dasa educa

REVISTA MÉDICA
ANO 1 | EDIÇÃO 1 | ABRIL 2024



ESPECIAL VACINAS

A IMUNIZAÇÃO SALVA VIDAS

LEIA TAMBÉM

As doenças alérgicas atingem cerca de 30% da população mundial, afetando principalmente crianças, adolescentes e adultos jovens, sendo, portanto, de grande importância o seu diagnóstico precoce e tratamento adequado.

AGENDA DE SIMPÓSIOS 2024

Com a finalidade de compartilhar informações e fornecer conhecimento acerca de diversos temas relacionados à saúde e bem-estar, a Dasa realiza simpósios mensais. Inscreva-se para os próximos.



SIMPÓSIOS ONLINE

- **ABRIL** — Endocrinologia
- **MAIO** — Saúde da Mulher
- **JUNHO** — Infectologia
- **JULHO** — Neurologia
- **AGOSTO** — *Genomic Summit*
- **OUTUBRO** — Ortopedia
- **NOVEMBRO** — Qualidade e segurança

SIMPÓSIOS PRESENCIAIS

- **AGOSTO** — Congresso Oncologia
- **SETEMBRO** — Hematologia
- **NOVEMBRO** — Cardiologia

Dasa educa

ACESSE

DASAEDUCAEVENTOS.COM.BR

PARA MAIS INFORMAÇÕES

EDITORIAL

Caros leitores,

É com grande entusiasmo que trago a primeira edição da Revista Inovar, uma iniciativa da Dasa Educa, que visa compartilhar *insights*, descobertas e perspectivas sobre o mundo da medicina e da saúde.
As vacinas têm desempenhado um papel vital na prevenção de doenças infecciosas e na proteção da saúde individual e coletiva. No entanto, apesar dos avanços significativos alcançados ao longo dos anos, ainda existem desafios e questões importantes a serem abordados, que trazemos aqui nessa edição.
À medida que avançamos nesta jornada de descoberta e aprendizado, gostaria de convidar você, leitor, a se juntar a nós nesta missão de transformar a saúde por meio da educação e inovação.

Boa leitura,



Roberto Caldeira Cury
Diretor Médico e de Experiência do Cliente Dasa

Caros leitores,

Em meio aos desafios sem precedentes que enfrentamos como sociedade, precisamos reconhecer a importância fundamental das vacinas. Em meio a pandemias e ameaças contínuas de doenças infecciosas, o desenvolvimento, produção e distribuição eficazes de vacinas são essenciais para proteger a saúde e promover o bem-estar dos nossos pacientes.
Ao mesmo tempo, a excelência no negócio das vacinas exige um compromisso inabalável com a transparência, a comunicação eficaz e a construção de confiança com o público. E a revista é a materialização do nosso incansável trabalho de combater a desinformação e promover uma compreensão clara e precisa sobre a importância das vacinas na proteção da saúde.

Aproveite a leitura,



Cláudia Cohn
Diretora Negócios Premium e Vacinas Dasa

CONSELHO EDITORIAL:

Dr. Leonardo Modesti Vedolin
Vice-Presidente Médico

Dr. Roberto Caldeira Cury
Diretor Médico Medicina Diagnóstica

Dra Annelise C. Wengerkievicz Lopes
Diretora Médica AC

Dra Maria Helane C. Gurgel Castelo
Diretora Médica AC

Dr Jose Eduardo Levi
Superintendente Pesquisa e Desenvolvimento

Claudia Cohn
Diretora Negócios Premium e Vacinas

Dra. Maria Isabel de Moraes Pinto
Dra. Rosana Richtmann
Consultoras Vacina – Dasa

Daniela Carla Magalhaes de Paula
Diretora de Marketing

Livia Lima
Superintendente de Marketing

Bianca Godinho Maria
Clarisse Ponte
Laura Lopes
Mirella Gabriel
João Pedro Rodrigues de Castro Tiroli
Marketing Dasa Educa

Corpo editoral:
Dra. Adriana Bittencourt Campaner
Dr. Alberto Chebabo
Dr. André Bom
Dr. Jose Eduardo Levi
Dra. Lígia Camera Pierrotti
Dra. Lígia Machado
Dra. Luisa Frota Chebabo
Dra. Maria Isabel de Moraes-Pinto
Dra. Silviane Praciano
Dr. Victor Bertollo

www.dasa.com.br

Projeto gráfico:
Agência Dose Diária
www.dosediaria.in

Jornalista Responsável:
Guilherme Peace (MTB 77.910-SP)

Responsável técnico:
Dr. Cristovam Scapulatempo Neto
(CRM-SP 102037 | CRM-RJ 52-0105890-8)



ÍNDICE

02 Editorial

07 Vacinas Pneumocóccicas: Passado, presente e futuro

12 Vacina para Vírus Sincicial Respiratório

21 Vacinas contra o papilomavírus humanos (HPV)

31 Nova vacina contra Herpes-Zóster: mais uma aliada no combate à doença

36 Vacinas contra a dengue

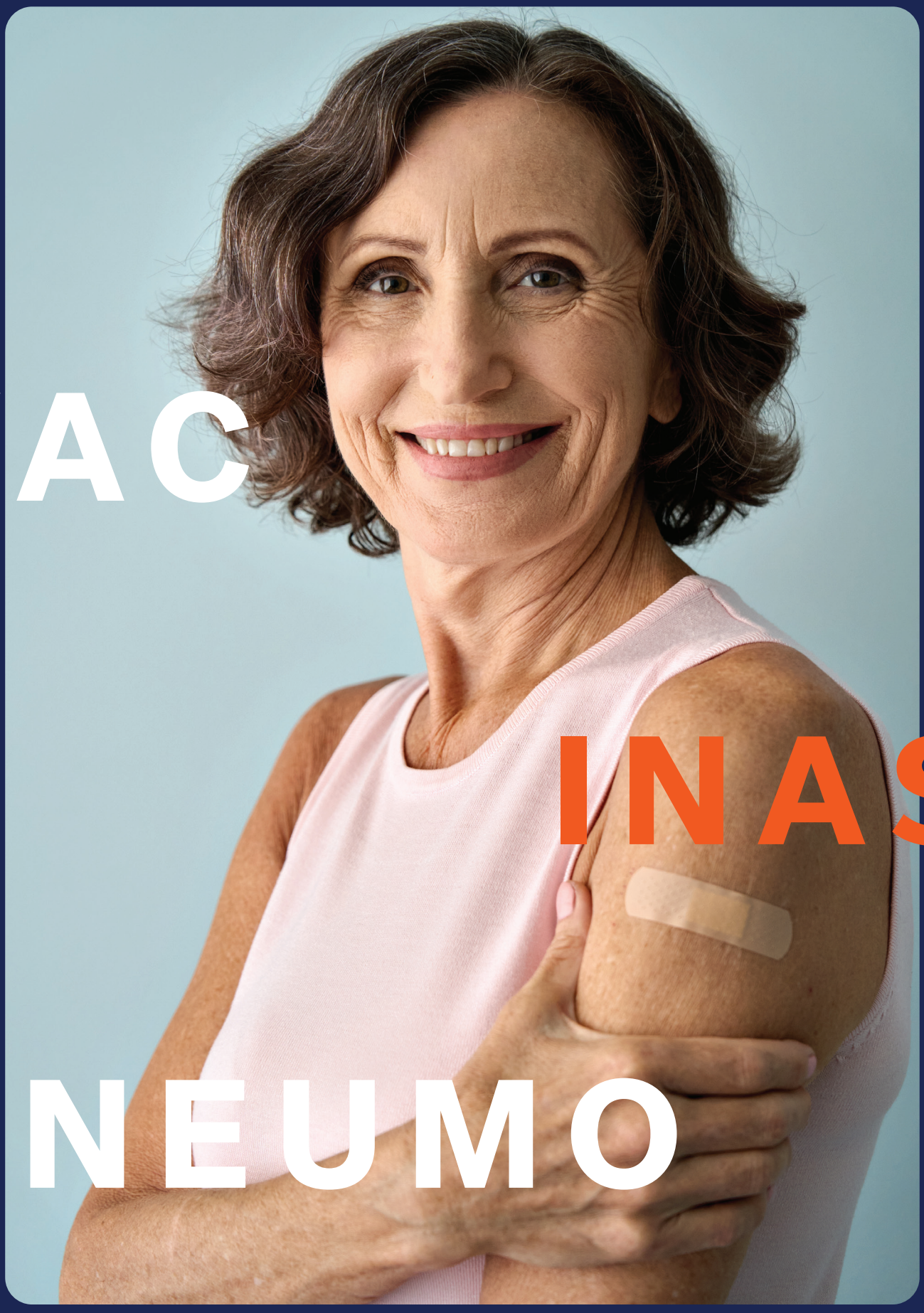
41 Novas vacinas para antigos patógenos

46 Cobertura vacinal

50 Alergia e vacinas na prática clínica

54 Inovação e vacinas

58 Calendário de vacinação por faixa etária


VAC
INAS
PNEUMO

VACINAS PNEUMOCÓCICAS: PASSADO, PRESENTE E FUTURO.



Dr. André Bon
Head de Infectologia da Rede Dasa de Hospitais
Coordenador do Controle de Infecção do Hospital Brasília
Infectologista do Hospital Universitário de Brasília

INTRODUÇÃO

O *Streptococcus pneumoniae*, também conhecido como pneumococo, é reconhecido como o principal agente etiológico das pneumonias comunitárias. Outras infecções bacterianas de importante morbidade e mortalidade, como meningite e bacteremia, bem como otite média e sinusite, também são causadas pelo pneumococo. Indivíduos nos extremos da idade são a população mais afetada pelas formas graves invasivas destas doenças (doença pneumocócica invasiva, ou DPI). Porém, outros fatores de risco, como imunossupressão, infecção pelo HIV, tabagismo, doenças pulmonares crônicas, diabetes, doença renal crônica e cirrose hepática estão relacionados a maior incidência de DPI e piores desfechos.[1,2]

Existem mais de 100 sorotipos de pneumococo, divididos em 40 sorogrupos diferentes, porém apenas alguns deles são capazes de causar doença nos seres humanos. Anticorpos tipo-específico contra o polissacarídeo capsular são protetores contra a doença causada por cada sorotipo. O desenvolvimento de vacinas pneumocócicas ao longo das últimas décadas tem auxiliado na redução do impacto causado pela gravidade das doenças pneumocócicas invasivas.[1,2]

AS VACINAS PNEUMOCÓCICAS

Na década de 70, surgiram as primeiras vacinas pneumocócicas polissacarídicas e, no início dos anos 2000, foram produzidas as primeiras vacinas pneumocócicas conjugadas. As vacinas conjugadas, ao contrário das polissacarídicas, possuem eficácia na redução do estado de portador assintomático, por reduzirem a colonização de nasofaringe, com potencial imunidade de rebanho. Além disso, as vacinas conjugadas são capazes de reduzir a incidência de pneumonia, otites, sinusites, meningite e bacteremias, ao passo que as vacinas polissacarídicas reduzem de maneira significativa apenas a doença pneumocócica invasiva.[1,2]

Desde 2010, o Brasil adotou, em seu Programa Nacional de Imunizações, a vacina pneumocócica conjugada 10-valente (Pn10) para lactentes. Desde então, observou-se redução importante no coeficiente de incidência de meningite pneumocócica, com maior impacto na população com menos de 5 anos de idade.

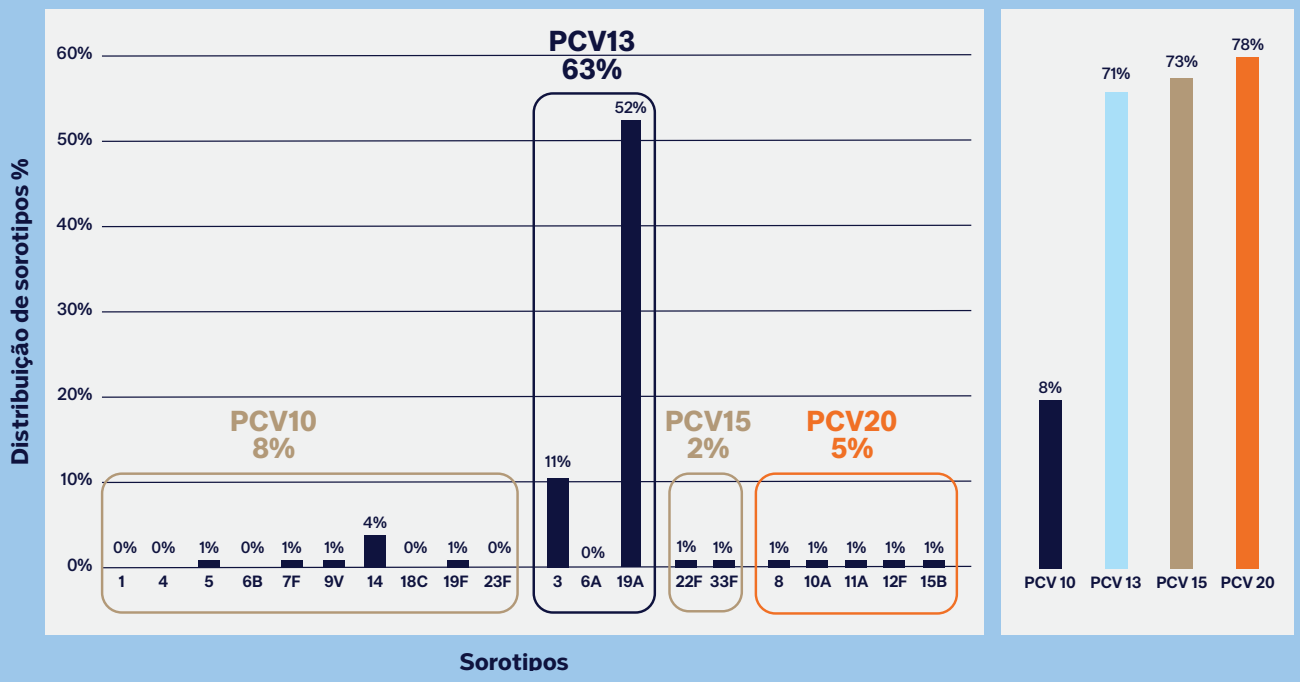
Nas últimas décadas, outras vacinas conjugadas foram desenvolvidas. No Brasil, a vacina pneumocócica conjugada 13-valente é disponibilizada no SUS para pacientes com condições especiais e, na rede privada, em substituição às indicações da Pn10. Evidências sugerem que a adoção da Pn13 em substituição à Pn10 traz maior benefício na redução global de DPI, possivelmente relacionada ao maior número de sorotipos contemplados pela vacina.[3,4]

A presença do sorotipo 19A na composição da vacina Pn13 pode representar uma importante ferramenta no combate a DPI. Segundo o último boletim SIREVA (2022), este foi o sorotipo mais frequentemente isolado nas doenças pneumocócicas invasivas. Adicionalmente, o sorotipo 19A apresentou 100% de resistência à penicilina nos casos de meningite, ressaltando a relevância da adoção da vacina 13-valente como medida de saúde pública e de proteção individual.[5]

As figuras 1 e 2 apresentam as distribuições dos sorotipos capsulares das cepas pneumocócicas invasivas em crianças de 0 a 59 meses e em adultos com mais de 50 anos de idade, respectivamente.

