

MedImmune, Inc.

Dedicated to advances in biotechnology &
devoted to patient support



FluMist™

Influenza Virus Vaccine
Live, Intranasal

Vacina de Vírus Vivo contra a Influenza, Intranasal

FluMist?

Fórmula 2003-2004

APENAS PARA ADMINISTRAÇÃO NASAL

Apenas sob prescrição médica

DESCRIÇÃO

A vacina Intranasal de Vírus Vivo, contra a Influenza (FluMist?) é uma vacina de vírus vivo, trivalente, administrada por via intranasal para imunização ativa para a prevenção da influenza.

Cada dose de 0,5 ml é formulada para conter $10^{6.5-7.5}$ TCID₅₀ (dose mediana infecciosa em cultura tissular) de vírus recombinantes atenuados vivos das cepas recomendadas pelo Serviço de Saúde Pública dos Estados Unidos (USPHS em inglês) para a temporada de 2003-2004: A/New Caledonia/20/99 (H1N1), A/Panama/2007/99 (H3N2) (A/Moscow/10/99-like), e B/Hong Kong/330/2001 [1]. Estas cepas são (a) *antigenicamente representativas* dos vírus influenza que podem circular nos humanos durante a temporada de influenza de 2003-2004; (b) *adaptadas ao frio (ca)* (ou seja, eles se replicam eficientemente a 25°C, uma temperatura que é restritiva para a replicação de muitos vírus do tipo selvagem); (c) *sensíveis à temperatura (ts)* (ou seja, eles são restringidos na replicação a 37°C (cepas do tipo B) ou 39°C (cepas do tipo A), temperaturas nas quais muitos vírus influenza do tipo selvagem crescem eficientemente; e (d) *atenuados (att)* de forma que não produzem a doença semelhante à influenza clássica em modelos humanos de infecção pelo influenza. O efeito cumulativo das propriedades antigênicas e os fenótipos *ca*, *ts*, e *att* é que os vírus da vacina se replicam no nasofaringe para produzir imunidade protetora).

Cada das três cepas de vírus influenza contidos na FluMist é um recombinante genético de um Vírus Doador Matriz (MDV) e um vírus influenza do tipo selvagem. Os MDVs (A/Ann Arbor/6/60 e B/Ann Arbor/1/66) foram desenvolvidos por passagens em série em temperaturas sequencialmente baixas em células primárias de rim de pinto livres de patógenos (SPF) [2]. Durante este processo, os MDVs adquirem os fenótipos *ca*, *ts* *att* e mutações múltiplas nos segmentos do gene que codificam as proteínas virais outras que as glicoproteínas de superfície. A contribuição individual das seqüências genéticas

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

de seis genes MDV não glicoprotéicos (“segmentos genéticos internos”) dos fenótipos *ca*, *ts*, e *att* não está completamente entendida. Entretanto, pelo menos cinco *loci* genéticos em três seguimentos genéticos internos diferentes do MDV tipo A e pelo menos três *loci* genéticos em dois segmentos genéticos internos diferentes do MDV tipo B contribuem para as propriedades do *ts* [3, 4]. Para cada das três cepas na FluMist, os seis segmentos genéticos internos responsáveis pelos fenótipos *ca*, *ts*, e *att* são derivadas do MDV, e os dois segmentos que codificam as duas glicoproteínas de superfície, a hemaglutinina (HA) e a neuraminidase (NA), são derivados de vírus influenza do tipo selvagem com correspondência antígenicamente relevante que vem sendo recomendada pelo USAPHS para inclusão na formulação anual da vacina.

Assim, os três vírus contidos na FluMist mantêm as características de replicação e as propriedades fenotípicas do MDV e expressam a HA e NA dos vírus do tipo selvagem que são relacionadas às cepas esperadas para circular durante o inverno de 2003-2004.

As colheitas virais usadas na produção da FluMist são produzidas pela inoculação de cada dos três vírus recombinantes em ovos livres de patógenos (SPF) que são incubados para permitir a replicação do vírus vacinal. O fluido alantóico desses ovos é colhido, clarificado por centrifugação e estabilizado com substância tampão contendo sacarose, fosfato de potássio e glutamato monossódico (0,47 mg/dose). As colheitas virais das três cepas (H1N1, H3N2, e B) são subseqüentemente combinadas e diluídas na potência desejada com fluido alantóico derivado de ovos SPF não infectados para produzir o volume da vacina trivalente. Cada lote da colheita viral é testada quando ao *ca*, *ts*, e *att* e é também testada intensivamente com métodos *in vitro* e *in vivo* para detectar agentes estranhos. O volume da vacina é então colocado diretamente em atomizadores individuais para administração nasal. Esses atomizadores são rotulados e armazenados a -15°C .

O sulfato de gentamicina é adicionado no início do processo de fabricação durante a preparação dos vírus recombinantes em uma concentração calculada em aproximadamente 1 $\mu\text{g/ml}$. As etapas posteriores do processo de fabricação não usam gentamicina, resultando em uma concentração residual diluída no final do produto de $< 0.015 \mu\text{g/ml}$ (limite de detecção do ensaio). A FluMist não contém qualquer preservativo.

Cada atomizador pré-abastecido contém uma única dose de 0.5 mL. O a ponta de Teflon anexada ao atomizador é equipada com uma válvula de uma via que produz uma névoa fina que é primariamente depositada no nariz e nasofaringe. Quando descongelada para administração, a FluMist é um líquido incolor ou amarelo pálido e é claro a discretamente turvo (ver DOSAGEM E ADMINISTRAÇÃO).

FARMACOLOGIA CLÍNICA

A influenza é uma infecção viral respiratória altamente infecciosa que causa epidemias recorrentes no inverno de doença aguda em pessoas de todas as idades. As taxas mais altas de doença são geralmente relatadas entre pessoas de 5-14 anos de idade [5, 6]. Entre indivíduos saudáveis de 15-44 anos de idade, a taxa média de excesso de hospitalizações atribuíveis à influenza é 20-25 por 100.000 pessoas por ano [7], com uma taxa de mortalidade anual associada à influenza de 0.2-1.5 por 100.000 pessoas;ano [8].

