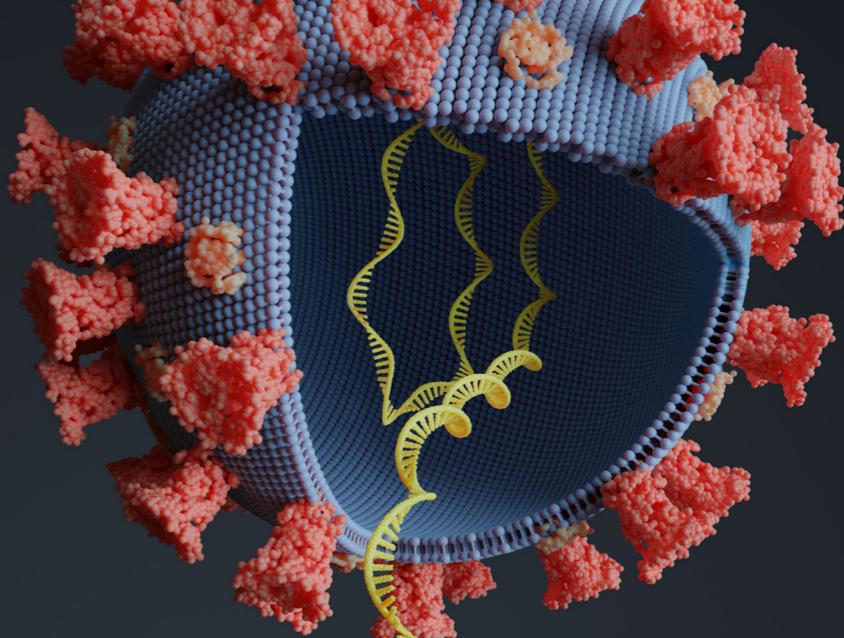


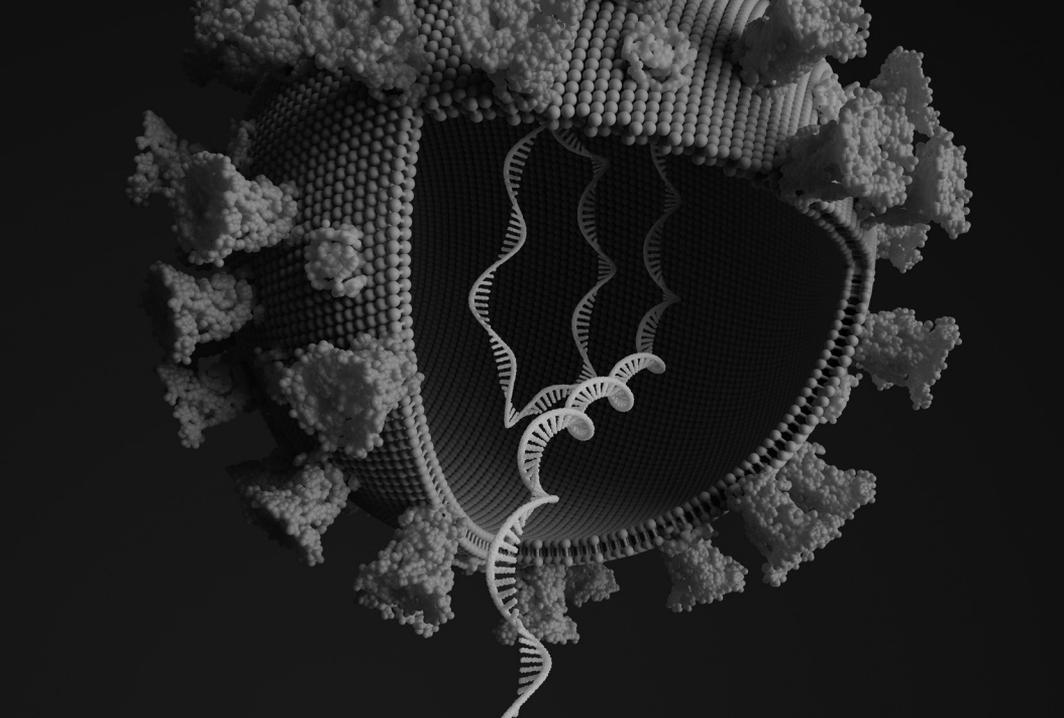
CONTROVÉRSIAS EM IMUNIZAÇÕES 2023



# CONTROVÉRSIAS EM IMUNIZAÇÕES 2023

EDITORES

Renato de Ávila Kfourir, Guido Carlos Levi e Juarez Cunha



# CONTROVÉRSIAS EM IMUNIZAÇÕES 2023

**EDITORES**

Renato de Ávila Kfoury, Guido Carlos Levi e Juarez Cunha



Controvérsias em imunizações 2023  
Copyright© 2024 Renato de Ávila Kfourri, Guido Carlos Levi e  
Juarez Cunha (Editores)

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra, por qualquer meio ou sistema, sem prévio consentimento dos editores. Todos os direitos desta edição estão reservados a Segmento Farma Editores Ltda.

Imagens: iStock, Wikimedia Commons e Freepik  
Ilustração da folha de rosto: vchal/istockphoto

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)  
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Controvérsias em imunizações 2023 / editores Renato de Ávila Kfourri; Guido Carlos Levi; Juarez Cunha. -- 1. ed. -- São Paulo : Segmento Farma

Farma Editores, 2024.

Vários autores.

Bibliografia.

ISBN 978-85-7900-128-4

1. COVID-19 - Pandemia 2. Imunização - Brasil 3. Saúde pública 4. Vacinação 5. Vacinação - Leis e legislação - Brasil I. Kfourri, Renato de Ávila. II. Levi, Guido Carlos. III. Cunha, Juarez.

24-194405

CDD-614.47

### Índices para catálogo sistemático:

1. Imunizações : Saúde pública : Ciências médicas 614.47  
Aline Grazielle Benitez – Bibliotecária – CRB-1/3129



Impresso no Brasil  
2024

O conteúdo desta obra é de inteira responsabilidade de seu(s) autor(es).  
Produzido por Segmento Farma Editores Ltda., em fevereiro de 2024. MATERIAL DE DISTRIBUIÇÃO EXCLUSIVA A PROFISSIONAIS DE SAÚDE HABILITADOS A PRESCREVER E/OU DISPENSAR MEDICAMENTOS.

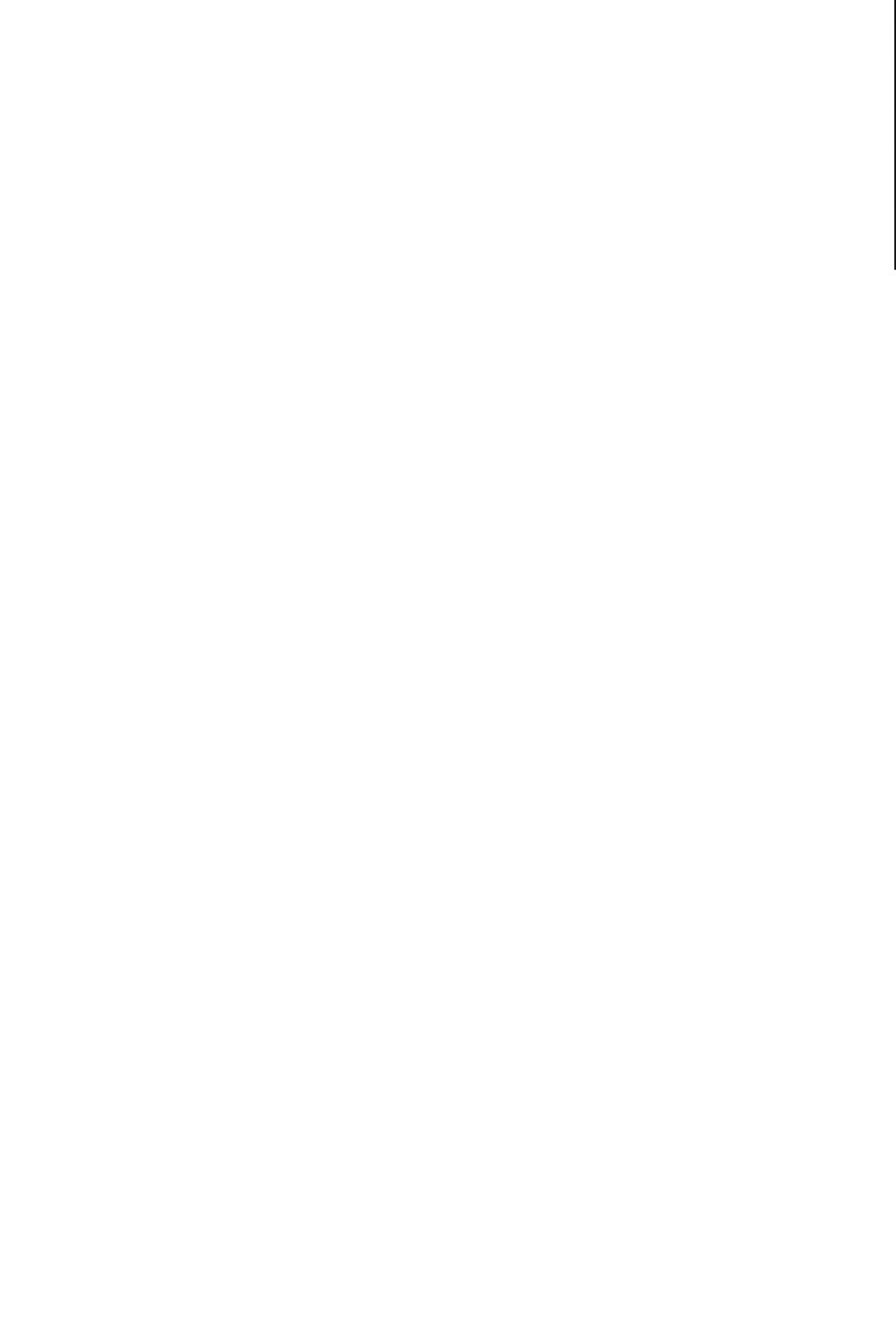
# CONTROVÉRSIAS EM IMUNIZAÇÕES 2023

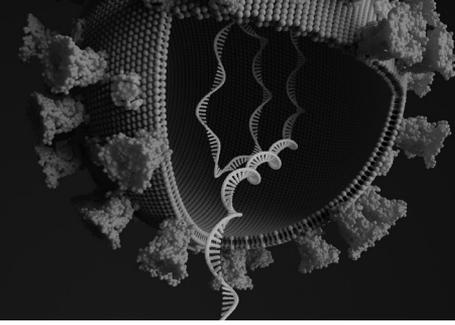
---

**EDITORES**

Renato de Ávila Kfoury, Guido Carlos Levi e Juarez Cunha







## EDITORES

### **Renato de Ávila Kfour**

---

Pediatra infectologista. Vice-presidente da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm). Presidente do Departamento de Imunizações da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Membro da Câmara Técnica Assessora do Programa Nacional de Imunizações (PNI).

### **Guido Carlos Levi**

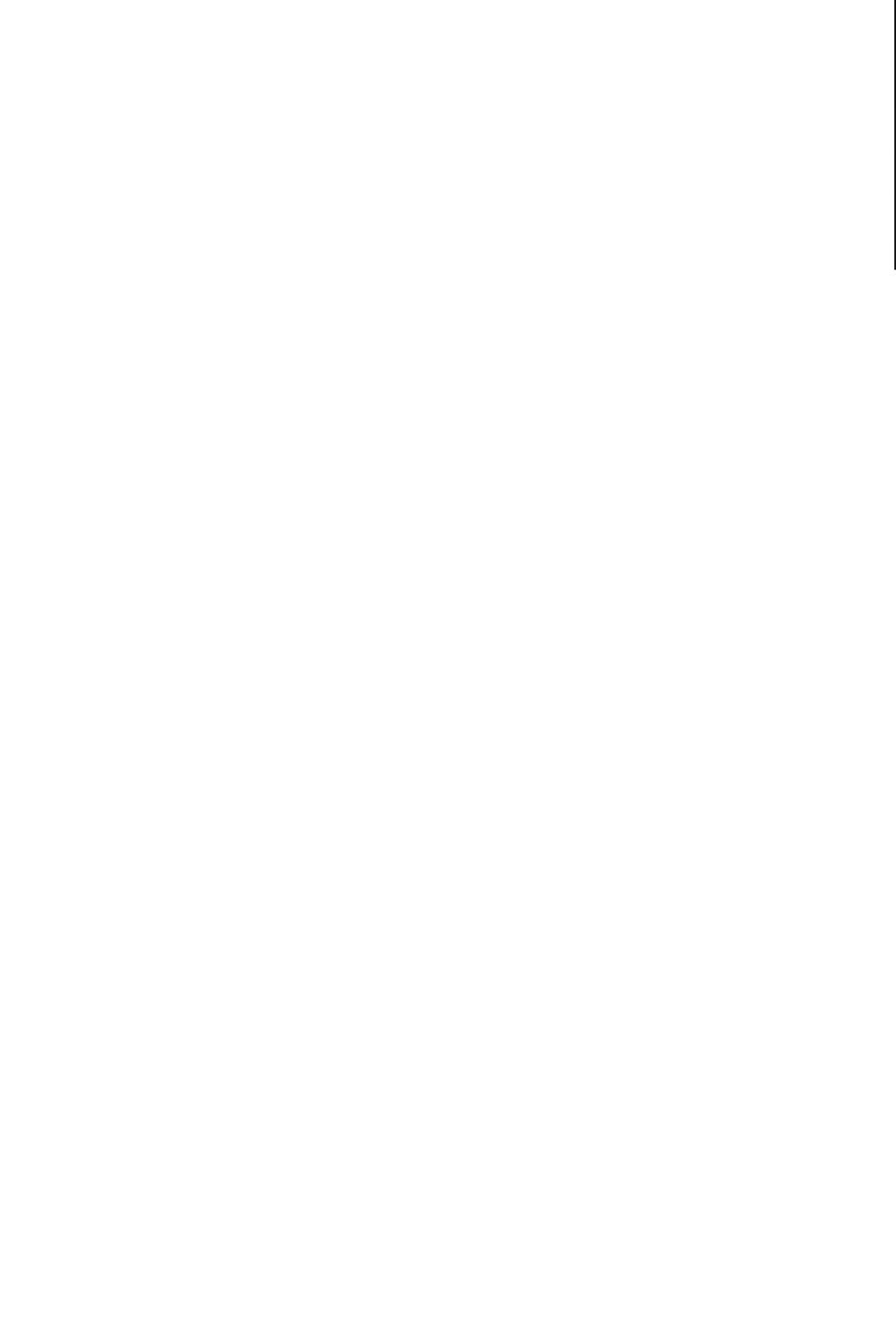
---

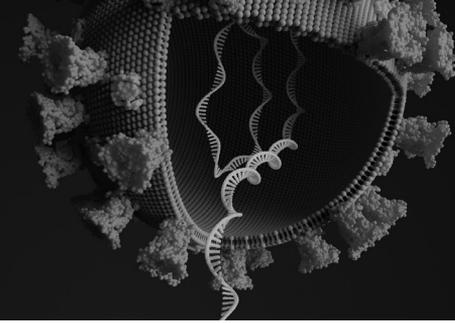
Médico infectologista. Membro do Comitê Permanente Assessor em Imunizações (CPAI) da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo.

