



Universal use of inactivated polio vaccine

Uso universal da vacina inativada contra poliomielite

Luiza Helena Falleiros-Carvalho¹, Lily Yin Weckx²

Resumo

Objetivos: Apresentar uma atualização da situação da poliomielite no mundo, número de casos anuais, regiões mais atingidas pela doença, vacinas disponíveis na atualidade, seus riscos e benefícios, utilização da vacina monovalente, riscos da disseminação de um vírus mutante na comunidade, progressos que têm sido realizados em termos de erradicação mundial e as propostas da Organização Mundial da Saúde (OMS) nesse período de transição entre a erradicação global e o período pós-erradicação.

Fontes dos dados: Foram consultadas bases de dados no período de 1955 a 2005 em MEDLINE, LILACS, *The Web*, *Doctor's Guide*; site da OMS e Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) e livro-texto.

Síntese dos dados: Em 1988, a OMS estabeleceu como meta a erradicação da doença e a interrupção da transmissão do vírus selvagem globalmente. Desde então, houve um dramático impacto no declínio da doença, embora em 2005 ainda existam alguns países considerados endêmicos e outros onde a pólio retornou, por conta de vírus importados. As vacinas utilizadas no mundo são as clássicas tOPV e IPV e, dentro desse processo de erradicação, o uso de vacinas mOPV tem sido estimulado nos locais em que circula apenas um tipo de poliovírus. Entretanto, as vacinas OPV, além de disseminarem o vírus na comunidade, podem causar paralisias por reversão do processo de neurovirulência.

Conclusões: Para um mundo livre da doença poliomielite, será preciso retirar o vírus de circulação, o que só será possível se a vacina OPV for descontinuada, conforme propostas da OMS para esse período de transição e para a era pós-erradicação.

J Pediatr (Rio J). 2006;82(3 Supl):S75-82: Poliomielite, vacina OPV, vacina IPV, erradicação de pólio, epidemia de pólio, poliomielite, Organização Mundial da Saúde.

Abstract

Objectives: To present an update on the status of poliomyelitis worldwide, number of cases per year, regions most affected by the disease, vaccines currently available, their risks and benefits, monovalent vaccine use, risks of disseminating a mutant virus in the community, progress that has been made in terms of worldwide eradication and the World Health Organization's (WHO) proposals in this transition period between global eradication and the post-eradication period.

Sources of data: Data for the period from 1955 to 2005 were searched in MEDLINE, LILACS, *The Web*, *Doctor's Guide*, WHO website and Pan American Health Organization (PAHO) website and text book.

Summary of the findings: In 1988, the WHO established the goal of eradicating the disease and interrupting transmission of the wild virus globally. Since then, there has been a dramatic decline of the disease, although in 2005 there were still some countries considered endemic and others where polio returned on account of imported viruses. The vaccines used worldwide are the classical tOPV and IPV, and in this eradication process, the use of mOPV vaccines has been encouraged in places where only one type of poliovirus circulates. In addition to spreading the virus in the community, the OPV vaccines may, however, cause paralysis by reversal of the neurovirulence process.

Conclusions: For a world free of poliomyelitis disease, it would be necessary to interrupt circulation of the virus, which will only be possible if the OPV virus were to be discontinued, in accordance with the WHO proposals for this transition period and the post-eradication period.

J Pediatr (Rio J). 2006;82(3 Suppl):S75-82: Poliomyelitis, OPV vaccine, IPV vaccine, eradication of polio, polio epidemic, poliomyelitis, World Health Organization.

1. Professora adjunta, Doutora, Coordenadora, Disciplina de Moléstias Infecciosas, Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA), Marília, SP. Professora titular, Disciplina de Pediatria, Faculdade de Medicina Metropolitana de Santos (UNIMES), Santos, SP. Membro, Núcleo Gerencial e Conselho Científico, Dep. de Infectologia, Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), Rio de Janeiro, RJ. Chefe, Seção de Pesquisas e Trabalhos Científicos, Instituto de Infectologia Emílio Ribas, São Paulo, SP.
2. Professora adjunta, Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM), São Paulo, SP. Chefe, Disciplina de Infectologia Pediátrica, UNIFESP-EPM, São Paulo, SP. Coordenadora, Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais, UNIFESP-EPM, São Paulo, SP. Membro, Comissão Permanente de Assessoramento em Imunizações, Sec. da Saúde do Estado de São Paulo, São Paulo, SP.

Como citar este artigo: Falleiros-Carvalho LH, Weckx LY. Universal use of inactivated polio vaccine. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(3 Supl):S75-82.

Introdução

Em maio de 1988, quando ocorriam aproximadamente 350.000 casos de poliomielite no mundo, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estabeleceu como meta a erradicação da doença até meados do novo século e a interrupção da transmissão do vírus selvagem globalmente.

Nesse processo, a vacina oral contra poliomielite (OPV trivalente) teve um papel fundamental, tanto pela facilidade de sua administração, favorecendo altas taxas de cobertura vacinal, assim como pela maior disseminação do vírus vacinal pela via fecal-oral. Três tipos de vírus selvagens causam poliomielite, conhecidos como tipo 1, tipo 2 e tipo

3. Como parte da iniciativa de erradicação global da doença, a principal arma contra eles foi a chamada vacina trivalente (tOPV), sintetizada a partir dos três tipos de vírus vivos e atenuados. Quando existe mais de um tipo de vírus circulando em uma mesma comunidade, a tOPV é epidemiológica e operacionalmente a melhor vacina a ser utilizada. Entretanto, quando essa vacina é usada, ocorre competição entre os três tipos de vírus, ocasionando como resultado final uma proteção não igualmente eficiente para cada tipo de vírus. A proteção contra o pólio tipo 2 é a que se desenvolve mais facilmente. A circulação do poliovírus selvagem tipo 2 foi interrompida em 1999. Atualmente, circulam apenas os poliovírus selvagens 1 e 3 nas áreas críticas de ocorrência da doença (o poliovírus tipo 3 ainda circula na Índia, nordeste da Nigéria, sudeste de Niger e Afeganistão¹).