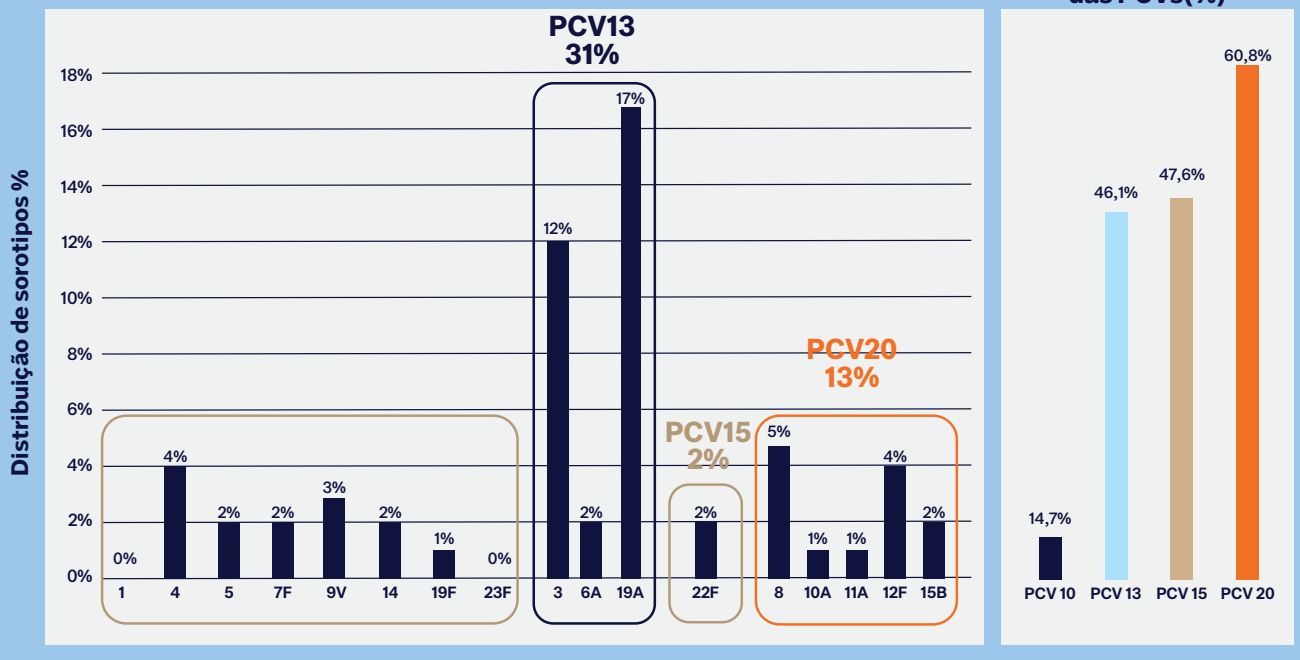


Figura 1 - Distribuição dos sorotipos capsulares das cepas pneumocócicas invasivas em crianças de 0 a 59 meses.



Fonte: SIREVA, 2022.
Legenda: VPC10: vacina pneumocócica 10-valente; VPC13: vacina pneumocócica 13-valente; VPC15: vacina pneumocócica 15-valente; VPC20: vacina pneumocócica 20-valente.

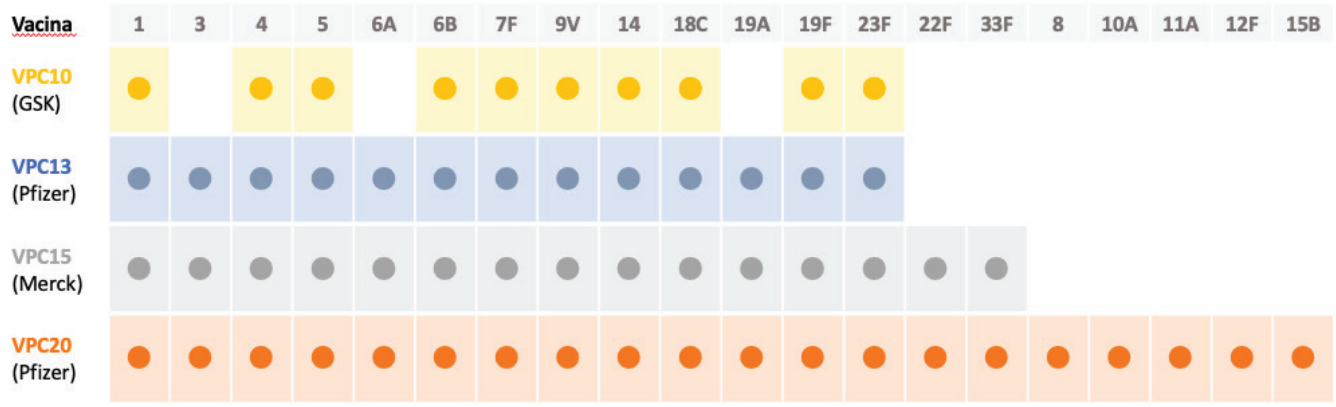
Figura 2 - Distribuição dos sorotipos capsulares das cepas pneumocócicas invasivas em adultos com mais de 50 anos.



Fonte: SIREVA, 2022.
Legenda: VPC10: vacina pneumocócica 10-valente; VPC13: vacina pneumocócica 13-valente; VPC15: vacina pneumocócica 15-valente; VPC20: vacina pneumocócica 20-valente.

Recentemente, vacinas pneumocócicas conjugadas 15 e 20-valente estão sendo lançadas no mercado e representam um potencial na ampliação da proteção vacinal contra formas graves de doença pneumocócica. A figura 3 apresenta as vacinas pneumocócicas conjugadas atualmente disponíveis no mundo.

Figura 3 - Vacinas pneumocócicas conjugadas atualmente disponíveis no mundo.



Fonte: SIREVA, 2022.
Legenda: VPC10: vacina pneumocócica 10-valente; VPC13: vacina pneumocócica 13-valente; VPC15: vacina pneumocócica 15-valente; VPC20: vacina pneumocócica 20-valente.

CONCLUSÃO

As vacinas pneumocócicas conjugadas possuem grande impacto na redução de incidência de formas graves das doenças causadas pelo Streptococcus pneumoniae, especialmente nos extremos de idade e em populações com comorbidades. O desenvolvimento de novas vacinas com ampliação de sorotipos contemplados e o acesso a estas vacinas representa um grande passo para proteção coletiva e individual contra doenças potencialmente fatais.

REFERÊNCIAS

1. Walter A. Orenstein, Paul A. Offit, Kathryn M. Edwards, Stanley A. Plotkin, Plotkin's Vaccine.
2. Ryan Gierke, A. Patricia Wodi, Miwako Kobayashi - Pneumococcal Disease - https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/pneumo.html.
3. Boletim Epidemiológico 25 - Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde, Volume 52, Julho, 2022 - https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2022/boletim-epidemiologico-vol-53-no25/view.
4. Secretária de Estado de Saúde, Coordenadoria de Controle de Doenças, Instituto Adolfo Lutz - Informação da Vigilância das Pneumonias e Meningites Bacterianas, 2022 - http://www.ial.sp.gov.br/resources/insituto-adolfo-lutz/publicacoes/sireva_2022_v3_2.pdf.
5. Ministério da Saúde, Vacina Pneumocócica Conjugada 13-valente para imunização de crianças de até cinco anos de idade contra doença pneumocócica invasiva e pneumonia - https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20221220_vacina_pneumococica13_cp_98.pdf.

VACINA PARA VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO



Dra. Lígia Camera Pierrotti
Doutora em Doenças Infecciosas e Parasitárias pela FMUSP.
Coordenadora de Infectologia - Dasa Diagnósticos
Coordenadora da Comissão de Infecção em Transplante da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO).
Médica Infectologista do Grupo de Infecção em Imunodeprimido do HC-FMUSP.

O QUE É O VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO?

O vírus sincicial respiratório (VSR) é um vírus de RNA, envelopado, da família viral *Paramyxoviridae*.

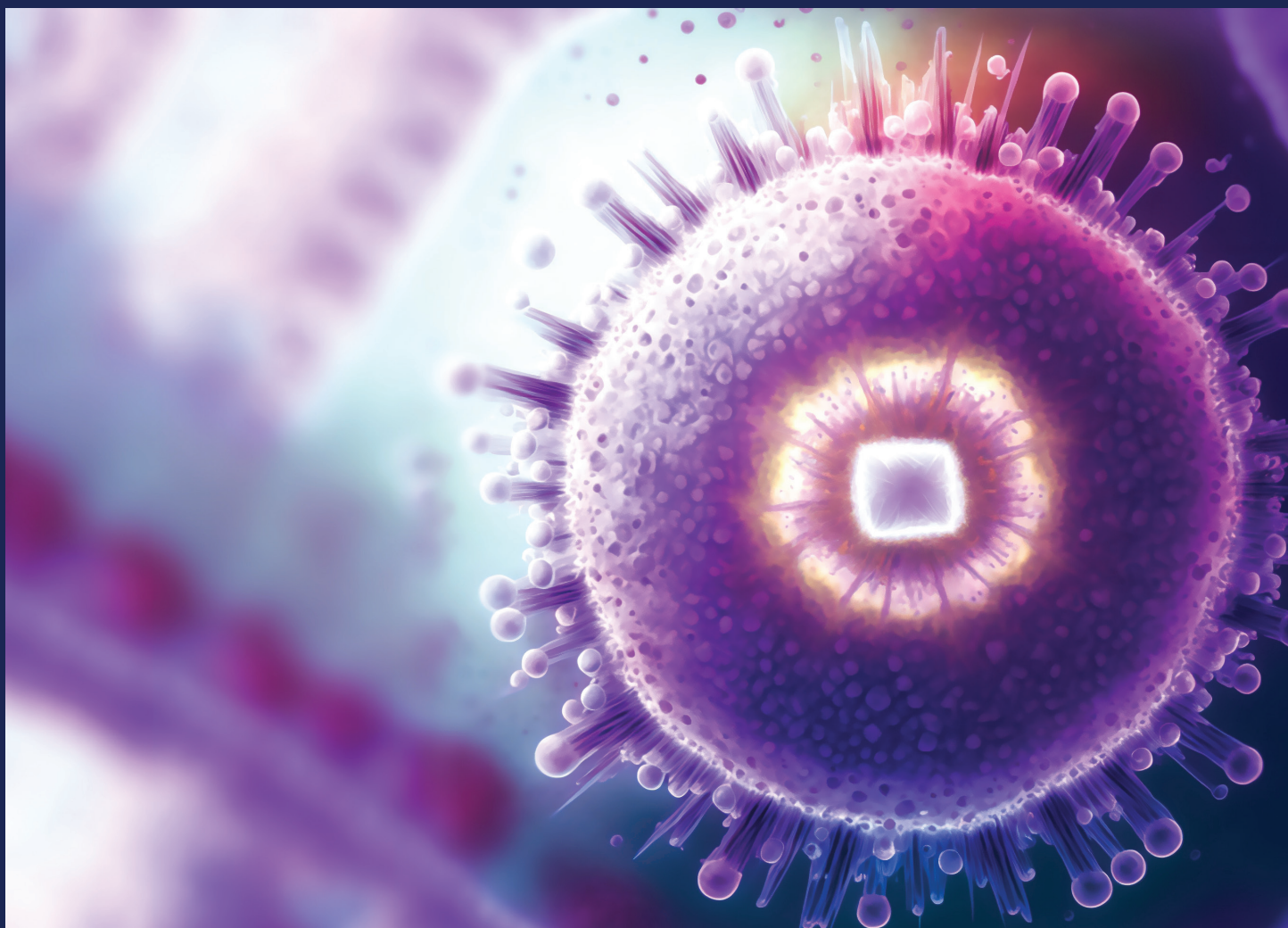
O VSR tem distribuição sazonal, e sua epidemiologia é extremamente variável dependendo das condições climáticas, com maiores taxas de ocorrência nos períodos de inverno, em regiões de clima temperado, e nos períodos de chuva, em regiões de clima tropical.



QUAL É A DISTRIBUIÇÃO DO VSR NO BRASIL?

No Brasil, um país de dimensões continentais, a sazonalidade do VSR apresenta variações importantes de acordo com as diferentes regiões do país. Assim, os períodos de sazonalidade do vírus são de fevereiro a junho na região Norte, de março a julho nas regiões Nordeste, Centro-Oeste e Sudeste, e de abril a agosto na região Sul[1].

Em estudo retrospectivo realizado em base de dados da DASA, no período de janeiro de 2021 a maio de 2023, foram realizados um total de 215.100 exames para identificação de vírus respiratórios não SARS-CoV-2, em 66.266 pacientes, com uma taxa de positividade de 7% (total 15.367 amostras positivas para pelo menos um vírus respiratório – influenza A, influenza B, VSR). O VSR foi o principal vírus isolado, identificado em 50% do total das amostras positivas. Quando analisada a distribuição da positividade do VSR por faixa etária, o VSR foi o principal agente identificado na faixa de 0 a 5 anos de vida: 88% das amostras positivas. Entretanto, observamos uma prevalência significativa do VSR nas demais faixas etárias, particularmente em indivíduos acima de 60 anos de idade: de 6 a 10 anos: 19%; de 11 a 18 anos: 10%; de 19 a 59 anos: 13%; e acima de 60 anos: 25%. (Chebabo LF *et al*. Dados apresentados no XXIII Congresso Brasileiro de Infectologia, setembro/2023)[2].



QUAL A IMPORTÂNCIA DO VSR EM CRIANÇAS E ADULTOS?

Trata-se do vírus respiratório mais comum em recém-nascidos e crianças pequenas, mundialmente, sendo a causa mais frequente de hospitalização em crianças de até dois anos de idade. Diversos estudos indicam que mais de 80% das crianças já foram infectadas por esse vírus até completarem dois anos de idade. Assim como outros vírus respiratórios (como influenza, parainfluenza e adenovírus), a infecção pelo VSR em crianças pequenas está associada ao desenvolvimento de bronquiolite. Dados no Brasil apontam que aproximadamente dois terços dos casos de bronquiolite em criança são decorrentes de infecções agudas pelo VSR.

O VSR também é causa importante de infecção respiratória em adultos, associada à elevada morbidade e mortalidade em grupos de risco, particularmente indivíduos acima de 60 anos de idade e com comorbidades, incluindo doença pulmonar obstrutiva crônica, asma, insuficiência cardíaca congestiva, doença arterial coronariana, doença cerebrovascular, diabetes melito, doença renal crônica e condições de imunodepressão. Nessas populações de risco, a infecção pelo VSR está associada à pneumonia, hospitalização e óbito. Nos Estados Unidos, estima-se a ocorrência de 60.000 a 160.000 hospitalizações e 6.000 a 10.000 mortes anualmente entre adultos com 65 anos ou mais[3].



COMO DIAGNOSTICAR A INFECÇÃO PELO VSR?

O quadro clínico da infecção respiratória causada pelo VSR é semelhante aos quadros clínicos de infecções causadas pelos outros vírus respiratórios, como influenza, parainfluenza, adenovírus, e SARS-CoV-2. A maioria das pessoas infectadas tem apenas sintomas leves, com coriza, tosse leve e, em alguns casos, febre. O quadro clínico pode evoluir com piora da tosse e sinais de insuficiência respiratória em grupos de risco, particularmente nos extremos de idade (crianças pequenas e idosos) e na presença de comorbidades.

O diagnóstico confirmatório é feito pela identificação do VSR em amostras respiratórias, incluindo *swab* de nasofaringe, secreção traqueal, e aspirado ou lavado brônquico. O principal método de identificação do VSR é pela técnica de reação em cadeia da polimerase, para identificação do RNA do vírus nas amostras clínicas. Atualmente estão disponíveis painéis de diagnóstico de vírus respiratórios que permitem a identificação simultânea do VSR e de outros importantes vírus respiratórios.

Os principais painéis diagnósticos para identificação de vírus respiratórios que identificam o VSR atualmente disponíveis na Dasa são: 4plex® (ou QuadriPlex) - para identificação simultânea do VSR, Influenza A/ B e SARS-CoV-2), o painel respiratório multiplex - para identificação de 18 vírus respiratórios + *Mycoplasma pneumoniae*, e o painel respiratório *FilmArray®* da BioMerieux - para identificação de 18 vírus respiratórios + *M. pneumoniae, Bordetella pertussis, B. parapertussis* e *Chlamydia pneumoniae.*

COMO TRATAR O VSR?

