são os níveis de anticorpos contra os subtipos de pneumococos – normalmente 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F - que demonstram a eventual imunidade e resposta aos antigénios polisacarídeos conjugados com as proteínas. Um nível superior a 1.3 µg/mL de IgG2 ou IgG4 indica protecção (por infecção prévia ou pela vacinação), níveis inferiores implicam revacinação.

Em resumo: as indicações para avaliação da resposta vacinal são as de infecções repetidas ou recorrentes e devem incluir-se os testes da proteína combinada com o antigénio polissacárido ou o polissacárido isolado (que representam os dois padrões de não-resposta mais frequentes, sendo o primeiro representativo de uma imunodeficiência mais grave). As avaliações devem incluir o tétano e a difteria, assim como o pneumococo. Se estiverem presentes, servem de marcador o substitutivo de competência para lutar contra as infecções.

3. Evidência científica sobre o benefício clínico das vacinas preventivas em situações seleccionadas

A investigação clínica sobre a efectividade das vacinas tem vindo a aumentar de forma significativa nos últimos anos.

Os estudos sobre vacinas revestem naturalmente variados desenhos metodológicos, que vão desde estudos caso-controllo, destinados a provar a segurança através da eventual associação entre a utilização das vacinas e uma qualquer doença/patologia (ver adiante), até estudos de coorte retrospectivos (para os mesmos fins) ou prospectivos (por exemplo para estudar cursos naturais das doenças, com ou sem vacinação de grupos específicos

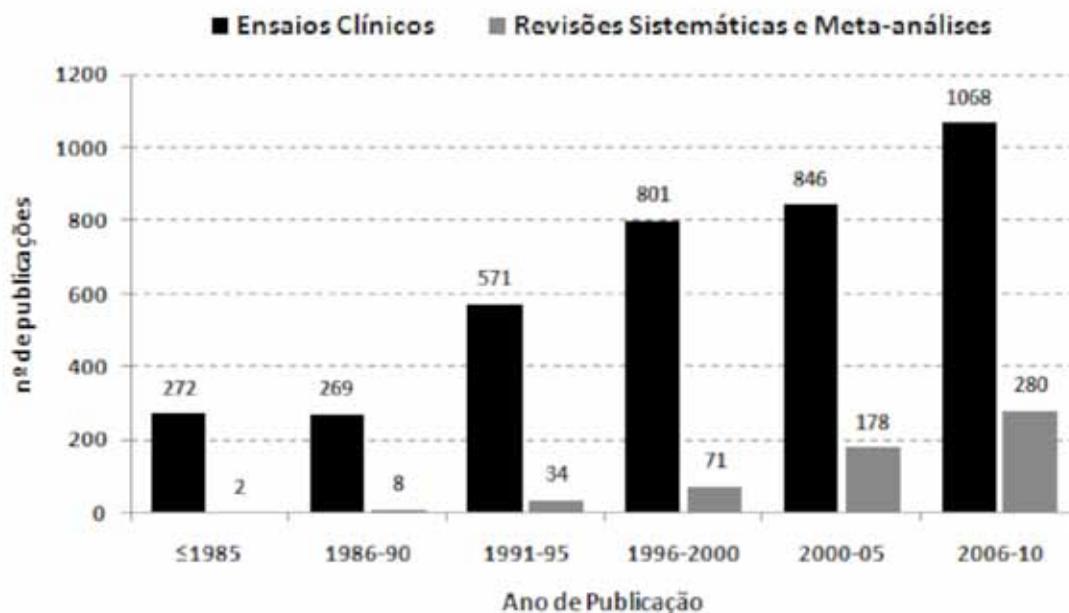


Fig. 2 – Publicações na Medline sobre eficácia de vacinas (2006-2010)

e *outcomes* clínicos de benefício e risco).

Naturalmente que a dimensão do benefício das vacinas só pode ser conseguida através de ensaios clínicos de boa qualidade, já que se trata de uma intervenção preventiva.

No entanto, melhor do que ensaios clínicos individuais na definição da causalidade real são as revisões sistemáticas (RS) da literatura, com ou sem meta-análises. As RS são projectos de investigação *per se*, já que metodologicamente possuem todas as características fundamentais: a questão clínica deve ser colocada inicialmente; os sujeitos da investigação são, em vez de doentes individuais, estudos publicados originais; estes são seleccionados por critérios explícitos e rigorosamente avaliados em termos da sua qualidade intrínseca, estatisticamente analisados e sintetizados.

Esta metodologia científica constitui um avanço marcado e tem implicações a nível da actividade clínica, da investigação científica e até das políticas de saúde, já que - ao serem cada vez mais utilizadas na decisão clínica informada, planeamento de futuros protocolos de investigação e estabelecimento de políticas de saúde - as RS permitem o estreitamento da ligação entre a melhor evidência e os cuidados de saúde.

A título demonstrativo, uma pesquisa realizada em Setembro de 2010 na Medline (*Pubmed*) identificou 3.827 referências bibliográficas de ensaios clínicos e 573 referências de revisões sistemáticas ou meta-análises sobre a efectividade das vacinas, das quais 28% e 49%, respectivamente, foram publicadas nos últimos cinco anos (Figura 2).

Como se pode facilmente analisar, o elevado número de publicações revela bem a importância que esta área da medicina preventiva representa hoje em dia na investigação clínica.

A título de exemplo, apresentam-se alguns exemplos individuais de revisões sistemáticas de vacinas em patologias relevantes e frequentes. Seleccionámos uma revisão sistemática para cada um dos casos de utilização de vacinas de três patologias especialmente importantes: gripe, doença meningocócica e infecção pelo pneumococos.

GRIFE

Foi recentemente publicada na Cochrane Library uma revisão sistemática da literatura sobre a utilização de vacinas na prevenção da gripe*. Os autores identificaram, seleccionaram e avaliaram todos os ensaios clínicos avaliando os efeitos das vacinas da gripe em adultos saudáveis, pesquisando o Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (*The Cochrane Library*, 2010, issue 2), a MEDLINE (Janeiro 1966 a Junho 2010) e a EMBASE (1990 a Junho 2010). Os critérios de selecção incluíram RCTs/quasi-RCTs comparando as vacinas da gripe com placebo/nenhuma intervenção, em doença ocorrendo naturalmente em indivíduos saudáveis, com idades compreendidas entre 16 e os 65 anos. Foram ainda incluídos estudos de segurança, avaliando efeitos adversos graves e raros. Dois dos autores extraíram os dados e avaliaram a qualidade dos ensaios de modo

independente. Foram incluídos 50 estudos, dos quais 40 eram RCTs (59 sub-estudos), com mais de 70.000 doentes. Oito eram estudos comparativos que avaliaram o risco (dois extra não puderam ser incluídos por problemas metodológicos). Quando a estirpe vacinal era idêntica à estirpe circulante, e esta última apresentava concentrações elevadas, verificou-se que 1% das pessoas vacinadas (versus 4% nas não vacinadas, diferença de riscos – DR – de 3%, IC 95% 2% a 5%) vinham a apresentar sintomas gripais. No caso em que as estirpes vacinais eram substancialmente diferentes das circulantes nos doentes, os números foram de 1% e 2%, respectivamente (DR=1, IC 95% 0% a 3%), uma diferença não atribuível ao acaso. A vacina apresentou uma melhoria no absentismo laboral, mas escasso benefício na percentagem de internamentos hospitalares ou nas taxas de complicações. Em condições ideais (correspondência das estirpes) ter-se-ia de vacinar 33 adultos para evitar um quadro clínico gripal; no caso de não haver correspondência entre as estirpes este número subiria para 100. Em termos de efeitos adversos, uma percentagem significativa de vacinas inactivadas tiveram reacções locais e verificou-se uma taxa adicional de síndrome de Guillan-Barré de 1.6/1.000.000 de vacinações.