Os vírus influenza do tipo A e B são as principais causas de influenza nos humanos. Os vírus influenza do tipo A são divididos em subtipos com base nos dois antígenos de superfície, a hemaglutinina (HA) e a neuraminidase (NA), enquanto que os vírus

influenza B são classificados como um único subtipo. A mutação contínua do genoma do vírus influenza leva a um acúmulo de alterações antigênicas e genéticas que resultam na evolução dos vírus em linhagens ou cepas antigênicas reconhecíveis dentro de um subtipo. As respostas imunológicas de proteção após a infecção natural resultam em imunidade populacional às cepas circulantes. Entretanto, esta barreira imunológica eventualmente resulta na emergência de cepas que têm passado por alteração antigênica, ou “flutuação”. Considerando que essas cepas “flutuadas” podem escapar da imunidade dos antígenos HA e NA de cepas anteriormente circulantes, a experiência com vacinas inativadas contra influenza sugere que as vacinas podem requerer a atualização anual para parear as cepas contemporâneas.

A vacinação é o principal meio de prevenção da influenza e de complicações associadas à influenza [1].

Mecanismo de Ação

Os mecanismos de ação que conferem a proteção contra a influenza após recepção da vacina FluMist não estão completamente entendidos. Igualmente, a imunidade adquirida naturalmente ao influenza do tipo selvagem não tem sido completamente elucidada. Os anticorpos séricos, anticorpos da mucosa e as células T específicas ao influenza podem desempenhar um papel na prevenção e recuperação da infecção [9, 10]. A vacinação com FluMist tem se mostrada indutora de anticorpos séricos específicas à cepa [11, 12].

Estudos Clínicos

A FluMist foi administrada a 20.228 indivíduos em estudos clínicos. A população avaliada incluiu 10.297 crianças saudáveis de 5-17 anos de idade (14.058 doses de FluMist administradas) e 3.297 adultos saudáveis de 18-49 anos de idade (3.335 doses de FluMist administradas) que receberam pelo menos uma dose da vacina. Segundas e terceiras doses anuais vêm sendo administradas a 1.766 e 128 crianças de 5-17 anos de idade, respectivamente. Em experimentos randomizados, controlados com placebo, 4.719 crianças saudáveis de 5-17 anos de idade e 2864 adultos saudáveis de 18-49 anos de idade receberam FluMist.

A eficácia da FluMist contra a doença influenza confirmada por cultura para os tipos A/H3N2 e B foi avaliada em um experimento de campo em crianças. A efetividade da FluMist contra os tipos A/H3N2 e B, definida como uma redução na doença influenza e utilização de assistência à saúde relacionada à influenza, foi avaliada em um experimento de campo em adultos. O tipo A/H1N1 não circulava durante o experimento e nenhum dado de eficácia no experimento de campo contra esta cepa está disponível.

Estudos Pediátricos

O Estudo Pediátrico de Eficácia foi um experimento multi-centro, randomizado, duplo-cego, controlado realizado em crianças saudáveis americanas para avaliar a eficácia da FluMist contra a influenza confirmada por cultura durante duas temporadas sucessivas [13, 14]. O ponto de corte final para o primeiro ano do teste foi a prevenção da doença influenza confirmada por cultura devido a influenza do tipo selvagem pareado antigenicamente em crianças saudáveis que receberam duas doses de vacina. Durante o primeiro ano do estudo um sub conjunto de 312 crianças de 60-71 meses de idade foram randomizadas na relação de 2:1 (vacina:placebo). Todas as crianças com influenza confirmada por cultura apresentaram sintomas respiratórios (tosse, coriza, ou dor de garganta) e a maioria apresentou febre (68%), visitas a prestadores de assistência à saúde (68%) e dias escolares perdidos (74%).

Como mostrado na Tabela 1, quando comparados com os receptores de placebo, os receptores de FluMist de 60-71 meses de idade que receberam duas doses de vacina (n=238) apresentaram uma redução significativa na incidência de influenza confirmada por cultura (eficácia de 87.4%, 95% CI: 59,4, 97,9). No grupo etário de 60-71 meses de idade, as crianças que receberam uma dose de FluMist quando comparadas com aquelas de uma dose de placebo apresentaram uma redução significativa na incidência da influenza confirmada por cultura (0 de 54 receptores de FluMist verso 3 de 20 receptores de placebo; eficácia de 100%, 95% CI: 47,0, 100).

Aproximadamente 85% dos participantes no primeiro ano retornaram para a o segundo ano do Estudo Pediátrico de Eficácia, incluindo um sub conjunto de 544 crianças de 60-84 meses de idade [4]. Durante o segundo ano do experimento, a cepa H3N2 incluída na vacina foi a A/Wuhan/359/95. entretanto, a cepa H3N2 que primariamente circulava foi a A/Sydney/05/97, a qual diferiu antigenicamente da A/Wuhan/359/95. O tipo A/Wuhan/359/95 (H3N2) também circulou como o fez a cepa do tipo B. As crianças permaneceram no mesmo grupo de tratamento como no ano um e receberam uma unida dose de FluMist ou placebo. O ponto de corte final do experimento foi a prevenção da doença influenza confirmada por cultura devido ao influenza do tipo selvagem pareado antigenicamente após uma dose de revacinação única anual de FluMist.

No sub conjunto de 544 crianças de 60-84 meses de idade, a doença associada com a doença confirmada por cultura no Segundo ano foi similar ao escopo e a gravidade daquela do primeiro ano. A eficácia geral da FluMist contra a influenza confirmada por cultura, independente do pareamento antigênico foi 86,9% (95% CI: 70,8, 94,1).

Tabela 1
Eficácia da FluMist Contra a Influenza Confirmada por Cultura em Crianças de 60 Meses de Idade

Ponto de Corte	Casos		Eficácia (%)	(95% CI)
	FluMist	Placebo		
Ano UM (60 – 71 meses de idade)	N=163	N=75		
Influenza confirmada por cultura ^a	n (%)	n (%)		
	3 (1.8)	11 (14.7)	87.4	(59.4, 97.9)*
Ano DOIS (60 – 84 meses de idade)	N=375	N=169		
Influenza confirmada por cultura ^{a,b}	n (%)	n (%)		
	7 (1.9)	24 (14.2)	86.9	(70.8, 94.1)*

* Indica estatisticamente significante, $p < 0.05$.

^a Eficácia geral contra os vírus do tipo A (H3N2) e tipo B, selvagens.