### **Juarez Cunha**

---

Pediatra e intensivista pediátrico. Diretor da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm). Membro do Departamento de Imunizações da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP).





## AUTORES

### **Alessandra Souza Ramos**

---

Professora afiliada do Departamento de Pediatria da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp).

### **Eitan N. Berezin**

---

Professor titular de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Presidente do Departamento de Infectologia da Sociedade de Pediatria de São Paulo.

### **Exedito J. A. Luna**

---

Médico doutor em Medicina Preventiva pelo Departamento de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP).

### **Isabella Ballalai**

---

Pediatra. Diretora da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm). Membro do Departamento Científico de Imunizações da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Membro do Grupo Consultivo da Vaccine Safety Net da Organização Mundial da Saúde (OMS). Presidente do Departamento Científico de Imunizações da Sociedade de Pediatria do Rio de Janeiro (Soperj). Membro coordenador do Grupo Confianza en las Vacunas Latinoamérica. Membro da Câmara Técnica Assessora do Programa Nacional de Imunizações (CTAI-PNI).

### **José Cassio de Moraes**

---

Professor titular do Departamento de Saúde Coletiva da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

### **Lauro Ferreira Pinto**

---

Doutor em Doenças Infecciosas. Professor de Saúde do Adulto na Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (Emescam).

### **Lily Yin Weckx**

---

Professora titular do Departamento de Pediatria da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp).

### **Marco Aurélio P. Sáfyadi**

---

Professor adjunto e diretor do Departamento de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Presidente do Departamento de Infectologia da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Coordenador do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Membro do SAGE Working Group on Meningococcal Vaccines and Vaccination da Organização Mundial da Saúde (OMS).

### **Mônica Levi**

---

Médica pediatra. Presidente da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm). Membro da Câmara Técnica Assessora do Programa Nacional de Imunizações (PNI). Membro do Departamento de Imunizações da Sociedade de Pediatria de São Paulo (SPSP).

## **Nancy Bellei**

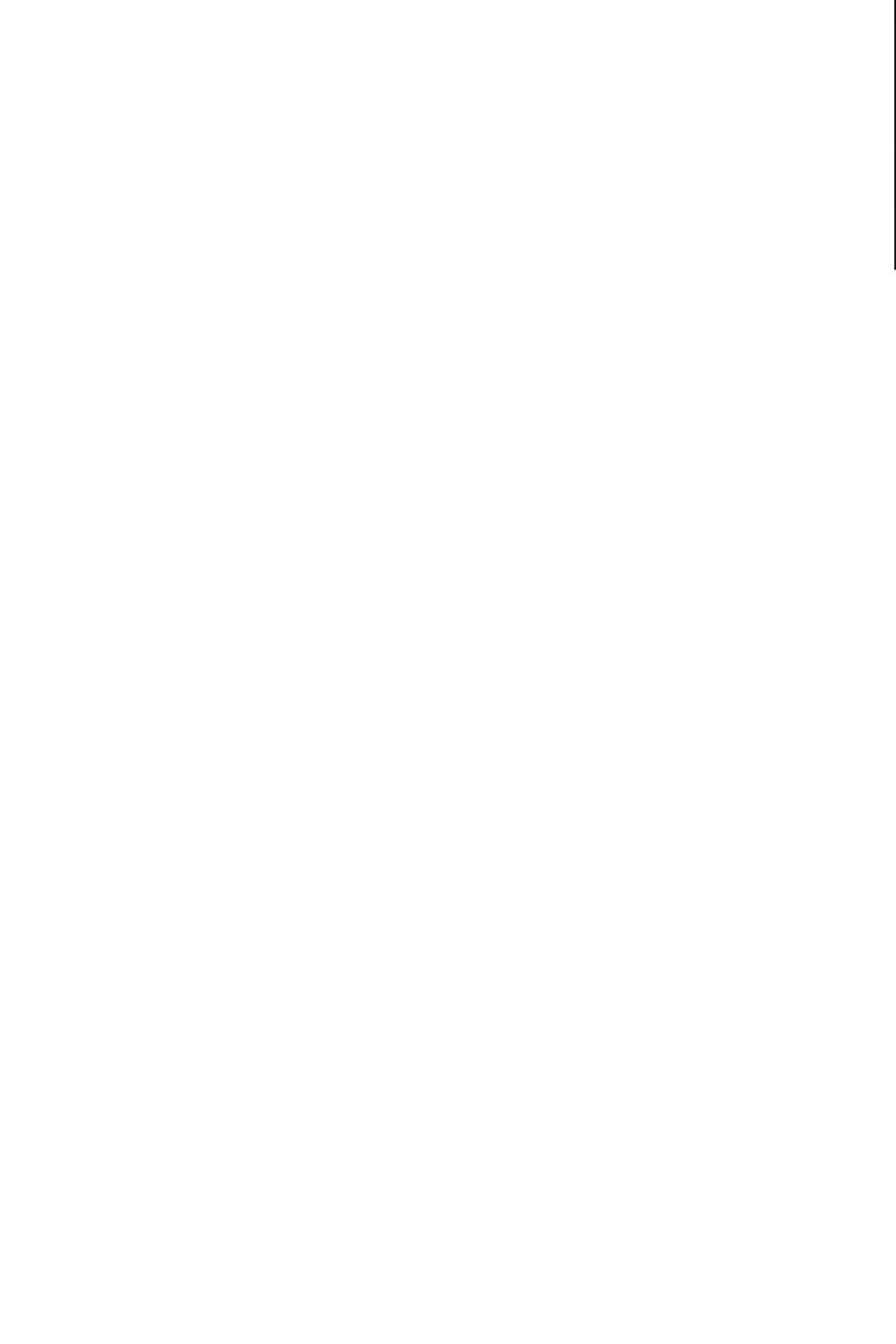
---

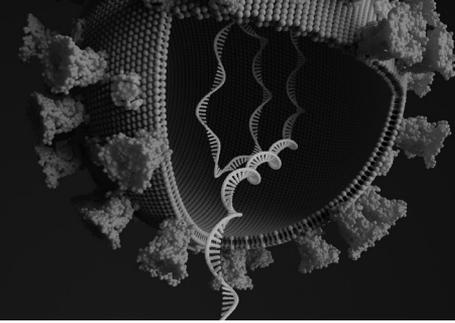
Infectologista e virologista. Professora afiliada da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Pós-doutorado em Influenza.

## **Victor Bertollo Gomes Pôrto**

---

Médico infectologista com área de atuação em Medicina Tropical. Mestre em Medicina Tropical e Saúde Internacional.





## PREFÁCIO

No ano em que a Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm) celebra seus 25 anos, temos mais um aniversário para comemorar, o “Controvérsias em Imunizações”, que está completando 20 anos.

Sim, essa é a nossa 20ª edição dessa tradicional publicação da SBIIm!

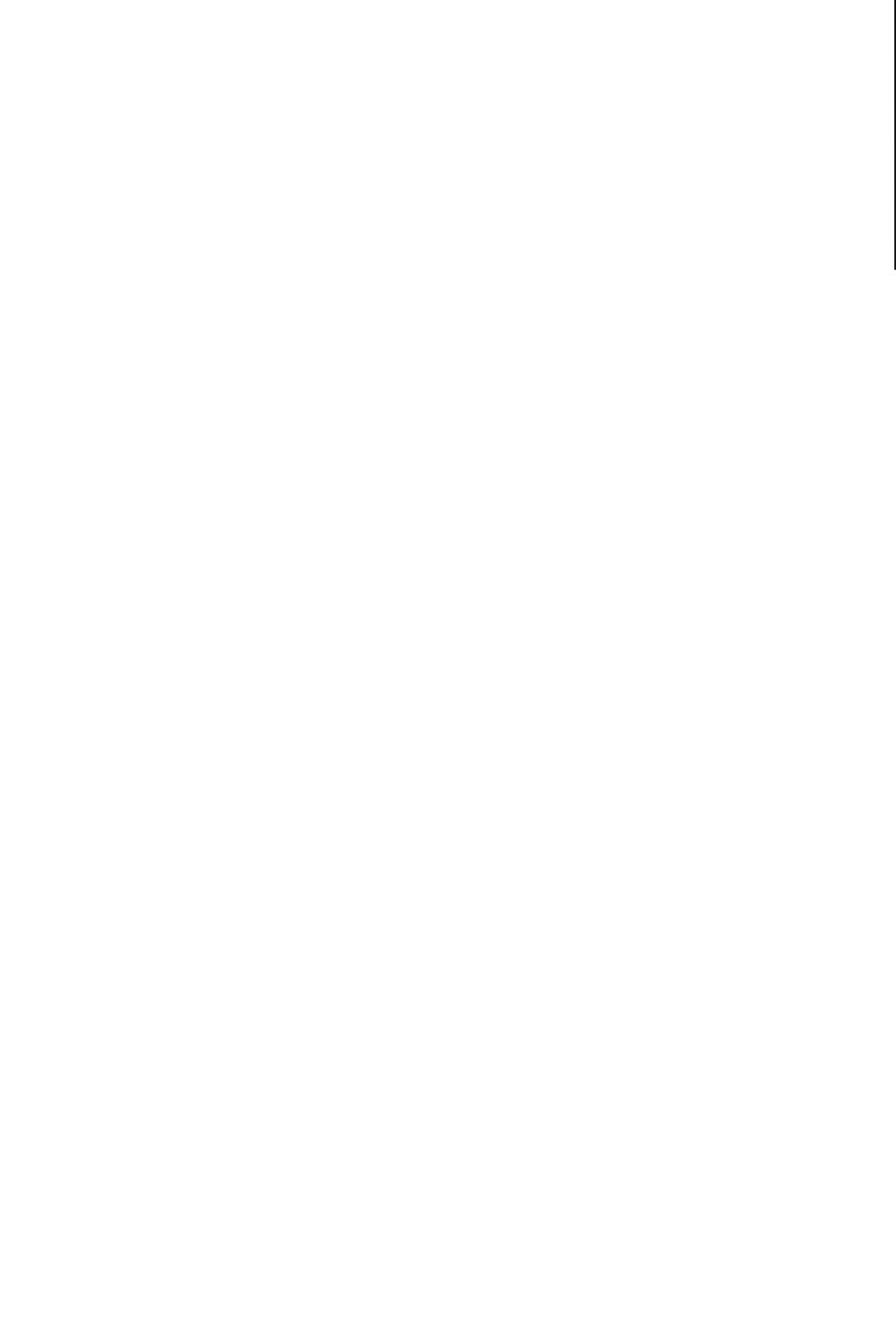
Controvérsias existem em todas as áreas e isso não é diferente quando falamos em vacinas e suas recomendações. Discutir, refletir e questionar esses diferentes aspectos e pontos de vista faz parte do nosso dia a dia. No “Controvérsias em Imunizações”, convidamos especialistas para, embasados na ciência, desenvolverem seu tema.

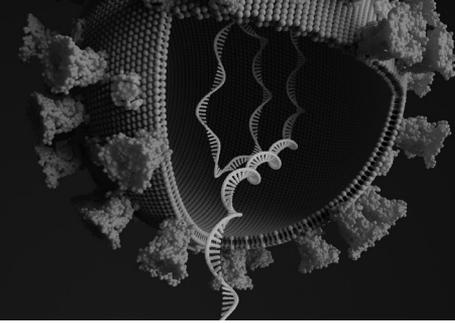
Este livro traz os textos das aulas apresentadas no evento que ocorreu de forma presencial em São Paulo, em maio de 2023.

Atualizar e capacitar o profissional que atua na área da saúde é uma das missões da SBIIm. Temos certeza de que, nestes 20 anos de existência, o “Controvérsias em Imunizações” tem contribuído muito nesse sentido.

Boa leitura!

Os editores





# SUMÁRIO

- 1**    **CAPÍTULO 1**  
**Desafios no desenvolvimento de vacinas contra a dengue. Onde estamos?**  
Expedito J. A. Luna
- 13**   **CAPÍTULO 2**  
**Miocardites e vacinas de RNA mensageiro: mito ou realidade?**  
Victor Bertollo Gomes Pôrto
- 23**   **CAPÍTULO 3**  
**Novas vacinas pneumocócicas – O que podem acrescentar no futuro?**  
Eitan N. Berezin
- 37**   **CAPÍTULO 4**  
**Vacinas COVID-19 bivalentes. Para quem? Até quando?**  
Alessandra Souza Ramos  
Lily Yin Weckx
- 49**   **CAPÍTULO 5**  
**Proteção das vacinas meningocócicas proteicas B contra doença causada por outros sorogrupos e outras espécies de *Neisseria***  
Marco Aurélio P. Sáfyadi
- 61**   **CAPÍTULO 6**  
**Vacina HPV9 para já vacinados anteriormente: como fazer?**  
Mônica Levi

- 71 **CAPÍTULO 7**  
**Hesitação vacinal – Sabemos enfrentar?**  
Isabella Ballalai
- 85 **CAPÍTULO 8**  
**Recertificação da eliminação do sarampo no Brasil**  
José Cassio de Moraes
- 101 **CAPÍTULO 9**  
**Prevenção das infecções pelo VSR: vacinas ou anticorpos monoclonais?**  
Renato de Ávila Kfourir
- 117 **CAPÍTULO 10**  
**Influenza H5N1: uma nova pandemia se aproxima?**  
**Quais os riscos?**  
Nancy Bellei
- 125 **CAPÍTULO 11**  
**Quais as perspectivas de uso das vacinas de mRNA para prevenção de influenza?**  
Juarez Cunha
- 145 **CAPÍTULO 12**  
**Uso de vacina zóster inativada em portadores de comorbidades. Qual a melhor recomendação?**  
Lauro Ferreira Pinto

## Desafios no desenvolvimento de vacinas contra a dengue. Onde estamos?

Expedito J. A. Luna

A partir da década de 1980, com a emergência em países do Caribe, tem início a pandemia de dengue. Nesses quarenta anos, a dengue tornou-se endêmica em mais de 100 países e metade da população global hoje vive em áreas de risco para a doença. O aquecimento global vem ampliando ainda mais as áreas com transmissão autóctone, tanto ao sul como ao norte. O aumento no número de casos e da área de transmissão vem fomentando o clamor por novas alternativas de controle da dengue, entre elas as vacinas.