DOENÇA MENINGOCÓCICA

Foram estudados numa RS recentemente publicada o nível de prevenção, a duração da protecção pós-vacinação, os efeitos específicos do grupo etário e o efeito de reforços da vacinação com polissacárido grupo A na prevenção da meningite meningocócica em crianças^{**}. Os autores pesquisaram a Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (*The Cochrane Library 2010, issue 2*), que inclui o *Acute Respiratory Infections Group's Specialised Register*, a MEDLINE (Janeiro de 1950 a Maio semana 3, 2010) e a EMBASE (Janeiro de 1974 a Maio de 2010), para identificação de RCTs (que foram avaliados em termos da sua qualidade metodológica), assim como de outros estudos que analisassem resultados não incluídos nos ensaios clínicos. Foram identificados 12 RCTs, tendo sido incluídos oito na análise final (os outros quatro foram excluídos devido a viéses existentes). Foram ainda identificados 15 estudos não RCTs, mas que não foram incluídos na análise final também por alto teor de viéses na sua estrutura. Os oito RCTs representavam uma amostra combinada de 236.760 vacinados e 243.308 controlos e os resultados demonstram que o efeito protector da vacinação no primeiro ano – uma eficácia de 95% (IC 95% de 87% a 99%) - foi consistente através de todos os RCTs, até com uma manutenção da protecção

durante o segundo ano (embora estatisticamente não significativa). Esta protecção alargou-se às crianças de 1-5 anos e através de todos os estratos sociais (menos marcada nos mais baixos). No entanto, a amostra foi demasiado pequena para se poderem tirar conclusões sobre o efeito dos reforços vacinais.

INFECCÃO PELO PNEUMOCOCO

A vacinação contra o pneumococo responsável pela otite média aguda (OMA) em crianças constitui uma das melhores intervenções preventivas para esta doença, já que os antibióticos oferecem uma vantagem marginal, podendo até induzir resistências bacterianas. Para avaliarem o efeito preventivo das vacinas anti-pneumocócicas conjugadas (VAPCs) em crianças até aos 12 anos, os autores de uma RS recentemente publicada^{***} pesquisaram o *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) (*The Cochrane Library 2007, issue 2*) - que inclui o já mencionado *Cochrane Acute Respiratory Infections Group's Specialised Register* - a MEDLINE e a EMBASE (ambas de Janeiro de 1995 a Novembro de 2007) à procura de RCTs de vacinas para a OMA em crianças até os 12 anos, com um seguimento de pelo menos seis meses após vacinação. Os estudos foram revistos em termos da qualidade metodológica respectiva de maneira independente por três autores, que também fizeram a extracção dos dados. Foram incluídos sete RCTs com VAPCs de sete e 11 estirpes, cujos resultados não foram combinados devido a heterogeneidade marcada das populações estudadas, tipo de vacina e resultados medidos em cada RCT. Em dois estudos, a vacina com sete estirpes administrada na infância associou-se a uma redução de risco (RR) de episódios de OAM de 6% (IC 95% de -4% a 16%) e 7% (IC 95% = 4% a 9%), respectivamente. Uma

A estratégia de pesquisa utilizada, limitada a estudos realizados em seres humanos, combinou os termos vaccination [Mesh], vaccin [ti], immunization [ti] ou immunisation [ti], com filtros de pesquisa validados, específicos para seleccionar estudos sobre intervenções terapêuticas (ensaios clínicos)⁵² e estudos do tipo revisões sistemáticas e meta-análises⁵³.

**Jefferson T, Di Pietrantonj C, Rivetti A, Bawazeer GA, Al-Ansary LA, Ferroni E. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 7. Art. No.: CD001269. DOI: 10.1002/14651858.CD001269.pub4.

Patel M, Lee CK. Polysaccharide vaccines for preventing serogroup A meningococcal meningitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 1. Art. No.: CD001093. DOI: 10.1002/14651858.CD001093.pub2.

***Jansen AGSC, Hak E, Veenhoven RH, Damoiseaux RAMJ, Schilder AGM, Sanders EAM. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing otitis media. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD001480. DOI: 10.1002/14651858.CD001480.pub3.

vacina com 11 estirpes induziu uma RR de 34% (IC 95% = 21% a 44%), enquanto que outra com nove estirpes reduziu o risco em 17% (IC 95% = -2% a 33%). Uma outra vacina de sete estirpes (com a membrana externa de *N. meningitidis*), assim como a vacinação em crianças mais velhas, não induziram protecção.

Estes são três dos inúmeros exemplos que poderíamos dar sobre a evidência científica de excelente qualidade sobre a eficácia e segurança das vacinas preventivas. Esta área é sem dúvida uma das mais sólidas em termos de investigação clínica e encontra-se em grande expansão.

SEGURANÇA CLÍNICA DAS VACINAS

Mesmo utilizando as vacinas mais seguras disponíveis no mercado, a vacinação de grande número de indivíduos a nível mundial induz um conjunto de efeitos adversos que, apesar de raros, levantam naturais questões sobre o perfil de segurança das vacinas.

Já analisámos anteriormente alguns dos problemas das vacinações de massas, que numa altura em que a tecnologia de fabrico era bastante menos rigorosa causaram problemas nos doentes (por ex. contágio com hepatite B em vacinas da febre amarela em 1942)¹.

Esta situação está presentemente ultrapassada com os novos e mais exigentes métodos de produção das vacinas, mas continuam a poder aparecer efeitos sérios, dos quais alguns exemplos são a encefalite com a vacina da tosse convulsa, o síndrome de Guillan-Barré com as da gripe, a púrpura trombocitopénica idiopática com a do sarampo e as artropatias com a da rubéola, apenas para citar as mais graves.

É óbvio que uma menor adesão à vacinação pode causar problemas variados, que entram em linha de conta com diversos factores. A figura 3 procura representar um cenário sobre a acção das vacinas e o seu uso, dependente de maior ou menor taxa de vacinação populacional.

1. Métodos de monitorização da segurança das vacinas

Como já dissemos, o perfil de segurança das vacinas é muito superior ao dos fármacos utilizados com fins terapêuticos (relembrando os medicamentos oncológicos, que apresentam efeitos secundários em virtualmente 100% dos casos). Por este facto, a pesquisa do perfil de segurança das vacinas é habitualmente muito mais intensa do que com os fármacos utilizados no tratamento de doenças.