A eficácia de campo contra os vírus do tipo A (H1N1) não pôde ser determinada porque aquelas cepas não circularam durante o período do estudo.

^b Inclui doença causada pelo A/Sydney/05/97 (H3N2), uma variante antigênica não incluída na vacina.

Estudos em Adultos

O Estudo de Efetividade em Adultos foi um experimento multi-centro, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo no qual adultos saudáveis foram inscritos, incluindo 3.920 adultos de 18-49 anos de idade (2.150 mulheres e 1.770 homens). Os participantes foram randomizados na relação de 2:1, vacina:placebo. O experimento foi desenhado para avaliar a efetividade da FluMist na redução da doença influenza durante o pico do período de surto da influenza em cada local, baseado na vigilância [15]. As cultura para o vírus influenza não foram obtidas de indivíduos no experimento, de forma que a eficácia contra a influenza confirmada por cultura não foi avaliada. A cepa predominante circulante do vírus influenza durante o período do experimento foi a A/Sydney/05/97 (H3N2), uma cepa que diferiu antigenicamente da cepa A/Wuhan/359/95 (H3N2) contida na FluMist. As cepas do tipo A/Wuhan (H3N2) e B

também circularam nos Estados Unidos durante o período do estudo. O ponto de corte primário do experimento foi a redução na proporção de participantes com um ou mais episódios de qualquer doença febril (AFI). Duas outras, definições de doença febril semelhante a influenza mais específicas foram também prospectivamente avaliadas: doença febril grave (SFI), e doença febril do trato respiratório superior (FURI). Os adultos foram caracterizados como tendo AFI se eles tivessem sintomas por pelo menos dois dias consecutivos com febre em pelo menos um dia e eles tivessem tido dois ou mais sintomas (febre, calafrios, cefaléia, coriza, dor de garganta, tosse, dores musculares, cansaço físico/fraqueza) em pelo menos um dia. A SFI foi definida como tendo pelo menos três dias consecutivos de sintomas com pelo menos um dia de febre e dois ou mais sintomas durante pelo menos três dias. A FURI foi definida como pelo menos dois dias consecutivos de sintomas de infecção do trato respiratório superior (URI) (coriza, dor de garganta ou tosse), febre em pelo menos um dia e pelo menos dois sintomas URI em pelo menos um dia. Os adultos que preencheram as três definições da doença com frequência tiveram visitas associadas a prestadores de assistência à saúde (25-31%), usaram antibióticos (28-32%), e perderam pelo menos um dia de trabalho (51-58%). Durante o período de sete semanas de surto específico por local, no sub conjunto de indivíduos de 18-49 anos, os receptores de FluMist não apresentaram redução significativa na AFI; reduções significativas foram observadas para SFI e FURI (Tabela 2). Uma medida adicional da gravidade da doença foi os dias associados a visitas a prestadores de assistência à saúde; os receptores de FluMist apresentaram reduções significativas nos dias de visitas a prestadores de assistência à saúde associadas com SFI (17,8%, 95% CI: 2,0, 31,0), e FURI (36,9%, 95% CI: 24,4, 47,3) quando comparados aos receptores de placebo. Entretanto, nenhuma redução significativa nos dias de visitas a prestadores de assistência à saúde foi observada entre os receptores de FluMist quando comparados aos receptores de placebo.

Tabela 2
Efetividade da FluMist em Adultos de 18–49 Anos de Idade Durante o Período de sete semanas de surto Específicos ao Local

Ponto de Corte	FluMist	Placebo	% de Redução	(95% CI)
	N=2411 ^a	N=1226 ^a		
	N (%)	n (%)		
Participante com um ou mais eventos de:^b				
Qualquer doença febril	331 (13.73)	189 (15.42)	10.9	(-5.1, 24.4)
Doença febril grave	250 (10.37)	158 (12.89)	19.5	(3.0, 33.2)*
Doença febril do trato respiratório superior	213 (8.83)	142 (11.58)	23.7	(6.7, 37.5)*

* Significa valor de $p < 0,05$.

Nota: A proporção de participantes com qualquer doença febril (AFI) foi o ponto de corte primário do estudo; a efetividade não foi demonstrada para este ponto de corte (valor de $p > 0.05$).

^a Número de indivíduos avaliáveis (92,7% e 93,0% de receptores de FluMist e receptores de placebo, respectivamente).

^b O vírus predominantemente circulante durante o período do experimento foi A/Sydney/05/97 (H3N2), uma variante antigênica não incluída na vacina.

Estudo de Desafio

A habilidade da FluMist em proteger adultos da doença influenza após desafio com influenza do tipo selvagem foi avaliada em um experimento randomizado, multi-centro, duplo-cego, controlado por placebo em adultos saudáveis de 18-41 anos de idade que eram sero suscetíveis a pelo menos uma cepa incluída na vacina [12]. Os adultos foram desafiados por via intranasal com apenas uma dose única de vírus de cepa do tipo selvagem (Tipo A/H3N2, Tipo A/H1N1 ou Tipo B) para a qual era sero;suscetível, e os resultados foram acumulados para todas as três cepas combinadas com cada grupo de

tratamento. A doença influenza documentada por laboratório devido a todas as três cepas combinadas foi reduzida comparada ao placebo cerca de 85% (95% CI: 28, 100) nos receptores de FluMist.

Transmissão

A FluMist contém vírus influenza vivos atenuados que replicam no nasofaringe do receptor e são liberados nas secreções respiratórias. A avaliação da probabilidade que esses vírus vacinais liberados serão transmitidos de um indivíduo vacinado a um indivíduo não vacinado foi o objetivo primário de um experimento prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo em um estabelecimento de creche na Finlândia [16]. As crianças inscritas no estudo freqüentaram a creche por pelo menos três dias por semana por quatro horas por dia, e estiveram em uma sala de recreação com pelo menos quatro crianças, pelo menos uma das quais foi vacinada com FluMist. Um total de 197 de crianças de 8-36 meses de idade foram randomizadas para receberem uma dose de FluMist (n=98) ou placebo (n=99). A liberação viral foi avaliada por 21 dias por cultura de esfregaços nasais obtidos de cada indivíduo aproximadamente três vezes por semana. O vírus influenza A (H3N2) do tipo selvagem foi documentado ter circulado na comunidade e na população em estudo durante o experimento, enquanto que as cepas do Tipo A (H1N1) e do Tipo B, não foram documentadas.