O propósito deste capítulo é discutir a situação atual do desenvolvimento de vacinas contra a dengue. Para tanto, decidimos utilizar o delineamento proposto pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para a decisão quanto à incorporação de novas vacinas aos programas nacionais de imunizações. Dentre as questões-chave para a decisão quanto à incorporação de uma nova vacina aos programas

nacionais, destacam-se aquelas relacionadas à doença que se pretende prevenir: o seu grau de prioridade em saúde pública, o alinhamento com as recomendações regionais e globais, a carga da doença e a situação das outras medidas de prevenção e controle; e as questões relacionadas às vacinas – desempenho e características das vacinas disponíveis, aspectos econômicos e financeiros, e a disponibilidade do adequado suprimento das vacinas.

Parece não haver dúvidas quanto ao grau de prioridade em saúde pública representado pela dengue. Em 2022 foram notificados mais de 4,2 milhões de casos no mundo, dos quais 1,4 milhão no Brasil. Observa-se a ampliação das áreas de transmissão, com aumento exponencial no número de casos, com incremento na ocorrência de casos graves e óbitos. A ocorrência de dengue caracteriza-se pela ocorrência de surtos explosivos, com grande aumento no número de casos em poucas semanas, levando ao esgotamento da capacidade dos serviços de saúde. No Brasil, mais de 1 milhão de casos prováveis foram notificados em cinco dos dez anos da última década, inclusive em 2023, com mais de 1,7 milhão de casos.

As medidas de controle tradicionais para a dengue focam o controle do vetor domiciliar urbano, o *Aedes aegypti*. Preconiza-se a eliminação mecânica dos criadouros do inseto e o uso de inseticidas e larvicidas. Para que sejam bem-sucedidas, é necessário o engajamento efetivo da população na tarefa de eliminação dos criadouros domiciliares, o que exige intenso trabalho de comunicação e educação em saúde e estímulo à mobilização da comunidade. O uso de inseticida residual e de larvicidas seria uma medida complementar

à eliminação dos criadouros. Em uma revisão sobre as medidas de controle vetorial para a prevenção das arboviroses na América Latina, os autores concluíram que elas falharam no seu propósito de controlar a disseminação dessas doenças no Continente. Entre as novas alternativas de controle vetorial, uma das mais relevantes parece ser a liberação de mosquitos infectados pela bactéria *Wolbachia*. A infecção pela *Wolbachia* reduz a competência de transmissão dos vírus da dengue pelos mosquitos infectados. Na Austrália, essa medida vem se mostrando efetiva há cerca de dez anos. Um grande ensaio de comunidade realizado em Yogyakarta, na Indonésia, levou a uma redução de 77% na ocorrência de dengue nas áreas que receberam a intervenção. Já no Rio de Janeiro a efetividade foi menor. Em síntese, a liberação de mosquitos infectados pela *Wolbachia* é uma estratégia promissora, mas possivelmente insuficiente, quando aplicada isoladamente, para controlar a transmissão dos arbovírus transmitidos por *Aedes*.

As iniciativas pioneiras voltadas ao desenvolvimento de vacinas contra dengue datam da década de 1980, na Universidade Mahidol, Tailândia, com a realização de estudos pré-clínicos, em modelos animais, e posteriormente em ensaios clínicos em fase 1, de uma vacina de vírus vivos atenuados contra dengue. Com a celebração de um acordo entre a universidade tailandesa e a Sanofi, esses estudos pioneiros serviram de base para o futuro desenvolvimento da primeira vacina comercial contra dengue.

A OMS vem acompanhando diretamente os avanços no desenvolvimento das vacinas contra dengue. Em 2008, foi publicado um

guia para a avaliação de vacinas contra dengue. A OMS vem emitindo pareceres e diretrizes durante todo o processo de desenvolvimento desses novos produtos vacinais.

Em 2015 chegou ao mercado a primeira vacina contra dengue, a Dengvaxia®, da Sanofi. A Dengvaxia® é uma vacina de vírus vivos atenuados quimérica. A base da vacina é o vírus vacinal da febre amarela. A partir dele foram desenvolvidas quimeras, com a transposição dos genes da pré-membrana (prM) e do envelope (E) de cada um dos quatro vírus da dengue para o vírus da febre amarela vacinal. A vacina tetravalente quimérica Dengvaxia® foi submetida a um amplo programa de desenvolvimento clínico, com a realização de inúmeros ensaios em fases 1 e 2, culminando com a realização de dois grandes ensaios em fase 3, realizados na Ásia e na América Latina. Os ensaios envolveram mais de 20 mil adolescentes e crianças em dez países dos dois continentes (Brasil, Colômbia, México, Honduras e Porto Rico, na América Latina; e Tailândia, Malásia, Indonésia, Vietnã e Filipinas, na Ásia). A vacina demonstrou eficácia de 60,3% (intervalo de confiança de 95% [IC95%]: 55,7%-64,5%) na prevenção da dengue confirmada por PCR em crianças e adolescentes entre 9 e 16 anos de idade e de 79,1% (IC95%: 60,0%-89,0%) na prevenção de dengue grave. Ela demonstrou eficácia significativa na prevenção da doença clínica virologicamente confirmada pelos quatro sorotipos, sendo a maior eficácia para o DENV-4 e a menor para o DENV-2. A partir do terceiro ano de acompanhamento dos vacinados nos ensaios clínicos, foi observado um sinal de segurança. Em crianças vacinadas, que eram soronegativas para dengue, observou-se maior frequência de hospitalizações por

dengue, em comparação com aquelas que haviam recebido placebo. Essa observação levou a OMS a convocar duas reuniões de especialistas, que emitiram recomendações quanto ao uso da Dengvaxia® em programas de vacinação. A primeira delas, publicada em julho de 2016, recomendava que os países deveriam considerar o uso da vacina apenas em áreas de alta endemicidade, onde a soroprevalência fosse acima de 70% na população-alvo. A segunda recomendação, de setembro de 2018, foi mais restritiva, recomendando o uso da Dengvaxia® apenas para pessoas que tivessem evidências de uma infecção prévia por dengue, indicando a necessidade de realização de uma triagem sorológica pré-vacinação, sendo a vacina indicada apenas àqueles com evidência sorológica de infecção prévia pelos vírus da dengue. Antes dessas recomendações, a Dengvaxia® foi utilizada em dois programas de vacinação populacional: em 2015, nas Filipinas, e entre 2016 e 2018, no estado brasileiro do Paraná. A experiência das Filipinas não pode ser avaliada, pois a vacinação tornou-se objeto de disputa política, e a divulgação da recomendação da OMS de 2016 gerou desinformação de que a vacina contra dengue causaria mortes, levando a revolta da população, exumação de corpos de crianças falecidas e até mesmo prisão dos pesquisadores que participaram dos ensaios clínicos da vacina, isso em uma população com alto nível de endemicidade para dengue, com uma estimativa de soroprevalência de pelo menos 85% na população-alvo. No Paraná, foram utilizadas cerca de 500 mil doses da vacina. A população-alvo era o grupo etário de 15 a 27 anos de idade, em 28 municípios endêmicos, e de 9 a 45 anos de idade, em dois municípios. A cobertura vacinal foi de 25%. A vacina só demonstrou efetividade significativa na prevenção do DENV-4.

Em março de 2023, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) concedeu o registro a uma nova vacina contra dengue, a Qdenga®, da farmacêutica Takeda. A Qdenga® também é uma vacina quimérica, de vírus vivos atenuados. Diferentemente da Dengvaxia®, a base para a construção dos vírus quiméricos foi uma cepa do DENV-2 atenuada por múltiplas passagens em cultivos celulares. Nesse DENV-2 atenuado foram inseridos os genes da prM e E dos outros três vírus da dengue. O programa de desenvolvimento clínico da Qdenga® incluiu mais de 28 mil voluntários, adultos e crianças, em dez países endêmicos da Ásia (Filipinas, Tailândia, Singapura e Sri Lanka) e da América Latina (Brasil, Colômbia, Panamá, Nicarágua, Porto Rico e República Dominicana). Na avaliação após um ano da segunda dose, a eficácia da Qdenga® em crianças e adolescentes de 4 a 16 anos de idade foi de 80,2% (IC95%: 73,3%-85,3%). A vacina demonstrou eficácia significativa tanto nos participantes que eram soropositivos para dengue no início do estudo quanto para os soronegativos. Ela demonstrou eficácia significativa para os quatro sorotipos, sendo mais alta para o DENV-2 (97,7%; IC95%: 92,7%-99,3%) e mais baixa para o DENV-3 (62,2%; IC95%: 43,3%-75,4%). Em análise realizada três anos após a segunda dose, a eficácia reduziu-se, mas manteve-se significativa, exceto para o DENV-3 em participantes soronegativos na linha de base. Até o momento em que este capítulo foi escrito, a Qdenga® ainda não havia sido utilizada em programas de vacinação populacional.

O Instituto Butantan (IB), em parceria com os Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos (NIH), está desenvolvendo

a sua vacina contra dengue. A vacina contra dengue do IB-NIH também é uma vacina quimérica de vírus vivos atenuados, sendo três deles atenuados por deleção de bases em seu genoma (DENV-1, DENV-3 e DENV-4), e uma quimera com base no DENV-4 atenuado, na qual foram inseridos os genes prM e E do DENV-2. A eficácia da vacina está sendo avaliada em um grande ensaio clínico em realização no Brasil, envolvendo mais de 16 mil voluntários, de 2 a 59 anos de idade. A análise preliminar dos dados do ensaio demonstrou eficácia geral de 79,6% (IC95%: 70,0%-86,3%), sendo eficaz para o DENV-1 e para o DENV-2. Não foi possível até agora avaliar a eficácia para os outros dois vírus, pois eles não circularam no Brasil no período de realização do ensaio clínico. Os participantes do ensaio clínico deverão ser acompanhados por pelo menos cinco anos após a vacinação. Como a maioria dos participantes já completou dois anos de acompanhamento, espera-se que em três anos o IB divulgue os resultados definitivos quanto a eficácia e segurança da vacina.

Em síntese, há duas vacinas com o uso autorizado pela agência regulatória brasileira. A Dengvaxia® teve seu uso limitado pela necessidade da testagem de anticorpos antes da vacinação. A Qdenga® até agora não foi utilizada em programas de vacinação em massa e o ensaio clínico da vacina do IB ainda não foi finalizado. Os programas de controle da dengue continuam a depender das ações de controle vetorial para reduzir o risco de infecção. A boa notícia é que há uma alternativa promissora nesse campo.

## Bibliografia

---

ASTMH Annual Meeting. Program book. Disponível em: <https://www.astmh.org/getmedia/de5dbbb5-26b7-4727-9447-01a716d6db32/3-ASTMH-2023-Annual-Meeting-Program-Book-Friday.pdf>. Acesso em: 5 fev. 2024.

Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 2013;496:504-7.

Biswall S, Reynales H, Sáez-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*. 2019;381:2009-19.

Capeding MR, Tran NH, Hadinegoro SRS, Ismail HIM, Chotpitayasunonh T, Chua MN, et al. Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomized, observer-masked, placebo controlled trial. *Lancet*. 2014;384:1358-65.

Dayrit MM, Mendoza RU, Valenzuela SA. The importance of effective risk communication and transparency: lessons from the dengue vaccine controversy in the Philippines. *J Publ Health Policy*. 2020;41:252-67.

Hadinegoro SRS, Arredondo-García JL, Capeding MR, Deseda C, Chotpitayasunonh T, Dietze R, et al. Efficacy and long term safety of a dengue vaccine in regions of endemic disease. *N Engl J Med*. 2015;373:1195-206.

Indriani C, Tanamas SK, Khasanah U, Ansari MR, Rubangi, Tantowijoyo W, et al. Impact of randomised w mel Wolbachia deployments on notified dengue

cases and insecticide fogging for dengue control in Yogyakarta City. *Glob Health Action*. 2023;16(1):2166650.

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Monitoramento dos casos de arboviroses até a semana epidemiológica 52 de 2022. *Boletim Epidemiológico*. 2023;54(1). Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2023/boletim-epidemiologico-volume-54-no-01/view>. Acesso em: 9 fev. 2024.

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*. 2022;7:100141.

Nogueira ML. Efficacy and safety of Butantan live-attenuated tetravalent dengue vaccine from a phase 3 clinical trial. Apresentação no Congresso anual da ASTMH. ASTMH Annual Meeting, 2023. Scientific session 69. Chicago, EUA, 20/10/2023. ASTMH Annual Meeting. Program Book. Disponível em: <https://www.astmh.org/getmedia/7c438f62-6f11-477e-8d56-1b3b1108ab44/ASTMH-2023-Abstract-Book-Abstracts-5551-6100.pdf> Acesso em: 5 fev. 2024.

Organização das Nações Unidas. OMS: Brasil é o país mais afetado em novo surto de dengue nas Américas. Disponível em: <https://news.un.org/pt/story/2023/07/1817882>. Acesso em: 21 nov. 2023.

Rivera L, Biswall S, Sáez-Llorens X, Reynales H, Lopez-Medina E, Borja-Tabora C, et al. Three-year efficacy and safety of Takeda dengue vaccine candidate (TAK-003). *Clin Infect Dis*. 2022;75(1):107-17.

Saljie H. Effect of the wMel release program on the incidence of dengue and chikungunya in Brazil. Apresentação no Congresso anual da ASTMH. ASTMH Annual Meeting 2023. Symposium 97, Chicago, 20/20/2023.

Segura NA, Munoz AL, Losada-Barrag M, Torres O, Rodríguez AK, Rangel H, et al. Minireview: epidemiological impact of arboviral diseases in Latin American countries, arbovirus-vector interactions and control strategies. *Pathog Dis*. 2021;79(7):ftab043.

Villar L, Dayan HD, 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*. 2015;372:113-23.

World Health Organization (WHO). Dengue vaccine: WHO position paper, July, 2016. *WER*. 2016;91:349-64. Disponível em: [https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/254470/WER9130\\_349-364.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/254470/WER9130_349-364.pdf?sequence=1&isAllowed=y). Acesso em: 5 fev. 2024.

World Health Organization (WHO). Dengue vaccine: WHO position paper, Sept, 2018. *WER*. 2018;93:457-76. Disponível em: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/274315/WER9336.pdf?sequence=1>. Acesso em: 5 fev. 2024.

World Health Organization (WHO). Guidelines for the clinical evaluation of dengue vaccines in endemic areas. Geneve: WHO; 2008. Disponível em: [https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/69850/WHO\\_IVB\\_08.12\\_eng.pdf](https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/69850/WHO_IVB_08.12_eng.pdf). Acesso em: 5 fev. 2024.

World Health Organization (WHO). Principles and considerations for adding a vaccine to a national immunization programme. Geneve: WHO; 2014.

Wilder-Smith A, Flashe S, Smith PG. Vaccine-attributable severe dengue in the Philippines. *Lancet*. 2019. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32522-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32522-X). Acesso em: 1 fev. 2024.

Yoksan S. A short history of dengue and mahidol dengue vaccine. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2017;48(Suppl 1). Disponível em: <https://www.tm.mahidol.ac.th/seameo/2017-48-suppl-1/SAJ-2017-48-suppl-1-20.pdf>. Acesso em: 21 nov. 2023.