Situação da poliomielite no mundo

Com a resolução da OMS de erradicação da doença até meados do novo século, houve um dramático impacto nas taxas de incidência da doença. Das seis regiões da OMS, a saber, África, América, Leste do Mediterrâneo, Europa, Sudeste Asiático e Pacífico Oeste, apenas três delas (Américas em 1994, Pacífico Oeste em 2000, Europa em 2002) conseguiram seu certificado de erradicação, ou seja, 3 anos livres da poliomielite causada pelo vírus selvagem, sob sistema rígido de vigilância epidemiológica ativa².

A região do Sudeste Asiático apresentou um declínio de mais de 94% no número de casos, ou seja, de 25.253 casos (pólio 1, 2 e 3) em 1988, incidindo em 125 países³, para 1.600 casos confirmados (pólio 1 e 3) em 2002 e, em dezembro de 2003, para 225 casos⁴. No início de 2005, o número de casos notificados da doença no mundo todo havia se reduzido substancialmente (mais de 99%), com apenas seis países ainda mantendo poliomielite pelo vírus selvagem de forma endêmica (Nigéria e Índia com o maior número de casos; Paquistão, Niger, Afeganistão e Egito com pequeno número de casos). O exemplo da Índia foi expressivo⁵. Nos anos 2002 e 2003, esse país detinha o maior número de casos do mundo, sendo o segundo lugar ocupado pela Nigéria, com 1.517 e 180 casos, respectivamente. Um trabalho conjunto, que reuniu toda uma população voluntária conscientizada, possibilitou vacinar milhares de crianças, fazendo com que o número de casos diminuísse substancialmente na Índia para 224 até o final de 2003. Em 2004, o número de casos de pólio na Índia chegou a 134⁵ e, em 30 de maio de 2005, havia chegado a apenas 15^{4,5}, uma cifra bastante estimulante obtida em 2 anos. Entretanto, na Nigéria, líderes religiosos, divulgando que a vacina contra pólio transmitia o vírus da AIDS e que provocava infertilidade, forçaram a suspensão do programa de imunizações. Como se pode imaginar, o número de casos de pólio aumentou muito, inclusive possibilitando a exportação do vírus para vários países do mundo. No início de 2005, além dos seis países com pólio endêmica, havia 18 países com pólio pelo vírus importado. Nesse momento, há mais casos de pólio por vírus importado que pólio endêmica.

Em 2003/2004, devido ao aumento do número de casos na Nigéria, com transmissão do vírus selvagem

para outros países anteriormente livres da poliomielite, desencadeou-se uma maciça campanha vacinal na África e Ásia. Essa campanha alcançou 45 países, nos quais 375 milhões de crianças foram vacinadas com vacina tOPV. Essas campanhas se intensificaram em 2005, com a proposta da OMS de erradicar a doença até o final do ano. Os países atingidos estão empenhados na eliminação do problema. Em abril de 2005, a importação do poliovírus tipo 1 da Arábia Saudita e Sudão, países com cobertura vacinal populacional baixíssima, resultou em importante surto na Indonésia, após 10 anos sem poliomielite selvagem⁶. Tal fato foi extremamente preocupante, salientando a necessidade de se manter alta cobertura vacinal e excelente qualidade na vigilância epidemiológica, além da manutenção da imunização da rotina, com OPV ou IPV. Outro país com número expressivo de casos, por conta da importação do poliovírus foi o Iêmen. Após várias atividades, como dias nacionais de imunização com mOPV1, a epidemia está sendo considerada sob controle⁷.

Em 1º de novembro de 2005, o número de casos de poliomielite no mundo era de 1.469, com distribuição⁸ apresentada na Tabela 1. Note-se que o Egito não aparece mais nessa lista, embora ainda conste como um dos seis países em que a pólio selvagem é endêmica (Nigéria, Índia, Paquistão, Niger, Afeganistão e Egito). Após a utilização da vacina mOPV1 nas campanhas, o último caso relatado de pólio selvagem no Egito foi em janeiro de 2005. A OMS considera que o principal desafio em termos de erradicação continua sendo a Nigéria, necessitando alguns meses adicionais de trabalhos intensivos para quebrar a cadeia de transmissão⁹.

Tabela 1 - Número de casos de poliomielite em novembro de 2005

Número total de casos no mundo	1.469
Nigéria (endêmico)	544
Iêmen (importação)	473
Indonésia (importação)	283
Índia (endêmico)	45
Somália (importação)	37
Sudão (transmissão restabelecida)	26
Paquistão (endêmico)	19
Etiópia (importação)	17
Angola (importação)	9
Niger (endêmico)	5
Afeganistão (endêmico)	4
Mali (importação)	3
Chade (transmissão restabelecida)	1
Camarões (importação)	1
Eritreia (importação)	1
Nepal (importação)	1

Tipos de vacinas disponíveis contra a poliomielite

As grandes epidemias de poliomielite parálitica foram controladas graças ao advento de vacinas eficazes, que se constituem como o único meio de prevenção da doença.

Existem dois tipos de vacinas disponíveis, que diferem quanto à via de administração e mecanismos imunológicos envolvidos: vacina injetável de poliovírus inativados e vacina oral de poliovírus atenuados.

Vacina inativada contra poliomielite

A vacina inativada de poliovírus (IPV), desenvolvida por Salk em 1954, foi a primeira a ser licenciada e utilizada inicialmente nos EUA. Os autores demonstraram que o poliovírus, mediante incubação com formalina 1/1.000 em um período de 12 a 14 dias, a uma temperatura de 37 °C, pH 7, fica inativado, mantendo, porém, um poder antigênico adequado¹⁰.

As primeiras vacinas inativadas contendo os três tipos de poliovírus utilizavam cultura de células de rim de macaco, fator limitante para uma produção em grande escala. Além disso, por segurança, tiveram sua imunogenicidade diminuída após o incidente Cutter, quando vários casos de paralisia foram associados à administração de dois lotes de vacinas não completamente inativadas¹¹. Apesar do considerável impacto sobre a incidência da poliomielite, a vacina injetável foi aos poucos suplantada pela vacina oral de poliovírus atenuados. Alguns países mantêm até hoje o uso exclusivo da vacina inativada, com bons resultados.