Não há tratamento antiviral específico para o VSR. O manejo das infecções pelo VSR é baseado no uso de sintomáticos e, para os casos que evoluem com maior gravidade e complicações, há indicação de hospitalização, oxigenioterapia e outras medidas de suporte.



COMO PREVENIR A INFECÇÃO PELO VSR?

A prevenção primária da infecção pelo VSR é similar à prevenção de infecção por todos os demais vírus respiratórios transmitidos por pessoas infectadas por gotículas e/ou contato. Dessa forma, recomendam-se os cuidados básicos: higienização frequente das mãos, evitar contato com pessoas sintomáticas respiratórias, evitar aglomerações em locais fechados, limpeza frequente de superfícies e objetos potencialmente contaminados por vírus respiratórios.

Crianças com risco elevado de desenvolver quadros graves por VSR (como recém-nascidos prematuros de até 6 meses de idade e crianças com doenças cardíacas ou pulmonares de até dois anos de idade) devem receber profilaxia específica com anticorpo monoclonal contra o VSR durante a sazonalidade do vírus. Palivizumabe e nirsevimabe são anticorpos monoclonais humanizados que se ligam à proteína de fusão do VSR, utilizados para prevenção de VSR em populações vulneráveis[1,4]. O tempo de meia-vida do palivizumabe é de 20 dias, e do nirsevimab é 68,7 dias. Em estudo de metanálise publicada este ano com 15 ensaios clínicos randomizados, envolvendo 18.395 participantes, ambos se mostram benéficos para prevenção de RSV e suas complicações, com redução das taxas de infecção, taxas de hospitalização e de suplementação de oxigênio[5].

Tanto o palivizumabe (outubro/2018) quanto o nirsevimabe, mais recentemente (outubro/2023), estão aprovados pela Agência de Vigilância Sanitária (Anvisa) para prevenção de RSV em recém-nascidos e crianças no Brasil. Esses produtos estão disponíveis na forma de solução injetável intramuscular, recomendados para recém-nascidos e bebês entrando em sua primeira temporada de risco de contrair o VSR ou durante essa temporada. Além disso, são indicados para crianças com até 24 meses de idade que permanecem suscetíveis a desenvolver a forma grave da doença pelo vírus (crianças com doença pulmonar crônica da prematuridade, com doença cardíaca congênita hemodinamicamente significativa, com fibrose cística, doenças neuromusculares ou anomalias congênitas das vias aéreas, ou crianças imunocomprometidas ou portadoras da síndrome de Down).

QUAIS SÃO AS VACINAS DISPONÍVEIS PARA VSR?

Atualmente existem duas vacinas aprovadas para o VSR - a vacina recombinante com adjuvante para VSR (RSVPreF3 OA; GSK) e a vacina recombinante sem adjuvante para VSR (RSVPreF; Pfizer).[3]

As vacinas RSVPreF3 AO e RSVPreF estão aprovadas nos Estados Unidos e na Europa para indivíduos com 60 anos ou mais. Em

ensaios clínicos randomizados, a eficácia das vacinas com adjuvante e sem adjuvante na prevenção de doenças do trato respiratório inferior comprovadamente relacionadas ao VSR foi de 82% e 67%, respectivamente, em comparação com o placebo.

A recomendação da vacinação para VSR em indivíduos acima de 60 anos deve ser baseada em uma decisão clínica compartilhada, levando-se em consideração as condições clínicas do indivíduo e a presença de fatores de risco associados a complicações pelo VSR.

Em agosto de 2023, a vacina recombinante sem adjuvante (RSVPreF) também foi aprovada nos Estados Unidos e na Europa para gestantes entre 32 e 36 semanas de gestação.[6] A aprovação da vacinação em gestantes foi baseada em ensaio clínico randomizado fase 3, controlado por placebo, que incluiu quase 7.000 gestantes entre 24 e 36 semanas de gestação, que receberam dose única intramuscular da vacina ou placebo. A vacinação para VSR reduziu a taxa de doenças graves do trato respiratório inferior associadas ao VSR em bebês de até 6 meses de idade. Ainda, a taxa de doenças não graves associadas ao VSR também apresentou uma tendência de diminuição.



Medida profilática ou produto	Classe	Indicação	Regulamentação e disponibilidade
Palivizumabe	Anticorpo monoclonal humanizado	Recomendado para recém-nascidos e bebês entrando em sua primeira temporada de risco de contrair o VSR. Além disso, são indicados para crianças com até 24 meses de idade que permanecem suscetíveis a desenvolver a forma grave da doença pelo vírus.	Aprovado pela Anvisa. Já disponível para uso no Brasil.
Nirsevimab	Anticorpo monoclonal humanizado	Recomendados para recém-nascidos e bebês entrando em sua primeira temporada de risco de contrair o VSR. Além disso, são indicados para crianças com até 24 meses de idade que permanecem suscetíveis a desenvolver a forma grave da doença pelo vírus.	Aprovado pela Anvisa. Em processo de precificação (disponibilidade prevista no Brasil para 2024).
Vacina recombinante com adjuvante para VSR (RSVPreF3 OA; GSK)	Vacina	Indicada nos Estados Unidos e na Europa para indivíduos com 60 anos ou mais.	Aprovada nos Estados Unidos e Europa. Em avaliação pela Anvisa no Brasil.
Vacina recombinante sem adjuvante para VSR (RSVPreF; Pfizer)	Vacina	Indicada nos Estados Unidos e na Europa para indivíduos com 60 anos ou mais e para gestantes entre 32 e 36 semanas de gestação.	Aprovada nos Estados Unidos e Europa. Em avaliação pela Anvisa no Brasil.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Crianças de até um ano de vida e indivíduos acima de 65 anos têm maior probabilidade de evoluir com complicações e óbitos por uma infecção por VSR. Dessa forma, medidas de prevenção, incluindo o uso de anticorpos monoclonais humanizados e a vacinação para VSR, são extremamente importantes. O Palivizumabe é utilizado no Brasil há alguns anos. O Nirsevimab já foi aprovado pela Anvisa e deverá estar disponível em 2024.

A vacinação contra o VSR é atualmente aprovada e recomendada nos Estados Unidos para adultos acima de 60 anos de idade (vacina recombinante com adjuvante e sem adjuvante) e gestantes entre 32 e 36 semanas de gestação (vacina recombinante sem adjuvante), estando ainda em avaliação pela Anvisa no Brasil. A vacina deve ser administrada em dose única, e não há evidências suficientes no momento para determinar a necessidade de revacinação. Idealmente, a vacinação deve ocorrer antes do início da temporada de VSR.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Uso do anticorpo monoclonal Palivizumabe durante a sazonalidade do Vírus Sincicial Respiratório – VSR. Disponível em https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/anticorpo_palivizumabe_sazonalidade_virus_vsr.pdf Acessado em 22.10.2023.
2. Chebabo, LF et al. Incidência dos Vírus Respiratórios Durante a Pandemia de Covid-19. Trabalho Apresentação Oral no XXIII Congresso Brasileiro de Infectologia, ocorrido de 19 a 22 setembro em Salvador, Bahia.
3. Melgar M, Britton A, Roper LE, Talbot HK, Long SS, Kotton CN, Havers FP. Use of Respiratory Syncytial Virus Vaccines in Older Adults: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2023. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2023 Jul 21;72(29):793-801. doi: 10.15585/mmwr.mm7229a4.
4. Brasil. Agência de Vigilância Sanitária. Disponível em https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2023/anvisa-aprova-medicamento-para-prevencao-do-virus-sincicial-respiratorio-vsr Acessado em 06.11.2023.
5. Sun M, Lai H, Na F, Li S, Qiu X, Tian J, Zhang Z, Ge L. Monoclonal antibody for the prevention of Respiratory Syncytial Virus in infants and children: a systematic review and Network Meta-analysis. JAMA Netw Open. 2023 Feb 1;6(2):e230023. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.0023.
6. Fleming-Dutra KE, Jones JM, Roper LE, Prill MM, Ortega-Sanchez IR, Moulia DL, Wallace M, Godfrey M, Broder KR, Tepper NK, Brooks O, Sánchez PJ, Kotton CN, Mahon BE, Long SS, McMorrow ML. Use of the Pfizer Respiratory Syncytial Virus Vaccine During Pregnancy for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus-Associated Lower Respiratory Tract Disease in Infants: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2023. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2023 Oct 13;72(41):1115-1122. doi: 10.15585/mmwr.mm7241e1.



VACINAS CONTRA O PAPILOMAVÍRUS HUMANOS (HPV)



Dra. Adriana Bittencourt Campaner
Professora Adjunta da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo
Médica Chefe Do Setor de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia da Santa Casa de São Paulo
Médica consultora Dasa

1. INFECÇÃO PELO PAPILOMAVÍRUS HUMANO

O papilomavírus humano (HPV) é a infecção sexualmente transmissível (IST) mais comum no mundo. Ao longo da vida, mulheres e homens sexualmente ativos serão infectados pelo menos uma vez por esse vírus, sem necessariamente desenvolverem quaisquer patologias. A infecção por esse vírus atinge uma proporção considerável em todo o mundo, particularmente entre as mulheres, tornando assim o HPV uma atual prioridade de saúde pública.[1]

Esse vírus causa morbidade e mortalidade significativas em mulheres e homens, estando associado a cânceres anogenitais (incluindo colo uterino, vagina, vulva, pênis e ânus) e suas lesões precursoras, câncer orofaríngeo (parte posterior da língua, tonsila) e verrugas anogenitais (figura 1). A cada ano, são diagnosticados cerca de 569.847 novos casos de câncer de colo uterino no mundo, sendo mais de 85% dos casos em países em desenvolvimento. Dos mais de 200 tipos virais, os HPVs 16 e 18 são responsáveis por aproximadamente 70% dos casos de câncer, sendo que aproximadamente 90% dos casos de verrugas genitais são causados pelos tipos 6 e 11 do HPV.[1]

Figura 1 - Lesões associadas à infecção pelo HPV.



Fonte: Própria da autora.

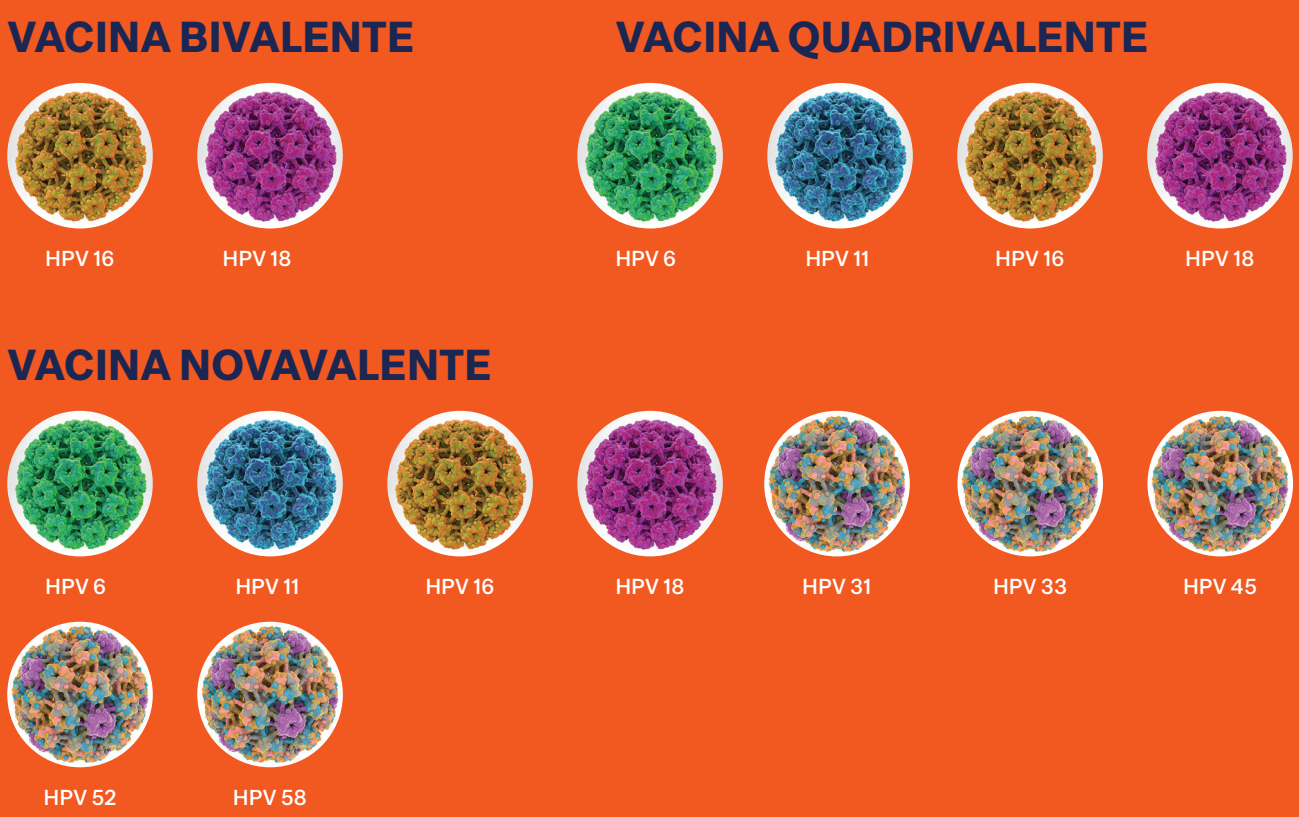
Geralmente, as infecções por esse vírus são assintomáticas. Aproximadamente 1% a 2% da população infectada desenvolverá verrugas anogenitais e cerca de 2% a 5% das mulheres cursarão com alterações na colpocitologia oncótica. A prevalência da infecção é maior em mulheres com idade igual ou inferior a 30 anos, sendo que a grande maioria das infecções por HPV em mulheres (sobretudo nas adolescentes) tem resolução espontânea em um período de até 24 meses. A proporção de aquisição de novas infecções por HPV em mulheres diminui com a idade; já entre os homens, a proporção de adquirir nova infecção não se altera, permanecendo elevada durante toda a vida. Dessa maneira, a vacinação profilática é segura e eficaz na prevenção da infecção por esse vírus e suas complicações. Há evidências do benefício da vacinação, tanto para a proteção individual como para a coletiva, com redução na ocorrência de lesões benignas e malignas.[2]



2. TIPOS DE VACINAS E INDICAÇÕES

Atualmente existem duas vacinas liberadas para uso em nosso país que previnem a infecção por esse vírus. Estas vacinas cobrem 4 ou 9 tipos de HPV (figura 2). Todas estas vacinas são formuladas por meio de engenharia genética com partículas "semelhantes a vírus" (VLPs), dessa maneira não sendo infectantes.[3]

Figura 1 – Tipos de VLPs do HPV contidos nas vacinas.



Fonte: Própria da autora.

Há alguns anos, tivemos uma vacina bivalente (HPV2), que estava disponível para mulheres acima de 9 anos, no entanto, sua comercialização foi descontinuada em nosso país no início de 2021.