Zatta M, Bricler S, Vindrios W, Melica G, Gallien S. Autochthonous dengue outbreak, Paris region, France, September-October 2023. *Emerg Infect Dis*. 2023;29(12).



## Miocardites e vacinas de RNA mensageiro: mito ou realidade?

Victor Bertollo Gomes Pôrto

**D**iante da pandemia da COVID-19, um grande número diferente de vacinas COVID-19 foi desenvolvido de maneira acelerada, incluindo a adoção de plataformas de vacinas inovadoras. No Brasil, até o momento, foram utilizadas quatro diferentes vacinas COVID-19 de três plataformas, que são: vacinas de vetor viral (vacina COVID-19 recombinante AstraZeneca/Fiocruz e vacina COVID-19 recombinante Janssen), vacina de mRNA (Pfizer) e vacina inativada (Sinovac/Butantan).

O desenvolvimento das vacinas COVID-19 em tempo recorde foi essencial para o enfrentamento da pandemia da COVID-19, tendo permitido a prevenção de quase 20 milhões de óbitos em todo o mundo apenas no primeiro ano de vacinação. Esse desenvolvimento acelerado foi possível graças a diferentes fatores, cabendo se destacar o conhecimento prévio acumulado ao longo de décadas de estudos em vacinas. A plataforma de vacinas mRNA,

por exemplo, estava sendo desenvolvida havia mais de 30 anos. É importante ressaltar ainda que as vacinas COVID-19 passaram por todas as etapas de estudos pré-clínicos e estudos clínicos previamente à sua aprovação e uso na população e tiveram sua eficácia e segurança demonstradas em ensaios clínicos de fases 1, 2 e 3. Após a aprovação e o uso em larga escala, essas vacinas vêm sendo monitoradas nos estudos de fase 4, que, à semelhança de todos os outros medicamentos e vacinas em uso, são realizados durante toda a vida do produto enquanto ele estiver sendo comercializado.

Apenas nos estudos de fase 4 é que se torna possível a identificação de eventos raros (0,01% a 0,10%) e muito raros (<0,01%), uma vez que requerem uma amostragem populacional de dezenas de milhares a centenas de milhares para serem detectados. Nos estudos de fase 4 das vacinas COVID-19, foram identificados alguns eventos graves muito raros, destacando-se a ocorrência dos casos de miocardite e pericardite com as vacinas mRNA e os eventos de síndrome de trombose com trombocitopenia com as vacinas de vetor viral. A avaliação de risco-benefício da vacinação é um ato contínuo e depende dos dados de segurança, eficácia e efetividade, bem como dos dados epidemiológicos das doenças que visa prevenir. Para a COVID-19, de maneira geral, a relação de risco-benefício é ainda muito favorável, já que o risco de eventos graves é muito baixo.

A despeito de o perfil de risco-benefício ser favorável à vacinação, ainda existe certa controvérsia entre a população e os profissionais de saúde em relação às vacinas mRNA, em particular devido ao

fato de ela estar sendo utilizada na população pediátrica, que é uma população que apresentou inicialmente um risco menor do que o do restante da população para manifestações graves da COVID-19. Este capítulo visa detalhar os dados de segurança das vacinas mRNA em relação ao principal evento adverso grave detectado após o seu uso amplo na população, que são os casos de miocardite.

## **Vacinas COVID-19 de mRNA e miocardite: existe umnexo causal?**

---

A miocardite se refere a um amplo conjunto de alterações imunes no coração levando a injúria cardíaca e alterações funcionais e estruturais. Trata-se de uma patologia decorrente de múltiplas etiologias diferentes, como processos infecciosos, tóxicos ou mesmo reações de hipersensibilidade. As miocardites agudas são frequentemente decorrentes de quadros virais, em que se destacam os enterovírus, mas também os eritrovírus, adenovírus e herpes-vírus, e, mais raramente, já haviam sido descritas em associação aos diferentes coronavírus. Miocardites já haviam sido relatadas muito raramente em associação com vacinas, em particular as vacinas varíola, com uma ocorrência de 55 casos de miocardite por 100 mil vacinados. Já no primeiro ano da pandemia da COVID-19, foi observada uma importante correlação entre a infecção pelo SARS-CoV-2 e a ocorrência de casos de miocardite tanto isoladamente quanto no contexto da síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica, com uma taxa estimada de 21 casos de miocardite por 100 mil infectados.

As primeiras publicações indicando a ocorrência de casos de miocardite e pericardite com as vacinas mRNA foram séries de casos publicadas a partir dos dados de farmacovigilância de Israel (2,67 casos por 100 mil doses aplicadas) e, posteriormente, Estados Unidos (0,46 caso por 100 mil doses aplicadas). Observou-se nessas publicações uma ocorrência mais frequente em homens, jovens (pico na faixa etária de 16 a 19 anos) e após a segunda dose da vacina, particularmente nos primeiros sete dias após a vacinação. Com relação à vacina mRNA Pfizer, estudos de base populacional posteriores identificaram razões de incidência variando de 1,5 a 3,2, com um excesso de risco de 0,2 a 2,7 casos por 100 mil doses aplicadas.

É interessante observar que o risco de miocardite parece sofrer de um efeito de dose-resposta, uma vez que essa patologia foi mais frequente com a vacina mRNA do fabricante Moderna (vacina essa que não está em uso no Brasil), que possui uma quantidade de mRNA (100 mcg) mais do que três vezes superior do que a vacina Pfizer (30 mcg). Ainda, o risco de miocardite pós-vacina parece reduzir com intervalos aumentados entre as doses, como foram utilizadas no Brasil, sugerindo a possibilidade de um mecanismo relacionado ao acúmulo de antígeno com intervalos mais curtos.

Utilizando as considerações de Bradford-Hill para causalidade, observamos que o uso das vacinas mRNA e a ocorrência de casos de miocardite preenchem diferentes critérios, uma vez que apresenta força de associação (RR e IRR variando de 1,5 a 3,2), consistência (diferentes publicações, diferentes métodos, diferentes países com achados semelhantes), temporalidade (a vacina precede

a ocorrência de miocardite e existe um intervalo de maior risco bem estabelecido – primeiros sete dias após a segunda dose), efeito de dose-resposta (aumento do risco com a vacina Moderna e com a infecção pela COVID-19), coerência, analogia (já foi observada com outras vacinas e mesmo com a própria COVID-19) e plausibilidade biológica, uma vez que existem mecanismos fisiopatológicos possíveis, apesar de ainda não serem totalmente elucidados.

Dessa forma, entende-se haver probabilidade de umnexo causal entre a vacinação e a ocorrência de miocardites agudas, porém cabe ressaltar que a relação de risco-benefício se mantém favorável à vacinação, havendo a necessidade de uma visão ampla sobre o tema para uma apreciação adequada.

## **Considerações no balanço de risco-benefício**

---

Afora serem eventos muito raros, os casos de miocardite associados à vacina têm um prognóstico benigno. A quase totalidade desses casos evolui para cura sem sequelas em poucos dias, mesmo naqueles raríssimos casos que apresentaram disfunção ventricular no diagnóstico. Essa evolução benigna contrasta com os casos de miocardite pós-viral ou mesmo a miocardite relacionada à síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica pós-COVID-19, que, no geral, tem maior gravidade e apresenta risco importante de sequelas ou mesmo óbito.

Outro ponto importante é o fato de que a COVID-19 apresentou um risco de miocardite superior ao risco apresentado pelas

vacinas COVID-19 em uso no Brasil. Ademais, a COVID-19 esteve associada ao risco de diferentes complicações, como infarto agudo do miocárdio, arritmias, embolia pulmonar, trombozes venosas profundas, hemorragia cerebral, mortes por todas as causas, entre outras, e tais complicações não foram associadas às vacinas COVID-19 mRNA. De fato, foi observado que a vacinação, além de reduzir formas graves da COVID-19, também reduziu o risco de mortes por todas as causas, morte hospitalar e mesmo o risco de ocorrência de miocardite relacionado a COVID-19.

Por fim, a vacina reduziu o risco de miocardite pós-COVID-19. Em um estudo de base populacional na Inglaterra, o risco atribuível de miocardite pós-COVID-19 nos indivíduos sem vacina prévia foi de 3,5 casos por 100 mil infectados e nos que tinham sido previamente vacinados foi de 2,3 por 100 mil infectados. Considerando que o risco atribuível de miocardites pela vacinação nesse estudo foi de 0,2 caso por 100 mil doses aplicadas, é possível esperar que, a despeito do pequeno aumento do risco de miocardite imediatamente após a vacinação, a vacina previna mais casos de miocardite a longo prazo do que cause no curto prazo.

## Conclusão

---

Entende-se que é provável que as vacinas mRNA estejam relacionadas à ocorrência de casos de miocardite na primeira semana após a vacinação, sendo mais frequente no sexo masculino e na população jovem. No entanto, esses casos, na quase totalidade das vezes, progredem para cura sem sequelas em poucos dias. Ainda, o

risco de miocardite após a COVID-19 é maior do que o risco associado às vacinas COVID-19 e a COVID-19 esteve associada ao risco de diferentes complicações, como infarto agudo do miocárdio, arritmias, embolia pulmonar, trombozes venosas profundas, hemorragia cerebral, mortes por todas as causas, entre outras. Esses outros riscos não foram observados com as vacinas COVID-19 mRNA, que, por sua vez, reduziram não apenas o risco de casos graves de COVID-19, mas também de diferentes complicações, como a própria miocardite, e de morte por todas as causas. A despeito do pequeno aumento do risco de miocardite imediatamente após a vacinação, a relação de risco-benefício é ainda muito favorável à vacinação.

## Bibliografia

---

Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y, Kepten E, Waxman J, Ohana R, et al. Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide setting. *N Engl J Med.* 2021;385(12):1078-90.

Buchan SA, Seo CY, Johnson C, Alley S, Kwong JC, Nasreen S, et al. Epidemiology of myocarditis and pericarditis following mRNA vaccination by vaccine product, schedule, and interdose interval among adolescents and adults in Ontario, Canada. *JAMA Netw Open.* 2022;5(6):e2218505.

Heymans S, Cooper LT. Myocarditis after COVID-19 mRNA vaccination: clinical observations and potential mechanisms. *Nat Rev Cardiol.* 2022;19(2):75-7.

Mevorach D, Anis E, Cedar N, Bromberg M, Haas EJ, Nadir E, et al. Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccine against Covid-19 in Israel. *N Engl J Med.* 2021;385(23):2140-9.

Nafilyan V, Bermingham CR, Ward IL, Morgan J, Zaccardi F, Khunti K, et al. Risk of death following COVID-19 vaccination or positive SARS-CoV-2 test in young people in England. *Nat Commun.* 2023;14(1):1541.

Oster ME, Shay DK, Su JR, Gee J, Creech CB, Broder KR, et al. Myocarditis cases reported after mRNA-based COVID-19 vaccination in the US from December 2020 to August 2021. *JAMA.* 2022;327(4):331.

Patel T, Kelleman M, West Z, Peter A, Dove M, Butto A, et al. Comparison of multisystem inflammatory syndrome in children-related myocarditis, classic viral myocarditis, and COVID-19 vaccine-related myocarditis in children. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(9):e024393.

Patone M, Mei XW, Handunnetthi L, Dixon S, Zaccardi F, Shankar-Hari M, et al. Risk of myocarditis after sequential doses of COVID-19 vaccine and SARS-CoV-2 infection by age and sex. *Circulation.* 2022;146(10):743-54.

Patone M, Mei XW, Handunnetthi L, Dixon S, Zaccardi F, Shankar-Hari M, et al. Risks of myocarditis, pericarditis, and cardiac arrhythmias associated with COVID-19 vaccination or SARS-CoV-2 infection. *Nat Med.* 2022;28(2):410-22.

Sagar S, Liu PP, Cooper LT. Myocarditis. *Lancet.* 2012;379(9817):738-47.

Verbeke R, Lentacker I, De Smedt SC, Dewitte H. Three decades of messenger RNA vaccine development. *Nano Today*. 2019;28:100766.

Watson OJ, Barnsley G, Toor J, Hogan AB, Winskill P, Ghani AC. Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(9):1293-302.

Zuin M, Rigatelli G, Bilato C, Porcari A, Merlo M, Roncon L, et al. One-year risk of myocarditis after COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2023;39(6):839-44.



## Novas vacinas pneumocócicas – O que podem acrescentar no futuro?

Eitan N. Berezin

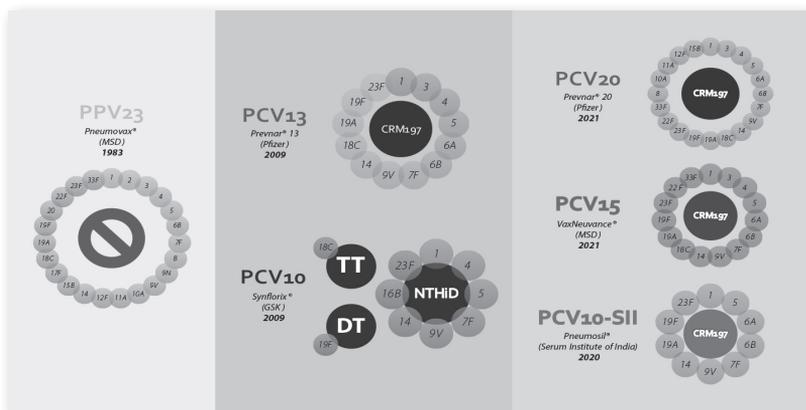
**S** *treptococcus pneumoniae* é o principal agente etiológico de pneumonia, otite média, meningite e bacteremia em populações pediátricas, idosas e imunocomprometidas.

Em relação ao pneumococo, dois fatos são importantes:

1. A infecção pneumocócica é a principal causa de pneumonia em crianças, em todo o mundo.
2. A infecção pneumocócica também ocorre frequentemente em populações de risco, incluindo indivíduos com diabetes, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença cardiovascular, vírus da imunodeficiência humana (HIV) e doença falciforme.

Devido ao importante impacto desse organismo na morbidade e mortalidade em adultos e crianças, os esforços de saúde têm se apoiado em vacinas para reduzir as taxas de doença pneumocócica nos últimos 30 anos.

A **Figura 1** apresenta a composição das diferentes vacinas conjugadas pneumocócicas recentemente aprovadas.



Fonte: Jarovsky D, Berezin EN. *Pediatr (Rio J)*. 2023 Mar-Apr;99(Suppl 1):S46-S56.

**Figura 1.** Composição das diferentes vacinas conjugadas pneumocócicas licenciadas.

Para obter uma resposta imune protetora em crianças menores de 2 anos de idade, foram desenvolvidas vacinas com polissacarídeo capsular conjugado a uma proteína, como o mutante CRM-197 da toxina diftérica, por exemplo. Esses antígenos conjugados geram uma resposta de anticorpos dependentes de células T, eficazes para proteção de lactentes jovens. Eles também se mostraram eficazes

na geração de maiores títulos de anticorpos em indivíduos de alto risco imunizados com as vacinas conjugadas.