Com os avanços nos métodos de cultura celular, purificação e concentração do vírus, tornou-se possível a produção de vacina de poliovírus inativados de potência elevada (eIPV, que chamaremos de IPV nesta publicação) em escala industrial, com a conseqüente redução de custos. A nova vacina, iniciada aos 2 meses de idade, pode conferir níveis de anticorpos protetores com apenas duas doses^{12,13}. A imunidade desenvolvida pela vacina de poliovírus inativados é essencialmente do tipo humoral. A vacina não compete com o vírus selvagem da pólio em nível intestinal. Estudos mostram que, após a administração parenteral da eIPV, há moderada produção de IgA secretora na nasofaringe¹⁴, e estudos experimentais em macacos sugerem haver indução de algum grau de imunidade em nível intestinal, por mecanismo ainda não esclarecido¹⁵.

Por conter vírus mortos, essa vacina imuniza exclusivamente o indivíduo vacinado, não havendo imunização secundária entre contatos. Em compensação, também não se corre o risco de gerar cepas virais mutantes, capazes de produzir eventuais casos de paralisia associada à vacina. A IPV pode, portanto, ser usada com segurança em imunodeficientes^{16,17}.

Em nosso meio, assim como na maioria dos países em desenvolvimento, a vacinação de rotina contra poliomielite é feita com a vacina oral de vírus vivos atenuados, sendo a vacina inativada indicada apenas para indivíduos que apresentam alguma contra-indicação para receber a vacina oral.

Basicamente, a IPV está indicada e disponível nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE) para:

- Imunossuprimidos em geral - imunodeficiências primárias, infecção por HIV (assintomática ou sintomática), neoplasias, imunossupressão por medicamentos, quimioterapia ou radioterapia, transplante de medula.

- Contatos domiciliares de indivíduos imunossuprimidos.

Vacina oral contra poliomielite

Após realizar sucessivas passagens em hospedeiro animal, Sabin desenvolveu cepas atenuadas dos três tipos de poliovírus com perda da neurovirulência e manutenção da capacidade infectante no trato alimentar e da capacidade imunogênica¹⁸.

A vacina de poliovírus atenuados (OPV) é administrada por via oral, e, à semelhança da infecção pelo vírus selvagem da pólio, há desenvolvimento da imunidade tanto local, em nível de mucosa, quanto humoral¹⁹. Liberada para uso nos EUA, em 1962, a OPV suplantou gradualmente a vacina de poliovírus inativados graças à sua superioridade em termos de capacidade imunogênica, à habilidade em induzir produção local de anticorpos da classe IgA na orofaringe e no trato gastrointestinal, além do baixo custo e da facilidade de administração²⁰.

Além da imunidade produzida, o vírus vacinal compete com o vírus selvagem da pólio pela ocupação dos sítios de acoplamento na luz intestinal, sendo por isso bastante eficaz no bloqueio de surtos²¹. Os vírus vacinais que colonizam o intestino são excretados em grande quantidade nas fezes e podem infectar secundariamente contatos suscetíveis do indivíduo vacinado, produzindo imunidade também neles. A capacidade das cepas atenuadas de se disseminarem contribui para uma taxa maior de imunização do que a fornecida pela cobertura vacinal²². Esses conhecimentos forneceram o embasamento para as campanhas de vacinação em massa, implantadas com sucesso em várias regiões do mundo.

A vacina antipoliomielítica atenuada pode se apresentar em suspensão trivalente (contendo os três tipos de poliovírus), bivalente (contendo dois tipos) ou monovalente (contendo apenas um tipo), sendo a forma trivalente utilizada para imunizações de rotina.

Na maioria das crianças suscetíveis que recebem a vacina oral, o vírus persiste na orofaringe por 1 a 2 semanas e é excretado nas fezes por período de até 2 meses, sendo o pico de excreção na primeira semana após a administração²³.

Como as demais vacinas de vírus vivos, a OPV é termoinstável, ocorrendo grande perda de potência com o calor. Das três cepas, o P₃ é o mais termoinstável, perdendo a potência algumas horas após, em temperaturas acima de 10 °C. Portanto, é fundamental manter uma adequada rede de frio para garantir a plena imunogenicidade da vacina. Um dos problemas observados com o uso da vacina é a baixa taxa de soroconversão obtida com a administração da vacina oral em países tropicais. Enquanto nos países de clima temperado obtêm-se mais de 95% de soroconversão, nos países de clima tropical diversos estudos mostram baixas taxas de soroconversão, de até 50%^{24,25}, sendo necessárias doses adicionais para a soroconversão²⁶. Uma revisão dos estudos de imunogenicidade da vacina oral nos países em desenvolvimento mostra que, em média, após três doses de VOP, apenas 73, 90 e 70% estão protegidos, respectivamente, contra os poliovírus P₁, P₂ e P₃²⁷. Prova-

velmente contribuem para isso, a termoinstabilidade da vacina antipólio oral²⁸ e, principalmente, a interferência de outras enterovírus²⁹.

Existem exemplos recentes, como os vários casos de poliomielite selvagem que ocorreram em Cabo Verde em crianças vacinadas com três doses de OPV. Na Índia, em 2001, conforme relatos da OMS, de 268 casos de pólio selvagem confirmados, 23% haviam recebido 4-5 doses de OPV e 36% haviam recebido mais de cinco doses de OPV. Além dessas considerações, sabe-se que a imunidade intestinal suscitada pela vacina IPV é menos consistente e de menor duração que a imunidade intestinal suscitada pela vacina OPV. A imunidade intestinal que ocorre após OPV é sorotipo-específica, sendo mais imunogênica para o sorotipo 2³⁰. Para os outros sorotipos, 1 e 3, campanhas de imunização suplementar com várias doses de OPV são necessárias à imunização de rotina para deter a transmissão.