A vacina quadrivalente (HPV4) é aprovada para mulheres e homens de 9 a 45 anos. Já a vacina 9-valente (HPV9) foi disponibilizada recentemente para uso comercial em nosso país, com indicação para mulheres e homens de 9 a 45 anos.[3]

O Ministério da Saúde em 2014 iniciou a implementação da vacinação gratuita contra o HPV, com a vacina quadrivalente, no Programa Nacional de Imunizações (PNI). Atualmente, esta vacina é disponibilizada para meninas e meninos de 9 a 14 anos de idade. Esta faixa etária foi escolhida por

ser a que apresenta maior benefício pela grande produção de anticorpos e por ter sido menos exposta ao vírus por meio de relações sexuais. No esquema do PNI, a vacina HPV4 é também disponibilizada para as pessoas imunossuprimidas e vítimas de abuso sexual na faixa etária de 9 a 45 anos para mulheres e homens.[3,4] Em março de 2024, o Ministério da Saúde (MS) passou a adotar a dose única da vacina HPV no Brasil para os adolescentes de 9 a 14 anos e também orientou realização de estratégia de resgate de adolescentes até 19 anos,11 meses e 29 dias, com aplicação de uma dose da vacina para os não vacinados (aqueles com dose zero de vacina HPV). [3] Em abril de 2024, após revisar estudos recentes que demonstraram que esquemas de duas ou três doses propiciam imunogenicidade e proteção semelhantes contra lesões pré-neoplásicas para os adolescentes com mais de 14 anos, a Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm) estendeu a faixa etária com recomendações de duas doses no calendário do adolescente.[4] A tabela 1 apresenta as indicações (faixa etária e doses) das vacinas contra o HPV pelo PNI e pela SBIm. Cabe ressaltar que a MSD®, fabricante das vacinas HPV, mantém suas recomendações nas indicações e esquemas que estão na bula das vacinas. Essas vacinas estão entre as mais eficazes disponíveis em todo o mundo, com dados inequívocos, que demonstram eficácia superior a 99% quando administradas a mulheres que não foram expostas a esses tipos específicos de HPV.[5]

Tabela 1 – Indicações das vacinas contra o HPV no PNI e pela Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm).

PROGRAMA NACIONAL DE IMUNIZAÇÃO (PNI): VACINA QUADRIVALENTE

- Meninas e meninos de 9 a 14 anos: uma dose;
- Adolescentes de 15 a 19 anos nunca vacinados: uma dose;
- Mulheres e homens de 9 – 45 anos vivendo com HIV/ Aids, transplantados de órgãos sólidos, de medula óssea, pacientes oncológicos, pacientes com imunodeficiência primária ou erros inatos da imunidade e pacientes em uso de medicação imunossupressora - 3 doses (0-2 e 6 meses);
- Mulheres e homens vítimas de abuso sexual de 9 – 45 anos – número de doses dependendo da faixa etária; se o (a) paciente já foi vacinada (o), não há indicação de revacinação);
- Papilomatose respiratória recorrente (PRR): em esquema de doses e faixas etárias a serem definidas oportunamente pelo PNI.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES (SBIM): VACINAS QUADRIVALENTE OU NONAVALENTE

- Crianças e adolescentes de 9 a 19 anos, 11 meses e 29 dias: 2 doses (intervalo de 6 meses);
- A partir de 20 anos de idade: três doses (aos 0–1 a 2–6 meses);
- Mulheres e homens de 9 – 45 anos ou imunossuprimidos (vivendo com HIV/ Aids, transplantados de órgãos sólidos, de medula óssea, pacientes oncológicos, pacientes com imunodeficiência primária ou erros inatos da imunidade e pacientes em uso de medicação imunossupressora): três doses.

Fonte: Própria da autora.
Sociedade brasileira de imunização (SBIm): Vacinas quadrivalente ou nonavalente.

As mulheres não vacinadas podem receber qualquer uma das vacinas contra o HPV, independentemente de atividade sexual prévia, exposição anterior ao HPV ou orientação sexual. O teste para DNA de HPV, bem como exames de citologia ou colposcopia não são necessários para a administração da vacina. Testes para mensuração de anticorpos para HPV, como o intuito de se verificar se a paciente já se infectou pelo vírus, não estão disponíveis comercialmente em nosso país. Enfatiza-se que as vacinas contra o HPV não são terapêuticas, isto é, não servem para tratar lesões existentes, bem como não interferem negativamente no curso de uma doença ou infecção já estabelecida.[6]

3. CONSIDERAÇÕES PARA POPULAÇÕES ESPECIAIS

A vacinação contra o HPV não é recomendada durante a gravidez; no entanto, um teste de gravidez de rotina não é recomendado antes da vacinação.[6] Em diversos estudos publicados na literatura, em que a vacina foi administrada inadvertidamente a uma mulher grávida, os dados de segurança foram tranquilizadores; nessas publicações não se observou maior risco de resultados adversos na gravidez, incluindo aborto espontâneo, defeitos congênitos, natimortos, parto prematuro e gravidez ectópica. Se a vacina contra o HPV for iniciada e a paciente engravidar, a conclusão da série de vacinas deve ser adiada até que a gravidez esteja concluída. Não é necessário reiniciar a série. A vacina contra o HPV pode ser administrada a mulheres que amamentam, não demonstrando afetar a segurança da amamentação para essas mulheres e/ou seus bebês.[6,7]

Mulheres e homens imunocomprometidos correm maior risco de detecção do HPV e

de desenvolvimento de doenças relacionadas ao HPV, como verrugas genitais, displasias anogenitais e câncer.[8] No entanto, a presença de imunossupressão, como a experimentada em pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, uso de medicações imunossupressoras ou transplante de órgãos, não é uma contraindicação para a vacinação contra o HPV. No entanto, a resposta imune pode ser menos robusta em um paciente imunocomprometido. Assim, o esquema de três doses é recomendado para mulheres e homens imunocomprometidos, adultos e adolescentes, mesmo em pessoas com menos de 15 anos.[9]

4. *BOOSTERS*, REVACINAÇÃO E CONCLUSÃO DA SÉRIE

A série vacinal não precisa ser reiniciada em caso de atraso na administração da segunda ou terceira dose, independentemente do tempo de atraso. Se o profissional de saúde não souber qual vacina foi aplicada ou o paciente não tiver acesso à mesma vacina contra o HPV administrada anteriormente, qualquer vacina contra o HPV disponível pode ser usada para se continuar ou completar a série para proteção contra os tipos 16 e 18 do HPV.[6] Visto que a vacina nonavalente foi disponibilizada comercialmente recentemente em nosso país, muitas pessoas já receberam anteriormente a imunização completa com as vacinas bivalente ou quadrivalente. Dessa maneira, a Sociedade Brasileira de imunizações (SBIm) publicou orientações quanto à atualização do calendário vacinal contra o HPV:[10]

- A SBIm recomenda, sempre que possível, o uso preferencial da vacina HPV9 e a revacinação daqueles anteriormente vacinados com HPV2 ou HPV4, com o intuito de ampliar a proteção para os tipos adicionais. Na impossibilidade do uso de HPV9, a HPV4 deve ser recomendada e está disponível gratuitamente para meninas e meninos de 9 a 14 anos.
- Não vacinados anteriormente: duas doses de HPV9 para aqueles de 9-19 anos (0-6 meses) e 3 doses (0–2–6 meses) a partir de 20 anos;
- Vacinados com uma ou duas doses de HPV2 ou HPV4:
  - Completar duas doses de HPV9 (0-6 meses) para aqueles de 9-19 anos, com intervalo de seis meses da 1ª dose de HPV4;
  - Completar três doses de HPV9 (0–2–6 meses) para aqueles a partir de 20 anos, respeitando o intervalo de dois meses da 1ª dose de HPV4 ou de três meses da 2ª dose de HPV4;
- Na falta de HPV4, a aplicação de uma ou duas doses (a depender da idade) da HPV9 é segura, no entanto, a proteção somente está completa para os quatro tipos comuns às duas vacinas;

- Pessoas completamente vacinadas com HPV2 ou HPV4: completar duas doses de HPV9 para aqueles de 9-19 anos (0-6 meses), e três doses (0–2–6 meses) a partir de 20 anos, respeitando intervalo mínimo de um ano da última dose de HPV2 ou HPV4.

5. VACINAÇÃO EM MULHERES PREVIAMENTE EXPOSTAS AO HPV

Ainda hoje muitos médicos continuam com a ideia errônea de que a paciente que já apresentou qualquer tipo de infecção pelo HPV no passado, ou está atualmente infectada por esse vírus e/ou apresenta qualquer tipo de lesão HPV induzida em seu organismo, não poderia receber qualquer uma das vacinas contra o HPV e/ou não se beneficiaria desta medicação. No entanto, a seguir são listados alguns motivos pelos quais a vacina poderia ser indicada a mulheres pré-expostas:

a) Após terem eliminado uma infecção por determinado tipo de HPV, as mulheres continuam apresentando risco de se contaminarem com um novo tipo de HPV durante toda sua vida.[11,12]

b) As pacientes podem não ter adquirido todos os tipos virais contidos nas vacinas e se protegerão contra os tipos com os quais não haviam se infectado ao recebê-la.[11,12]

c) A infecção natural pelo HPV caracteriza-se pelo pouco acesso do vírus aos linfonodos; dessa maneira, a formação de anticorpos não ocorre em todas as mulheres (média de 50%), sendo que os títulos de anticorpos formados são baixos e não duradouros. Dessa maneira, uma determinada paciente poderá ter o risco de se infectar novamente pelo mesmo tipo viral que já eliminou. Ao contrário da infecção natural, as vacinas baseadas em VLPs são administradas por via intramuscular e associam-se ao rápido acesso dessas partículas aos vasos sanguíneos. Por esse motivo, tais vacinas são muito imunogênicas. Assim, tomando a vacina, a paciente formará anticorpos contra os tipos de HPV contidos nela em aproximadamente 100% casos, diferentemente da infecção natural.[11,12]



d) Quando uma paciente se infecta com algum tipo de HPV de baixo ou alto risco oncogênico, poderá desenvolver verrugas, bem como uma neoplasia intraepitelial no trato anogenital. No entanto, apesar do tratamento, a paciente pode apresentar recidivas da lesão, com necessidade de novo procedimento, ou até mesmo evolução para o carcinoma invasivo.[13-15] Entretanto, alguns estudos publicados na literatura têm evidenciado que a administração das vacinas contra o HPV poderia reduzir o risco de recidivas das lesões vulvares, vaginais, colo uterino e anais induzidas por esse vírus após tratamento, com benefício como terapia adjuvante ao tratamento.[16-18]

Do exposto, vale ressaltar a importância de vacinar qualquer mulher na faixa etária indicada, visto que haverá muitos benefícios com a vacinação.



6. COMENTÁRIOS FINAIS

O papilomavírus humano (HPV) está associado a 5% dos cânceres no mundo, incluindo os do colo do útero, pênis, vulva, vagina, ânus e orofaringe. A proteína L1 do vírus, quando montada em partículas semelhantes a vírus (VLPs), induz anticorpos neutralizantes específicos do tipo HPV e constitui a base de todas as vacinas comerciais contra esse vírus. A vacinação profilática tem como alvo os adolescentes antes do início da vida sexual, mas existem atualmente campanhas de recuperação, que também demonstraram ser benéficas na redução da infecção e das doenças por HPV. A vacinação contra HPV em adultas após tratamento de lesões cervicais tem impacto na redução das recorrências.



REFERÊNCIAS

1. Kombe Kombe AJ, Li B, Zahid A, Mengist HM, Bounda GA, Zhou Y, Jin T. Epidemiology and Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases, Molecular Pathogenesis, and Vaccine Evaluation. Front Public Health. 2021 Jan 20; 8:552028.
2. Carvalho NS, Silva RJC, Val IC, Bazzo ML, Silveira MF. Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecção pelo papilomavírus humano (HPV). Epidemiol. Serv. Saude, Brasília, 30(Esp.1): e2020790, 2021.
3. Ministério da Saúde. NOTA TÉCNICA Nº 41/2024-CGICI/DPNI/SVSA/MS. Atualização das recomendações da vacinação contra HPV no Brasil. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/notas-tecnicas/2024/nota-tecnica-no-41-2024-cgici-dpni-svsa-ms.
4. Sociedade Brasileira De Imunizações (SBIm): Calendários de Vacinação. Disponível em: https://sbim.org.br/calendarios-de-vacinacao.
5. Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PP. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. Cochrane Database Syst Rev. 2018 May 9;5(5):CD009069.
6. American College of Obstetricians and Gynecologists' (ACOG) Committee on Adolescent Health Care, ACOG' Immunization, Infectious Disease, and Public Health Preparedness Expert Work Group. Human Papillomavirus Vaccination: ACOG Committee Opinion, Number 809. Obstet Gynecol. 2020 Aug;136(2):e15-e21.
7. Yan X, Li H, Song B, Huang G, Chang Q, Wang D, Yan P. Association of periconceptional or pregnancy exposure of HPV vaccination and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. Front Pharmacol. 2023 May 9; 14:1181919.
8. Hewavisenti RV, Arena J, Ahlenstiel CL, Sasson SC. Human papillomavirus in the setting of immunodeficiency: Pathogenesis and the emergence of next-generation therapies to reduce the high associated cancer risk. Front Immunol. 2023 Mar 7; 14:1112513.
9. Paulsen MR, Patel NR, Sulis C, Farraye FA, Bhat S. Human Papillomavirus, Herpes Zoster, and Hepatitis B Vaccinations in Immunocompromised Patients: An Update for Pharmacists. J Pharm Pract. 2021 Dec;34(6):943-951.
10. Levi M. Nota Técnica da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBim) de 15/03/2023. Atualização das vacinas HPV em uso no Brasil: introdução da nonavalente (HPV9). Disponível em: www.sbim.org.br.
11. Viscidi RP, Schiffman M, Hildesheim A, Herrero R, Castle PE, Bratti MC, Rodriguez AC, Sherman ME, Wang S, Clayman B, Burk RD. Seroreactivity to human papillomavirus (HPV) types 16, 18, or 31 and risk of subsequent HPV infection: results from a population-based study in Costa Rica. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2004 Feb;13(2):324-7.
12. Safaeian M, Porras C, Schiffman M, Rodriguez AC, Wacholder S, Gonzalez P, Quint W, van Doorn LJ, Sherman ME, Xhenseval V, Herrero R, Hildesheim A; Costa Rican Vaccine Trial Group. Epidemiological study of anti-HPV16/18 seropositivity and subsequent risk of HPV16 and -18 infections. J Natl Cancer Inst. 2010 Nov 3;102(21):1653-62.
13. Strander B, Andersson-Ellström A, Milsom I, Sparén P. Long term risk of invasive cancer after treatment for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study. BMJ. 2007 Nov 24;335(7629):1077.
14. Rebolj M, Helmerhorst T, Habbema D, Looman C, Boer R, van Rosmalen J, van Ballegooijen M. Risk of cervical cancer after completed post-treatment follow-up of cervical intraepithelial neoplasia: population based cohort study. BMJ. 2012 Oct 31; 345: e6855.
15. Alfonzo E, Holmberg E, Sparén P, Milsom I, Strander B. Risk of vaginal cancer among hysterectomised women with cervical intraepithelial neoplasia: a population-based national cohort study. BJOG. 2020 Mar;127(4):448-454.
16. Joura EA, Garland SM, Paavonen J, Ferris DG, Perez G, Ault KA, Huh WK, Sings HL, James MK, Haupt RM; FUTURE I and II Study Group. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. BMJ. 2012 Mar 27; 344:e1401.
17. Jentschke M, Kampers J, Becker J, Sibbertsen P, Hillemanns P. Prophylactic HPV vaccination after conization: A systematic review and meta-analysis. Vaccine. 2020 Sep 22;38(41):6402-6409.
18. Eriksen DO, Jensen PT, Schroll JB, Hammer A. Human papillomavirus vaccination in women undergoing excisional treatment for cervical intraepithelial neoplasia and subsequent risk of recurrence: A systematic review and meta-analysis. Acta Obstet Gynecol Scand. 2022 Jun;101(6):597-607.



VACINAS

HERPES-ZÓSTER

NOVA VACINA CONTRA HERPES-ZÓSTER: MAIS UMA ALIADA NO COMBATE À DOENÇA



Dra. Silviane Praciano
Médica infectologista
Doutora em Microbiologia médica
Responsável pela Microbiologia Dasa CE
Médica de relacionamento médico - regional NE

O Herpes-Zóster (HZ) é uma doença decorrente da reativação do vírus Varicela Zóster (VVZ), que permanece latente no organismo por períodos variados após a infecção inicial. Esse período pode ser longo, entre anos ou décadas. Conhecida por diversos nomes populares como cobreiro, herpes-zóster acomete mais frequentemente pacientes acima de 50 anos ou portadores de alguma condição imunossupressora. As condições de imunossupressão são diversas como diabetes, doenças neoplásicas, uso de drogas imunossupressoras, transplantados, pessoas vivendo com HIV/Aids, entre outras.[1]

Abaixo discutiremos sobre algumas dúvidas bastante frequentes na prática clínica.