Após a introdução da VPC7, que foi a primeira vacina pneumocócica conjugada incluída, houve relatos de substituição do sorotipo de infecções pneumocócicas por sorotipos não contidos na VPC7 e esse fato começou a ser notado apenas cinco anos após a implementação da vacina. Além disso, as taxas de infecção pneumocócica voltaram aos níveis pré-vacinais em grupos de alto risco para a doença pneumocócica.

De particular preocupação é a observação de que os níveis de resistência a antibióticos aumentaram em isolados não vacinais responsáveis por infecções após a introdução da vacina. Esse fato foi observado principalmente em relação ao sorotipo 19A.

A VPC13 foi introduzida para cobrir seis dos sorotipos mais prevalentes que não foram incluídos na VPC7, que foram: 1, 3, 5, 6A, 7F e 19A.

Em março de 2010, o Brasil se tornou o primeiro país a introduzir a VPV10 fabricada pela GSK, vacina essa composta dos sete sorotipos da VPC7 acrescidos dos sorotipos 1, 5 e 7F, em seu programa de rotina de imunização infantil, gratuitamente, para todas as crianças menores de 2 anos de idade. O cronograma recomendado incluía um esquema de doses 3+1 (aos 2, 4 e 6 meses de idade mais um reforço aos 12-18 meses), que passou para um programa 2+1 (aos 2 e 4 meses de idade mais um reforço aos

12-18 meses) em 2016. Após a vacinação de rotina com a VPC10, àqueles com maior risco de doença pneumocócica invasiva (DPI), foi oferecida, adicionalmente, a VPP23, após o seu segundo aniversário (*VPC-prime e PPV-boost schedule*), e, desde setembro de 2019, a VPC13 também foi fornecida para populações selecionadas de alto risco que não receberam a VPC10: pacientes vivendo com HIV/Aids, receptores de transplante de células-tronco hematopoiéticas, receptores de transplante de órgãos sólidos e pacientes com câncer.

## **Impacto sobre doenças pediátricas**

---

Dados da vigilância do Núcleo Bacteriano Ativo do CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) mostraram que, no início da pandemia de COVID-19, a incidência geral de DPI em crianças diminuiu em >50% em 2020, em comparação com 2018-2019, consistente com a diminuição de infecções bacterianas, provavelmente devido a medidas não farmacológicas instituídas. Entretanto, dados de DPI de 2022 mostraram que a incidência em novembro e dezembro excedeu em  $\geq 50\%$ , em comparação aos anos de 2018-2019, na mesma faixa etária.

As vacinas conjugadas atuais têm proporcionado benefícios substanciais desde sua introdução. Até o momento, esses benefícios têm sido principalmente na redução da incidência de DPI. Análises de vigilância de base populacional revelaram uma redução global de 64% em DPI nos países em que as vacinas pneumocócicas foram introduzidas. Os efeitos em longo prazo da VPC13

na substituição de sorotipos de isolados causadores de doença pneumocócica permanecem, levando à necessidade de novas vacinas para proteção da população adulta e idosa. Dado o aumento das infecções por sorotipos não incluídos na VPC10 e na VPC13, pode-se supor, no entanto, que as infecções por novos sorotipos continuarão a ocorrer, como observado anteriormente após a introdução da VPC7.

## **Vacina pneumocócica conjugada 15-valente (VPC15)**

---

A vacina pneumocócica conjugada 15-valente (VPC15 – VaxNeuvance™, MSD) adiciona os sorotipos 22F e 33F à vacina 13-valente e foi aprovada para crianças e adultos nos Estados Unidos com base em estudos que compararam respostas de anticorpos da VPC15 com as da VPC13.

Os ensaios controlados randomizados da VPC15 de fases II e III avaliaram a imunogenicidade da VPC15, em comparação com a VPC13, em bebês e crianças saudáveis (16 a 19 anos de idade), pessoas de 5 a 17 anos de idade com doença falciforme e pessoas de 6 a 17 anos de idade vivendo com infecção pelo HIV. Os seguintes desfechos foram medidos 30 dias após a administração de  $\geq 1$  dose de VPC, conforme especificado nos respectivos protocolos de estudo: concentração média geométrica de imunoglobulina G (IgG) específica do sorotipo (IgG).

Nos estudos foram avaliadas a proporção de participantes que atendem ao valor de IgG específico do sorotipo de  $\geq 0,35$   $\mu\text{g}/\text{mL}$

(taxa de resposta) e a atividade de opsonofagocitose na população do estudo para os sorotipos 22F e 33F, além de sorotipos incluídos na VPC13.

Um dos estudos de fase III incluiu crianças saudáveis de 42 a 90 dias de idade que receberam VPC13 ou VPC15 aos 2, 4, 6 e 12 a 15 meses de idade. A VPC15 atendeu aos critérios de não inferioridade para VPC13 para os 13 sorotipos compartilhados. Em relação à taxa de resposta, após a dose 3 e a razão de concentração média geométrica (GMC) após a dose 3 e após a dose 4, a VPC15 provocou resposta imune estatística e significativamente maior para o sorotipo 3 do que para a VPC13. A VPC15 atendeu aos critérios de imunogenicidade para os dois sorotipos únicos: 22F e 33F. Apesar da melhor imunogenicidade para o sorotipo 3, ainda não há segurança em afirmar que a proteção na prática realmente será superior para esse sorotipo em particular.

Além disso, em um estudo adicional, foram incluídas crianças saudáveis de 42 a 90 dias de idade que foram randomizadas para cinco braços diferentes que receberam de 0 a 4 doses de VPC15 em combinação com VPC13 para completar sua série de quatro doses da VPC, a fim de avaliar o uso intercambiável de ambas as vacinas. As GMCs IgG para os 13 sorotipos compartilhados medidos após a dose 4 em crianças que receberam  $\geq 1$  dose de VPC15 foram geralmente comparáveis às de crianças que completaram sua série apenas com VPC13.

Entre as pessoas parcialmente vacinadas com VPC15 com idade entre 7 meses e 17 anos que receberam doses de VPC13

anteriormente, a VPC15 provocou GMCs IgG comparáveis à VPC13 para os 13 sorotipos compartilhados. Entre as crianças com doença falciforme, uma dose de VPC15 provocou maior IgG GMC para seis dos 13 sorotipos compartilhados e para os dois sorotipos únicos. Entre as crianças que vivem com infecção pelo HIV, uma dose de VPC15 provocou maior IgG GMC para oito dos 13 sorotipos compartilhados e para os dois sorotipos únicos, em comparação com uma dose de VPC13; 1 dose de VPC15 seguida por VPP23 oito semanas após provocou maior IgG GMC para três dos 13 sorotipos compartilhados, em comparação com uma dose de VPC13 seguida por VPP23, embora o IgG GMC para 22F e 33F tenha sido menor entre aqueles que receberam VPC15 seguida pela VPP23 do que naqueles que receberam VPC13 seguida pela VPP23.

As últimas normatizações de imunização da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm) recomendam, para imunização no primeiro ano de vida, a VPC13 ou a VPC15.

## **Vacina pneumocócica conjugada 20-valente (VPC20)**

A vacina pneumocócica conjugada 20-valente (VPC20; Prevnar™20, Wyeth Pharmaceuticals LLC, uma subsidiária da Pfizer Inc.) adiciona cinco sorotipos aos contidos na VPC15, conjugados ao CRM197. Os sorotipos adicionais são: 8, 10A, 11A, 12F e 15B. Ela está licenciada para crianças com idades entre 6 semanas e 17 anos e também para adultos. Em junho de 2023, o *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) dos EUA passou a recomendar a utilização de VPC20 como opção à PCV15 para

vacinação de rotina de todas as crianças com idades compreendidas entre os 2 e os 23 meses, além da vacinação de recuperação (*catch up*) para crianças saudáveis com idades compreendidas entre os 24 e os 59 meses que não tenham recebido doses adequadas à idade e crianças com idades compreendidas entre os 24 e os 71 meses com determinadas condições médicas subjacentes com aumento do risco de doença pneumocócica que não receberam doses adequadas à idade.

Além disso, as recomendações foram atualizadas para crianças de 2 a 18 anos de idade com quaisquer condições de risco.

Um estudo de fase II com adultos de 60 a 64 anos de idade e um de fase III com adultos com  $\geq 18$  anos de idade avaliou a imunogenicidade e a segurança da VPC20, em comparação com a VPC13 e com a VPP23, para os sete sorotipos adicionais incluídos na VPC20. Esses estudos incluíram adultos com condições médicas estáveis. Em comparação com os sujeitos que receberam VPC13, os sujeitos incluídos no grupo VPC20 atenderam aos critérios de não inferioridade para todos os 13 sorotipos comuns, apesar de o grupo da VPC20 apresentar níveis de anticorpos quantitativamente mais baixos, e demonstraram uma menor percentagem de resposta sorológica para 12 dos 13 sorotipos compartilhados por VPC13. Em comparação com os que receberam VPP23, os beneficiários da VPC20 apresentaram níveis de anticorpos quantitativamente maiores e maior percentual de resposta sorológica para seis dos sete sorotipos (excluindo o sorotipo 8) compartilhados e não VPC13; os critérios de não inferioridade foram atendidos para esses seis

sorotipos. A segurança da VPC20 foi avaliada em seis ensaios com adultos imunocompetentes com idade  $\geq 18$  anos, o que incluiu um total de 4.552 participantes.

Os eventos adversos mais frequentes foram dor no local da injeção, dor muscular, fadiga, dor de cabeça e dor nas articulações.

## **Outras vacinas pneumocócicas conjugadas**

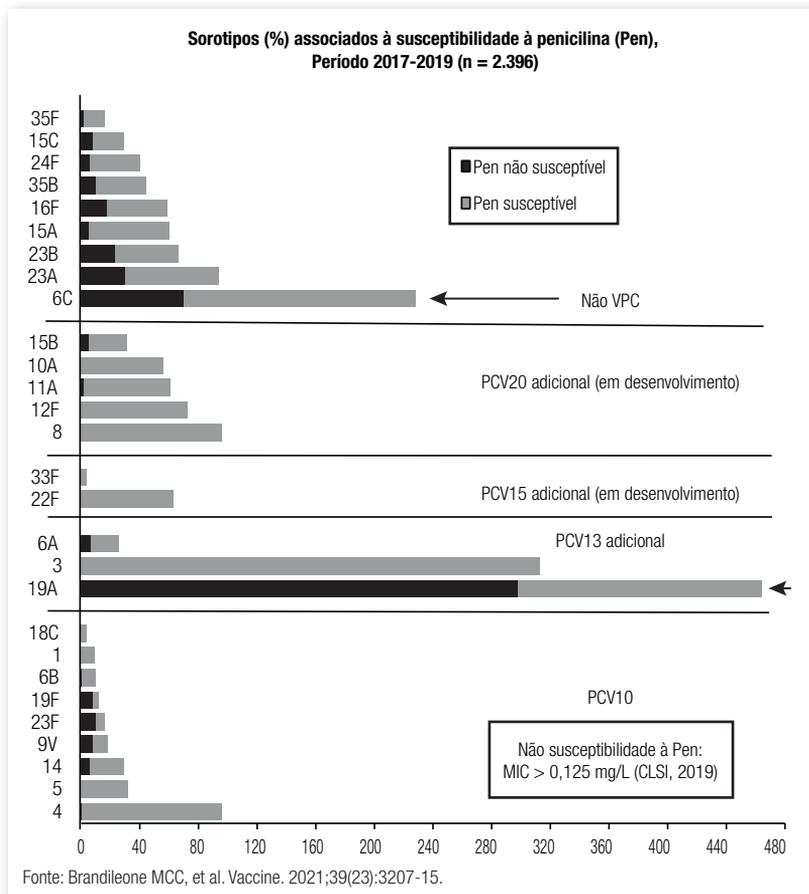
---

A constante mudança na distribuição dos sorotipos e na doença pneumocócica levou ao desenvolvimento de novas plataformas e produtos para cobrir necessidades não atendidas em ambientes variados. Exemplo recente é o da nova VPC10 (PCV10-SII; Pneumosil™, Serum Institute of India, Pvt. Ltd), que inclui os sorotipos 6A e 19<sup>a</sup>, substituindo os sorotipos 4 e 18C conjugados ao CRM<sub>197</sub>. Os sorotipos 19A e 6A (com proteção cruzada para o 6C) são causadores frequentes de doenças pneumocócicas invasivas na América Latina. A imunogenicidade comparável dessa vacina à VPC13 e seu baixo custo levaram à sua pré-qualificação pela Organização Mundial da Saúde (OMS).

## **Benefícios potenciais no Brasil da maior cobertura de sorotipos**

---

Os benefícios amplos associados às novas composições de vacinas podem ser extrapolados da distribuição desses sorotipos durante os anos pós-introdução da VPC10 (**Figura 2**).



**Figura 2.** Sorotipos mais frequentes no Brasil segundo o Projeto SIREVA e as respectivas composições das vacinas.

Os sorotipos incluídos na VPC15 e não incluídos na VPC13 representaram 0,5% nos anos de 2011 e 2012, aumentando para 2,5% em média (intervalo: 0,3%-3,8%) nos anos de 2013 a 2022. Os sorotipos adicionais da VPC20 foram responsáveis por 7,5% dos casos

de doenças invasivas no período inicial da vacina, aumentando para 11,9% em média (intervalo: 8,4%-15,3%) no final do pós-vacina. Enquanto a VPC20 visa a uma cobertura mais ampla, a nova técnica de conjugação da VPC15 resultou em melhores respostas imunológicas contra o sorotipo 3, em comparação com a VPC13. Dados do mundo real são necessários para abordar o impacto dessa vantagem laboratorial sobre a doença.

## Bibliografia

---

- Andrade AL, Afonso ET, Minamisava R, Bierrenbach AL, Cristo EB, Morais-Neto OL, et al. Direct and indirect impact of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine introduction on pneumonia hospitalizations and economic burden in all age-groups in Brazil: a time-series analysis. *PLoS One*. 2017;12(9):e0184204.
- Berezin EN, Jarovsky D, Cardoso MRA, Mantese OC. Invasive pneumococcal disease among hospitalized children in Brazil before and after the introduction of a pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine*. 2020;38(7):1740-5.
- Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19(3):187-95.
- Brandileone MCC, Almeida SCG, Bokermann S, Minamisava R, Berezin EN, Harrison LH, et al. Dynamics of antimicrobial resistance of *Streptococcus*

pneumoniae following PCV10 introduction in Brazil: nationwide surveillance from 2007 to 2019. *Vaccine*. 2021;39(23):3207-15.