Oitenta por cento dos receptores de FluMist liberam pelo menos uma cepa vacinal, com uma média de duração de liberação de 7,6 dias (variação 1-21 dias). Os fenótipos adaptados ao frio (*ca*) e sensíveis a temperatura (*ts*) foram preservados em todos os vírus liberados testados (n=135 testados de 250 cepas isoladas no laboratório local). Um total de sete indivíduos que receberam placebo liberaram 10 isolados de influenza. Um indivíduo que recebeu placebo liberou um vírus do Tipo B confirmado como uma cepa vacinal. Este isolado do Tipo B reteve os fenótipos *ca*, *ts*, e *att* da cepa vacinal e tinham a mesma seqüência genética quando comparados ao vírus do Tipo B liberado por um receptor de vacina dentro do mesmo grupo de recreação. Seis indivíduos que receberam placebo liberaram nove isolados identificados como Tipo A, dois desses indivíduos tiveram duas culturas que cresceram cepas do Tipo A (quatro isolados) confirmados como o A/Panama (H3N2) do tipo selvagem. Os quatro indivíduos restantes que receberam placebo liberaram isolados do Tipo A que não puderam ser mais bem caracterizados e conseqüentemente as cepas vacinas não puderam ser excluídas.

Considerando que um único evento de transmissão ocorreu (isolamento da cepa vacinal do Tipo B), a probabilidade uma criança jovem adquirir o vírus vacinal após contato íntimo com um único vacinado com FluMist neste estabelecimento de creche foi 0,58% (95% CI: 0, 1,7) baseado no modelo Reed Frost [17]. Com transmissão documentada de um Tipo B em um indivíduo que recebeu placebo e possível transmissão do vírus do Tipo A em quatro indivíduos que receberam placebo, a probabilidade de adquirir um vírus vacinal transmitido foi estimado como sendo 2,4% (95% CI: 0,13, 4,6), usando o modelo Reed Frost.

A freqüência e duração da liberação das cepas virais da FluMist pelos indivíduos de 5-49 anos de idade não está estabelecida.

INDICAÇÕES E USO

APENAS PARA ADMINISTRAÇÃO NASAL

A FluMist está indicada para imunização ativa para a prevenção da doença causada pelos vírus influenza A e B em crianças e adolescentes saudáveis, de 5-17 anos de

idade, e adultos saudáveis, de 18-49 anos de idade. A FluMist não é indicada para imunização de indivíduos com menos de 5 anos de idade, ou de 50 anos de idade ou mais, ou para terapia da influenza, nem irá proteger contra infecções e doenças causadas por agentes infecciosos diferentes dos vírus influenza A ou B.

CONTRA-INDICAÇÕES

Sob nenhuma circunstância a FluMist? deve ser administrada por via parenteral.

Os indivíduos com história de hipersensibilidade, especialmente reações anafiláticas, a qualquer dos componentes da FluMist, incluindo ovos ou produtos de ovo, não devem receber a FluMist (ver DESCRIÇÃO). A FluMist está contra-indicada para crianças e adolescentes (5-17 anos de idade) que estiverem recebendo terapia com aspirina ou terapia contendo aspirina, por causa da associação da síndrome de Reye com a aspirina e a infecção pelo influenza do tipo selvagem. A FluMist não deve ser administrada a indivíduos com história de síndrome de Guillain-Barré.

Como com as outras vacinas de vírus vivo, a FluMist não deve ser administrada a indivíduos com doenças de deficiências imunológicas conhecidas ou suspeitas como a imunodeficiência combinada, a agamaglobulinemia, e anormalidades tímicas e condições como a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, doenças malignas, leucemia, ou linfoma. A FluMist também está contra-indicada para pacientes que possam estar imunocomprometidos ou terem estado imunológico alterado ou comprometido como consequência de tratamento com corticosteróide sistêmicos, drogas alquilantes, antimetabólitos, radiação ou outras terapias imunossupressivas.

ADVERTÊNCIAS

A segurança da FluMist em indivíduos com asma ou doenças reativas das vias aéreas não está estabelecida. Em um estudo amplo sobre segurança em crianças de 1-17 anos de idade, as crianças <5 anos de idade que receberam FluMist foram consideradas como tendo uma taxa aumentada de asma dentro de 41 dias da vacinação quando comparadas com receptores de placebo (ver REAÇÕES ADVERSAS). A FluMist não deve ser administrada a indivíduos com história de asma ou doença reativa das vias aéreas.

A segurança da fluMist em indivíduos com condições médicas latentes que possam os predispor a doença grave após a infecção pelo vírus influenza do tipo selvagem não está estabelecida. A FluMist não está indicada para esses indivíduos. De acordo como o Comitê Consultivo em Práticas de Imunizações (ACIP), esses indivíduos incluem, porém não limitados a, adultos e crianças com distúrbios crônicos dos sistemas cardiovascular e pulmonar, incluindo asma; mulheres gestantes que estiveram no segundo ou terceiro trimestres durante a temporada da influenza; adultos e crianças que necessitaram de seguimento médico regular ou hospitalização durante o ano precedente devido a doenças metabólicas crônicas (incluindo diabetes), disfunção renal, ou hemoglobinopatias; e adultos e crianças com imunossupressão congênita ou adquirida causada por doença latente ou terapia imunossupressora (ver CONTRA-INDICAÇÕES). As vacinas contra influenza inativadas administradas por via intramuscular estão disponíveis para imunizar os indivíduos de alto risco [1].

Como com qualquer vacina, a FluMist pode não proteger 100% dos indivíduos que recebem a vacina.

PRECAUÇÕES

Gerais

OS PRESTADORES DE ASSISTÊNCIA À SAÚDE DEVEM MANTER A ATENÇÃO PARA A SEGURANÇA E USO EFETIVO DESTES PRODUTOS.