1. QUAIS SÃO OS SINAIS E SINTOMAS DA DOENÇA?

Em decorrência da reativação do VZV, há o surgimento de lesões cutâneas que geralmente acometem um ou poucos dermátomos. Em pacientes com maior grau de imunossupressão, pode ocorrer acometimento mais extenso do tegumento.

Geralmente, o quadro clínico se inicia com uma alteração de sensibilidade, dormência, dor ou ardor no local, embora ainda não se observem lesões. Em alguns dias, surgem pápulas que evoluem para vesículas sobre uma base eritematosa. Queixas álgicas costumam ser relevantes, inclusive com necessidade de medicações analgésicas potentes.

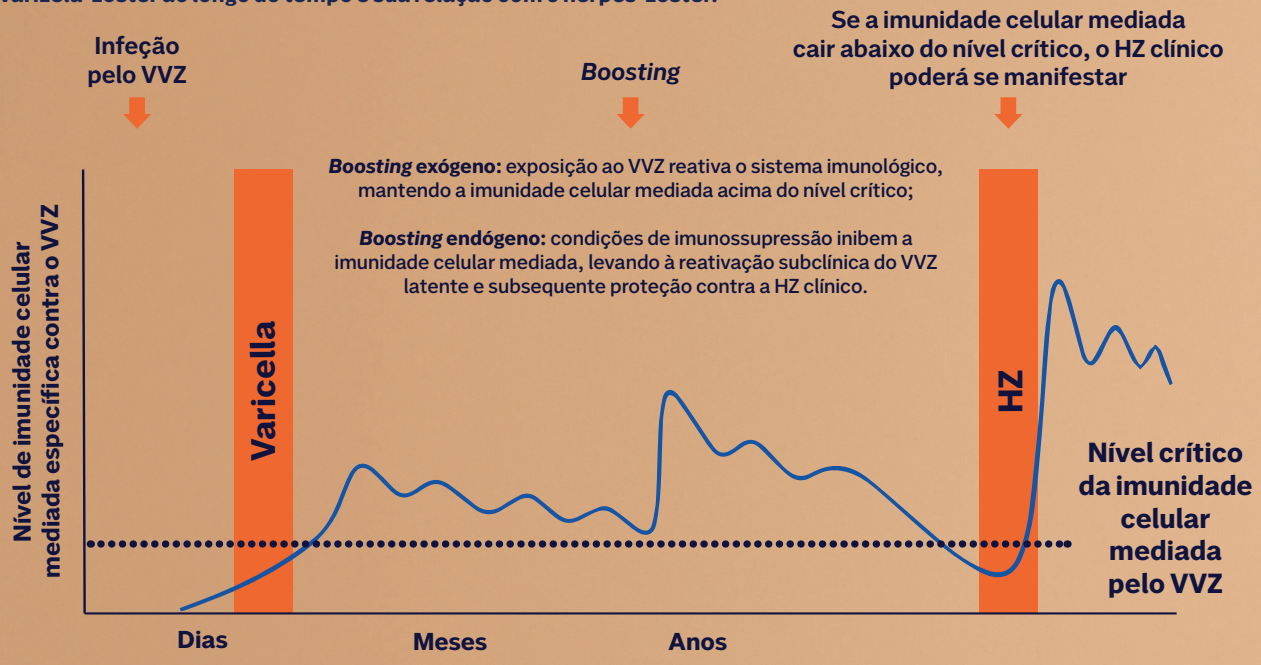
Com o passar dos dias e com tratamento antiviral instituído, as lesões regridem, formando crostas que se desprendem, persistindo mácula que se resolve com o tempo.

Uma complicação frequente da doença é a neuralgia pós-herpética. Essa condição pode se prolongar por semanas a meses após o quadro inicial. Caracteriza-se por ser dolorosa e pode demandar inclusive manejo da dor crônica por neurologista. A neuralgia pós-herpética pode ser intensa e acarreta morbidade aos doentes, comprometendo sua qualidade de vida, convívio social e funcionalidade.[1]

2. COMO PODEMOS PREVENIR CASOS DE HERPES-ZÓSTER?

A infecção pelo VVZ promove imunidade celular e humoral, embora a celular tenha um papel predominante na prevenção da reativação do vírus e posterior desenvolvimento do HZ.[2] A Figura 1 demonstra a relação da imunidade celular específica contra o VVZ e a possibilidade de manifestação do HZ, realçando possíveis interferentes, como condições imunossupressoras e a vacinação.

Figura 1 – Imunidade celular mediada específica na infecção pelo vírus varizela-zóster ao longo do tempo e sua relação com o herpes-zóster.[2]



Fonte: Própria, adaptada de Wutzler, Peter et. al (2018).
Siglas: VVZ: vírus varicela-zóster, HZ: herpes-zóster.

Portanto, controlar as condições de base que estão associadas à reativação do vírus é sempre importante, sendo ainda a imunização uma ferramenta fundamental para minimizar os riscos de desenvolver os quadros de herpes-zóster.

Até meados de 2022, estava disponível no mercado uma vacina contra herpes-zóster constituída por vírus vivo atenuado - Zostavax® (Merck). Devido à sua composição, alguns pacientes não podem fazer uso desse imunizante.

Mais recentemente, foi introduzida no Brasil uma nova vacina contra HZ. Esse novo imunizante - Shingrix® (GSK) - é uma vacina inativada constituída de uma glicoproteína viral recombinante, além de adjuvante. A tecnologia adotada no novo imunizante permite seu uso mais abrangente.[3,4]



3. QUAL A EFICÁCIA DA NOVA VACINA CONTRA HZ, SEU PÚBLICO-ALVO E O ESQUEMA VACINAL RECOMENDADO?

A nova vacina inativada recombinante contra HZ demonstrou em seus estudos iniciais eficácia superior a 90% na prevenção de episódio agudo, mesmo em indivíduos idosos. Para pacientes com graus de imunocomprometimento, a eficácia pode ser inferior, entretanto, ainda atinge níveis de 68 a 87% em pacientes hematológicos, por exemplo.

Atualmente no Brasil, o novo imunizante - Shingrix® (GSK) - está recomendado para adultos acima de 50 anos e para pessoas a partir de 18 anos com imunocomprometimento, conforme avaliação médica.

O esquema vacinal padrão consiste na aplicação intramuscular de 02 doses (0,5 mL) com intervalo de dois meses.

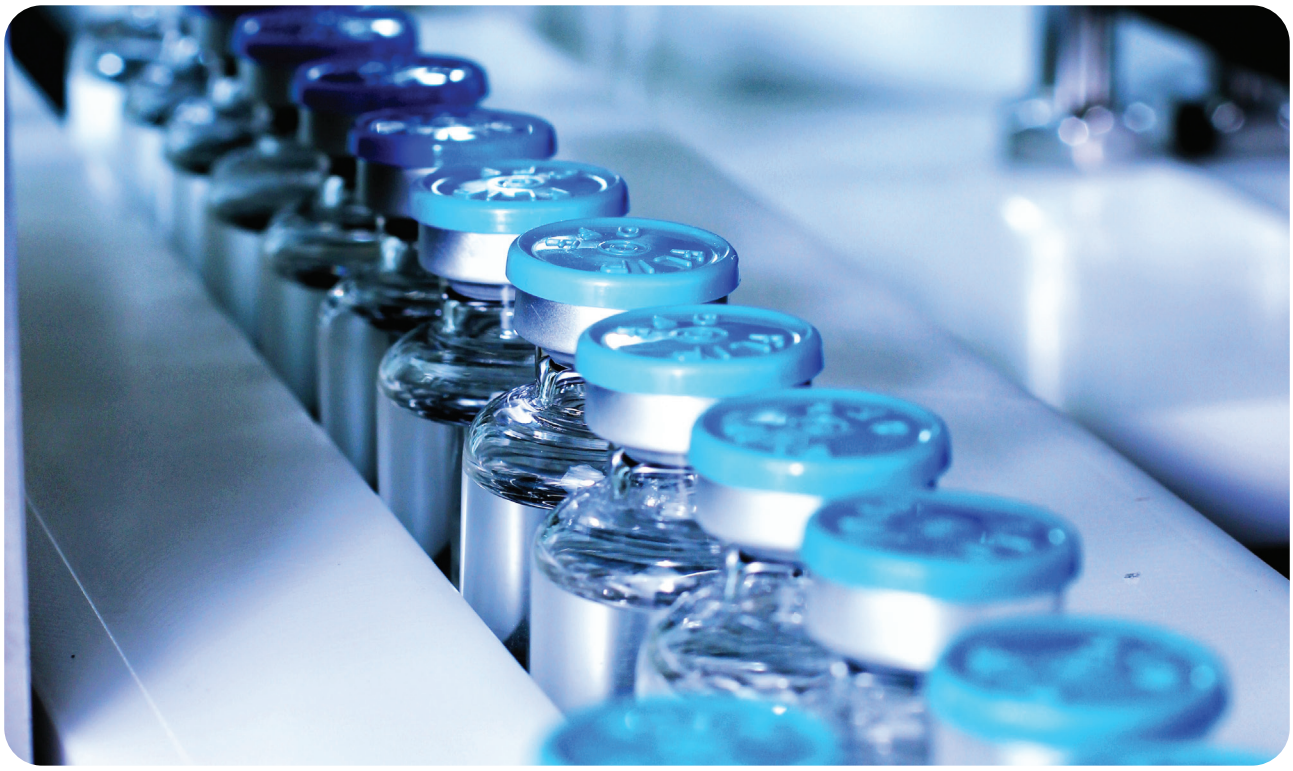
Pacientes portadores de imunocomprometimento devem ser avaliados individualmente para definir o benefício e o melhor momento para aplicação do imunizante.[5]

4. QUEM JÁ TEVE HZ PODE TOMAR A NOVA VACINA RECOMBINANTE? EXISTE ALGUMA RECOMENDAÇÃO ESPECIAL?

Pacientes que tiveram HZ podem tomar a vacina recombinante inativada. A recomendação atual é que se aguarde um período de seis meses para a vacinação. Esse tempo se baseia também na escassa possibilidade de novo episódio de HZ em poucos meses após quadro inicial.[5]

Em pacientes imunocomprometidos, é importante avaliar com o médico assistente a indicação da vacina e o melhor momento para o uso do imunizante para garantir sua eficácia.





CONCLUSÕES

Herpes-Zóster é uma condição patológica que acarreta bastante morbidade aos pacientes, não apenas no episódio agudo, mas especialmente nos quadros de neuralgia pós-herpética. Novas ferramentas estão surgindo para compor o arsenal de defesa contra essa doença. A imunização contra HZ representa uma forma efetiva de minimizar o risco de desenvolver essa condição, e a nova vacina inativada recombinante disponível no mercado consiste em alternativa segura e eficaz.

REFERÊNCIAS

1. Harbecke R, Cohen JI, Oxman MN. Herpes Zoster Vaccines. J Infect Dis. 2021 Sep 30;224(12 Suppl 2):S429-S442. doi: 10.1093/infdis/jiab387.
2. Wutzler, Peter, et al. "Herpes zoster in the context of varicella vaccination–an equation with several variables." Vaccine 36.46 (2018): 7072-7082.
3. https://www.cdc.gov/shingles/vaccination/immunocompromised-adults.html.
4. https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/shingles/public/shingrix/index.html.
5. Nota técnica SBIm: vacina herpes-zóster inativada recombinante (Shingrix®). 08/06/2022 .

VACINAS CONTRA A DENGUE



Dr. Victor Bertollo
Mestrado, Medicina tropical e saúde internacional - *London School of Hygiene and Tropical Medicine, U. of London*
Residência médica em Medicina tropical - Universidade de São Paulo
Diploma profissional em medicina e higiene tropical - *London School of Hygiene and Tropical Medicine, U. of London*
Residência Médica em Doenças Infecciosas - Universidade de São Paulo
Medicina, Universidade Estadual de Campinas

INTRODUÇÃO

A dengue é uma arbovirose transmitida pelos mosquitos do gênero Aedes, podendo ocasionar a dengue clássica e as diferentes formas de dengue grave.[1] Trata-se de uma patologia endêmica em mais de 100 países, com uma incidência global em ascensão, tendo aumentado cerca de 4,5 vezes nos últimos 30 anos, com um total de mais de 100 milhões de casos por ano.[2]

A infecção natural por um dos 4 sorotipos da dengue (DEN1-4) é capaz de induzir imunidade homotípica duradoura (imunidade para o mesmo sorotipo) e uma imunidade heterotípica (para outros sorotipos) com duração de meses a até 2 anos. Todavia, após esse período, a existência de anticorpos circulantes não neutralizantes leva ao risco de ocorrência de exacerbação da doença mediada por anticorpos (ADE), com maior risco de ocorrência de dengue grave.[1] Ainda não existem terapias específicas contra a dengue, sendo que, atualmente, a principal estratégia de mitigação é a prevenção, incluindo estratégias de controle vetorial e, mais recentemente, a disponibilização de vacinas contra a dengue.

DENGVAXIA®

A Dengvaxia® trata-se da primeira vacina contra a dengue disponível no Brasil e que foi aprovada para uso pela Anvisa em 2015. É uma vacina quimérica febre-amarela-dengue do fabricante Sanofi-Pasteur (Dengvaxia®), que utiliza a estrutura do vírus da vacina contra a febre amarela com a inclusão do material genético dos diferentes sorotipos da dengue. Sua eficácia e segurança foram demonstradas em dois grandes ensaios clínicos principais realizados no Sudeste Asiático e na América Latina, totalizando cerca de 28 mil crianças de dois a 16 anos de idade.[3,4] A vacina demonstrou-se eficaz para prevenção da dengue em um cenário de elevada soroprevalência para a dengue. No entanto, não foi identificada eficácia da vacina em indivíduos soronegativos no momento da inclusão no estudo.[3,4] Além disso, um acompanhamento de seis anos identificou risco aumentado de hospitalização e dengue grave nestes indivíduos.[5] Ainda, um estudo

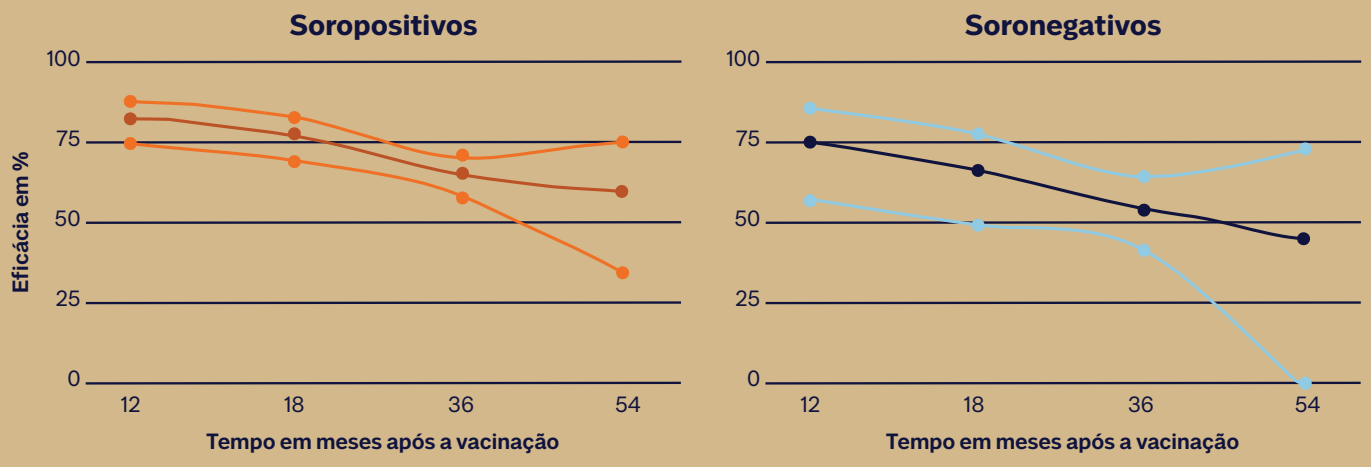
de vida real (fase 4) não demonstrou efetividade da vacina para nenhum dos sorotipos em uma campanha de vacinação em 2016, tendo sido observado um aumento do risco de adoecimento pelo DEN-2 em indivíduos vacinados.[6]

Estes dados fizeram com que a Dengvaxia® não tenha sido incorporada ao Programa Nacional de Imunizações e seja recomendada para uso apenas em indivíduos soropositivos (indivíduos com exposição prévia ao vírus da dengue) ou em locais com elevada soroprevalência (ao menos 80% aos nove anos de idade).[7]

QDENGA®

A vacina atenuada recombinante contra a dengue do fabricante Takeda (QDENGA®) utiliza a estrutura do vírus DEN2 atenuado com a inclusão do material genético dos demais sorotipos da dengue. Foi aprovada pela Anvisa para indivíduos de 4 a 60 anos de idade, independente do status sorológico prévio. Sua eficácia e segurança foram avaliadas em um ensaio clínico multicêntrico, incluindo cerca de 20 mil participantes de 4 a 16 anos de idade recrutados na América Latina e Sudeste Asiático.[8] A figura 1 traz um resumo dos dados de eficácia observados nessa população em diferentes publicações ao longo do tempo. Observa-se uma queda na eficácia com o tempo tanto em indivíduos soropositivos quanto soronegativos no momento da vacinação, porém mantendo-se elevada mesmo cerca de 4 anos e meio após a vacinação.[8–11]

Figura 1: Eficácia da vacina dengue atenuada recombinante (QDENGA®) com intervalo de confiança 95% em diferentes momentos após a vacinação, em indivíduos soropositivos e soronegativos no momento da inclusão do estudo.[8–11]



Legenda: Linhas escuras: eficácia; linhas claras: IC95%.