Carmona Martinez A, Prymula R, Miranda Valdivieso M, Otero Reigada MDC, Merino Arribas JM, Brzostek J, et al. Immunogenicity and safety of 11- and 12-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D-conjugate vaccines (11vPHiD-CV, 12vPHiD-CV) in infants: results from a phase II, randomised, multicentre study. *Vaccine*. 2019;37(1):176-86.

Clarke E, Bashorun A, Adigweme I, Badjie Hydera M, Umesi A, Futa A, et al. Immunogenicity and safety of a novel ten-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants in The Gambia: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(6):834-46.

Feikin DR, Klugman KP. Historical changes in pneumococcal serogroup distribution: implications for the era of pneumococcal conjugate vaccines. *Clin Infect Dis*. 2002;35(5):547-5.

Greenberg D, Hoover PA, Vesikari T, Peltier C, Hurley DC, McFetridge RD, et al. Safety and immunogenicity of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV15) in healthy infants. *Vaccine*. 2018;36(45):6883-91.

Jarovsky D, Berezin EN. Impact of PCV10 on pediatric pneumococcal disease burden in Brazil: time for new recommendations? *Pediatr (Rio J)*. 2023 Mar-Apr;99 Suppl 1(Suppl 1):S46-S56.

Jennifer L. Farrar et al Use of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine among U.S. children: updated recommendations of the Advisory Committee on

Immunization Practices — United States, 2023 MMWR. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/grade/pcv20-child.html>. Acesso em: 5 fev. 2024.

Kobayashi M. Evidence to recommendations framework and policy options: use of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in U.S. children. US Advisory Committee on Immunization Practices. Atlanta, Georgia; 2023.

Kobayashi M, Farrar JL, Gierke R, Leidner AJ, Campos-Outcalt D, Morgan RL, et al. Use of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine among U.S. children: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2022;71(37):1174-81.

Kobayashi M, Farrar JL, Gierke R, Britton A, Childs L, Leidner AJ, et al. Use of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine and 20-valent pneumococcal conjugate vaccine among u.s. adults: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2022;71(4):109-17.

Leidner A; Advisory Committee on Immunization Practices. Economic analysis and public health impact of PCV15 use among children in the US. Advisory Committee on Immunization Practices meeting presentation; June 22, 2022. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2022-06-22-23/03-Pneumo-Leidner-508.pdf>. Acesso em: 8 jan. 2024.

- McLaughlin JM, Khan FL, Thoburn EA, Isturiz RE, Swerdlow DL. Rates of hospitalization for community-acquired pneumonia among US adults: a systematic review. *Vaccine*. 2020;38:741-51.
- Sarmiento Clemente A, Kaplan SL, Barson WJ, Lin PL, Romero JR, Bradley JS, et al. Decrease in pediatric invasive pneumococcal disease during the COVID-19 pandemic. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2022;11(9):426-8.
- Wahl B, O'Brien KL, Greenbaum A, Majumder A, Liu L, Chu Y, et al. Burden of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional, and national estimates for 2000-15. *Lancet Glob Health*. 2018;6(7):e744-57.
- Weinberger DM, Malley R, Lipsitch M. Serotype replacement in disease after pneumococcal vaccination. *Lancet*. 2011;378(9807):1962-73.
- Weiser JN, Ferreira DM, Paton JC. *Streptococcus pneumoniae*: transmission, colonization and invasion. *Nat Rev Microbiol*. 2018;16(6):355-67.
- World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccines: WHO position paper [Internet]. *Weekly epidemiological record*; 2019 [cited 2021 Nov 15]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1209121/retrieve>. Acesso em: 8 jan. 2024.

## Vacinas COVID-19 bivalentes. Para quem? Até quando?

Alessandra Souza Ramos

Lily Yin Weckx

Em 31 de dezembro de 2019, a Organização Mundial da Saúde (OMS) foi notificada sobre a ocorrência de vários casos de pneumonia de etiologia desconhecida, em Wuhan, capital da província de Hubei, China. Uma semana depois, o agente causal, o novo coronavírus (SARS-CoV-2), foi identificado e sequenciado. Com a disseminação do SARS-CoV-2, a pandemia de COVID-19 foi declarada pela OMS em março de 2020. Nesse contexto, houve uma corrida sem precedentes na pesquisa e produção de vacinas. Em menos de um ano (326 dias), foi aprovada para uso emergencial a primeira vacina contra a COVID-19. As vacinas modificaram dramaticamente o curso da pandemia e estima-se que, apenas no primeiro ano de uso, cerca de 20 milhões de mortes foram evitadas. Todas as plataformas de vacinas tiveram como alvo a proteína *spike* da cepa original, Wuhan.

O SARS-COV-2 é um vírus RNA de fita simples e polaridade positiva. Seu mecanismo patogênico ocorre por ligação à enzima conversora da angiotensina 2 (ACE-2) presente na superfície das células endoteliais do trato respiratório, rins etc., por meio da sua proteína de superfície (S), a espícula (*spike*). A proteína S é composta de subunidades (S1/S2) e é o principal determinante antigênico do vírus, especialmente a porção RBD (domínio de ligação do receptor), em S2, sendo o alvo dos anticorpos neutralizantes. Em vista disso, muitas plataformas de vacina COVID-19 produzem a proteína S a partir da informação genética contida no vetor viral ou na molécula de RNA mensageiro.

Com a evolução do vírus, a cepa ancestral foi sendo progressivamente substituída por variantes, seja por recombinação gênica, pressão seletiva ou pontos de mutação no genoma viral. Muitas dessas mudanças têm pouco impacto sobre as propriedades do vírus; outras, entretanto, podem estar associadas a maior gravidade da infecção, aumento da transmissibilidade, efetividade do tratamento e formas de diagnóstico. De acordo com a OMS, as variantes podem ser classificadas como variante de interesse (*variants of interest* – VOI) e variante de preocupação (*variant of concern* – VOC). Atualmente, as letras gregas são atribuídas apenas às VOCs (**Quadro 1**). A classificação inclui também as variantes sob monitoramento (*variant under monitoring* – VUM), as quais apresentam vantagem no crescimento em relação a outras variantes circulantes, mas o significado fenotípico e epidemiológico dessa mudança é incerto, requerendo monitoramento constante. A VOI apresenta alterações genéticas que podem afetar as propriedades do vírus

(como transmissibilidade, virulência e evasão do sistema imune) e que apresentam vantagem no crescimento sob outras variantes circulantes em mais de uma região da OMS, com aumento no número de casos ao longo do tempo ou outro impacto epidemiológico, que sugere um risco emergente à saúde global. A VOC preenche a definição de VOI e pelo menos um dos seguintes critérios: mudança significativa na gravidade clínica, mudança epidemiológica com impacto no sistema de saúde e diminuição significativa na efetividade das vacinas na proteção contra a doença grave. Nesse sentido, além do monitoramento das variantes, torna-se importante avaliar a efetividade das vacinas produzidas contra a cepa original e contra essas novas variantes.

#### Quadro 1. Variantes de preocupação (VOC)

Nomenclatura da OMS	Linhagem Pango	Primeiras amostras documentadas
Alfa	B.1.1.7	Reino Unido Set. 2020
Beta	B.1.351	África do Sul Mai. 2020
Gama	P.1	Brasil Nov. 2020
Delta	B.1.617.2	Índia Out. 2020
Ômicron	B.1.1.529	Múltiplos países Nov. 2020

Fonte: World Health Organization (WHO). Tracking SARS-CoV-2 variants.

Em novembro de 2021, surgiu a cepa Ômicron (variante BA.1), com mais de 30 mutações na proteína S, incluindo 15 mutações no RBD, que tem sido, desde então, a cepa predominante. As mutações

na *spike* contribuem para a evasão do sistema imune e/ou para a eficiência da transmissão. Demonstrou-se que a resposta de neutralização contra o SARS-CoV-2 e a efetividade das vacinas variam de acordo com a plataforma utilizada e diminuem com o tempo após a vacinação, o que pode impactar negativamente a proteção contra as variantes. Garcia-Beltran e cols. (2022) avaliaram a atividade de neutralização no soro de indivíduos que tinham recebido as vacinas mRNA-1273 (Moderna/n = 88), BNT162b (Pfizer/n = 111) ou Ad26.COVS.2.S (Janssen/n = 40) contra as cepas Wuhan, Delta e Ômicron e foram estratificados em quatro subgrupos: indivíduos que receberam o esquema primário recentemente (<3 meses); indivíduos vacinados há 6-12 meses com ou sem (*naïve*) antecedente de infecção pelo SARS-CoV-2; indivíduos *naïve* que receberam a dose de reforço há < 3 meses. Verificou-se que duas doses da vacina RNAm ou de vetor viral neutralizaram a cepa ancestral e a variante Delta, porém foram insuficientes para a neutralização de Ômicron, indicando a necessidade de uma dose de reforço. Com essa dose, a neutralização de Ômicron foi eficaz, porém com títulos de anticorpos quatro a seis vezes menores do que os alcançados contra a cepa ancestral.

Com o surgimento de novas mutações na proteína S, foram identificadas subvariantes de Ômicron, BA.1.1, BA.2, BA.3, BA.4 e BA.5. Como os indivíduos vacinados ou que tiveram infecção anterior apresentavam menor atividade neutralizante contra a BA.1 do que contra a cepa ancestral ou outras variantes, houve preocupação quanto à efetividade da vacina COVID-19 contra a BA.1.

Com isso, no início de 2022, foi desenvolvida a vacina bivalente, utilizando a plataforma RNAm (Pfizer BioNTech), contendo na sua composição 15 mcg da cepa ancestral e 15 mcg da variante Ômicron (a vacina monovalente contém 30 mcg da cepa ancestral), e a bivalente (Moderna), contendo 25 mcg de cada uma das cepas (a vacina monovalente da Moderna contém 50 mcg da cepa ancestral). Contudo, os níveis de anticorpos neutralizantes alcançados com a vacina bivalente foram abaixo do esperado, cerca de 1,5 a 1,75 vez superior ao alcançado com o reforço da vacina monovalente. Entretanto, quando esses dados foram apresentados ao *Food and Drug Administration* (FDA), a variante BA.1 já não mais circulava nos Estados Unidos. Além disso, alguns estudos demonstraram que três ou quatro doses da vacina RNAm monovalente não induziram neutralização robusta contra as subvariantes BA.4 e BA.5, indicando a necessidade de uma vacina bivalente. Passou-se, então, a investir em vacinas bivalentes contra essas subvariantes. Em 1º de setembro de 2022, a FDA retirou a autorização para o uso de vacinas monovalentes como dose de reforço e o CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) recomendou o reforço com a vacina bivalente para indivíduos com idade maior que ou igual a 12 anos; em 1º de outubro de 2022, passou a recomendá-la a partir dos 5 anos de idade.

Com o surgimento das novas subvariantes da Ômicron, tornou-se importante a avaliação da efetividade também da vacina bivalente. Num estudo realizado na Holanda, foi verificado que indivíduos que tinham recebido previamente um a dois reforços da vacina monovalente, com a dose de reforço da vacina bivalente (ancestral/Ômicron BA.1), apresentaram uma efetividade modesta de 31%

contra infecção autorrelatada pelo SARS-CoV-2, em indivíduos de 18 a 59 anos de idade, e de 14%, naqueles entre 60 e 85 anos de idade.

Num estudo realizado nos Estados Unidos (Network VISION), a efetividade de uma dose de reforço da vacina bivalente mRNA em indivíduos  $\geq 18$  anos de idade vacinados previamente (duas, três e quatro doses da vacina monovalente), durante o período de circulação da subvariante BA.5, para a prevenção de COVID-19 com necessidade de atendimento no Serviço de Urgência/Emergência, foi de 56%, em comparação a não vacinados, e de 31%, em comparação àqueles que receberam apenas o esquema de monovalente; contra a hospitalização foi de 57%, em comparação a não vacinados, e de 38%, em relação aos que receberam apenas a vacina monovalente. Devido ao declínio da imunidade após a vacinação, foi observada maior efetividade da vacina bivalente contra a hospitalização nos indivíduos que tinham recebido a última dose da vacina monovalente havia mais tempo (45% no intervalo  $\geq 11$  meses *versus* 38% após 5-7 meses).

Outras subvariantes foram identificadas: XBB e XBB.1.5, descendentes de Ômicron BA.2. Foi verificado que a dose de reforço com a vacina bivalente, em adultos que tinham recebido duas a quatro doses da vacina monovalente, promoveu proteção adicional, por pelo menos três meses, contra infecção sintomática por XBB/XBB.1.5 (18 a 49 anos, 49%; 50 a 64 anos, 40%;  $\geq 65$  anos, 43%), de forma semelhante à BA.5 (18 a 49 anos, 52%; 50 a 64 anos, 43%;  $\geq 65$  anos, 37%).

Em 6 de dezembro de 2022, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) aprovou a vacina bivalente (cepa original/BA.4-5) para uso também no esquema primário.

## **E no Brasil, para quem?**

---

No Brasil, em 22 de novembro de 2022, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) aprovou o uso temporário e emergencial da vacina bivalente Pfizer, como dose de reforço a partir de 12 anos de idade. A aplicação da vacina bivalente se iniciou em 27 de fevereiro de 2023 para cinco grupos prioritários, de forma escalonada (1º – idosos > 70 anos, imunocomprometidos a partir dos 12 anos; 2º – 60 a 69 anos; 3º – gestantes e puérperas; 4º – trabalhadores da saúde; 5º – população privada de liberdade), que já tinham recebido um esquema primário completo (duas doses da vacina COVID-19 monovalente). Os imunocomprometidos com esquema primário incompleto (menos de três doses) recebem uma dose da vacina bivalente para completar o esquema primário, com um intervalo mínimo de oito semanas após a segunda da vacina monovalente, e a dose de reforço com a vacina bivalente pode ser administrada após quatro meses da última dose da vacina bivalente.

De acordo com dados de vigilância do Reino Unido, foi possível verificar, durante o período de circulação das subvariantes BA.1, BA.2, BA.4 e BA.5 (março de 2022), uma efetividade de 58,8% de uma quarta dose da vacina COVID-19 monovalente contra hospitalização, que declinou para 10% após 20 semanas. Com a

administração das vacinas bivalentes da Pfizer e da Moderna, a efetividade foi de 47% e 58%, respectivamente, declinando de forma semelhante à vacina monovalente.

Ao comparar a atividade neutralizante no soro de três grupos de indivíduos – 23-94 dias após a quarta dose da vacina COVID-19 RNAm (n = 29) ou 14-32 dias após a dose de reforço da vacina bivalente BA.5 em indivíduos que tinham recebido duas a quatro doses da vacina mRNA sem evidência de infecção prévia pelo SARS-CoV-2 (n = 25) ou com evidência (n = 23, anticorpo antinucleocapsídeo positivo) –, foi demonstrado que a dose de reforço da vacina bivalente BA.5 apresentou alta atividade neutralizante contra a variante BA.4/5, porém contra as subvariantes BA.2.75.2, BQ.1.1 ou XBB.1 não houve uma resposta robusta. A infecção prévia (imunidade híbrida) ampliou a magnitude da neutralização. A subvariante de Ômicron XBB.1 apresentou maior evasão do sistema imune.