Antes da administração da FluMist, os indivíduos ou seus pais/tutores devem ser interrogados sobre o estado de saúde atual do vacinando, seu histórico médico pessoal e história médica de contatos íntimos e domiciliares, incluindo o estado imunológico, para determinar a existência de quaisquer contra-indicações (ver CONTRA-INDICAÇÕES e ADVERTÊNCIAS) para vacinar com FluMist. Os receptores de FluMist devem evitar o contato íntimo (p. exemplo, dentro do mesmo domicílio) com indivíduos imunocomprometidos por pelo menos 21 dias. INJEÇÕES DE EPINEFRINA (1:1000) OU TRATAMENTO COMPARÁVEL DEVEM ESTAR PRONTAMENTE DISPONÍVEIS NO EVENTO DE UMA REAÇÃO ANAFILÁTICA AGUDA APÓS A VACINAÇÃO. O prestador de assistência à saúde deve assegurar a prevenção de qualquer reação adversa ou alérgica revisando a história individual para possível sensibilidade aos componentes da vacina contra influenza, incluindo ovos e produtos de ovos.

A administração da FluMist deve ser postergada até após a fase aguda (pelo menos 72 horas) de doenças febris e/ou respiratórias.

Informações para os Receptores da Vacina ou Pais/Tutores

Os receptores de vacina ou seus pais/tutores devem ser informados pelo prestador de assistência à saúde dos benefícios e riscos potenciais da FluMist, e a necessidade para duas doses para o primeiro uso da FluMist em pessoas de 5-8 anos de idade. Devido a possível transmissão do vírus vacinal, os receptores de vacina ou seus pais/tutores devem ser aconselhados a evitar contato íntimo (p. ex.: dentro do mesmo domicílio) com indivíduos imunocomprometidos por pelo menos 21 dias. O receptor de vacina ou seu pai/tutor que acompanhar o receptor de vacina deve ser orientado a informar qualquer evento adverso suspeito ao clínico ou clínica onde a vacina foi administrada (ver NOTIFICAÇÃO DE EVENTO ADVERSO).

Interações com outras Drogas

As crianças ou adolescentes que estiverem recebendo terapia aspirínica ou terapia contendo aspirina não devem receber a FluMist (ver CONTRA-INDICAÇÕES). A FluMist não deve ser administrada a pessoas sob terapia imunossupressora.

O uso concorrente de FluMist com compostos antivirais que sejam ativos contra os vírus influenza A e/ou B não tem sido avaliado. Entretanto, baseado no potencial de interferência entre esses compostos e a FluMist, é aconselhável não administrar a FluMist até 48 horas após a cessação da terapia antiviral e que os agentes antivirais não sejam administrados até duas semanas após a administração da FluMist a menos que indicada por médico.

Não existem dados referentes a co-administração da FluMist com outras preparações intranasais, incluindo esteróides.

Administração Concorrente com Outras Vacinas

A segurança e imunogenicidade da FluMist quando administrada concorrentemente com outras vacinas não está determinada. Conseqüentemente, a FluMist não deve ser administrada concorrentemente com outras vacinas. Estudos da FluMist em indivíduos saudáveis excluíram indivíduos que receberam qualquer vacina de vírus vivo dentro de um mês da inscrição e qualquer vacina ou subunidade inativada dentro de duas semanas da inscrição; conseqüentemente, os prestadores de assistência à saúde devem aderir a esses intervalos quando administrarem a FluMist.

Interações Laboratoriais

Dados relacionados a liberação de FluMist em crianças e adultos são limitados. As secreções nasofaríngeas ou esfregaços coletados de vacinados podem ter teste positivo para o vírus influenza por até três semanas.

Carcinogênese, Mutagênese, Dano à Fertilidade

A FluMist não tem sido avaliada quanto ao seu potencial carcinogênico ou mutagênico ou seu potencial para prejudicar a fertilidade.

Gravidez (Categoria C)

Estudos de reprodução animal não têm sido realizados com a FluMist. Também não é conhecido se a FluMist pode causar dano fetal quando administrada a uma mulher gestante ou afetar a capacidade de reprodução. Conseqüentemente, a FluMist não deve ser administrada a mulheres gestantes.

Mães que Amamentam

Não é conhecido se a FluMist é excretada no leite humano. Conseqüentemente, como alguns vírus são excretados no leite humano e adicionalmente, por causa da possibilidade de liberação do vírus vacinal e a proximidade íntima entre um lactente e mãe, deve ser exercida cautela se a FluMist for administrada em mães que estiverem amamentando.

Uso Pediátrico

A segurança da FluMist em lactentes e crianças < 60 meses de idade não está estabelecida (ver ESTUDOS CLÍNICOS, INDICAÇÕES E USO, e REAÇÕES ADVERSAS).

Uso Geriátrico

Estudos clínicos com a FluMist não incluíram números suficientes de adultos de 65 anos ou mais para determinar se eles respondem diferentemente dos indivíduos mais jovens. O uso seguro da FluMist em pessoas de 65 anos ou mais de idade não está estabelecido (ver FARMACOLOGIA CLÍNICA e DOSAGEM E ADMINISTRAÇÃO).

REAÇÕES ADVERSAS

Ver ESTUDOS CLÍNICOS para uma descrição do número de participantes nos experimentos clínicos.

Eventos Adversos Graves

Durante todos os experimentos clínicos, os eventos adversos graves (EAGs) foram monitorados após a vacinação por 42 dias em crianças e por 28 dias em adultos. Os EAGs ocorreram em uma taxa similar (<1%) nos receptores de FluMist e placebo para as crianças e adultos saudáveis.

No geral, durante os experimentos controlados por placebo em adultos e crianças, a incidência de reações adversas selecionadas que podem ser complicações da influenza (como pneumonia, bronquite, bronquiolite, ou eventos do sistema nervoso central) foi similar nos grupos que receberam FluMist e nos que receberam placebo.

Eventos Adversos em Experimentos Controlados por Placebo

Em todos os estudos controlados com placebo, o fluido alantóico de ovos não infectados foi usado como placebo. Em experimentos randomizados, controlados por placebo,

4.719 crianças saudáveis de 5-17 anos de idade e 2.864 adultos saudáveis de 18-49 anos de idade receberam FluMist e 2.327 crianças saudáveis e 1.454 adultos saudáveis receberam placebo. Nos experimentos clínicos controlados com placebo realizados em populações saudáveis, os eventos adversos solicitados e as temperaturas diárias foram coletadas em cartões diários. Esses eventos solicitados incluíram coriza/congestão nasal, dor de garganta, tosse, irritabilidade, cefaléia, calafrios, vômitos, dores musculares, e atividade diminuída e um sentimento de cansaço físico/fraqueza.