A despeito da vacina ter se demonstrado eficaz e segura tanto em soronegativos quanto soropositivos, há que se destacar que em indivíduos soronegativos não foi demonstrada eficácia para o DEN-3, com um intervalo de confiança amplo, e os dados foram insuficientes para avaliar a eficácia para o DEN-4 nesta população.[11] Desta forma, não é possível descartar totalmente a possibilidade de ocorrência de ADE em um cenário eventual onde o DEN-3 e DEN-4 venham a se tornar predominantes.

A tabela 1 apresenta as principais características das duas vacinas contra a dengue disponíveis.

Tabela 1. Vacinas dengue aprovadas para uso no Brasil, características principais.

Vacina	Dengvaxia®	QDENGA®
Registro	2015	2023
Fabricante	Sanofi-Pasteur	Takeda
Plataforma	Vírus quimérico vacina febre amarela - dengue	Vírus quimérico DEN-2
Administração	Subcutânea	Subcutânea
Esquema vacinal	0 - 6 - 12 meses	0 - 3 meses
Indicação	Indivíduos com infecção prévia por dengue ou que moram em áreas de alta endemicidade	Sem restrição epidemiológica ou de status sorológico
Faixa etária	9 aos 45 anos de idade	4 a 60 anos de idade
Contraindicações	Imunocomprometidos, gestantes, lactantes e soronegativos para dengue	Imunocomprometidos, gestantes e lactantes

CONCLUSÃO

A disponibilidade de vacinas contra a dengue, seguras e eficazes, traz uma nova perspectiva do controle da dengue no Brasil. No entanto, há que se observarem as indicações de cada vacina disponível, sendo que apenas a vacina QDENGA® está autorizada para uso em indivíduos soronegativos, ou seja, aqueles que nunca tiveram dengue previamente. Destaca-se, no entanto, que ainda é incerto como será a performance desta vacina em um cenário eventual de predomínio de DEN3 ou DEN4, sorotipos estes que, por outro lado, não tiveram circulação expressiva no Brasil nos últimos 10 anos.[12]

REFERÊNCIAS

1. Murphy BR, Whitehead SS. Immune Response to Dengue Virus and Prospects for a Vaccine. Annu Rev Immunol. 23 de abril de 2011;29(1):587–619.
2. Zeng Z, Zhan J, Chen L, Chen H, Cheng S. Global, regional, and national dengue burden from 1990 to 2017: A systematic analysis based on the global burden of disease study 2017. EClinicalMedicine. fevereiro de 2021;32:100712.
3. Capeding MR, Tran NH, Hadinegoro SRS, Ismail HIHM, Chotpitayasunondh T, Chua MN, et al. Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial. The Lancet. outubro de 2014;384(9951):1358–65.
4. Villar L, Dayan GH, Arredondo-García JL, Rivera DM, Cunha R, Deseda C, et al. Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Children in Latin America. N Engl J Med. 8 de janeiro de 2015;372(2):113–23.
5. Forrat R, Dayan GH, DiazGranados CA, Bonaparte M, Laot T, Capeding MR, et al. Analysis of Hospitalized and Severe Dengue Cases Over the 6 years of Follow-up of the Tetravalent Dengue Vaccine (CYD-TDV) Efficacy Trials in Asia and Latin America. Clin Infect Dis. 15 de setembro de 2021;73(6):1003–12.
6. De Moraes JC, Riediger IN, Crosewski F, Garrett DO, Fantinato FF, Ribeiro KB, et al. A case-control study to determine the effectiveness of a tetravalent dengue vaccine in the state of Paraná, Brazil. Lancet Reg Health - Am. março de 2022;7:100141.
7. World Health Organization. Dengue vaccine: WHO position paper – September 2018.
8. 8. Biswal S, Reynales H, Saez-Llorens X, Lopez P, Borja-Tabora C, Kosalaraksa P, et al. Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Healthy Children and Adolescents. N Engl J Med. 21 de novembro de 2019;381(21):2009–19.
9. Biswal S, Borja-Tabora C, Martinez Vargas L, Velásquez H, Theresa Alera M, Sierra V, et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 4–16 years: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet. maio de 2020;395(10234):1423–33.
10. Rivera L, Biswal S, Sáez-Llorens X, Reynales H, López-Medina E, Borja-Tabora C, et al. Three-year Efficacy and Safety of Takeda's Dengue Vaccine Candidate (TAK-003). Clin Infect Dis. 24 de agosto de 2022;75(1):107–17.
11. Vianney Tricou. Efficacy and Safety of Takeda's Tetravalent Dengue Vaccine Candidate (TAK-003) After 4.5 Years of Follow-Up [Internet]. 44TH ICMM WORLD CONGRESS 2021; 2021 set 7 [citado 3 de novembro de 2023]; Brussels. Disponível em: https://icmmworldcongress2021.org/slides/theme1/Vianney_Tricou.pdf.
12. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Monitoramento das arboviroses urbanas: semanas epidemiológicas 1 a 35 de 2023. Bol Epidemiológico [Internet]. 25 de outubro de 2023 [citado 3 de novembro de 2023];54(13). Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2023/boletim_epidemiologico_svsa_13_2023.pdf/view.



NOVAS VACINAS PARA ANTIGOS PATÓGENOS

AS VACINAS E A SAÚDE HUMANA

As vacinas revolucionaram a maneira de interação do ser humano com vírus e bactérias causadores de doenças infecciosas.[1] Ao vacinar, o que se deseja é estabelecer uma resposta imunológica de anticorpos e células antes do contato com o patógeno, que seja capaz de evitar a doença, especialmente as suas formas mais graves.

Foram as vacinas que permitiram a eliminação da varíola no mundo, da poliomielite na grande maioria dos países e a redução da carga das doenças como sarampo, rubéola, caxumba e coqueluche, antes tão comuns que eram conhecidas como doenças da infância.

Nos últimos anos, novas vacinas têm sido desenvolvidas e adicionadas ao calendário vacinal de uma forma que lembra uma curva exponencial.



Dra. Maria Isabel de Moraes-Pinto
Novembro 2023
Consultora em Vacinas da Dasa
Membra do Comitê Interinstitucional de Farmacovigilância de Vacinas e de outros Imunobiológicos (CIFAVI) do Ministério da Saúde
Professora Associada da Disciplina de Infectologia Pediátrica da Universidade Federal de São Paulo.

NOVAS VACINAS NO HORIZONTE

A Vacinologia é uma ciência dinâmica em que novas vacinas se tornam disponíveis visando sempre uma maior segurança e eficácia. À medida que diferentes plataformas de imunizantes ficam disponíveis, algumas vacinas têm sido substituídas por novos produtos. Essas novas vacinas adicionam segurança, aumento da eficácia, facilidade de administração e, através da combinação de antígenos, menor número de aplicações.

Isso não reduz a importância de cada imunógeno em determinada época da nossa história, mesmo que ele tenha sido depois substituído por outro. Assim, a vacina varíola foi suspensa porque a doença foi eliminada. Foi a vacina poliomielite oral que permitiu a eliminação da paralisia infantil de nosso país. Por outro lado, este imunizante foi substituído pela vacina inativada no setor privado, e em 2024 só teremos a vacina inativada injetável tanto no setor público quanto no privado no Brasil.

DIFERENTES VACINAS COM CARACTERÍSTICAS DIVERSAS

As vacinas diferem em relação à idade em que podem ser administradas, à duração da proteção que conferem, e ao tipo de resposta que desencadeiam. Um exemplo dessas diferenças pode ser observado nas vacinas pneumocócicas.

A vacina pneumocócica 23-valente é uma vacina polissacarídica, sem proteína em sua composição, que confere proteção contra 23 sorotipos de pneumococo. No entanto, essa resposta não persiste além de 3 a 5 anos. Além disso, crianças abaixo de dois anos não respondem a vacinas polissacarídicas e não se observa proteção contra a colonização de nasofaringe. Já as vacinas conjugadas introduzidas mais recentemente, como a pneumocócica 10-valente, 13-valente, 15-valente, e também a 20-valente - esta última ainda não licenciada no Brasil - podem ser administradas em lactentes. Nessa faixa etária, a vacina consegue desencadear uma resposta com memória imunológica e proteção contra infecções pneumocócicas invasivas, bem como reduzir a colonização de nasofaringe, o que permite uma imunidade de comunidade. Por consequência, ocorre a redução na circulação de sorotipos de pneumococo em populações adequadamente vacinadas e com boa cobertura vacinal.[2]

Para alguns casos, ainda temos vacinas com eficácia restrita a determinadas formas de doença, como é o caso da BCG, que previne especialmente as formas graves de tuberculose. Vacinas para difteria, tétano e coqueluche necessitam de reforços periódicos, enquanto o mesmo não acontece para sarampo, caxumba e rubéola.

Todos esses aspectos são levados em

consideração quando se desenham os esquemas vacinais para os diversos grupos etários. Outro ponto muito relevante a ser levado em conta na administração de vacinas é o intervalo entre as doses para que se obtenha uma resposta imunológica adequada. Sempre que possível, devemos nos ater aos intervalos entre as doses recomendados em bula porque eles foram escolhidos baseado na resposta às vacinas mensurada em estudos pré-licenciamento das vacinas.[3]

Muitos estudos têm mostrado a importância da busca de adjuvantes que possam melhorar a resposta imunológica, modulando-a para um aspecto mais humoral ou celular, de acordo com a fisiopatogenia do microrganismo em questão.[4] Adjuvantes tradicionais estão presentes em vacinas tão nossas conhecidas como a vacina tétano e difteria, e outras formulações estarão nas novas vacinas que teremos em breve licenciadas no Brasil.



VIVENDO O FUTURO A CADA DIA

Novas vacinas para COVID-19 estão sendo desenvolvidas visando uma resposta imunológica robusta e duradoura dirigida para SARS-CoV-2 e suas variantes. É indiscutível que as vacinas inativadas, de vetor viral recombinante e não replicantes e de RNA mensageiro (RNAm) de que dispomos, nos permitiram superar a pandemia por COVID-19 e evitaram milhares de mortes. Entretanto, à semelhança do que ocorre com o vírus influenza, novas variantes de SARS--CoV-2 estão surgindo e é importante ter à disposição vacinas que atuem sobre elas. Além disso, o desenvolvimento de vacinas que permitam evitar a infecção - e não só a doença - é também um objetivo a ser atingido com as novas vacinas.[5]

A busca por vacinas que confiram imunidade para um maior número de tipos virais também acontece para o papilomavírus humano (HPV), o que nos permite hoje no setor privado vacinar contra 9 e não só 4 tipos de HPV.

As arboviroses são também um grande desafio para a Vacinologia. Novas vacinas para dengue estão disponíveis, mas ainda não dispomos de imunógenos para zika ou Chikungunya.[6]

Antigos patógenos poderão em breve ser abordados de maneira segura. Um estudo recente mostrou a carga da doença causada pelo vírus respiratório sincicial em crianças nascidas a termo em quatro países da Europa: Reino Unido, Espanha, Finlândia e Holanda. Os dados obtidos reforçam a importância do desenvolvimento e da utilização de imunobiológicos – sejam eles anticorpos monoclonais ou vacinas – que possam diminuir o risco de infecção por vírus sincicial respiratório (VSR) a que crianças são expostas no início da vida.[7] Para o VSR os adultos acima de 60 anos também devem ser motivo de atenção, e as novas vacinas para esse vírus devem chegar ao Brasil em 2024, contemplando essa faixa etária e as gestantes.

A IMPORTÂNCIA DA COBERTURA VACINAL

Mas nenhum desses avanços em Vacinologia substitui a necessidade de uma alta cobertura vacinal. A detecção em 2022 de poliovírus no meio ambiente e também em paciente que evoluiu com paralisia flácida em países que já haviam eliminado a poliomielite – Reino Unido, Estados Unidos e Israel - mostra a necessidade de se manter uma ampla cobertura vacinal.[8]

No Brasil, sempre fomos especialistas em imunização, atingindo altas coberturas. Na última década, antes mesmo da pandemia por SARS-CoV-2, os índices de vacinação começaram a cair.[9] Precisamos retomar a nossa tradição de vacinadores exemplares!

Neste número da Inovar, pensamos em oferecer uma oportunidade de leitura com as novidades em imunização que tivemos recentemente, e também aquelas que deverão estar disponíveis nas unidades de vacinação da Dasa a partir de 2024.



REFERÊNCIAS

1. Zepp F. Principles of Vaccination. Methods Mol Biol. 2016;1403:57-84. doi: 10.1007/978-1-4939-3387-7_3.
2. Plotkin SA. Updates on immunologic correlates of vaccine-induced protection. Vaccine. 2020;38(9):2250-2257. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.10.046.
3. Rodrigues CMC, Plotkin SA. The influence of interval between doses on response to vaccines. Vaccine. 2021;39(49):7123-7127. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.10.050.
4. Verma SK, Mahajan P, Singh NK, Gupta A, Aggarwal R, Rappuoli R, Johri AK. New-age vaccine adjuvants, their development, and future perspective. Front Immunol. 2023; 14:1043109. doi: 10.3389/fimmu.2023.1043109.
5. Fernandes Q, Inchakalody VP, Merhi M, Mestiri S, Taib N, Moustafa Abo El-Ella D, Bedhiafi T, Raza A, Al-Zaidan L, Mohsen MO, Yousuf Al-Nesf MA, Hssain AA, Yassine HM, Bachmann MF, Uddin S, Dermime S. Emerging COVID-19 variants and their impact on SARS-CoV-2 diagnosis, therapeutics and vaccines. Ann Med. 2022;54(1):524-540. doi: 10.1080/07853890.2022.2031274.
6. Huang Z, Zhang Y, Li H, Zhu J, Song W, Chen K, Zhang Y, Lou Y. Vaccine development for mosquito-borne viral diseases. Front Immunol. 2023; 14:1161149. doi: 10.3389/fimmu.2023.1161149.
7. Mao Z, Li X, Dacosta-Urbieta A, Billard MN, Wildenbeest J, Korsten K, Martinón-Torres F, Heikkinen T, Cunningham S, Snape MD, Robinson H, Pollard AJ, Postma M, Dervaux B, Hens N, Bont L, Bilcke J, Beutels P; for RESCEU investigators. Economic burden and health-related quality-of-life among infants with respiratory syncytial virus infection: A multi-country prospective cohort study in Europe. Vaccine. 2023;41(16):2707-2715. doi: 10.1016/j.vaccine.2023.03.024.
8. Kasstan B, Chantler T, Marcus B, Mounier-Jack S, Saliba V, Edelstein M. Linked poliovirus incidents in the UK, USA and Israel: Silent transmission or missed warnings of vaccine inequity? Vaccine. 2023;41(14):2339-2342. doi: 10.1016/j.vaccine.2023.02.043.
9. Weissmann L, Richtmann R. Brazil needs to be vaccinated. Braz J Infect Dis. 2023;27(4):102787. doi: 10.1016/j.bjid.2023.102787.