A monitorização da segurança das vacinas é habitualmente

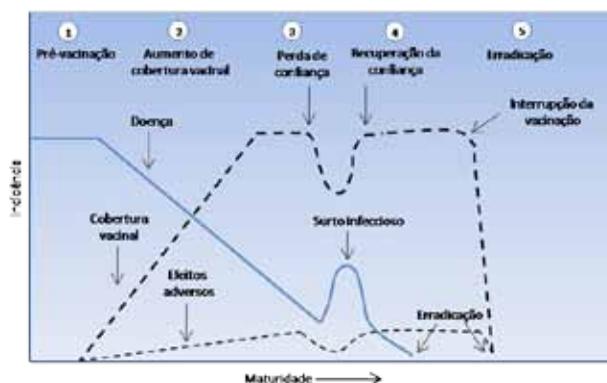


Fig. 3 – Evolução do uso das vacinas (adaptado de¹)

efectuada – como em qualquer fármaco – antes e depois da introdução no mercado:

- No período anterior ao lançamento no mercado (também chamado período de desenvolvimento), as vacinas são estudadas inicialmente em modelos animais, onde são identificados os antígenos potencialmente benéficos e seguros. É o período pré-clínico. Os compostos mais promissores entram então na fase de desenvolvimento clínico, que tem normalmente quatro fases: 1ª Fase, em que são inoculados menos de 20 voluntários, e onde se detectam apenas os efeitos muito frequentes e graves; 2ª Fase, em que são estudados de 50 a várias centenas de indivíduos, que já fornecem informações mais detalhadas, especialmente se a metodologia destes estudos for muito rigorosa (níveis de concentração antigénica, número de componentes vacinais, formulações e dosagens utilizadas, perfil e frequência das reacções adversas detectadas, etc.); e, finalmente, 3ª Fase, em que são estudados milhares de indivíduos e naturalmente detectados os efeitos adversos que aparecem com maior ou menor frequência (já que será fácil compreender que, mesmo que a amostra de um estudo possa ter 5.000 participantes, se o efeito adverso só aparecer em um de cada 10.000 inoculações, dificilmente será detectado durante a duração do ensaio clínico), ou mais tardiamente (se um ensaio tem uma duração média de um mês, não detecta as reacções adversas que possam aparecer aos seis meses). Para resolver estes problemas têm-se melhorado o desenho metodológico dos estudos (por exemplo com uma definição mais normalizada de caso), ou então são desenhados especificamente estudos exclusivos de risco.

- Após autorização de introdução no mercado (AIM), as vacinas estão sujeitas a monitorização contínua da sua segurança, em esquemas de farmacovigilância obrigatoriamente implementados pelas agências dos medicamentos de cada país. Estes esquemas incluem a comunicação prospectiva e permanente (quer pelos

profissionais de saúde, quer – como nos EUA - pelos próprios utentes) dos efeitos adversos encontrados no quotidiano após inoculação, assim como a construção e análise de grandes registos de doentes, ou ainda estudos formais chamados de 4ª Fase. É claro que as metodologias dos estudos de investigação e detecção de efeitos adversos pós AIM são muito mais complexas e difíceis do que os ensaios clínicos fase III, sendo um dos problemas mais importantes o confundimento por contra-indicação: indivíduos que não fazem a vacina por co-morbilidades ou por questões financeiras, por ex., possuem com certeza um risco de base mais elevado dos que os vacinados, dando um quadro demasiado optimista da segurança real das vacinas. Seja qual for o caso, presentemente a segurança e o perfil de risco das vacinas são permanentemente monitorizados, sendo sujeitos a análises constantes dos seus potenciais efeitos adversos.

2. Mítos públicos sobre a segurança das vacinas

Como em todas as intervenções em saúde, a vacinação de massas tem os seus detractores (público em geral, mas também profissionais de saúde), que utilizam um conjunto de argumentos variados, mais ou menos científicos, para se oporem a esta medida preventiva.

Um dos argumentos mais frequentemente utilizados é o da segurança das vacinas, afirmando estas pessoas que existem relações entre a administração das vacinas (quer pelo componente antigénico em si, quer pelos seus adjuvantes) e um conjunto de doenças, das quais se destacam a esclerose múltipla^{54,55}, a diabetes mellitus^{56,57} e, principalmente, o autismo^{58,60}.

Pela sua importância, tem sido o autismo a principal preocupação dos familiares das crianças vacinadas, acima de tudo com a vacina tríplice (sarampo, papeira e rubéola).

O autismo é uma doença do comportamento com várias apresentações clínicas. Estas manifestam-se na maioria dos casos logo nos primeiros anos de vida e, na sua forma mais grave, a criança apresenta uma diminuição marcada da capacidade de interagir socialmente e de comunicar com outras pessoas, juntamente com alterações marcadas do comportamento^{61,62}. Nos últimos anos tem vindo a verificar-se, um pouco por todo o mundo, um aumento do diagnóstico de autismo. Como simultaneamente têm vindo a intensificar-se os programas de vacinação infantil, alguns familiares e profissionais de saúde têm sugerido uma associação entre os dois fenómenos.

Estes receios foram pela primeira vez levantados num estudo publicado em 1998 por Wakefield AJ et al. Este relatório de casos incluiu 12 crianças inglesas, com

idades compreendidas entre os três e os 10 anos, enviadas para uma unidade hospitalar pediátrica com um quadro de dor abdominal e diarreia, associado a alterações comportamentais⁵⁸. Destas 12 crianças, nove vieram a ser diagnosticadas com autismo (conjuntamente com uma colite inespecífica), tendo os autores do estudo sugerido que estas alterações seriam provocadas pela administração de vacina tríplice (informação dada pelos pais das crianças ou pelos médicos de família respectivos).

Um outro estudo, publicado em 2002 pelos mesmos autores do anteriormente citado (Wakefield AJ et al), detectou persistência do vírus do sarampo no tecido intestinal de crianças com problemas de desenvolvimento e uma doença inflamatória intestinal até aí não descrita (hiperplasia linfonodular ileocolónica).

Estes resultados desencadearam uma cobertura massiva nos media, com sugestões que a vacinação poderia causar autismo, tendo como consequência uma recusa de muitos pais em vacinar os seus filhos (15% de diminuição global de vacinação no Reino Unido), com consequente aumento dos casos de sarampo mortal e de todas as complicações associadas a uma incidência aumentada de papeira e rubéola nas crianças não vacinadas. O primeiro estudo veio a ser retirado do Lancet, por se ter demonstrado sérios problemas metodológicos, assim como conflitos de interesse por parte dos autores.

Se analisarmos cuidadosamente estes dois estudos (recentemente considerados como fraudulentos*), verificamos a existência de problemas metodológicos que, de facto, invalidam as suas conclusões: em primeiro lugar, a escassa dimensão da amostra (n=12); em segundo lugar, a inexistência de um grupo de controlo (de facto, como já foi referido, o desenho do estudo deveria ter sido um caso-controlo e não uma série de casos); em terceiro lugar, um viés de selecção dos doentes, todos referidos a um único centro pediátrico; finalmente, a tal hiperplasia linfonodular ileocolónica, que é uma patologia inespecífica que muitos especialistas consideram ser uma variação do normal.

Mas qual poderia ser a explicação mais plausível para estes factos (se eles fossem reais)?

Uma das hipóteses para a associação entre vacinação e autismo seria a de um mais intenso escrutínio desta doença, com uma maior incidência provocada pelo aumento do diagnóstico e não pelo real aumento dos casos (o chamado viés de detecção). Isso mesmo foi confirmado por um conjunto de estudos observacionais

*BMJ 342:doi:10.1136/bmj.d22 (Published 6 January 2011)

e revisões sistemáticas da literatura⁶³⁻⁶⁵, sublinhando a dificuldade de comparação de estudos com metodologias diferentes na definição de incidências e prevalências de doença⁶³.