Eventos Adversos Solicitados em Crianças

A Tabela 3 mostra uma análise dos eventos solicitados para o Estudo Pediátrico de Eficácia no sub conjunto de crianças saudáveis de 60-71 meses de idade. As diferenças absolutas maiores entre a FluMist e placebo após a Dose UM foram observadas nas incidências de cefaléia e coriza(congestão nasal. Nenhuma diferença foi observada para febre (>100°F oral). Após a Dose DOIS, as diferenças absolutas maiores entre a FluMist e placebo foram coriza/congestão nasal e tosse.

Tabela 3
Resumo de Eventos Solicitados Observados dentro de 10 Dias Após Cada Dose para Receptores de Vacina e Placebo; Crianças Saudáveis de 60–71 Meses de Idade

	Pós-Dose UM		Pós-Dose DOIS	
	FluMist	Placebo	FluMist	Placebo
	214 ^a	95 ^a	161 ^a	75 ^a
Evento	%	%	%	%
Qualquer evento	65.4	61.4	66.5	53.3
Tosse	26.8	32.7	38.5	30.7
Coriza/				
Congestão Nasal	48.1	44.2	46.0	32.0
Dor de garganta	12.6	19.8	9.3	16.0
Irritabilidade	19.5	16.8	9.9	9.3
Cefaléia	17.8	11.6	6.8	16.0
Calafrios	6.1	5.3	2.5	4.0
Vômitos	4.7	3.2	5.6	12.0
Dores musculares	6.1	4.2	5.0	4.0
Atividade diminuída	14.0	12.6	10.6	13.3
Febre ^b				
Temp 1	9.5	9.9	4.3	4.0
Temp 2	2.2	2.0	0.6	1.3
Temp 3	0.0	0.0	0.0	0.0

Nota: Não ocorreram diferenças estatisticamente significativas em qualquer desses eventos (valor de $p > 0,05$); método Exato de Fisher

^a Número de indivíduos avaliáveis (aqueles que retornaram os cartões diários) para cada evento.

^b Febre

Temp 1: Oral >100°F, retal ou oral >100.6°F, ou axilar >99.6°F.

Temp 2: Oral >102°F, retal ou oral >102.6°F, ou axilar >101.6°F.

Temp 3: Oral >104°F, retal ou oral >104.6°F, ou axilar >103.6°F.

Para a coorte de 128 crianças que receberam FluMist durante três anos consecutivos, as taxas de eventos adversos solicitados não estiveram aumentadas significativamente quando comparadas com os receptores de placebo [4].

Outros Eventos Adversos em Crianças

Além dos eventos solicitados, os pais também relataram outros eventos adversos que ocorreram durante o curso dos experimentos clínicos.

Entre as crianças saudáveis de 60-71 meses no Estudo Pediátrico de Eficácia, os eventos que ocorreram em pelo menos 1% dos receptores de FluMist e em uma taxa maior

comparada ao placebo foram: dor abdominal (3.7% FluMist vs 0% placebo), otite média (1.4% FluMist vs 0% placebo), lesão acidental (2.3% FluMist vs 2.1% placebo), diarreia (3.7% FluMist vs 1.1% placebo), após a Dose UM e otite média (3.1% FluMist vs 1.3% placebo) após a Dose DOIS. Nenhuma dessas diferenças foi estatisticamente significativa.

Eventos Observados por Médico em Crianças e Adolescentes

Um experimento amplo, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo em crianças saudáveis de 1 a 17 anos de idade foi realizado em 31 clínicas na Northern California Kaiser-Permanent Health Maintenance Organization (HMO em inglês, uma das seguradoras de planos assistenciais dos Estados Unidos) para avaliar a taxa de eventos observados por médicos (MAEs em inglês) dentro de 42 dias da vacinação. Os participantes foram randomizados na relação de 2:1 (vacina:placebo). Um total de 6.657 crianças avaliáveis de 5-17 anos de idade foram inscritas, incluindo 3.244 garotos e 3.413 garotas. Dessas 6.657 crianças, 2.606 tinham 5-8 anos de idade e 4.051 tinham 9-17 anos de idade. A dose DOIS para crianças menores que nove anos de idade foi administrada 28 a 42 dias após a dose UM.

Os dados referentes aos MAEs foram obtidos da base de dados computadorizada sobre utilização de assistência à saúde do Kaiser-Permanent para hospitalizações, visitas a departamentos de emergência e visitas a clínicas. Os MAEs foram analisados individualmente e dentro de quatro diagnósticos agrupados de forma pré-especificada: eventos agudos do trato respiratório, infecções bacterianas sistêmicas, eventos agudos do trato gastrointestinal e eventos raros potencialmente relacionados à influenza. Para esses quatro diagnósticos agrupados de forma pré-especificada, nenhum aumento significativo no risco para os receptores da FluMist foi visto nas análises combinadas cruzadas em todas as locais de utilização doses e grupos etários. As doenças selecionadas do trato respiratório de especial interesse (pneumonia, bronquite, bronquiolite e crupe) foram incluídas nos eventos agudos do trato respiratório e não estiveram associadas com risco aumentado para os receptores de FluMist em qualquer análise especificada por protocolo. Nenhuma infecção bacteriana sistêmica ocorreu. Nos receptores de FluMist, um risco aumentado não foi observado para eventos raros que tenham sido relatados com infecção pelo vírus influenza de ocorrência natural, incluindo convulsão(ões), convulsões febris e epilepsia. Nenhum caso de encefalite, polineurite idiopática aguda (síndrome de (Guillain-Barré), síndrome de Reye, ou miocardite (distúrbios raros associados à influenza) foi relatado neste estudo.

Neste estudo, em indivíduos de 5-17 anos de idade, quatro MAEs individuais associados com risco aumentado, uma associação biológica com a FluMist é plausível para um: dor abdominal. Dos 11 indivíduos com MAEs associadas com risco diminuído, existe uma associação plausível biologicamente com a FluMist para sete: asma, bronquite, conjuntivite, tosse, síndrome viral, otite média e respiração dificultosa/taquipnéia. Entretanto, no mesmo estudo, um aumento estatisticamente significativo em asma ou doença reativa das vias aéreas foi observado para as crianças de 12-59 meses de idade após a Dose UM (Risco Relativo 3,53, 90% CI: 1,1, 15,7). Conforme o resultado desta observação, a FluMist não está indicada para crianças <60 meses de idade.