COBERTURA VACINAL



Dr. Alberto Chebabo
Gerente de relacionamento médico Dasa
Diretor médico do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
Presidente da Sociedade Brasileira de Infectologia



Dra. Luisa Frota Chebabo
Infectologista pela Universidade Federal do Rio de Janeiro
Relacionamento médico em infectologia Dasa/RJ

A vacinação é uma ferramenta fundamental para a saúde individual e coletiva. O Programa Nacional de Imunizações (PNI) do Brasil é referência internacional tanto na sua abrangência territorial quanto na oferta de imunizantes, o que, historicamente, estimulou uma boa aceitação das vacinas pela população brasileira. Entretanto, desde 2015 vem ocorrendo queda na cobertura vacinal de todos os imunizantes, com piora vertiginosa durante a pandemia de COVID-19.[1,2]

Abaixo serão apontadas algumas dúvidas bastante frequentes sobre esse tema tão relevante na prática médica.

1. QUAL A META DE COBERTURA VACINAL PARA OS DIFERENTES IMUNIZANTES?

Atualmente as metas de cobertura vacinal são: 80% para a vacina contra o papilomavírus humano (HPV), 90% para as vacinas BCG e rotavírus e 95% para as demais vacinas. Os dados de cobertura vacinal nacionais permaneceram em níveis altos e dentro da meta por muitos anos, atingindo o ápice em 2015, como mostram dados nacionais do DataSUS.

Porém, desde então, os números estão em queda vertiginosa, com dados de 2021 mostrando que 9 dos 15 imunizantes recomendados na primeira infância (BCG, poliomielite, tríplice viral, pneumocócica, meningocócica, rotavírus, hepatite A, hepatite B e pentavalente) não atingiram a meta do Ministério da Saúde.

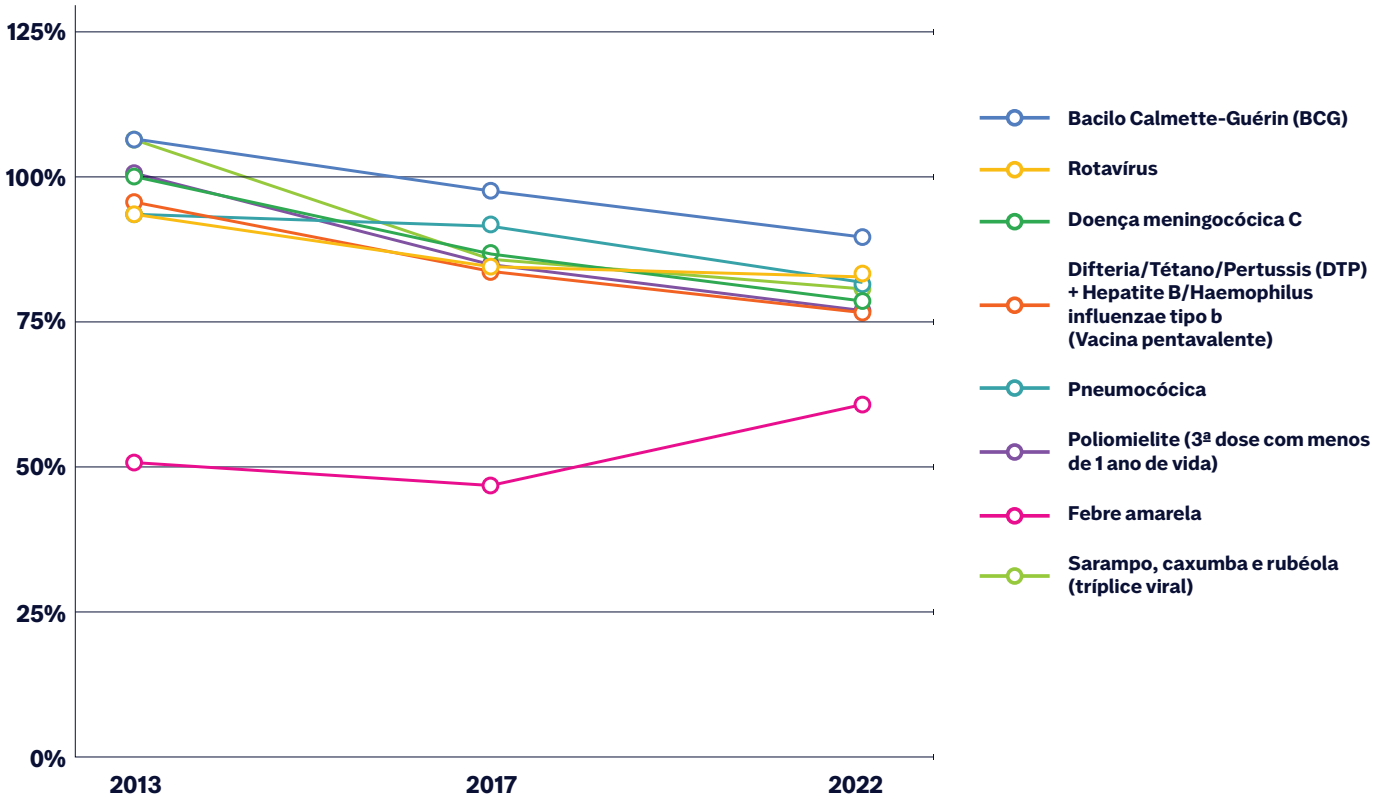
2. QUAL A MAGNITUDE DA QUEDA NA COBERTURA VACINAL?

Levando em conta as nove vacinas supracitadas, a BCG, a poliomielite e a hepatite A apresentaram queda maior que 30% na cobertura comparando os dados de 2015 com 2021. As demais tiveram queda de 23 a 29% no mesmo período.

Segundo os dados de 2021, a vacina com maior cobertura dentre essas nove é a tríplice viral, com 71,36% - número muito abaixo do recomendado pelo PNI.[1]

Além disso, é importante lembrar que atualmente a imunização não é homogênea em todas as regiões do país. Em geral, a região Norte costuma ter uma cobertura vacinal menor por ser uma área menos densamente populada e com dificuldade de acesso às unidades de saúde.

Figura 1: Cobertura vacinal no Brasil de 2013 a 2022, especificada por imunizante.[3]



Fonte: própria, dados extraídos de WEISSMANN, Leonardo e RICHTMANN, Rosana (2023).



3. QUAIS SÃO OS PRINCIPAIS MOTIVOS PARA ESSA QUEDA NA COBERTURA VACINAL?

A pandemia de COVID-19 impactou os sistemas de vacinação mundialmente, causando queda na cobertura vacinal como consequência das recomendações de distanciamento social e menor mobilidade urbana. Isso gerou um afastamento da população das unidades de saúde por medo da infeção pelo COVID-19. Alguns imunizantes tiveram redução de cobertura vacinal em torno de 20% quando comparados dados de 2019 e 2020. Além disso, durante a pandemia, houve um aumento significativo da disseminação de informações distorcidas nas redes sociais sobre a imunização, que trouxe desconfiança de parte da população em alguns imunizantes.[2]

No entanto, mesmo antes da pandemia, os níveis de cobertura vacinal já estavam em declínio. A alta taxa de cobertura vacinal reduz a incidência de doenças infecciosas preveníveis por vacina, o que acarreta uma baixa percepção de risco pela população, que já não vê aquelas doenças como ameaças reais. Isso aumenta a negligência de parte da população em aderir a vacinação.

4. QUAL É O PERIGO DA ATUAL BAIXA COBERTURA VACINAL?

O maior perigo da baixa cobertura vacinal é a reintrodução de doenças infecciosas atualmente controladas ou erradicadas no país. O surto de sarampo que ocorreu no Brasil em 2018 é um exemplo disso. Dois anos após o recebimento do certificado de erradicação do sarampo da Organização Mundial da Saúde, houve reintrodução do vírus no país após casos importados da doença causarem disseminação do vírus em uma população que estava suscetível devido à baixa cobertura vacinal. Essa situação levou a OMS a retirar tal certificado do país.

Assim como o sarampo, a difteria e a poliomielite são algumas das doenças infecciosas preveníveis por vacina que atualmente têm risco de reintrodução devido ao não cumprimento das metas de vacinação.[1,2]

CONCLUSÃO

A manutenção de alta cobertura vacinal é fundamental para a proteção individual e para a imunidade de rebanho contra doenças infecciosas preveníveis por vacina, sendo necessário atingir as metas de vacinação do PNI para que essa proteção seja efetiva.

Portanto, devem ser criadas estratégias de saúde para estimular a população a se imunizar e retomar os altos níveis de cobertura prévios, reforçando a importância da vacinação

REFERÊNCIAS

1. SILVEIRA, M. M.; CONRAD, N. L.; LEITE, F. P. L. Effect of COVID-19 on vaccination coverage in Brazil. Journal of Medical Microbiology, v. 70, ed. 11, 1 dez. 2021.
2. ZORZETTO, Ricardo. O tombo na vacinação infantil. Pesquisa FAPESP, ed. 313, 25 fev. 2022. Disponível em: https://revistapesquisa.fapesp.br/o-tombo-na-vacinacao-infantil/. Acesso em: 13 out. 2023.
3. WEISSMANN, Leonardo; RICHTMANN, Rosana. Brazil needs to be vaccinated. Brazilian Journal of Infectious Diseases, v. 27, p. 102787, 2023.

ALERGIA E VACINAS NA PRÁTICA CLÍNICA



Dra. Lígia Machado
Assistente afiliada Alergia e Imunologia da Unifesp
Médica responsável pela Alergia e imunologia BP
Médica do NAM AC do Dasa SP

As doenças alérgicas atingem cerca de 30% da população mundial, afetando principalmente crianças, adolescentes e adultos jovens, sendo, portanto, de grande importância o seu diagnóstico precoce e tratamento adequado.[1,2]
Da mesma forma, é de extrema relevância a prevenção das doenças infecciosas, visto que estão entre as principais causas de morbidade e mortalidade do mundo e sua prevenção pode ser feita mediante vacinação. As vacinas são reconhecidas como uma das conquistas do século passado de maior impacto em Saúde Pública, reduzindo de modo significativo a morbidade e mortalidade associadas a muitas doenças infecciosas.[1,2]

Abaixo discutiremos sobre algumas dúvidas bastante frequentes na prática clínica.

1. É COMUM VACINAS CAUSAREM ALERGIAS?

Em casos raros, as vacinas podem causar eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização (ESAVI). Atualmente, esse número está em torno de 1 evento grave por 1.000.000 doses aplicadas, ou seja, bastante raro.[1]

2. QUAIS SÃO OS TIPOS DE ALERGIAS QUE AS VACINAS PODEM CAUSAR?

As alergias correspondem a uma resposta exagerada do sistema imunológico a alguma substância. Essa resposta pode ser imediata, quando os sintomas acontecem até quatro horas, e geralmente são urticária, angioedema (inchaço das pálpebras) com risco de evolução para uma anafilaxia. Podem também ser tardios, sendo o início dos sintomas após algumas horas e até duas a três semanas do contato com o alérgeno; nesses casos, o sintoma mais comum é o rash cutâneo.[1,3]

3. QUAIS SÃO OS PRINCIPAIS RESPONSÁVEIS POR CAUSAR ALERGIA ÀS VACINAS?

Apesar do principal componente de uma vacina ser o antígeno do agente infeccioso responsável por induzir a produção de anticorpos protetores, na composição das vacinas, existem outras substâncias que possuem potencial para desencadear reações. São eles: estabilizadores (gelatina), adjuvantes (hidróxido de alumínio), conservantes (timerosal), antibióticos (neomicina), entre outros. Esses componentes, excetuando a gelatina, são responsáveis geralmente por reações tardias que não contraindicariam a vacinação.[1,2,3]

Além disso, o meio de cultivo (ex.: proteína do ovo) do patógeno durante o processo de produção de algumas vacinas também pode contribuir para reações alérgicas pós-vacinais.[1,2,3]

Um outro alérgeno que não faz parte da composição da vacina, mas que pode ser um desencadeador de uma reação durante o processo da vacinação, é o látex que está presente nos frascos, luvas e seringas.[4]

4. PACIENTES COM ALERGIA A OVO PODEM SER VACINADOS SEM PROBLEMAS?

Por muitos anos, contraindicou-se a vacinação contra influenza e sarampo, caxumba e rubéola ou tríplice viral (SCR) para alérgicos a ovo. O esforço da indústria farmacêutica em reduzir o conteúdo de proteína de ovo na formulação em conjunto com a publicação de diversos estudos avaliando a segurança das vacinas mostraram que tanto a vacina influenza quanto a vacina tríplice viral podem ser administradas em pessoas alérgicas a ovo.

Atualmente apenas a vacina da febre amarela possui protocolo para sua administração em pacientes alérgicos a ovo, sendo necessária uma avaliação prévia por médico alergista.[1,2]



5. O QUE FAZER QUANDO O PACIENTE É ALÉRGICO A UM COMPONENTE DA VACINA OU TEVE ALERGIA A UMA VACINA E PRECISA DE OUTRA DOSE?

Em geral, pacientes com sintomas imediatos leves ou alergias tardias devem receber a dose habitual, recomendando-se que fique sob observação por 30 minutos após a vacinação. Para pacientes com reações imediatas graves a algum componente da vacina, deve ser realizado teste cutâneo pelo médico alergista em serviços de referência. Se o teste for positivo, a vacina deve ser administrada fracionada ou, caso seja disponível, deve se optar pela utilização de outra vacina que não contenha o alérgeno em questão.[3]

6. PACIENTES ALÉRGICOS A LÁTEX DEVEM SE PREOCUPAR COM A VACINAÇÃO?

A exposição ao látex durante a vacinação pode estar relacionada à embalagem do frasco ou da seringa da vacina, porém casos de reações alérgicas devido a esse contato são extremamente raros. Como não é possível a retirada completa do látex dos frascos de vacinas, cuidados específicos para esse paciente devem ser tomados.