Ambas vacinas suscitam imunidade coletiva porque diminuem a transmissão do vírus selvagem (imunidade de rebanho). A imunidade de rebanho foi bem demonstrada, mesmo com a antiga vacina IPV com menor conteúdo de antígenos^{31,32}. Entretanto, conforme já foi explicado, a vacina IPV não permite a disseminação do vírus vacinal e a vacina OPV, sim. Essa disseminação muitas vezes conveniente, conforme a situação epidemiológica, pode se tornar um problema. É justamente isso que se discute atualmente.

Riscos associados ao uso da vacina OPV

Embora os benefícios da vacina OPV sejam bastante conhecidos, alguns eventos indesejáveis podem ocorrer associados ao seu uso.

Os vírus vacinais são derivados de cepas de vírus selvagens com neurovirulência e transmissibilidade extremamente reduzidas. Durante a replicação, o vírus vacinal pode sofrer mutação reversa com aumento da neurovirulência, podendo ocasionar raros casos de paralisia associada à vacina, tanto no vacinado como nos contatos não vacinados (VAPP). Se, além da neurovirulência, também a transmissibilidade é readquirida, como ocorre com o poliovírus circulante derivado da vacina (cVDPV), surtos de paralisia associada à vacina podem ocorrer. As definições dos eventos associados à OPV e suas causas podem ser encontradas na Tabela 2.

O principal evento adverso associado à OPV é a paralisia pós-vacinal, tanto no vacinado como no contactante. O risco de paralisia é substancialmente maior na primeira dose de OPV do que em doses subseqüentes. Nos imunocomprometidos, esse risco é mais elevado, cerca de 3.200 vezes maior que em imunocompetentes³³. Estudo colaborativo conduzido pela OMS em 13 países mostrou uma taxa de um caso de paralisia associada à vacina para cada 3,2 milhões de doses distribuídas, tanto em vacinados como em contactantes. Dados dos EUA estimam um caso para 2,4 milhões de doses distribuídas, sendo o risco de 1/750.000 nas primeiras doses e 1/5,1 milhões nas doses subseqüentes³⁴.

Tabela 2 - Definições dos poliovírus

VAPP	poliomielite pelo vírus da vacina OPV Exposições recentes ao vírus Episódios independentes virológica e epidemiologicamente
cVDPV	vírus da poliomielite derivado da vacina OPV, circulante [≥ de 1% de diversidade da seqüência nucleotídica da cepa Sabin indicando replicação prolongada com ou sem circulação em (VDPV)]. Podem ser isolados de indivíduos saudáveis ou do meio ambiente. Podem também ocorrer em surtos implicando uma cadeia de transmissão pela disseminação desse novo vírus mutante específico.
IVDPV	vírus da poliomielite derivado da vacina OPV, em imunossuprimido

No Brasil, a incidência da poliomielite associada à vacina tem sido baixa. Entre 1988 e 2003 (15 anos), foram registrados 40 casos confirmados de poliomielite associada à vacina oral, basicamente em crianças, com predomínio na primeira e segunda doses. O risco estimado nos estudos para a primeira dose variou de um caso para 1,2 milhões a um caso para 2,4 milhões de doses aplicadas e, para todas as doses, variou de um caso para 3,6 milhões a um caso para 13 milhões de doses aplicadas³⁵.

Segundo definições da Organização Pan-Americana da Saúde (OPS) e OMS, há dois tipos de poliomielite relacionados com a vacina³⁶:

- Caso de poliomielite associados à vacina: Paralisia flácida e aguda que se inicia entre 4 a 40 dias após o recebimento da OPV e que apresenta seqüela neurológica compatível com poliomielite 60 dias após o início do déficit motor.
- Caso de poliomielite associada à vacina em contactantes (comunicantes): Paralisia flácida aguda que surge após contato com criança que tenha recebido OPV até 40 dias antes. A paralisia surge 4 a 85 dias após a vacinação e deve apresentar seqüela neurológica compatível com poliomielite 60 dias após o início do déficit motor.

Em qualquer dos casos, o isolamento de poliovírus vacinal nas fezes é condição imprescindível para que o caso seja considerado associado à vacina. Insiste-se na necessidade de que se procure coletar as fezes adequadamente, isto é, o mais precocemente possível, nos primeiros 14 dias após o início do déficit motor. Mas, mesmo se a coleta for tardia, entre 15 e 40 dias após início do déficit motor, e haja isolamento de vírus vacinal, o caso será considerado associado à vacina.

Todos os poliovírus³⁷ atualmente isolados são analisados e, segundo sua diferenciação intratípica, têm sido seqüenciados conforme a proteína de superfície do capsídeo viral (VP1)³⁸. Isolados com < 1% de diferença da cepa Sabin do mesmo sorotipo são classificados como *Sabin-like*; 1 a 15% de diferença são classificados de VDPV (se circulam e causam surtos, são chamados cVDPV; se ocorrem em imunossuprimidos, são chamados iVDPV e; se isolados de

pacientes sem imunodeficiências e não associados a surtos, são ambíguos aVDPV); e mais de 15% de diferença são classificados como vírus selvagem³⁹. Se considerarmos semelhanças genéticas, pode-se dizer que existem menos de 82% entre o vírus selvagem e OPV, e mais de 99,5% entre o vírus da VAPP e o vírus vacinal.

Os vírus excretados que são derivados de vacinas freqüentemente são mais virulentos que as cepas originais de OPV. Durante a excreção, mutações e alterações genéticas ocorrem rapidamente, de forma seqüencial, em resposta a diferentes pressões intestinais. Baixos níveis de imunidade da população favorecem seleção e transmissão de variantes da vacina com propriedades biológicas indistinguíveis daquelas dos poliovírus selvagens⁴⁰⁻⁴².

Em decorrência desses fatos, surgiu um tipo de vírus conhecido atualmente como cVDPV, ou seja, vírus da poliomielite derivado da vacina, circulante. Pode ser isolado de indivíduos saudáveis, de imunossuprimidos e do meio ambiente. O cVDPV está implicado em surtos, envolvendo uma cadeia de transmissão por um vírus mutante específico. Como exemplo, temos os surtos de poliomielite que ocorreram na China, nos anos 1990, devido ao OPV2 e, mais recentemente, em 2004, dois casos; o surto de pólio no Egito, de 1988 a 1993 (32 casos; 93 a 96% de semelhança genética com OPV2); surto de pólio em Hispaniola (República Dominicana e Haiti) em 2000-2001 (31 casos notificados; 97% de semelhança genética com OPV1) e três casos nas Filipinas (97% de semelhança com OPV1), em 2001, além de quatro casos em Madagascar, em 2002, e na China, em 2004⁴³. O surto de Hispaniola foi bastante explorado pela literatura médica⁴⁴, com ampla cobertura e divulgação pela imprensa. A baixa cobertura vacinal favoreceu as condições para desenvolvimento dos surtos de cVDPV.