Assim, os estudos não evidenciaram diferença significativa quanto aos níveis de anticorpos neutralizantes comparando os resultados com a dose de reforço das vacinas monovalente e bivalente e, também, quanto à resposta celular. Isso pode ser explicado pelo fenômeno denominado pecado antigênico original (*immune imprinting*): o sistema imune de indivíduos previamente vacinados foi estimulado inicialmente pela cepa ancestral e, provavelmente, responde melhor aos epítomos em comum entre as cepas ancestral e variante do que a novos epítomos.

## Até quando as vacinas bivalentes serão utilizadas?

---

Diante desses resultados observados, em 18 de maio de 2023, a OMS recomenda a seguinte atualização sobre a composição antigênica da vacina COVID-19:

- Uso de vacinas monovalentes contendo a sublinhagem XBB;
- Não inclusão da cepa ancestral na composição da vacina.

## Bibliografia

---

Dhawan M, Saied AA, Mitra S, Alhumaydhi FA, Emran TB, Wilairatana P. Omicron variant (B.1.1.529) and its sublineages: what do we know so far amid the emergence of recombinant variants of SARS-CoV-2? *Biomed Pharmacother.* 2022;154:113522.

Garcia-Beltran WF, St Denis KJ, Hoelzemer A, Lam EC, Nitido AD, Sheehan ML, et al. mRNA-based COVID-19 vaccine boosters induce neutralizing immunity against SARS-CoV-2 Omicron variant. *Cell.* 2022;185(3):457-66.e4.

Huiberts AJ, de Gier B, Hoeve CE, de Melker HE, Hahné SJ, den Hartog G, et al. Effectiveness of bivalent mRNA booster vaccination against SARS-CoV-2 Omicron infection, the Netherlands, September to December 2022. *Euro Surveill.* 2023;28(7):2300087.

Kurhade C, Zou J, Xia H, Liu M, Chang HC, Ren P, et al. Low neutralization of SARS-CoV-2 Omicron BA.2.75.2, BQ.1.1 and XBB.1 by parental mRNA vaccine or a BA.5 bivalent booster. *Nat Med.* 2023;29(2):344-7.

Link-Gelles R, Ciesla AA, Roper LE, Scobie HM, Ali AR, Miller JD, et al. Early estimates of bivalent mRNA booster dose vaccine effectiveness in preventing symptomatic SARS-CoV-2 infection attributable to omicron BA.5- and XBB/XBB.1.5-related sublineages among immunocompetent adults - Increasing community access to testing program, United States, December 2022-January 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2023;72(5):119-24.

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Meio Ambiente. Departamento de Imunização e de Doenças Imunopreveníveis. Informe Técnico Operacional de Vacinação contra a COVID-19. Brasília, fevereiro de 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/informes-tecnicos/2023/informe-tecnico-operacional-de-vacinacao-contr-a-covid-19/view>. Acesso em: 14 maio 23

Offit PA. Bivalent Covid-19 vaccines – a cautionary tale. *N Engl J Med.* 2023;388(6):481-3.

Tenforde MW, Weber ZA, Natarajan K, Klein NP, Kharbanda AB, Stenehjem E, et al. Early estimates of bivalent mRNA vaccine effectiveness in preventing COVID-19-associated emergency department or urgent care encounters and hospitalizations among immunocompetent adults - VISION Network, Nine States, September-November 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71(5152):1616-24.

UK Health Security Agency. Department of Health and Social Care. COVID-19 Vaccine Surveillance Report Week 14. 6 April 2023. Disponível em: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/1149407/vaccine-surveillance-report-2023-week-14.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1149407/vaccine-surveillance-report-2023-week-14.pdf). Acesso em: 14 maio 23.

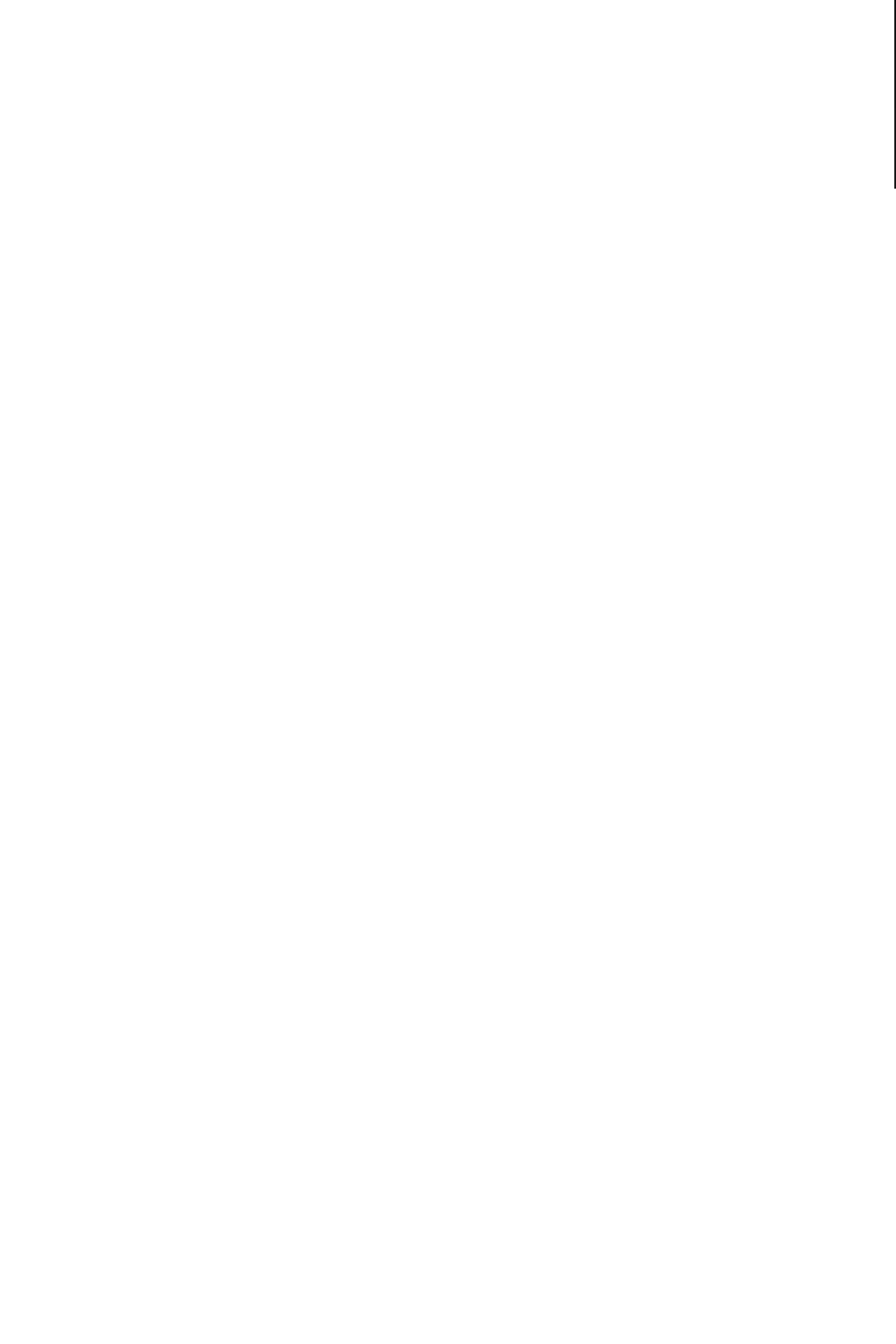
Watson OJ, Barnsley G, Toor J, Hogan AB, Winskill P, Ghani AC. Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(9):1293-302.

World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak. Disponível em: [www.who.int/emergencies/diseases/novelcoronavirus-2019/events-as-they-happen](http://www.who.int/emergencies/diseases/novelcoronavirus-2019/events-as-they-happen). Acesso em: 14 maio 23.

World Health Organization. Technical Advisory Group on COVID-19 Vaccine Composition. Statement on the antigen composition of COVID-19 vaccines. 18 May 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/18-05-2023-statement-on-the-antigen-composition-of-covid-19-vaccines>. Acesso em: 15 mar. 2023.

World Health Organization (WHO). Tracking SARS-CoV-2 variants. Disponível em: <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>. Acesso em: 15 mar. 2023.

World Health Organization. Updated working definitions and primary actions for SARS-CoV-2 variants, 15 March 2023. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/updated-working-definitions-and-primary-actions-for-sars-cov-2-variants>. Acesso em: 15 mar. 2023.



## Proteção das vacinas meningocócicas proteicas B contra doença causada por outros sorogrupos e outras espécies de *Neisseria*

Marco Aurélio P. Sáfyadi

A doença meningocócica (DM), causada pela *Neisseria meningitidis*, apesar de rara, é ainda um grave problema de saúde, principalmente devido à sua potencial natureza epidêmica, imprevisibilidade, rápido início da doença, altas taxas de letalidade (até 20%), morbidade e risco de complicações (10% a 20% dos sobreviventes de DM podem desenvolver sequelas em longo prazo, incluindo déficit neurológico, deficiências ocular e auditiva ou amputação de membros). Doze sorogrupos meningocócicos foram caracterizados, mas praticamente todos os casos de DM relatados globalmente são causados por seis deles: A, B, C, W, X e Y, com a distribuição de sorogrupos variando amplamente por região. Esquemas de tipagem molecular (como a tipagem de sequência multilocus [MLST] e o sequenciamento completo do genoma [WGS]) permitem uma classificação mais detalhada das cepas de *N. meningitidis* em complexos clonais (cc), independentes dos sorogrupos meningocócicos.

## Vacinas meningocócicas

---

Vacinas polissacarídicas conjugadas monovalentes (A e C) ou multivalentes (ACWY e ACWYX), direcionadas aos sorogrupos meningocócicos A, C, W, Y e X foram desenvolvidas com foco nos respectivos polissacarídeos capsulares. Como esses polissacarídeos capsulares são conservados nas diversas cepas associadas a um determinado sorogrupo, as vacinas meningocócicas polissacarídicas conjugadas teoricamente protegem de forma ampla contra todas as cepas com sorogrupos capsulares homólogos aos contidos nas respectivas vacinas. No entanto, uma estratégia de desenvolvimento similar não foi possível para o sorogrupo meningocócico B devido à semelhança estrutural do polissacarídeo do grupo B com estruturas de ácido polissialílico do nosso tecido neural embrionário humano; isso resultou em imunogenicidade limitada e possível reatividade cruzada com moléculas em neurônios de mamíferos, impossibilitando o desenvolvimento de vacinas polissacarídicas para proteção contra o meningococo B.

## Vacinas MenB

---

O desenvolvimento da vacina MenB também foi dificultado pela diversidade de antígenos de superfície. Conseqüentemente, o desenvolvimento de vacinas seguras e eficazes contra o sorogrupo B exigiu estratégias inovadoras, distintas daquelas utilizadas para desenvolver vacinas para os sorogrupos A, C, W, Y e X. As primeiras vacinas desenvolvidas contra MenB foram baseadas em vesículas da membrana externa (OMVs). No entanto, essas vacinas OMV

(VA-MENGOCC-BC [Instituto Finlay, Cuba], MenBvac [Instituto Norueguês de Saúde Pública] e MeNZB [Novartis]) foram projetadas para cepas epidêmicas específicas, resultando em baixa cobertura em toda a gama diversificada de cepas MenB circulantes. Posteriormente, utilizando diferentes estratégias para identificação de antígenos vacinais, duas vacinas baseadas em proteínas de MenB foram desenvolvidas: MenB-FHbp (Trumenba® [bivalente rLP2086]; Pfizer) e 4CMenB (Bexsero® [4CMenB]; GSK). Essas vacinas são compostas de variantes de proteínas recombinantes subcapsulares, encontradas na superfície da *N. meningitidis* e capazes de induzir respostas de anticorpos contra as cepas invasivas de MenB. Ambas as vacinas estão licenciadas em vários países. Atualmente, no Brasil, a vacina MenB-FHbp é aprovada para uso em indivíduos de 10 a 25 anos, e a vacina 4CMenB é aprovada para bebês a partir dos 2 meses de idade, crianças, adolescentes e adultos de até 50 anos.

A vacina MenB-FHbp consiste em quantidades iguais de duas variantes da proteína de ligação ao fator H (fHbp) pertencentes, respectivamente, às subfamílias A e B, identificadas por reações bioquímicas. A vacina 4CMenB contém três antígenos proteicos recombinantes, que são importantes para a virulência bacteriana, identificados por vacinologia reversa com base na sequência completa do genoma de uma cepa de referência patogênica MenB (cepa MC58): (1) a variante fHbp 1.1 (subfamília B) fundida ao antígeno derivado do genoma de *Neisseria* (GNA) 2091, (2) a adesina *Neisseria* A (NadA) e (3) o antígeno de ligação à heparina *Neisseria* (NHBA) peptídeo 2 fundido ao GNA1030. Além desses

três antígenos proteicos recombinantes expostos na superfície do meningococo, a vacina contém OMV da cepa da Nova Zelândia NZ98/254, contendo porina A (PorA) P1.4, agregando proteção contra as cepas que expressam o subtipo P1.4 de PorA.

Dessa forma, é perfeitamente razoável supor que, uma vez que os componentes antigênicos das vacinas MenBfHbp e 4CMenB estejam presentes e conservados em várias cepas de *N. meningitidis* de diversos sorogrupos (C, W, Y, A, X etc.), e não apenas em cepas de MenB, poderíamos observar proteção não apenas contra clones específicos de MenB, mas também para clones de meningococo de outros sorogrupos, desde que essas cepas expressem esses antígenos vacinais de forma relevante.

## Estimativas de cobertura vacinal

---

Diferentes metodologias foram utilizadas para tentar prever a cobertura que as duas vacinas de MenB proteicas recombinantes poderiam proporcionar contra as diversas cepas circulantes, tanto de meningococos do sorogrupo B como de meningococos não B. Para a vacina 4CMenB, esses métodos incluem ensaios fenotípicos (como o sistema de tipagem de antígenos meningocócicos [MATS] ou ensaios de anticorpos bactericidas séricos com complemento humano [hSBA]) e abordagens genômicas (como MATS genético [gMATS], tipagem de sequência de antígenos Bexsero [BAST] ou sequenciamento). No caso da vacina MenB-fHbp, o método MEASURE (baseado no uso de um anticorpo monoclonal de camundongo visando a um epítopo conservado de fHbp) tem a

capacidade de medir a quantidade de fHbp expressa por uma determinada cepa.

O índice MenDeVAR é uma ferramenta que combina dados de sequenciamento genômicos e experimentais, com o objetivo de estimar a probabilidade de uma das duas vacinas e oferecer proteção contra uma determinada cepa de meningococo, de acordo com a presença e potencial reatividade cruzada de diferentes variantes de antígenos de vacina meningocócica.