Eventos Adversos Observados em Adultos

No Estudo de Efetividade em Adultos controlado por placebo, a taxa de eventos adversos observados no sub conjunto de adultos saudáveis de 18-49 anos de idade são mostrados na Tabela 4. As diferenças estatisticamente significativas foram observadas

para qualquer evento, tosse, coriza, dor de garganta, calafrios e cansaço físico/fraqueza. A febre >100°C foi similar nos receptores de FluMist e placebo após uma dose única.

Tabela 4
Resumo de Eventos Observados dentro de 7 Dias após Cada Dose para os Receptores de Vacina e Placebo; Adultos Saudáveis de 18–49 Anos de Idade

	FluMist N=2548^a	Placebo N=1290^a
Evento	(%)	(%)
Qualquer evento	71.9*	62.6
Tosse	13.9*	10.8
Coriza	44.5*	27.1
Dor de garganta	27.8*	17.1
Cefaléia	40.4	38.4
Calafrios	8.6*	6.0
Dores musculares	16.7	14.6
Cansaço físico/fraqueza	25.7*	21.6
Febre		
Temp Oral >100°F	1.5	1.3
Temp Oral >101°F	0.5	0.7
Temp Oral >102°F	0.1	0.2
Temp Oral >103°F	0.0	0.0

* Indica valor de *p* estatisticamente significativo ? 0.05; nenhum ajuste para comparações múltiplas; Método Exato de Fisher.

^a Número de indivíduos avaliáveis (aqueles que retornaram os cartões diários). [97,9% de receptores FluMist e 97,9% de receptores de placebo.]

Outros Eventos Adversos em Adultos

Além dos eventos observados, os participantes também relataram outros eventos adversos que ocorreram durante o curso do experimento clínico. Para os adultos de 18-49 anos de idade no Estudo de Efetividade em Adulto, a congestão nasal (9.2% FluMist vs 2.2% placebo), rinite (6.3% FluMist vs 3.1% placebo), e sinusite (4.1% FluMist vs 2.2% placebo) foram relatadas significativamente mais frequentemente pelos receptores de FluMist comparados com os receptores de placebo.

NOTIFICAÇÃO DE EVENTO ADVERSO

Estimula-se a notificação pelos receptores da vacina ou pais/tutores dos vacinados e prestadores de assistência à saúde de todos os eventos que ocorrerem após a administração de vacina. O Departamento de Saúde e Serviço Social dos Estados Unidos (DHHS) tem estabelecido um Sistema de Notificação de Evento Adverso Pós-Vacinação (VAERS em inglês) para receber todas as notificações de eventos adversos suspeitos após a administração de qualquer vacina. O número para ligação grátis ao VAERS é 1-800-822-7967. Os formulários para notificação podem também ser obtidos no web site do FDA em: <http://www.vaers.org>.

DOSAGEM E ADMINISTRAÇÃO

APENAS PARA USO NASAL. NÃO ADMINISTRAR POR VIA PARENTERAL.

A FluMist? deve ser administrada de acordo com o seguinte esquema:

Grupo Etário	Estado Vacinal	Esquema de Dose
Crianças de 5 a 8 anos	Não previamente vacinadas com FluMist	2 doses (0,5 ml cada, com intervalo de 60 dias ± 14 dias) para o início da temporada
Crianças de 5 até 8 anos	Previamente vacinadas com FluMist	1 dose (0,5 ml) por temporada
Crianças e adultos de 9 a 49 anos de idade	Não aplicável	1 dose (0,5 ml) por temporada

Traduzido por: Edson Alves de Moura Filho

E-mail: edson.moura@saude.gov.br

Em: 13/07/2003

Para as crianças saudáveis de 5 a 8 anos de idade que não tenham recebido previamente a vacina FluMist, o esquema de dose recomendado para administração nasal é uma dose de 0,5 ml seguida por uma segunda dose de 0,5ml administrada pelo menos 6 semanas após. Apenas dados limitados estão disponíveis sobre o grau de proteção em crianças que recebem uma dose (ver FARMACOLOGIA CLÍNICA).

Para todos os outros indivíduos saudáveis, incluindo as crianças de 5 a 8 anos de idade que tenham recebido previamente pelo menos uma dose de FluMist, o esquema recomendado é uma dose.

A FluMist deve ser administrada antes da exposição à influenza. O pico de atividade da influenza é variável de ano para ano, porém geralmente ocorre nos Estados Unidos entre o final de dezembro e início de março. Devido à duração de proteção induzida pela FluMist não ser conhecida e ser possível à variação antigênica anual nas cepas de influenza, a revacinação anual pode aumentar a probabilidade de proteção.

FluMist deve ser descongelada antes da administração. A FluMist pode ser descongelada segurando-se o atomizador na palma das mãos e apoiando o êmbolo com o polegar (ver INSTRUÇÕES DE ADMINISTRAÇÃO); a vacina deve ser administrada imediatamente após isto. Alternativamente, a FluMist pode ser descongelada em um refrigerador e armazenada a 2-8°C (36-46°F) por não mais que 24 horas antes do seu uso. Quando descongelada para administração, a FluMist é um líquido de incolor a amarelo pálido e é claro a discretamente turvo; algumas partículas proteínicas podem estar presentes, porém não afetam o uso do produto.

Aproximadamente 0,25 ml (ou seja, metade da dose de um único atomizador de FluMist) é administrado em cada narina enquanto o receptor se mantém em uma posição de pé. Insira a ponta do atomizador exatamente dentro do nariz e pressione o êmbolo para produzir o spray. O clipe que divide a dose é removido para o atomizador administrar a segunda metade da dose (aproximadamente 0,25 ml) na outra narina. Uma vez administrada a FluMist, o atomizador utilizado deve ser descartado de acordo com os procedimentos padrões para lixo de produtos de biológicos.

FORMA DE FORNECIMENTO

A FluMist é fornecida para administração intranasal em embalagem de 10 atomizadores de uso único, pré-abastecidos (NDC 66019-100-01).

ARMAZENAMENTO

ARMAZENAR A -15°C (5°F) OU ABAIXO DESSA TEMPERATURA.

NÃO RECONGELAR APÓS DESCONGELAMENTO.