Embora geralmente associado a surtos, o VDPV pode ser isolado de indivíduos imunossuprimidos ou não, ocasionalmente ou não, sem a ocorrência de surtos. Note-se o exemplo recente dos EUA, onde foram isolados vírus VDPV em quatro crianças não vacinadas (comunidade *Amish*), a partir de um caso índice com imunodeficiência. Os vírus isolados foram derivados da cepa Sabin poliovírus tipo1, com 97,7% de semelhança genética⁴⁵. A falta de cobertura vacinal da população favorece a disseminação dos vírus (caso de Hispaniola, em que a cobertura girava em torno de 30 a 60% em 2000⁴⁴), daí a não ocorrência de surto nos EUA, pelo menos até o presente momento. É importante salientar que, nos EUA, o esquema vacinal contra poliomielite utiliza exclusivamente a IPV desde 2000, não tendo havido desde essa ocasião nenhum caso de VAPP⁴⁶.

Estima-se que a mutação ocorra na faixa de 1% ao ano, o que indica que o tempo que esse vírus cVDPV fica circulando pode ser inferido pelo grau de divergência na seqüência genética³⁷. Falhas na cobertura vacinal são fatores críticos determinantes da ocorrência dos surtos de cVDPV³⁸. Note-se que, conforme as recentes publicações da OMS⁸, dos 333 casos de pólio confirmados no Sudeste Asiático até novembro de 2005, 31 eram por vírus derivados de vacinas OPV e, dos 528 casos confirmados na África, quatro eram por vírus derivados de vacinas OPV.

Outro problema a ser enfrentado é a manutenção dos poliovírus nos imunossuprimidos (iVDPV), como reservatórios potenciais, com excreção permanente dos vírus (podendo chegar a mais de 6 meses em pessoa com imunodeficiência primária severa)⁴⁶. Teoricamente, os iVDPV podem reintroduzir os poliovírus na população geral. Entretanto, em 40 anos de utilização de OPV, 28 iVDPV foram documentados até o final de 2004, incluindo um na Tailândia em 2003, sem a ocorrência de casos secundários. Em quatro desses casos (todos isolados em países desenvolvidos), a excreção se prolongou por mais de 36 meses. Nesse particular, há que se preocupar também com a contaminação ambiental dos poliovírus vacinais (por exemplo, rede de água e esgotos)⁴⁷.

Continuidade do uso da OPV no contexto de saúde pública

A OMS estima que, com a erradicação do poliovírus selvagem do mundo, inicialmente previsto para final de 2005, ou em época bastante próxima, o uso contínuo da vacina OPV comprometerá a proposta de um mundo livre de poliomielite. É fácil entender. Estima-se que o número de casos de VAPP continuará a ocorrer na proporção de dois a quatro casos por milhão de nascimentos, levando a cerca de 250 a 500 novos casos de VAPP por ano. A OMS estima que a maior ocorrência de VAPP deverá ocorrer na Índia, com taxa de dois casos por milhão de nascimentos⁴³. Quanto aos surtos por cVDPV, estima-se mais de um surto por ano, com a continuação da OPV⁶.

Desse modo, o uso contínuo da OPV, após a interrupção da circulação e transmissão do vírus selvagem, passa a ser inconsistente com um mundo livre de pólio e sua erradicação.

Até a obtenção da certificação global de erradicação da pólio selvagem, há que se vacinar sempre, seja com OPV, seja com IPV. A cobertura vacinal deve ser mantida nos calendários de rotina e nas eventuais atividades suplementares, tipo campanhas vacinais, atividades de varredura, etc.

Como estratégia de erradicação da pólio selvagem nos locais em que ainda ocorre endemicamente ou pelos vírus importados, a OMS vem estimulando o desenvolvimento e aplicação das vacinas OPV monovalentes (mOPV)^{1,48}. Estudos demonstram que, com o mesmo número de doses, a vacina mOPV leva a uma imunidade tipo-específica maior quando comparada à tOPV. Por exemplo, em países tropicais, enquanto 80 e 72% das crianças desenvolvem imunidade com mOPV1 e mOPV3, apenas 40 e 31%, respectivamente, desenvolvem imunidade com a tOPV para o poliovírus tipo 1 e para o poliovírus tipo 3¹ após a primeira dose, o que representa grande vantagem, já que a grande maioria dos casos de poliomielite selvagem ocorrem em crianças com menos de 2 anos de idade. Outra vantagem adicional é que, se crianças imunizadas com mOPV forem expostas posteriormente ao vírus selvagem (do sorotipo da vacina), espera-se que 40% excretem menos vírus e por período menor de tempo, limitando a possibilidade de transmissão posterior.

A recém introduzida mOPV1 parece ter interrompido a transmissão em duas áreas tecnicamente problemáticas à erradicação no mundo – Egito e muitas áreas da Índia⁷. A mOPV1 foi usada primeiramente em abril de 2005 na Índia e subseqüentemente no Egito⁴⁸. A OMS vem recomendando o uso expandido da mOPV em campanhas de varreduras, inclusive em países atingidos por surtos, como Indonésia, Iêmen, Etiópia, Somália e Angola⁷.

Uso da vacina IPV

A grande vantagem da vacina IPV é seu ótimo perfil de eficácia e segurança. No que concerne à proteção individual, a vacina IPV não causa poliomielite paralítica, não causa VAPP ou predispõe ao aparecimento do VDPV. Pode ser associada a outras vacinas no que chamamos de vacina combinada, dando maior conforto, comodidade e adesão. Além disso, não são necessárias doses suplementares ao esquema primário de vacinação, diminuindo o custo das inúmeras campanhas vacinais, como as que acompanham a vacina OPV.