Uma outra hipótese era a da coincidência: dado que a maioria das crianças inglesas já tinham sido vacinadas na altura em que o estudo de Wakefield foi publicado, e a idade mais frequente de diagnóstico do autismo ser os 10-12 anos, então esta associação não seria inesperada. No entanto, o facto de não ser inesperada não quer dizer que seja causal, já que na evolução da resposta imunológica normal à vacinação contra o sarampo pode esperar-se detectar a existência de vírus no intestino de crianças vacinadas. Este facto não foi confirmado em outros estudos^{66,67}.

Já que biologicamente a associação vacina/autismo não faz qualquer sentido, a maneira mais correcta de estabelecer um eventual elo de ligação seria através de estudos epidemiológicos de boa qualidade, comparando a incidência de autismo em crianças vacinadas versus não vacinadas⁶⁸. Ora existem publicados vários estudos de base populacional precisamente com esta metodologia que não conseguem provar qualquer ligação entre a vacinação e o autismo^{66,69-73}.

A título de exemplo, um dos estudos mais importantes envolveu 537.303 crianças dinamarquesas, avaliadas retrospectivamente entre 1991 e 1998, das quais 838 (0.16%) vieram a ser diagnosticadas com autismo (82% delas tinham sido vacinadas). Após ajustamentos para factores de confundimento, o risco relativo para autismo nas crianças vacinadas foi de 0.92 (IC 95% 0.68-1.24), ou seja, até parece que a vacina protegeria do risco do autismo (...), e sem qualquer ligação com o timing e idade da vacinação⁷³. Estes achados foram confirmados em populações pediátricas inglesas^{70,74}, canadianas⁷⁵, finlandesas⁷¹, americanas⁷⁶ e japonesas⁵¹.

Confirmando estes resultados, recentes revisões sistemáticas da literatura sobre a relação entre a vacinação e o autismo não detectaram qualquer aumento do risco⁷⁷, tendo o *Institute of Medicine* dos EUA publicado dois relatórios confirmando isto mesmo*.

Para além dos componentes biológicos da vacina em si (bactérias ou vírus vivos ou atenuados, componentes celulares daqueles, etc.), também se têm levantado uma série de questões sobre a segurança dos componentes vacinais não-biológicos. Dentre estes, o tiomersal é o que tem estado debaixo de maior escrutínio.

O tiomersal é um composto orgânico que tem sido utilizado – em doses compreendidas entre <0.03 e 25 µcg - como adjuvante em várias vacinas (DTP, hepatite B,

Haemophilus influenzae tipo b, etc.). Com estas doses de tiomersal não existe qualquer evidência de problemas de segurança, para além de algumas alergias leves ocasionais. No entanto, e porque o tiomersal contém mercúrio (é um tiosalicilato de etilmercúrio sódico) – um composto potencialmente tóxico – foi retirado da composição das vacinas a conselho da *American Academy of Pediatrics* e do *US Public Health Service* desde o ano de 2000. Esta medida, no entanto, não impediu uma baixa da vacinação, mesmo com estas novas formulações⁷⁷. Estudos subsequentes vieram a confirmar que bebés pequenos apresentavam níveis mais elevados de mercúrio após vacinação que crianças mais velhas, mas que esses níveis eram inferiores aos considerados seguros no sangue do cordão²⁹.

De facto as teorias sobre a putativa relação entre ingestão de mercúrio e autismo não têm qualquer base biológica: em primeiro lugar, a baixa dose de tiomersal que se encontra nas vacinas nunca foi relacionada objectivamente com efeitos sobre o SNC; depois, os efeitos tóxicos e teratogénicos foram descritos no período pré-natal, mas nunca no pós-natal; finalmente, os níveis biológicos encontrados após a vacinação são residuais e incapazes de efeitos adversos**. Por exemplo, num dos estudos não foi detectado qualquer aumento de mercúrio no organismo de autistas, quando comparados com controlos não-autistas³⁰. De resto, quando se comparam as alterações neurológicas típicas da intoxicação pelo mercúrio – tremor, ataxia, disartria, mialgias com fraqueza muscular³¹ – com as do autismo – comportamento repetitivo e alguma hipotonia, mas mais nada em termos de atingimento motor – facilmente se verifica a discrepância dos respectivos quadros clínicos. O mesmo se verifica com as alterações sensitivas que podem manifestar-se nas duas doenças. Por fim, dados anatomo-patológicos de autópsia de doentes com intoxicação pelo mercúrio³² diferem consideravelmente dos encontrados em autistas³³.

A prova final da ausência de relação tiomersal/autismo veio de um conjunto de estudos epidemiológicos comparando o risco de incidência de autismo em crianças expostas ou não ao tiomersal³⁴⁻³⁸. Estes achados vieram a

* Stratton, K, Wilson, CB, McCormick, MC (Eds). Immunization Safety Review: Measles-Mumps-Rubella Vaccine and Autism. National Academy Press, Washington, DC 2001 e Immunization Safety Review: Vaccines and Autism. A report of the Institute of Medicine. The National Academy Press, Washington, DC 2004

**Stratton, K, Gable, A, McCormick, MC Eds. Immunization Safety Review: Thimerosal-Containing Vaccines and Neurodevelopmental Disorders. National Academy Press, Washington, DC 2001

ser confirmados em revisões sistemáticas da literatura^{39,40}. Em resumo: apesar do aumento de diagnóstico de autismo nos últimos anos, as razões para este facto nada têm a ver com a vacinação, sendo talvez explicados por alterações na definição da doença (alargamento dos critérios diagnósticos com subsequente aumento da inclusão de pessoas até aí não classificadas como autistas), assim como uma maior detecção dos casos individuais da doença (viés de detecção). Existem inúmeros estudos epidemiológicos e revisões sistemáticas da literatura que não detectaram um aumento do risco de autismo com a vacinação e não existem provas da associação tiomersal/autismo. Dados os benefícios indiscutíveis das vacinas, dever-se-ão manter os Programas de vacinação como presentemente.

ANÁLISE ECONÓMICA DAS VACINAS PREVENTIVAS

1. Abordagem económica de várias medidas preventivas, incluindo a vacinação de massas

O financiamento/comparticipação das vacinas (e particularmente da vacinação de massas) tem sido questionado ao longo dos últimos anos, pelo estabelecimento de novas prioridades na saúde (como a infecção pelo HIV/ SIDA, que competem com aquela).

Os estudos de avaliação económica iniciados nos anos 80 demonstraram que os custos por criança imunizada variavam amplamente, sendo dependentes da estratégia local utilizada (serviços fixos, serviços móveis ou campanhas de massa), dos custos de pessoal e até da distribuição das vacinas (cadeias de frio, armazenamento, mobilização social, etc.). Apesar dos custos totais recorrentes não serem totalmente conhecidos, estabeleceu-se que o custo médio aceitável para a vacinação global de uma criança – BCG, DTP, polio e sarampo - seria de \$15 USD em países em desenvolvimento. Mais tarde, na década de 90, a *Partnership for Health Reform* produziu numerosos estudos acerca dos custos e financiamento dos programas de imunização em países como Marrocos, Bangladesh, Colômbia, Costa do Marfim e Gana, encontrando numerosas disparidades.*

A limitação dos orçamentos para a saúde e a variação dos custos a nível nacional e global resultaram numa competição entre as políticas de vacinação e outras intervenções de saúde pública, fazendo ressaltar a necessidade da existência de estudos de custo-effectividade e de custo-benefício, que pudessem servir de base à tomada de decisões nos vários países. Estas poderão resultar na inclusão ou não de novas vacinas nos

programas nacionais de vacinação.