A recomendação é que a aplicação de vacinas em pacientes alérgicos a látex seja realizada com luvas sem látex (*latex free*). Além disso, deve-se optar pela utilização de vacinas em cuja bula não esteja descrita a presença de látex.[4]



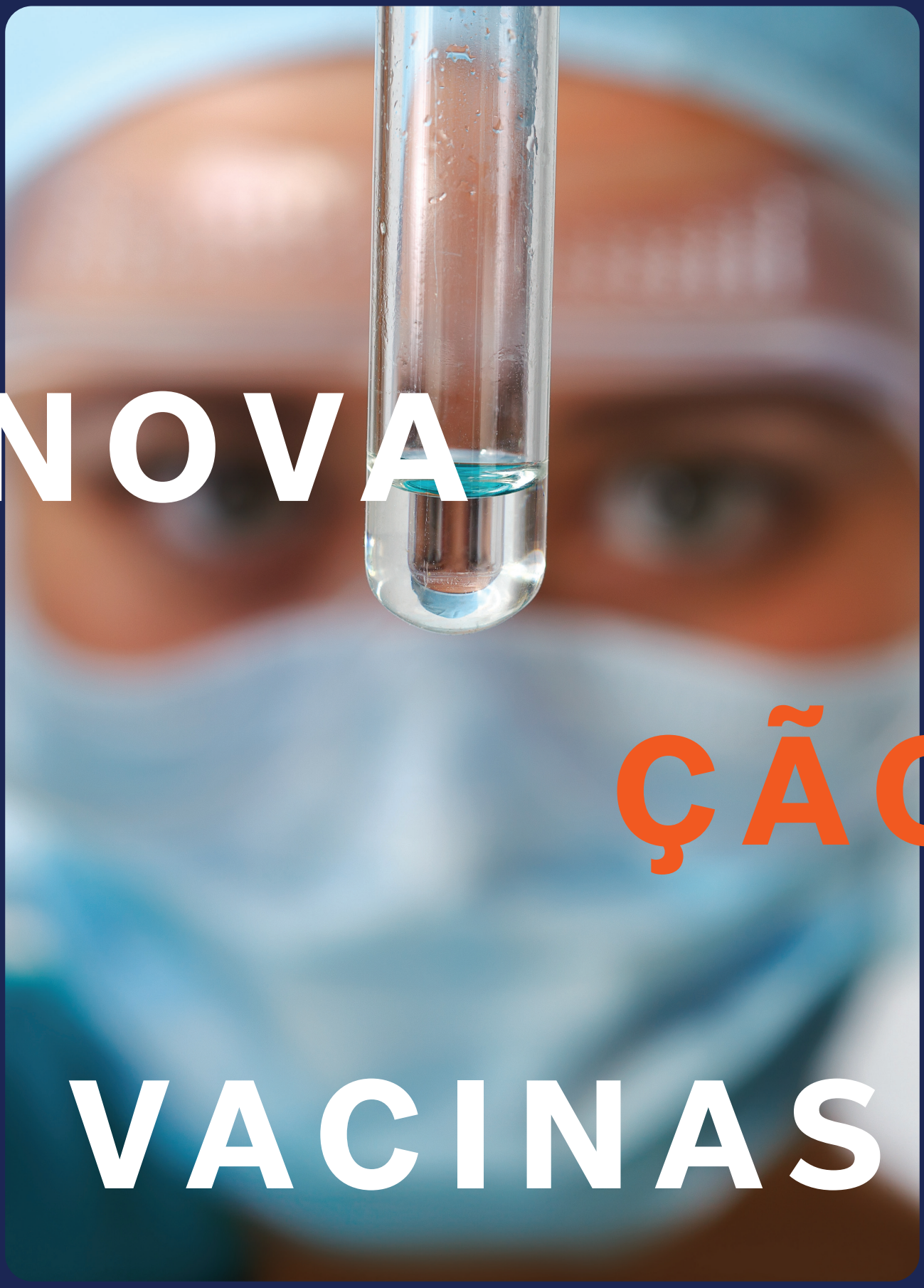


CONCLUSÕES

Em um momento em que há disponibilidade de diversas fontes de informação, a atuação do médico alergista e imunologista é de extrema importância para a transmissão de conhecimento baseado em evidência científica sobre a alergia e vacinas. Além de estar capacitado para avaliar situações de vacinação especial, ele está habilitado também para o diagnóstico correto de alergia a algum componente da vacina. O procedimento a ser instituído para imunização nesses casos particulares permite a prevenção de uma doença potencialmente grave sem colocar o paciente sob risco de reações alérgicas ameaçadoras à vida.

REFERÊNCIAS

1. J Allergy Clin Immunol. 2018 February; 141(2): 463–472. doi:10.1016/j.jaci.2017.12.971. “Vaccine-associated hypersensitivity”.
2. Arq Asma Alerg Imunol – Vol. 5, N° 1, 2021. “Alergias e vacinas contra a COVID-19”.
3. Ann Allergy Asthma Immunol 129 (2022) 35–39. “The adverse reactions to vaccines practice parameter 10 years on— what have we learned?”.
4. Arq Asma Alerg Imunol – Vol. 7, N° 1, 2023. “Reações de hipersensibilidade a vacinas – Marinho AKBB, et al”.



INOVAÇÃO E VACINAS

INOVAÇÃO E VACINAS



Dr. José Eduardo Levi
Graduado em Ciências Biológicas pelo Instituto de Biociências da USP (1990), mestre em Bioquímica e Biologia Molecular (IQ) e doutor em Ciências Biológicas (Microbiologia) pela Universidade de São Paulo (2000). Atualmente, é professor colaborador do Instituto de Medicina Tropical (Laboratório de Virologia) e coordenador de Pesquisa e Desenvolvimento dos Laboratórios Dasa.

As vacinas são o eixo central da prevenção das doenças infecciosas, incluindo o combate a epidemias e pandemias. Existem hoje várias maneiras distintas de se produzir uma vacina, mas não há, *"a priori"*, uma metodologia superior às demais, portanto, várias abordagens coexistem; enquanto vacinas como a da Febre Amarela seguem sendo produzidas essencialmente da mesma maneira há décadas, vemos no pós-covid a chegada de imunizantes derivados de estratégias inovadoras que se mostraram muito bem-sucedidas: as vacinas de RNA mensageiro (mRNA) e as de vetores adenovirais.

As primeiras vacinas partiam da abordagem mais prática, que é usar o próprio agente em questão, atenuado ou inativado, ou ainda, usar como imunógeno fragmentos deste agente infeccioso. Vacinas de vírus atenuado são muito eficientes e têm, em geral, um efeito protetor duradouro, já que o vírus atenuado mantém-se replicando e continuamente estimulando o sistema imune. Isso é também a maior desvantagem desta abordagem, porque o vírus atenuado pode, em casos raros, provocar exatamente o mesmo quadro clínico que o selvagem, conferindo maior risco para pessoas imunossuprimidas. As vacinas de vírus inativado obviamente não apresentam este risco, porém, em geral, provocam uma resposta mais fraca e de menor duração. No entanto, tiveram um papel fundamental na pandemia, especialmente para nós brasileiros, pois a primeira vacina aqui disponível e utilizada em grande escala foi feita com vírus inativado, salvando milhares de vidas.

A urgência da pandemia levou à produção e aprovação em tempo recorde das vacinas de mRNA. Apenas 100 dias após a disponibilização da sequência completa do SARS-CoV-2 pelos cientistas chineses, iniciaram-se os testes clínicos de uma formulação empregando o mRNA completo da proteína da espícula viral (Spike). A ideia de inserir um mRNA exógeno em células humanas para tratamento de doenças já tem mais de 20 anos, tendo como foco, principalmente, o câncer. Os pesquisadores tiveram que superar algumas dificuldades, como a conhecida instabilidade da molécula de mRNA, a baixa eficiência de tradução do mRNA inserido e a produção proteica transiente. Um avanço fundamental foi a substituição das uridinas na sequência do mRNA, por uma base modificada, a pseudouridina. Essa mudança, cuja descoberta deu

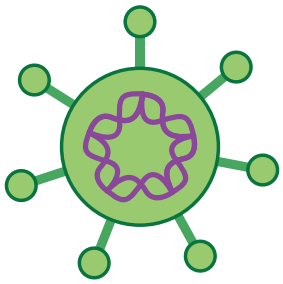
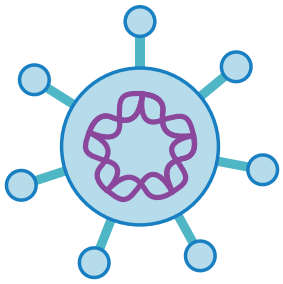
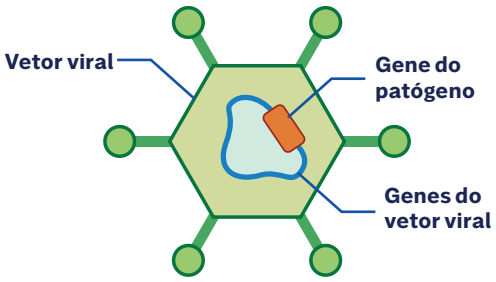
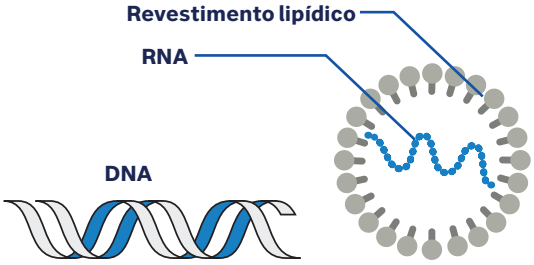
o Prêmio Nobel de Medicina para os Drs. Karikó e Weismman em 2023, reduziu muito a inflamação desencadeada pelos mRNAs inseridos nas células através de nanopartículas lipídicas. Outras modificações pós-translacionais aprimoraram a tradução das proteínas exógenas, inclusive sua secreção pelas células produtoras. Todos estes mecanismos estão incorporados nas vacinas atuais de mRNA contra o SARS-CoV-2.

A facilidade e flexibilidade de produção em grande escala, somadas ao perfil de biossegurança, fazem com que esta tecnologia inovadora esteja se tornando dominante entre as novas vacinas. As recém-aprovadas vacinas contra o Vírus Sincicial Respiratório (VSR) usam proteínas recombinantes; porém, ainda em 2024, espera-se a aprovação de uma vacina de mRNA contra o VSR, junto a um extenso pipeline, que inclui influenza, zika, citomegalovírus, nipah, e outros agentes infecciosos, além da intensificação de estudos com finalidades terapêuticas.

A segunda abordagem predominante na pandemia foi o uso do vetor adenoviral, no qual se inseriu a sequência codificante da proteína S. Estes vetores foram modificados geneticamente, removendo-se os genes relacionados com a replicação, mas permitindo a infecção das células musculares e a ativação do sistema imune. A rapidez na produção desta vacina para covid pelo Instituto Jenner em Oxford, Reino Unido, deve-se ao fato de que já haviam produzido uma vacina deste tipo contra o vírus Ebola e estavam em diferentes fases de estudos clínicos as vacinas adenovirais para malária, tuberculose, influenza, zika e *Middle-East Respiratory Syndrome CoronaVirus* (MERS-CoV).



A Figura 1 mostra as diferentes plataformas de vacinas contempladas neste texto.

Tipos de vacinas	Representação	Primeira vacina produzida
Vacina de organismo vivo atenuado		1798 (varíola)
Vacina de organismo inativado ou de seus componentes		1896 (febre tifoide)
Vacina de vetor viral		2019 (ebola)
Vacina de ácido nucleico (mRNA)		2020 (SARS-Cov-2)

Legenda: Diferentes tipos de vacinas. Adaptado de Pollard e Bijker, 2021.

REFERÊNCIA

Pollard AJ, Bijker EM. A guide to vaccinology: from basic principles to new developments. Nat Rev Immunol. 2021 Feb;21(2):83-100. doi: 10.1038/s41577-020-00479-7.

CALENDÁRIO DE VACINAÇÃO POR FAIXA ETÁRIA

A plataforma de exames, consultas médicas e vacinas Dasa. Agende aqui.

	Calendário Vacinação - Criança (Privado)
Ao nascer	- BCG - Hepatite B (1ª dose)
2 meses	- Hexavalente (1ª dose) - Pneumocócica 13 valente/Pneumonócica 15 valente (1ª dose) - Rotavírus humano (1ª dose)
3 meses	- Meningocócica ACWY (1ª dose) - Meningocócica B (1ª dose)
4 meses	- Pentavalente ou Hexavalente (2ª dose) - Pneumocócica 13 valente/Pneumonócica 15 valente (2ª dose) - Rotavírus humano (2ª dose)
5 meses	- Meningocócica ACWY (2ª dose) - Meningocócica B (2ª dose)
6 meses	- Hexavalente (3ª dose) - Pneumocócica 13 valente/Pneumonócica 15 valente (3ª dose) - Rotavírus humano (3ª dose) - Influenza (2 doses, 0 e 1 mês e reforço anual)
9 meses	- Febre Amarela (1ª dose)
12 meses	- Tríplice Viral (1ª dose) - Varicela (1ª dose) - Hepatite A (1ª dose)
15 e 16 meses	- Pentavalente (reforço) - Pneumocócica 13 valente/Pneumonócica 15 valente (reforço) - Meningocócica ACWY (reforço) - Meningocócica B (reforço) - Tríplice Viral e Varicela (2ª dose)
18 meses	- Hepatite A (2ª dose)
4 a 6 anos	- dTpa + IPV (reforço) - Meningocócica ACWY (reforço) - Febre Amarela (2ª dose)

	Calendário Vacinação - Adolescente (Privado)
9 a 14 anos	- HPV: 2 doses (0 e 6 meses) Para maiores de 15 anos: 3 doses (0, 2 e 6 meses) - Influenza (anual) - 9-11 anos: dTpa (reforço)
11 a 15 anos	- Meningocócica ACWY (reforço) - Influenza (anual)
Conferir registro na carteira de vacinação se contempla:	- Hepatite B (3 doses) - Hepatite A (2 doses) - SCR (2 doses) - Varicela (2 doses, caso não tenha adquirido a doença) - Meningocócica B (2 doses) - Febre amarela (1 dose)

	Calendário Vacinação - Adulto (Privado)
20 a 59 anos	- dTpa (reforço) - Meningocócica ACWY (1 dose) - Meningocócica B (2 doses) - Influenza (anual) - Herpes-Zóster (a partir de 50 anos de idade e, por indicação médica, pacientes imunocomprometidos acima de 18 anos)
Conferir registro na carteira de vacinação se contempla:	- Hepatite B (3 doses) - Hepatite A (2 doses) - SCR (2 doses) - Varicela (2 doses, caso não tenha adquirido a doença) - Febre Amarela (1 dose)

	Calendário Vacinação - Idoso (Privado)
60 anos ou mais	- dTpa (reforço) - Pneumocócica 13 valente/Pneumonócica 15 valente (1 dose) - Pneumocócica 23 valente (12 meses após Pn13): 2 doses com intervalo de 5 anos - Influenza (anual) - Vírus Sincicial Respiratório (dose única) - Herpes-Zóster
Conferir registro na carteira de vacinação se contempla:	- Hepatite B (3 doses) - Hepatite A (2 doses) - SCR (2 doses) - Varicela (2 doses, caso não tenha adquirido a doença) - Meningocócica ACWY (1 dose) - Meningocócica B até 50 anos (2 doses) - Febre Amarela (1 dose) - Herpes-Zóster: 0 e 2 meses

	Calendário Vacinação - Gestante (Privado)
Qualquer idade	- dTpa (reforço após 20ª semana) - Influenza (anual) - Hepatite B (caso esquema incompleto)

Nota: Sobre a vacina covid, seguir as orientações mais atuais do Ministério da Saúde.



Somos a Dasa: uma rede de saúde integral.

Reunimos a maior rede de laboratórios e um grupo hospitalar robusto. Cuidamos de você ao longo de toda a vida.

Facilite o seu dia a dia por meio da gestão digital dos resultados dos seus pacientes. Acesse o nav DA

DASA

Imagine ter acesso à maior rede de medicina diagnóstica do país, combinada com um grupo hospitalar de excelência e uma gestão de cuidados que coloca você em primeiro lugar.

Na Dasa, isso é a nossa realidade. Somos a união de espaços, tecnologias e conhecimentos, ampliando especialidades e oferecendo soluções completas e inovadoras para todas as suas necessidades em saúde.

Conte também com o Nav, a plataforma de saúde digital da Dasa.

Com o Nav, você tem acesso aos resultados dos exames de seus pacientes, oferecendo diagnósticos precisos para tratamentos eficazes. Nossa plataforma também oferece a você e seus pacientes o agendamento de vacinas, com facilidade e conveniência.

VAMOS JUNTOS TRANSFORMAR A SAÚDE.



DASA
educa