Atualmente existem 22 países no mundo que aplicam de rotina apenas a vacina IPV no seu calendário primário de vacinação. Incluem-se os EUA, Canadá, Inglaterra e a maioria dos países europeus. Desses 22, quatro mantêm uma dose de reforço com OPV. Outros sete países europeus fazem um esquema seqüencial com duas doses iniciais de IPV, seguidas de duas doses de OPV.

A grande desvantagem da IPV no contexto da erradicação da pólio é o fato de existir uma capacidade de produção anual limitada, que talvez não exceda 100 milhões de doses⁴⁹. Tanto a produção pode ser aumentada, como o preço por dose pode cair, se forem dadas garantias seguras para os laboratórios produtores que haverá um mercado consumidor internacional para bilhões de doses de IPV a serem produzidas na era pós-vacinação⁴⁹.

Cessaçãõ simultânea do uso da vacina OPV

Em decorrência dos fatos acima expostos, as autoridades mundiais de saúde pública e os diversos países em sincronia com a OMS discutem atualmente a eventual cessação simultânea global da OPV, após a obtenção do certificado global de erradicação (3 anos sem poliomielite, mantendo-se a vigilância epidemiológica em níveis recomendados pela OMS). O objetivo final da *polio eradication initiative*⁶ da OMS é assegurar que a transmissão do poliovírus seja interrompida globalmente através de uma ação coordenada nacional e internacionalmente, levando a benefícios humanitários e econômicos dessa erradicação⁶. Existem várias publicações a respeito do assunto, merecendo uma atenção toda especial de toda a comunidade médica^{2,50}.

Os principais desafios para um mundo livre de pólio são o rompimento das cadeias finais de transmissão nos países endêmicos, o controle dos surtos em países anteriormente livres do vírus selvagem, a manutenção dos fundos e comprometimento político, controlar o problema da baixa

cobertura vacinal nos países livres de pólio e assegurar que sejam mantidos suficientes estoques de vacina⁵¹.

Diferentemente da vacina antivariolica, a eventual cessação do uso da OPV deverá ser sincronizada através de todos os países que a utilizam. Mas a cessação da OPV também envolve riscos, resumidos em⁴³:

- Risco imediato de emergência de cVDPV - esse risco será maior nos primeiros meses e será menor nos países com alta cobertura vacinal no momento da cessação da OPV e se os países estiveram perfeitamente coordenados para uma cessação simultânea. Estima-se o risco em 65 a 90% no primeiro ano após a cessação simultânea da OPV, caindo para 5 a 15% no segundo ano, com redução para 1 a 5% no final do terceiro ano.
- Risco a médio e longo prazo de reintrodução do poliovírus originado de estoques de qualquer natureza (laboratório de diagnóstico, por exemplo) - esse risco é pequeno, se houver adequada contenção de material biológico. Mesmo com poliovírus derivado do iVDPV, o risco é bastante baixo.

Embora pequenos, esses riscos existem. Dessa forma, justifica-se a proposta da OMS para implementação de estratégias que deverão obedecer a um calendário⁵². Existem seis pré-requisitos para essa cessação simultânea (OMS):

- Confirmação da interrupção da transmissão global do poliovírus selvagem;
- Apropriada contenção do material biológico contendo poliovírus;
- Manutenção de estoques internacionais de vacina mOPV (para controlar eventuais surtos na fase de cessação simultânea da OPV);
- Manutenção da vigilância epidemiológica ativa de alta qualidade para poliovírus circulante;
- Cessaçãõ simultânea da OPV, devidamente coordenada;
- Estabelecer uma política de imunização nacional de rotina com IPV a longo prazo, na dependência da decisão de cada país.

Para os países que utilizam OPV de rotina na imunização da saúde pública (mesmo que também utilizem IPV em vacinas combinadas, na imunização através de clínicas privadas), as prioridades nessa fase preparatória para a cessação global da OPV podem ser assim destacadas^{43,52}:

- Reforçar a vigilância epidemiológica ativa da paralisia flácida aguda, para certificar erradicação, para eventual detecção de poliovírus selvagem e/ou cVDPV e para detectar o aparecimento potencial de poliovírus importado.
- Implementar apropriada contenção de poliovírus selvagem e poliovírus derivado da vacina OPV. Desenvolver estoques de mOPV e critérios para seu uso.
- Manter alta cobertura vacinal (> 90%), minimizando o risco de transmissão de vírus importado e/ou emergência de cVDPV ou VDPV (essa cobertura vacinal deve ser

com OPV ou IPV, dependendo da política de imunização do país).

- Decidir, após análise de riscos, benefícios e custos, quando interromper toda a imunização de rotina contra poliomielite, após a cessação da OPV (nesse momento, a vacina IPV será a única opção disponível para a imunização de rotina). A OMS recomenda que países que decidam continuar sua imunização de rotina com IPV, após a suspensão global da OPV, além de análise de custos e benefícios, devem levar em conta vários fatores, como o impacto no calendário e no controle de outras doenças, alteração do componente pertússis nas vacinas combinadas, uso da vacina com diferente conservante, dentre outros problemas operacionais decorrentes dessa medida.
- Fazer uma estimativa dos riscos do iVDPV e estabelecer um plano para controle, se necessário.
- Elaborar planos nacionais e mecanismos para a cessação de toda OPV utilizada nos programas de imunização de rotina, além da destruição dos estoques remanescentes de tOPV.

Essas prioridades deverão obedecer a uma seqüência, ou seja, estima-se que a era pós-OPV deva ser alcançada em 6 a 8 anos⁵².

Considerações finais

Os vírus de poliomielite tipo 1, 2 e 3 que circulam atualmente, derivados da OPV, constituem uma ameaça a um mundo totalmente livre da poliomielite. Com a pólio erradicada, a tendência é a redução da vacinação por descuido, ou porque existem outras prioridades que merecem uma atenção imediata. Se alguns países seguirem utilizando a OPV, o vírus continuará circulando, sofrerá mutações e encontrará populações desprotegidas, em maior ou menor escala, dependendo da cobertura vacinal daquele grupo. Então surgirão os surtos de cVDPV, conforme já assistimos em vários locais do mundo, e o problema da poliomielite não estará resolvido.