É importante não serem esquecidos os efeitos económicos a longo prazo dos programas de controlo e erradicação das doenças evitáveis pela imunização de massas: o controlo das doenças através da vacinação oferece protecção aos indivíduos e à comunidade (a já discutida *herd immunity*), diminuindo os custos imediatos com a doença.

A erradicação de uma doença pode poupar a gerações futuras o risco de infecção e, em última análise, pode tornar a vacinação desnecessária, pelo que a vacinação e a sua consequência última, a erradicação da doença infecciosa, podem considerar-se como um investimento futuro.

2. Alguns exemplos de análise económica do impacto das políticas de vacinação

Existem literalmente centenas de avaliações económicas sobre vacinas preventivas na literatura mundial. Está naturalmente fora do contexto deste artigo a discussão pormenorizada destes dados, pelo que apenas apresentamos alguns exemplos de avaliações económicas mais típicas, incidindo sobre algumas patologias infecciosas paradigmáticas.

Uma palavra de precaução: reconhecemos evidentemente que a validade externa de estudos económicos é limitada - já que os custos variam marcadamente entre países e regiões - mas não deixa de ser importante analisar o impacto económico de medidas preventivas como a vacinação, quer por si só, que em cotejo com outras medidas de saúde (preventivas ou curativas)

VARIÓLA

A varíola é um exemplo dos benefícios económicos da erradicação de uma doença através da vacinação. Em 1967 (data basal) foi o ano em que a varíola, estando já erradicada nos países desenvolvidos, continuava a matar 1.5-2 milhões de pessoas nos países em desenvolvimento. Foram contabilizados, como benefícios mundiais do programa de erradicação neste ano, 1.35 biliões USD. Como a totalidade dos custos do programa foi de 100 milhões USD, num período de 10 anos (Bull WHO. 2004. 82(9):683-688) podemos afirmar que 100 milhões de USD pouparam ao mundo cerca de 1.35 biliões USD.

POLIOMIELITE

A poliomielite é um dos outros exemplos em que a análise

* WHO, Economics of immunization: a guide to the literature and other resources.2004

económica pode ser relevante. Esta é uma doença viral muito infecciosa, atingindo crianças menores de 5 anos, que invade o sistema nervoso e pode causar paralisia total em algumas horas. Uma em cada 200 infecções pode culminar em paralisia irreversível (frequentemente dos membros inferiores) e 5% a 10% das crianças infectadas morrem por paralisia dos músculos respiratórios. Nos anos setenta foi usada a incidência dos casos pré-vacinação nos EUA e em Itália no cálculo do número potencial de casos em todo o Mundo, caso não houvesse vacina disponível: com a vacinação seriam evitadas 855.000 mortes, 4 milhões de casos de paralisia e 40 milhões de DALYs (*Disability Adjusted Life Years*). Globalmente, o programa da poliomielite custará cerca de 67 biliões USD se os esforços da erradicação se mantiverem, culminando na erradicação da doença e na subsequente suspensão da necessidade de vacinação, com os custos de cuidados médicos evitados entre 1970-2050 de mais ou menos 128 biliões de US dólares.

PAPILOMAVÍRUS HUMANO

Entre nós existem alguns estudos farmacoeconómicos sobre a utilização de vacinas em contexto preventivo. Um destes estudos* propôs-se esclarecer se a vacinação isolada suplantaria o rastreio como método custo-efectivo, ou seria necessária a manutenção do rastreio associado à vacinação. A autora estabeleceu um modelo de Markov utilizando uma coorte hipotética de 100 000 mulheres seguidas entre os 12 anos e os 105 anos, em ciclos de 1 ano. Foram estabelecidos 4 cenários ou intervenções: população não vacinada e não rastreada, população não vacinada e rastreada, população vacinada e não rastreada e população vacinada e rastreada. A incidência da infecção pelo HPV para cada grupo etário foi definida através de dados da literatura, pela ausência de dados nacionais publicados⁷⁸. De igual modo, foram definidas as transições entre estados e as probabilidades de detecção da doença em fase assintomática ou com repercussão citológica^{79,80,81,82,83,84}, assumindo que todas as transições ocorreriam no início de cada ciclo e que cada mulher poderia apenas realizar uma transição por ciclo. O cálculo dos custos foi realizado como se de GDH se tratasse, não se incluindo os eventuais custos de cuidados primários. A autora conclui que vacinar e continuar a rastrear é a intervenção de melhor custo-efectividade. Esta intervenção obteve os melhores resultados em QALYs ganhos, traduzindo uma diminuição do número

de lesões pré-malignas do colo do útero, do número total de casos de cancro e, fundamentalmente, uma diminuição do número de ciclos com cancro em estadios avançados. Os resultados demonstraram, ainda, que todas as intervenções dominavam a não intervenção, ou seja, a *população não vacinada e não rastreada*. Em conclusão, o estudo prova que é custo efectivo vacinar e rastrear na prevenção do cancro do colo do útero.

GRIPE (H5N1 E H1N1)

Foram recentemente publicados, entre outros, dois estudos económicos sobre a vacinação contra a gripe A (H5N1 e H1N1). Qualquer um deles demonstra sem sombra de dúvidas o custo-efectividade da vacinação contra a gripe.

O primeiro estudo⁸⁵ procurou calcular uma estimativa de efectividade e custo-efectividade da vacinação para a gripe pandémica (H1N1), sob diversos cenários, vacinando durante os meses de Outubro ou Novembro de 2009, utilizando um modelo epidémico em conjunção com um de Markov de progressão da doença. As fontes de informação foram revisões da literatura e opinião de peritos e a população-alvo foi 8.3 milhões de pessoas vivendo numa cidade nos EUA. O estudo foi realizado numa perspectiva da sociedade e o horizonte temporal foi o da duração de vida. Os *outcomes* incluíram infecções e mortes evitadas, custos, QALYs (*Quality-Adjusted Life-Years*) e custo-efectividade incremental (ICER - *incremental cost-effectiveness*). Os resultados da análise baseada em casos indicaram que, assumindo que cada infecção primária provoca 1,5 infecções secundárias, se se vacinassem 40% das pessoas esta medida induzia uma redução de custos. Comparando com nenhuma vacinação, vacinando os indivíduos em meados de Outubro impedir-se-iam 2.051 mortes, ganhar-se-iam 69.679 QALYs e poupar-se-iam US \$469 milhões; por outro lado, se a vacinação se efectuasse em meados de Novembro evitar-se-iam 1.468 mortes e ganhar-se-iam 49.422 QALYs com poupança de US \$ 302 milhões. Uma análise de sensibilidade indicou que a vacinação seria ainda mais custo-efectiva caso os períodos de incubação fossem mais longos, as taxas de infecciosidade mais baixas ou se se implementassem melhores medidas profiláticas não-farmacológicas. Apesar das limitações do modelo – pressuposto de homogeneidade dos indivíduos e não inclusão de custos e poupanças extras – os autores concluem que a vacinação precoce (Outubro) para a gripe previne um maior número de mortes e é mais custo-efectiva, não sendo mesmo necessário vacinar 100% da população para se obter este benefício económico.