APÓS RECEBIMENTO, A FluMist DEVE SER IMEDIATAMENTE ARMAZENADA A -15°C (5°F) OU MENOS.

A FluMist pode ser armazenada em um freezer não do tipo *frost-free* para ser mantida continuamente a -15°C (5°F) ou abaixo disto.

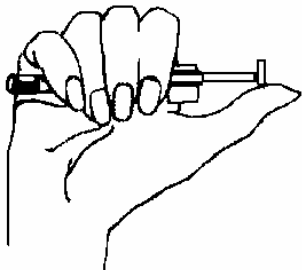
O armazenamento de FluMist em um freezer do tipo *frost-free* deve ser evitada porque o ciclo de temperatura poderá estar acima de -15°C (5°F) e pode conseqüentemente impactar de forma negativa na estabilidade do produto.

A FluMist pode ser descongelada em um refrigerador e armazenada a 2-8°C (36-46°F) por não mais que 24 horas antes do uso.

Para informações a respeito do armazenamento e estabilidade do produto sob condições outras que aquelas recomendadas, telefonar para 1-800-411-0086.

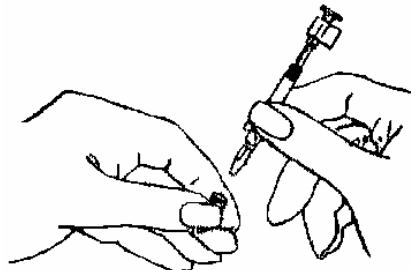
INSTRUÇÕES PARA ADMINISTRAÇÃO

1



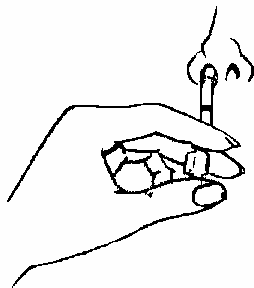
A FluMist deve ser descongelada imediatamente antes da administração segurando-se o atomizador na palma da mão, apoiando o êmbolo com o polegar. Não agitar o atomizador ou comprimir o êmbolo.

2



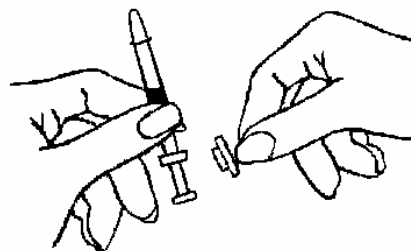
Remova o protetor de borracha da ponta

3



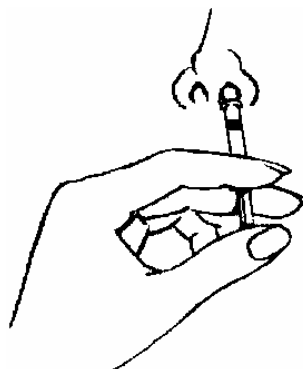
Com o paciente de pé com a cabeça voltada para traz, coloque a ponta dentro da narina para garantir que a FluMist seja liberada no nariz. Pressione o êmbolo.

4



Comprima e remova o clipe divisor de dose do êmbolo.

5



Coloque a ponta dentro da outra narina e comprima o êmbolo para liberar a vacina restante.

REFERÊNCIAS

1. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of Influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2003; 52 (No.RR-8):1-34.
2. Murphy BR, Coelingh KC. Principles underlying the development and use of live attenuated cold-adapted influenza A and influenza B virus vaccines. *Viral Immunol.* 2002;15:295-323.
3. Jin H, et al. Multiple amino acid residues confer temperature sensitivity to human influenza virus vaccine strains (FluMist) derived from coldadapted A/Ann Arbor/6/60. *Virology.* 2003;306:18-24.
4. MedImmune data on file.
5. Monto AS, Sullivan KM. Acute respiratory illness in the community. Frequency of illness and the agents involved. *Epidemiol Infect.* 1993;110:145-160.
6. Sullivan KM. Health impact of influenza in the United States. *Pharmacoeconomics.* 1996;9 Suppl. 3:26-33.
7. Barker WH, Mullooly JP. Impact of epidemic Type A influenza in a defined adult population. *Am J Epi.* 1980; 112:798-811.
8. Thompson WW, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA.* 2003;289: 179-186.
9. Murphy BR, Clements ML. The systemic and mucosal immune response of humans to influenza A virus. *Curr Topics in Micro Immun.* 1989;146:107-116.
10. McMichael AJ, et al. Cytotoxic T-cell immunity to influenza. *N Engl J Med.* 1983;309:13-17.
11. Belshe RB, et al. Correlates of immune protection induced by live, attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine. *J Infect Dis.* 2000a;181:1133-1137.
12. Treanor JJ, et al. Evaluation of trivalent, live, cold-adapted (CAIV-T) and inactivated (TIV) influenza vaccines in prevention of virus infection and illness following challenge of adults with wild-type influenza A (H1N1), A (H3N2), and B viruses. *Vaccine.* 2000;18:899-906.
13. Belshe RB, et al. The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children. *N Engl J Med.* 1998;338:1405-1412.
14. Belshe RB, et al. Efficacy of vaccination with live attenuated, coldadapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine against a variant (A/Sydney) not contained in the vaccine. *J Peds.* 2000b;136:168-175.
15. Nichol KL, et al. Effectiveness of live, attenuated intranasal influenza virus vaccine in healthy, working adults. *JAMA.* 1999;282:137-144.
16. Vesikari T, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the safety, transmissibility and phenotypic stability of a live, attenuated, cold-adapted influenza virus vaccine (CAIV-T) in children attending day care. Presented at the 41st Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, (Chicago, IL). 2001.

17. Longini IM, et al. Estimating household and community transmission parameters for influenza. Am J Epidemiol. 1982;115:736-751.

Fabricada por:

MedImmune Vaccines, Inc.

Gaithersburg, MD 20878

U.S. Govt. License No. 1652

Comercializada por:

Wyeth Vaccines

Philadelphia, PA 19101

and MedImmune Vaccines, Inc.

Este documento traduzido trata-se de uma contribuição da *Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações – SVS/MS*, em parceria com a *Organização Pan Americana de Saúde – OPAS* - Escritório Regional da *Organização Mundial de Saúde para a Região das Américas* - Brasil, a todos que se dedicam às ações de imunizações.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)