A dificuldade operacional de implantar a vacina IPV, por ser parenteral, além do custo associado a essa vacina, são as justificativas usadas para não adotá-la como rotina nos programas de imunização dos países em desenvolvimento. Talvez o uso das vacinas combinadas possa tornar a implantação da vacina IPV viável, especialmente se pensarmos no enorme custo das campanhas de OPV e a perda de vacinas que sabidamente ocorre. O fato é que é chegada a hora de nos programarmos para uma mudança na política de vacinação contra poliomielite.

Em síntese, a eliminação da doença poliomielite requer, em última instância, a suspensão do vírus circulante. E o único vírus circulante, quando não houver mais poliomielite selvagem no mundo, será o da vacina OPV, que deverá ser descontinuada.

Sim, somente nessas condições poderemos finalmente ter um mundo livre de poliomielite!

Conflitos de interesse

Luiza Helena Falleiros-Carvalho declara que é palestrante eventual para os Laboratórios Glaxo SmithKline, Sanofi-Pasteur, Pfizer e Wyeth.

Referências

1. World Health Organization. Global Polio Initiative – Monovalent oral polio vaccines – Fact Sheet 2005. <http://www.polioeradication.org/factsheets.asp>. Acesso: 18/04/06.
2. Smith J, Leke R, Adams A, Tangermann RH. Certification of polio eradication: process and lessons learned. *Bull World Health Organ.* 2004;82:24-30.
3. World Health Organization, Centers for Disease Control and Prevention, United Nations Children's Fund. Global Polio Eradication Initiative – The history. <http://www.polioeradication.org/history.asp>. Acesso: 18/04/06.
4. World Health Organization, Regional Office for South East Asia. Immunization and vaccine development polio eradication. 2005. <http://w3.whoasia.org/EN/Section1226/Section1228.htm>. Acesso: 18/04/06.
5. World Health Organization, Centers for Disease Control and Prevention, United Nations Children's Fund. Polio eradication in India. <http://www.polioeradication.org/content/videoaudio/diary/index.asp>. Acesso: 18/04/06.
6. World Health Organization, Centers for Disease Control and Prevention, United Nations Children's Fund. Global Polio Eradication Initiative – Strategic plan 2004-2008. <http://www.polioeradication.org/content/publications/2004stratplan.pdf>. Acesso: 18/04/06.
7. World Health Organization, Centers for Disease Control and Prevention, United Nations Children's Fund. Now, more than ever, stop polio forever. *Polio Situation Report.* 2005 Oct. <http://www.polioeradication.org/content/general/PolioSitRepOctober2005ENG.pdf>. Acesso: 18/04/06.
8. World Health Organization, Centers for Disease Control and Prevention, United Nations Children's Fund. Global Polio Eradication Initiative – Global case count 2005. <http://www.polioeradication.org/casecount.asp>. Acesso: 18/04/06.
9. World Health Organization. New tools move polio eradication drive into final stage. Technical body highlights Nigeria as single greatest risk to polio-free world. 2005. <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2005/pr49/en/>. Acesso: 18/04/06.
10. Salk JE, Krech U, Youngner JS, Bennett BL, Lewis LJ, Bazeley PL. Formaldehyde and safety testing of experimental poliomyelitis vaccines. *Am J Public Health.* 1954;44:563-70.
11. Nathanson N, Langmuir A. The cutter incident. Poliomyelitis following formaldehyde – inactivated poliovirus vaccination in the United States during the spring of 1955. *Am J Hyg.* 1963;78:16-81.
12. Salk D, van Wezel AL, Salk J. Induction of long-term immunity to paralytic poliomyelitis by use of non-infection vaccine. *Lancet.* 1984;2:1317-21.
13. Simões EA, Padmini B, Steinhoff MC, Jadhav M, John TJ. Antibody response of infants to two doses of inactivated poliovirus vaccine of enhanced potency. *Am J Dis Child.* 1985;139:977-80.
14. Zhaori G, Sun M, Ogra PL. Characteristics of the immune response to poliovirus virion polypeptides after immunization with live or inactivated polio vaccines. *J Infect Dis.* 1988;158:160-5.
15. Selvakumar R, John TJ. Intestinal immunity induced by inactivated poliovirus vaccine. *Vaccine.* 1987;5:141-4.
16. Centers for Disease Control and Prevention. Poliomyelitis prevention: enhanced-potency inactivated poliomyelitis vaccine – supplementary statement. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1987;36:795-8.
17. Plotkin S, Vidor E. Poliovirus vaccine – inactivated. In: Plotkin S, Orenstein WA, editors. *Vaccines.* 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2004. p. 625-49.
18. Sabin AB. Properties and behavior of orally administered attenuated poliovirus vaccine. *J Am Med Assoc.* 1957;164:1216-23.
19. Fox JP. Modos de acción de las vacunas antipoliomielíticas en relación con la inmunidad resultante. In: Simposio Internacional sobre el Control de la Poliomielitis. Washington: Organización Panamericana de la Salud; 1985. p. 77-82. (Publicación Científica, 484).