*Belo AI. Vacinação e rastreio no cancro do colo do útero. Dissertação de Mestrado, UCP Fevereiro 2010

No mesmo número do *Annals* vem publicado um segundo estudo, em que os autores analisam na mesma amostra populacional, com as mesmas fontes de informação, utilizando modelo económico idêntico e as mesmas perspectivas, três abordagens alternativas da pandemia da gripe H5N1 em termos da sua efectividade e custo-efectividade⁸⁶: 1) vacinação + farmacoterapia anti-viral em doses disponíveis (estratégia de reserva); 2) a mesma estratégia mas com farmacoterapia alargada (estratégia de profilaxia alargada); e 3) a mesma estratégia com vacinação adjuvante (estratégia de vacinação alargada). As medidas preventivas não-farmacológicas mantiveram-se comuns. Os *outcomes* foram idênticos: infecções e mortes evitadas, custos, QALYs (*Quality-Adjusted Life-Years*) e custo-efectividade incremental (ICER - *incremental cost-effectiveness*). Segundo uma análise baseada em casos, a estratégia mais custo-efectiva foi a terceira (estratégia de vacinação alargada), prevenindo 68% das infecções e mortes, com ganhos de 404.030 QALYs a US \$ 10.844/QALY ganho em relação à opção nº 1. A análise de sensibilidade confirmou que esta estratégia de vacinação alargada se manteve custo-eficaz numa gama alargada de pressupostos práticos. As conclusões foram que a vacinação alargada constitui uma estratégia preventiva efectiva e custo-efectiva numa pandemia de gripe H5N1 e que a profilaxia alargada com anti-virais pode atrasar a pandemia, enquanto se estão a tomar medidas adicionais.

O modelo matemático utilizado nestes estudos é muito sofisticado, já que quantifica o impacto das características epidemiológicas virais, assim como as estratégias de contenção, na carga e custo da gripe. As conclusões que a vacinação alargada é a medida mais efectiva e custo-efectiva na mortalidade por H5N1, e que basta vacinar um terço da população precocemente para se poder encurtar a epidemia e a mortalidade na gripe H1N1, têm grande relevância clínica, de gestão/administração e de políticas de saúde pública.

Este tipo de modelação matemática de epidemias tem muito interesse na sua abordagem populacional, já que permite a clarificação de *inputs* e de pressupostos sobre a doença, permitindo decisões clínicas e de gestão melhor fundamentadas no seu combate⁸⁷. A conclusão que o benefício na saúde pública é substancial, mesmo se se administrasse uma vacina de fraca eficácia (50%), desde que se consiga vacinar a maior parte da população é relevante e importante.

CONCLUSÕES

O valor intrínseco da vacinação está amplamente provado e esta medida deve ser um dos pilares fundamentais em

qualquer sistema de prevenção dum país moderno.

Uma percentagem significativa de doenças que no passado estiveram associadas a morbilidade e mortalidade significativas foram quase por completo eliminadas da face da Terra, devido ao desenvolvimento clínico, disponibilização e vacinação de massas. Exemplos incluem a poliomielite, em que um dos últimos casos foi detectado no Peru em 1992, e a infecção pelo *Haemophilus influenzae* (com diminuição de 99% dos casos entre os anos de 1987 – introdução da vacina – e o ano 2000). O sarampo é um caso particularmente importante, já que a sua quase erradicação teve consequências muito benéficas num quadro clínico nada favorável: mais de 50% dos doentes infectados apresentam alterações assintomáticas no EEG, entre 35 a 100 de cada 100.000 doentes infectados desenvolve encefalite aguda (que tem uma mortalidade de 10% e uma morbilidade neurológica de 25%), e outros doentes apresentam complicações graves tais como a meningite, a panencefalite esclerosante subaguda e a encefalomielite aguda disseminada

Com este decréscimo de doenças infecciosas mortais no passado irrompeu um fenómeno paradoxal, em que pacientes e familiares pensam que a vacinação é agora inútil e não se vacinam, com as consequências daí decorrentes (pode mesmo dizer-se que a vacinação é vítima do seu próprio sucesso...). Para resolução deste problema é fundamental a disponibilização de informação de alta qualidade sobre as vantagens da vacinação preventiva, que possa ser disseminada socialmente.

Importa melhorar e desenvolver os sistemas de vacinação de massas, com recurso a investigação de alta qualidade e estudos incidindo nas patologias mais prevalentes, mais relevantes e mais consumidoras de recursos.

O futuro das vacinas está ligado a novas técnicas de fabrico, com o desenvolvimento progressivo de novos produtos cada vez mais benéficos e seguros. Trata-se de um campo médico que irá, na nossa opinião, ter uma importância cada vez maior.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Este artigo foi financiado por um educational unrestricted grant da Sanofi Pasteur MSD.

BIBLIOGRAFIA

1. Vaccines. 5. New York: W.B. Saunders 2008
2. WILSON JF: The vaccine crossroads. *Ann Int Med* 2003;138:857-860
3. GONIK B, FASANO N, FOSTER S: The obstetrician-gynecologist's role in adult immunization. *Am J Obstetr Gynecol* 2002;187:984-8

4. PICKERING LK, BAKER CJ, FREED GL et al: Immunization programs for infants, children, adolescents, and adults: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;49:817-840
5. GLESBY MJ: Immunizations during HIV infection. *Curr Opin Inf Dis* 1998;11:17-21
6. WALLACE MR, BRANDT CJ, EARHART KC et al: Safety and immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine among HIV-infected subjects. *Clin Infect Dis* 2004;39:1207-13
7. LANDRUM ML, HULLSIEK KH, GANESAN A et al: Hepatitis B vaccination and risk of hepatitis B infection in HIV-infected individuals. *AIDS* 2010;24:545-555
8. CHEESEMAN SH, DAVARO RE, ELLISON RT, III. Hepatitis B vaccination and plasma HIV-1 RNA. *N Engl J Med* 1996;334:1272
9. Recommended adult immunization schedule: United States, 2010. *Ann Int Med* 2010;152:36-9
10. YAMANAKA H, TERUYA K, TANAKA M et al the HIV/Influenza Vaccine Study: Efficacy and Immunologic Responses to Influenza Vaccine in HIV-1-Infected Patients. *JAIDS* 2005;39:167-173
11. KING JC, JR., VINK PE, FARLEY JJ et al: Comparison of the safety and immunogenicity of a pneumococcal conjugate with a licensed polysaccharide vaccine in human immunodeficiency virus and non-human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:192-6
12. WALLACE MR, HOOPER DG, GRAVES SJ, MALONE JL: Measles seroprevalence and vaccine response in HIV-infected adults. *Vaccine* 1994;12:1222-4
13. KROON FP, VAN DISSEL JT, LABADIE J, VAN LOON AM, VAN FR: Antibody response to diphtheria, tetanus, and poliomyelitis vaccines in relation to the number of CD4+ T lymphocytes in adults infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1995;21:1197-1203
14. HIBBERD PL, RUBIN RH: Approach to immunization in the immunosuppressed host. *Infect Dis Clin North Am* 1990;4:123-142
15. TAMMA P: Vaccines in immunocompromised patients. *Pediatr Rev* 2010;31:38-40
16. BRYDAK LB, CALBECKA M: Immunogenicity of influenza vaccine in patients with hemato-oncological disorders. *Leuk Lymphoma* 1999;32:369-374
17. PIROFSKI LA, CASADEVALL A: Use of licensed vaccines for active immunization of the immunocompromised host. *Clin Microbiol Rev* 1998;11:1-26
18. CALAMINUS G, HENSE B, LAWS HJ, GROEGER M, MACKENZIE CR, GOBEL U: Diphtheria (D) and tetanus (T) antibody values in children with acute lymphoblastic leukaemia (ALL) after treatment according to Co-ALL 05/92. *Klin Padiatr* 2007;219:355-360
19. DINITS-PENNY M, FORREST GN, CROSS AS, HISE MK: The use of vaccines in adult patients with renal disease. *Am J Kidney Dis* 2005;46:997-1011
20. MILLER ER, ALTER MJ, TOKARS JI: Protective effect of hepatitis B vaccine in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999;33:356-360
21. BUTIM, VILADOMIU L, JARDIR et al: Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 1992;12:144-7
22. FINELLI L, MILLER JT, TOKARS JI, ALTER MJ, ARDUINO MJ: National surveillance of dialysis-associated diseases in the United States, 2002. *Semin Dial* 2005;18:52-61
23. KAUSZA, PAHARI D: The value of vaccination in chronic kidney disease. *Semin Dial* 2004;17:9-11
24. CHAU KF, CHENG YL, TSANG DN et al: Efficacy and side effects of intradermal hepatitis B vaccination in CAPD patients: a comparison with the intramuscular vaccination. *Am J Kidney Dis* 2004;43:910-7
25. BARRACLOUGH KA, WIGGINS KJ, HAWLEY CM et al: Intradermal versus intramuscular hepatitis B vaccination in hemodialysis patients: a prospective open-label randomized controlled trial in nonresponders to primary vaccination. *Am J Kidney Dis* 2009;54:95-103
26. VERKADE MA, VAN DE WETERING J, KLEPPER M, VAESSEN LM, WEIMAR W, BETJES MG: Peripheral blood dendritic cells and GM-CSF as an adjuvant for hepatitis B vaccination in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2004;66:614-621
27. SCHARPE J, PEETERMANS WE, VANWALLEGHEM J et al: Immunogenicity of a standard trivalent influenza vaccine in patients on long-term hemodialysis: an open-label trial. *Am J Kidney Dis* 2009;54:77-85.
28. FUCHSHUBER A, KUHNEMUND O, KEUTH B, LUTTICKEN R, MICHALK D, QUERFELD U: Pneumococcal vaccine in children and young adults with chronic renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:468-473
29. PIROVINO M, LYDICK E, GROB PJ, ARRENBRECHT S, ALTORFER J, SCHMID M: Pneumococcal vaccination: the response of patients with alcoholic liver cirrhosis. *Hepatology* 1984;4:946-9
30. MCCASHLAND TM, PREHEIM LC, GENTRY MJ: Pneumococcal vaccine response in cirrhosis and liver transplantation. *J Infect Dis* 2000;181:757-760
31. SONG JY, CHEONG HJ, HA SH, HWANG IS, KEE SY, JEONG HW, LEE CG, KIM WJ: Clinical impact of influenza immunization in patients with liver cirrhosis. *J Clin Virol* 2007;39:159-163
32. GAETA GB, STORNAIUOLO G, PRECONE DF, AMENDOLA A, ZANETTIAR: Immunogenicity and safety of an adjuvanted influenza vaccine in patients with decompensated cirrhosis. *Vaccine* 2002;20 Suppl 5:B33-5.:B33-B35.
33. LAWALA, BASLER C, BRANCHA, GUTIERREZ J, SCHWARTZ M, SCHIANO TD: Influenza vaccination in orthotopic liver transplant recipients: absence of post administration ALT elevation. *Am J Transplant* 2004;4:1805-9
34. KEEFFE EB, IWARSON S, MCMAHON BJ et al: Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in patients with chronic liver disease. *Hepatology* 1998;27:881-6
35. ARGUEDAS MR, JOHNSON A, ELOUBEIDIMA, FALLON MB: Immunogenicity of hepatitis A vaccination in decompensated cirrhotic patients. *Hepatology* 2001;34:28-31
36. MATTOS AA, GOMES EB, TOVO CV, ALEXANDRE CO, REMIAO JO: Hepatitis B vaccine efficacy in patients with chronic liver disease by hepatitis C virus. *Arq Gastroenterol* 2004;41:180-4
37. ARSLAN M, WIESNER RH, SIEVERS C, EGAN K, ZEIN NN: Double-dose accelerated hepatitis B vaccine in patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl* 2001;7:314-320
38. SHIM M, KHAYKIS I, PARK J, BINI EJ: Susceptibility to hepatitis A in patients with chronic liver disease due to hepatitis C virus infection: missed opportunities for vaccination. *Hepatology* 2005;42:688-695
39. NICHOL KL, HAUGE M: Influenza vaccination of healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997;18:189-194
40. LANE NE, PAUL RI, BRATCHER DF, STOVER BH: A survey of policies at children's hospitals regarding immunity of healthcare workers: are physicians protected? *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997;18:400-4
41. BOLYARD EA, TABLAN OC, WILLIAMS WW, PEARSON ML, SHAPIRO CN, DEITCHMANN SD: Guideline for infection control in healthcare personnel, 1998. *Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Infect Control Hosp Epidemiol* 1998;19:407-463
42. DECASTRO MG, DENYS GA, FAUERBACH LL et al: APIC position paper: immunization. *Association for Professionals in Infection and Epidemiology, Inc. Am J Infect Control* 1999;27:52-3
43. SALMON DA, TERET SP, MACINTYRE CR, SALISBURY D, BURGESS MA, HALSEY NA: Compulsory vaccination and conscientious or philosophical exemptions: past, present, and future. *Lancet* 2006;367:436-442
44. LONGINI IM, HALLORAN ME, NIZAM A et al: Estimation of the efficacy of live, attenuated influenza vaccine from a two-year, multi-center vaccine trial: implications for influenza epidemic control. *Vaccine* 2000;18:1902-9
45. MONTO AS, DAVENPORT FM, NAPIER JA, FRANCIS T, Jr: Modification of an outbreak of influenza in Tecumseh, Michigan by vaccination of schoolchildren. *J Infect Dis* 1970;122:16-25
46. REICHERT TA, SUGAYA N, FEDSON DS, GLEZEN WP, SIMONSEN L, TASHIRO M: The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. *N Engl J Med* 2001;344:889-896
47. PIEDRA PA, GAGLANI MJ, KOZINETZ CA et al: Herd immunity in adults against influenza-related illnesses with use of the trivalent-live attenuated influenza vaccine (CAIV-T) in children. *Vaccine* 2005;23:1540-8
48. KING JC, JR., CUMMINGS GE, STODDARD J et al: pilot study of the effectiveness of a school-based influenza vaccination program. *Pediatrics* 2005;116:e868-e873
49. KING JC, JR., STODDARD JJ, GAGLANI MJ et al: Effectiveness of school-based influenza vaccination. *N Engl J Med* 2006;355:2523-32
50. RUDENKO LG, SLEPUSHKIN AN, MONTO AS et al: Efficacy of live attenuated and inactivated influenza vaccines in schoolchildren