20. Ogra PL, Karzon DT, Righthand F, MacGillivray M. Immunoglobulin response in serum and secretions after immunization with live and inactivated polio vaccine and natural infection. *New Engl J Med.* 1968;279:893-900.
21. John JT, Pandian R, Gadomski A, Steinhoff M, John M, Ray M. Control of poliomyelitis by pulse immunisation in Vellore, India. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1983;286:31-2.
22. Heymann DL, Murphy K, Brigaud M, Aymard M, Tembon A, Maben GK. Oral poliovirus vaccine in tropical Africa: greater impact on incidence of paralytic disease than expected from coverage surveys and seroconversion rates. *Bull World Health Organ.* 1987;65:495-501.
23. American Academy of Pediatrics. Poliovirus infections. In: Pickering LK, editor. Red book: 2003 report of the Committee on Infectious Diseases. 26th ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2003. p. 505-9.
24. John TJ, Jayabal P. Oral polio vaccination of children in the tropics. I. The poor seroconversion rates and the absence of the viral interference. *Am J Epidemiol.* 1972;96:263-9.
25. Swartz TA, Skalska P, Gerichter CG, Cockburn WC. Routine administration of oral polio vaccine in a subtropical area. Factors possibly influencing seroconversion rates. *J Hyg (Lond).* 1972;70:719-26.
26. John TJ. Antibody response of infants in tropics to five doses of oral polio vaccine. *Br Med J.* 1976;1:812.
27. Sutter RW, Kew OM, Cochi SL. Live attenuated poliovirus vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, editors. *Vaccines.* 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2004. p. 651-705.
28. Sokhey J, Gupta CK, Sharma B, Singh H. Stability of oral polio vaccine at different temperatures. *Vaccine.* 1988;6:12-3.
29. Dömök I, Balayan MS, Fayinka OA, Skrtic N, Soneji AD, Harland PS. Factors affecting the efficacy of live poliovirus vaccine in warm climates. *Bull World Health Organ.* 1974;51:333-47.
30. Samoilovich E, Roivanen M, Titov LP, Hovi T. Serotype-specific mucosal immune response and subsequent poliovirus replication in vaccinated children. *J Med Virol.* 2003;71:274-80.
31. Chin TD. Immunity induced by inactivated poliovirus vaccine and excretion of virus. *Rev Infect Dis.* 1984;6 Suppl 2:S369-70.
32. Schaap GJ, Bijkerk H, Coutinho RA, Kapsenberg JG, van Wezel AL. The spread of wild poliovirus in the well-vaccinated Netherlands in connection with the 1978 epidemic. *Prog Med Virol.* 1984;29:124-40.
33. Sutter RW, Prevots DR. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis among immunodeficient persons. *Infect Med.* 1994;11:426,429-30,435-8.
34. Poliomyelitis prevention in the United States: introduction of a sequential vaccination schedule of inactivated poliovirus vaccine followed by oral poliovirus vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 1997;46:1-25.
35. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Dados informativos e estatísticos do SI-EAPV. Eventos adversos pós-vacinais. http://pni.datasus.gov.br/control_e_arq_eapv_2005.asp. Acesso: 18/04/06.
36. Brasil, Fundação Nacional de Saúde. Poliomielite: guia de vigilância epidemiológica. 5ª ed. Brasília: FUNASA; 2002. p. 653-70.
37. Centers for Disease Control and Prevention. Laboratory surveillance for wild poliovirus and vaccine-derived poliovirus, 2000-2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2002;51:369-71.
38. Kew OM, Wright PF, Agol VI, Delpeyroux F, Shimizu H, Nathanson N, et al. Circulating vaccine-derived polioviruses: current state of knowledge. *Bull World Health Organ.* 2004;82:16-23.
39. Kew OM, Sutter RW, de Gourville EM, Dowdle WR, Pallansch MA. Vaccine-derived polioviruses and the endgame strategy for global polio eradication. *Annu Rev Microbiol.* 2005;59:587-635.
40. Minor PD, Almond JW. Poliovirus vaccines: molecular biology and immune response. In: Semler BL, Winner E, editors. *Molecular biology of picornaviruses.* Washington: ASM Press; 2002. p. 381-90.
41. Guillot S, Caro V, Cuervo N, Korotkova E, Combiescu M, Persu A, et al. Natural genetic exchanges between vaccine and wild poliovirus strains in humans. *J Virol.* 2000;74:8434-43.
42. Minor PD. The molecular biology of poliovaccines. *J Gen Virol.* 1992;73:3065-77.
43. World Health Organization, Regional Committee. Polioeradication: final strategy. In: 10th Meeting of Health Secretaries of Countries of the SEA Region (SEA/HSM/Meet10/5); 2005 July 18.
44. Kew O, Morris-Glasgow V, Landaverde M, Burns C, Shaw J, Garib Z, et al. Outbreak of poliomyelitis in Hispaniola associated with circulating type 1 vaccine-derived poliovirus. *Science.* 2002;296:356-9.
45. Centers for Disease Control and Prevention. Poliovirus infections in four unvaccinated children, Minnesota, August - October 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2005;54:1053-5.
46. Labadie K, Pelletier I, Saulnier A, Martin J, Colbère Garapin F. Poliovirus mutants excreted by a chronically infected hypogammaglobulinemic patient establish persistent infections in human intestinal cells. *Virology.* 2004;318:66-78.
47. Shulman LM, Manor Y, Handsheer R, Delpeyroux F, McDonough MJ, Halmut T, et al. Molecular and antigenic characterization of a highly evolved derivative of the type 2 oral poliovaccine strain isolated from sewage in Israel. *J Clin Microbiol.* 2000;38:3729-34.
48. World Health Organization. Gates Foundation funds new polio vaccine to accelerate eradication efforts Monovalent Oral Polio Vaccine destined for Egypt, bringing faster child immunity against predominant polio strain. 2005. <http://www.who.int/mediacentre/news/notes/2005/np03/en/>. Acesso: 18/04/06.
49. Andre FE. Strengths and weaknesses of current polio vaccines - a view from industry. *Dev Biol (Basel).* 2001;105:61-6.
50. Sangruee N, Caceres VM, Cochi SL. Cost analysis of post polio certification immunization policies. *Bull World Health Organ.* 2004;82:9-15.
51. World Health Organization. Polio News. 2005;24. <http://www.polioeradication.org/content/polionews/PolioNews24.pdf>. Acesso: 18/04/06.
52. World Health Organization. Framework for national policy makers in OPV-using countries - Cessation of routine OPV use after global polio eradication - 2005. <http://www.polioeradication.org/content/publications/OPVCessationFrameworkEnglish.pdf>. Acesso: 18/04/06.

Correspondência:

Luiza Helena Falleiros-Carvalho
 Alameda Anapurus, 510/51, Moema
 CEP 04087-000 – São Paulo, SP
 Tel./Fax: (11) 5056.0664, (11) 9659.4652, (11) 3887.1097
 E-mail: luizahfc@terra.com.br