- and their unvaccinated contacts in Novgorod, Russia. *J Infect Dis* 1993;168:881-887.
51. HONDA H, SHIMIZU Y, RUTTER M: No effect of MMR withdrawal on the incidence of autism: a total population study. *J Child Psychol Psychiatry* 2005;46:572-9
 52. HAYNES RB, MCKIBBON KA, WILCZYNSKI NL, WALTER SD, WERRE SR. Optimal search strategies for retrieving scientifically strong studies of treatment from Medline: analytical survey. *BMJ* 2005;330:1179
 53. MONTORI VM, WILCZYNSKI NL, MORGAN D, HAYNES RB: Optimal search strategies for retrieving systematic reviews from Medline: analytical survey. *BMJ* 2005;330:68
 54. DESTEFANO F, VERSTRAETEN T, CHEN RT: Hepatitis B vaccine and risk of multiple sclerosis. *Expert Rev Vaccines* 2002;1:461-6
 55. KARAALI-SAVRUN F, ALTINTAS A, SAIP S, SIVA A: Hepatitis B vaccine related-myelitis? *Eur J Neurol* 2001;8:711-5
 56. CLASSEN JB, CLASSEN DC: Clustering of cases of type 1 diabetes mellitus occurring 2-4 years after vaccination is consistent with clustering after infections and progression to type 1 diabetes mellitus in autoantibody positive individuals. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16:495-508
 57. TEEAAR T, LIIVAK N, HEILMAN K et al: Increasing incidence of childhood-onset type 1 diabetes mellitus among Estonian children in 1999-2006. Time trend analysis 1983-2006. *Pediatr Diabetes* 2010;11:107-110
 58. WAKEFIELD AJ, MURCH SH, ANTHONY A et al: Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* 1998;351:637-641
 59. AMIN J, WONG M: Measles-mumps-rubella immunisation, autism and inflammatory bowel disease: update. *Commun Dis Intell* 1999;23:222
 60. KAWASHIMA H, MORI T, KASHIWAGI Y, TAKEKUMA K, HOSHIKA A, WAKEFIELD A: Detection and sequencing of measles virus from peripheral mononuclear cells from patients with inflammatory bowel disease and autism. *Dig Dis Sci* 2000;45:723-9
 61. TAGER-FLUSBERG H, CARONNA E: Language disorders: autism and other pervasive developmental disorders. *Pediatr Clin North Am* 2007;54:469-81, vi.
 62. LANDA R, GARRETT-MAYER E: Development in infants with autism spectrum disorders: a prospective study. *J Child Psychol Psychiatry* 2006;47:629-638
 63. FOMBONNE E: Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatr Res* 2009;65:591-8
 64. WING L, POTTER D: The epidemiology of autistic spectrum disorders: is the prevalence rising? *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002;8:151-161
 65. SHATTUCK PT: The contribution of diagnostic substitution to the growing administrative prevalence of autism in US special education. *Pediatrics* 2006;117:1028-37
 66. FOMBONNE E, CHAKRABARTI S: No evidence for a new variant of measles-mumps-rubella-induced autism. *Pediatrics* 2001;108:E58-
 67. TAYLOR B, MILLER E, LINGAM R, ANDREWS N, SIMMONS A, STOWE J: Measles, mumps, and rubella vaccination and bowel problems or developmental regression in children with autism: population study. *BMJ* 2002;324:393-6
 68. MADSEN KM, VESTERGAARD M: MMR vaccination and autism: what is the evidence for a causal association? *Drug Safety* 2004;27:831-840
 69. DALES L, HAMMER SJ, SMITH NJ: Time trends in autism and in MMR immunization coverage in California. *JAMA* 2001;285:1183-5
 70. TAYLOR B, MILLER E, FARRINGTON CP et al: Autism and measles, mumps, and rubella vaccine: no epidemiological evidence for a causal association. *Lancet* 1999;353:2026-9
 71. MAKELA A, NUORTI JP, PELTOLA H: Neurologic disorders after measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics* 2002;110:957-963
 72. KAYE JA, DEL MAR MELERO-MONTES M, JICK H: Mumps, measles, and rubella vaccine and the incidence of autism recorded by general practitioners: a time trend analysis. *BMJ* 2001;322:460-3
 73. MADSEN KM, HVIIDA A, VESTERGAARD M et al: A population-based study of measles, mumps, and rubella vaccination and autism. *N Engl J Med* 2002;347:1477-1482
 74. SMEETH L, COOK C, FOMBONNE E, HEAVEY L, RODRIGUES LC, SMITH PG, HALL AJ: MMR vaccination and pervasive developmental disorders: a case-control study. *Lancet* 2004;364:963-9
 75. FOMBONNE E, ZAKARIAN R, BENNETT A, MENG L, MCLEAN-HEYWOOD D: Pervasive developmental disorders in Montreal, Quebec, Canada: prevalence and links with immunizations. *Pediatrics* 2006;118:e139-e150
 76. DESTEFANO F, BHASIN TK, THOMPSON WW, YEARGIN-ALLSOPP M, BOYLE C: Age at first measles-mumps-rubella vaccination in children with autism and school-matched control subjects: a population-based study in metropolitan atlanta. *Pediatrics* 2004;113:259-266
 77. WILSON K, MILLS E, ROSS C, MCGOWAN J, JADAD A: Association of autistic spectrum disorder and the measles, mumps, and rubella vaccine: a systematic review of current epidemiological evidence. *Arch Ped Adolesc Med* 2003;157:628-634
 78. BOULANGER JC, SEVESTRE H, BAUVILLE E, GHIGHI C, HARLICOT JP, GONDROY J: Epidemiology of HPV infection. *Gynecol Obstet Fertil* 2004;32:218-223
 79. MELKERT PW, HOPMAN E, VAN DEN BRULE AJ et al: Prevalence of HPV in cytologically normal cervical smears, as determined by the polymerase chain reaction, is age-dependent. *Int J Cancer* 1993;53:919-923
 80. MELNIKOW J, NUOVO J, WILLAN AR, CHAN BK, HOWELL LP: Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998;92:727-735
 81. HO GY, BIERMAN R, BEARDSLEY L, CHANG CJ, BURK RD: Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998;338:423-8
 82. MOSCICKI AB, HILLS N, SHIBOSKI S et al: Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *JAMA* 2001;285:2995-3002
 83. AHDIEH L, MUNOZ A, VLAHOV D, TRIMBLE CL, TIMPSON LA, SHAH K: Cervical neoplasia and repeated positivity of human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-seropositive and -seronegative women. *Am J Epidemiol* 2000;151:1148-57
 84. NOBBENHUIS MA, HELMERHORST TJ, VAN DEN BRULE AJ et al: Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear. *Lancet* 2001;358:1782-3
 85. KHAZENI N, HUTTON DW, GARBER AM, HUPERT N, OWENS DK: Effectiveness and cost-effectiveness of vaccination against pandemic influenza (H1N1) 2009. *Ann Int Med* 2009;151:829-839
 86. KHAZENI N, HUTTON DW, GARBER AM, OWENS DK: Effectiveness and cost-effectiveness of expanded antiviral prophylaxis and adjuvanted vaccination strategies for an influenza A (H5N1) pandemic. *Ann Int Med* 2009;151:840-853
 87. KANSAGRA SM, FARLEY TA: The modern crystal ball: influenza forecasting with mathematical models. *Ann Int Med* 2009;151:886-7