A utilização desses métodos laboratoriais demonstrou a presença de graus variáveis de imunidade bactericida do soro de indivíduos vacinados, capaz de produzir a morte de cepas representativas de diversos clones de meningococos não B (A, C, W, Y e X), antecipando a propriedade de proteção cruzada dessas vacinas contra uma grande variedade de cepas de meningococos circulantes. Como a imunidade depende de vários aspectos, incluindo a presença, a expressão na superfície e a diversidade sequencial dos antígenos, bem como a acessibilidade do antígeno aos anticorpos bactericidas, o nível potencial de proteção oferecida pode variar, dependendo da cepa circulante estudada.

## Dados de mundo real

---

As duas vacinas MenB proteicas (Men-FHbp e 4CMenB) foram utilizadas para controle de surtos institucionais em universidades nos EUA, com resultados exitosos. A vacina meningocócica do sorogrupo B de quatro componentes (4CMenB), em particular,

foi incorporada aos programas nacionais de imunização de rotina (PNIs) com esquemas variados, visando a bebês, crianças e/ou adolescentes e adultos jovens em vários países europeus, bem como em regiões específicas no Canadá e na Austrália. Apesar das diversas metodologias, dados do mundo real identificaram consistentemente estimativas de efetividade da vacina que variam de 59,1% na Inglaterra a mais de 90% na Austrália e na Itália dentro das coortes vacinadas. Esses programas de vacinação também levaram a reduções significativas nas taxas de incidência entre os grupos etários elegíveis, nos quais prevaleceu a alta cobertura.

## **Proteção contra DM causada por sorogrupos não B**

---

O primeiro estudo gerando evidência de mundo real sobre o efeito da vacina 4CMenB contra a doença causada por um sorogrupo não B (sorogrupo W) foi conduzido no Reino Unido, após a implementação do programa universal de 4CMenB para lactentes. Foi estimada uma redução de 69% dos casos associados à cepa hipervirulenta de MenW:cc11 em crianças elegíveis para receber 4CMenB, independentemente do *status* de vacinação.

Mais recentemente, um achado impactante de um estudo de caso-controle conduzido em todo o território espanhol revelou que a vacinação completa com 4CMenB preveniu efetivamente não apenas a doença MenB, mas também a doença não sorogrupo B em crianças. A vacinação completa resultou em efetividade de 71% (intervalo de confiança [IC] de 95%: 45 a 85) contra a DM do sorogrupo B. A efetividade da vacina com pelo menos uma dose de

4CMenB foi de 64% (IC de 95%: 41 a 78) contra DM causada pelo sorogrupo B e de 82% (IC de 95%: 21 a 96) contra a doença causada pelos sorogrupos não B. Com o uso do Sistema de Tipagem de Antígenos Meningocócicos genéticos (MATS), cepas do sorogrupo B que deveriam ser cobertas por 4CMenB foram detectadas em 44 pacientes de casos, nenhum dos quais havia sido vacinado. Durante o período do estudo, o sorogrupo B (79,4%) foi o principal sorogrupo associado aos casos de DM, seguido pelos sorogrupos W (6,6%), Y (2,3%) e C (1,6%). A maioria dos casos causados pelo sorogrupo W na Espanha durante o período de estudo envolveu a mesma cepa que havia sido detectada na Inglaterra.

## Proteção contra gonorreia

---

Estudos preliminares indicam que especificamente a vacina 4CMenB também pode fornecer proteção contra infecções por uma outra espécie de *Neisseria*, a *N. gonorrhoeae*. *Neisseria meningitidis* e *Neisseria gonorrhoeae* estão intimamente relacionadas geneticamente, com aproximadamente 80% a 90% de homologia de seqüências. Essa homologia confere o potencial de proteção cruzada das vacinas meningocócicas B contendo OMV contra *Neisseria gonorrhoeae*.

Um surto de Men B na Nova Zelândia motivou, em 2004, a implementação de uma campanha com uso universal de uma vacina específica para a cepa causadora do surto de MenB OMV (MeNZB™) em crianças, adolescentes e jovens adultos. Após a implementação, a vigilância identificou que, além de um declínio na infecção por

Men B, houve também uma redução nas taxas de gonorreia em adolescentes e adultos elegíveis para essa vacina OMV, sugerindo que a vacina OMV pode ter efeito protetor contra *Neisseria gonorrhoeae* devido à proteção cruzada de proteínas compartilhadas na superfície de meningococos e gonococos.

Posteriormente, um estudo caso-controle realizado em clínicas de infecções sexualmente transmissíveis na Nova Zelândia, em indivíduos que haviam sido elegíveis para receber a vacina OMV (MeNZB), estimou uma efetividade da vacina de 31% contra gonorreia. Como a vacina 4CMenB também contém a OMV utilizada na vacina MeNZB, bem como a NHBA, que é encontrada na superfície tanto do meningococo quanto do gonococo, foi feita a hipótese de que essa vacina poderia potencialmente fornecer uma proteção ainda maior contra a gonorreia do que a observada para a vacina MeNZB.

Estudos de mundo real estimaram uma redução de risco para *N. gonorrhoeae* de 59% (não estatisticamente significativo) após uma campanha de vacinação em Quebec e uma efetividade da vacina de 40% em indivíduos que receberam duas doses da 4CMenB com intervalo de 1-6 meses nos EUA. Na Austrália, após a implementação de um programa de vacinação em adolescentes com a vacina 4CMenB, a efetividade estimada de duas doses da vacina contra a gonorreia em adolescentes e adultos jovens foi de 32,7% (8,3-50,6) com base no método caso-controle, usando indivíduos pareados por idade com infecção por clamídia como controles.

Evidências de proteção contra gonorreia fornecidas por vacinas contra o sorogrupo B de meningococo só foram observadas em vacinas contendo OMV, como a 4CMenB e a MeNZB. Um estudo observacional mostrou que a vacina MenB-FHbp não teve efeito sobre a infecção por gonorreia.

Pesquisas adicionais sobre o reconhecimento de antígenos gonocócicos por anticorpos induzidos pela 4CMenB são necessárias. Ensaios clínicos especificamente projetados para avaliar a imunidade e a eficácia estão em andamento em vários países e ajudarão a informar sobre o potencial total da vacinação 4CMenB para ajudar a reduzir infecções por gonorreia.

Caracterizações genômicas e proteômicas futuras de isolados de DM e gonorreia fornecerão informações sobre a base molecular da cobertura das diversas cepas, ao mesmo tempo que informarão sobre a formulação de futuras vacinas meningocócicas não capsulares e apoiarão decisões sobre programas de prevenção e imunização.

## Bibliografia

---

Abara WE, Bernstein KT, Lewis FMT, Schillinger JA, Feemster K, Pathela P, et al.

Effectiveness of a serogroup B outer membrane vesicle meningococcal vaccine against gonorrhoea: a retrospective observational study. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(7):1021-9.

Azzari C, Moriondo M, Nieddu F, Guarnieri V, Lodi L, Canessa C, et al.

Effectiveness and impact of the 4CMenB vaccine against group B

meningococcal disease in two Italian regions using different vaccination schedules: a five-year retrospective observational study (2014-2018). *Vaccines* (Basel). 2020;8(3):469.

Biolchi A, De Angelis G, Moschioni M, Tomei S, Brunelli B, Giuliani M, et al. Multicomponent meningococcal serogroup B vaccination elicits cross-reactive immunity in infants against genetically diverse serogroup C, W and Y invasive disease isolates. *Vaccine*. 2020;38(47):7542-50.

Bruxvoort KJ, Lewnard JA, Chen LH, Tseng HF, Chang J, Veltman J, et al. Prevention of *Neisseria gonorrhoeae* with meningococcal B vaccine: a matched cohort study in Southern California. *Clin Infect Dis*. 2023;76(3):e1341-9.

Castilla J, García Cenoz M, Abad R, Sánchez-Cambronero L, Lorusso N, Izquierdo C, et al. Effectiveness of a meningococcal group B vaccine (4CMenB) in children. *N Engl J Med*. 2023;388(5):427-38.

De Wals P, Deceuninck G, Lefebvre B, Tsang R, Law D, De Serres G, et al. Impact of an immunization campaign to control an increased incidence of serogroup B meningococcal disease in one region of Quebec, Canada. *Clin Infect Dis*. 2017;64(9):1263-7.

Halperin SA, Bettinger JA, Greenwood B, Harrison LH, Jelfs J, Ladhani SN, et al. The changing and dynamic epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine*. 2012;30 Suppl 2:B26-36.

Ladhani SN, Campbell H, Andrews N, Parikh SR, White J, Edelstein M, et al. First real-world evidence of meningococcal group B vaccine, 4CMenB, protection against meningococcal group W disease: prospective enhanced national surveillance, England. *Clin Infect Dis*. 2021;73(7):e1661-e8.

Leduc I, Connolly KL, Begum A, Underwood K, Darnell S, Shafer WM, et al. The serogroup B meningococcal outer membrane vesicle-based vaccine 4CMenB induces cross-species protection against *Neisseria gonorrhoeae*. *PLoS Pathog*. 2020;16(12):e1008602.

Mensah AA, Campbell H, Clark SA, Ribeiro S, Lucidarme J, Bai X, et al. Outcomes of meningococcal serogroup B disease in children after implementation of routine infant 4CMenB vaccination in England: an active, prospective, national surveillance study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2023;7(3):190-8.

Petousis-Harris H, Paynter J, Morgan J, Saxton P, McArdle B, Goodyear-Smith F, et al. Effectiveness of a group B outer membrane vesicle meningococcal vaccine against gonorrhoea in New Zealand: a retrospective case-control study. *Lancet*. 2017;390(10102):1603-10.

Raccagni AR, Galli L, Spagnuolo V, Bruzzesi E, Muccini C, Bossolasco S, et al. Meningococcus B vaccination effectiveness against *Neisseria gonorrhoeae* infection in people living with HIV: a case-control study. *Sex Transm Dis*. 2023;50(5):247-51.

Ruiz García Y, Sohn WY, Seib KL, Taha MK, Vázquez JA, de Lemos APS, et al. Looking beyond meningococcal B with the 4CMenB vaccine: the *Neisseria* effect. *NPJ Vaccines*. 2021;6(1):130.

Safadi MAP, Martínón-Torres F, Serra L, Burman C, Presa J. Translating meningococcal serogroup B vaccines for healthcare professionals. *Expert Rev Vaccines*. 2021;20(4):401-14.

Reino Unido. Gov.UK. JCVI advice on the use of meningococcal B vaccination for the prevention of gonorrhoea. Disponível em: <https://www.gov.uk/government/publications/meningococcal-b-vaccination-for-the-prevention-of-gonorrhoea-jcvi-advice-10-november/jcvi-advice-on-the-use-of-meningococcal-b-vaccination-for-the-prevention-of-gonorrhoea>. Acesso em: 10 nov. 2023.

Wang B, Giles L, Andraweera P, McMillan M, Almond S, Beazley R, et al. Effectiveness and impact of the 4CMenB vaccine against invasive serogroup B meningococcal disease and gonorrhoea in an infant, child, and adolescent programme: an observational cohort and case-control study. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(7):1011-20.

## Vacina HPV9 para já vacinados anteriormente: como fazer?

Mônica Levi

A incorporação das vacinas HPV (papilomavírus humano) em programas de imunização ao longo de quase duas décadas, em centenas de países, tem trazido enormes benefícios à saúde pública e também individual, como mostram inúmeras publicações que demonstraram reduções muito significativas das doenças associadas ao vírus HPV, em homens e mulheres.

As vacinas HPV foram desenvolvidas com o objetivo primário de proteger as mulheres do câncer cervical. No entanto, à medida que foram encontradas evidências de que o HPV também causa doenças na população masculina, os homens passaram a ser reconhecidos como vítimas do vírus, em vez de apenas transmissores, como pensado inicialmente. Assim, cerca de um terço dos países que incorporaram a vacinação contra o HPV em seus programas de imunização incluiu também os meninos da mesma faixa etária que as meninas como público-alvo da vacinação.

No Brasil estão licenciadas três vacinas contra o HPV: a vacina HPV2 (bivalente), fabricada pela GSK, licenciada em 2007, teve sua comercialização interrompida no Brasil em 2021; a vacina HPV4 (quadrivalente), fabricada pela MSD, licenciada em 2006, mesmo ano em que passou a ser oferecida pelos serviços privados de vacinação, faz parte dos calendários da rede pública desde 2014; e a vacina HPV9 (nonavalente), também fabricada pela MSD, recentemente disponibilizada nos serviços privados de vacinação, contém cinco tipos adicionais de HPV oncogênicos, ampliando a proteção em média 20% para o câncer de colo de útero e 30% para lesões pré-neoplásicas de alto grau em colo uterino. O incremento da proteção varia entre 5% e 20% para cânceres em outros sítios anatômicos. Esses são valores médios, variáveis conforme a prevalência desses tipos de HPV em diferentes países ou regiões.

Os HPV16 e 18 são os principais tipos associados ao câncer, razão pela qual estão na composição das três vacinas. A vacina quadrivalente contém também os tipos 6 e 11, causadores de aproximadamente 90% dos casos de verrugas genitais. A vacina nonavalente contém os mesmos quatro tipos da vacina HPV4 e estão incluídos em sua composição cinco tipos oncogênicos adicionais. A vacina HPV4 foi integrada ao Programa Nacional de Imunizações (PNI) em 2014, inicialmente para meninas de 11 a 13 anos de idade, e posteriormente foi sendo estendida de forma progressiva para outras faixas etárias. Em 2017, os meninos passaram a ser contemplados e, desde 2022, a vacina consta como rotina do calendário nacional de imunizações para crianças e adolescentes de 9 a 14 anos,

de ambos os sexos. Além da vacinação de rotina, está disponível também nos CRIE para imunocomprometidos de 9 a 45 anos de idade e, recentemente, houve a inclusão de outro grupo nas disponibilidades: vítimas de abuso sexual dessa mesma faixa etária, para ambos os sexos.

A chegada da nova vacina nonavalente no país, em março de 2023, trouxe a necessidade de discussão e definição de como incorporá-la nos calendários da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm), pois pessoas anteriormente vacinadas, seus pais ou responsáveis e os profissionais de saúde começaram a questionar sobre como concluir um ciclo de imunização iniciado com a vacina bi ou quadrivalente e se deveriam revacinar aqueles que concluíram um ciclo completo de imunização com as vacinas HPV2 ou HPV4.

Duas questões principais foram levantadas quando disponibilizada a vacina HPV9 em outros países que já a incorporaram em seus programas de imunização: como completariam esquemas incompletos, iniciados com a HPV2 ou HPV4, e se haveria benefício com a revacinação de indivíduos anteriormente vacinados, visto que não foi programado estudo de intercambialidade entre as vacinas pelo fabricante, no programa de desenvolvimento clínico da vacina HPV9. Um único estudo publicado em 2015, por Garland e cols., avaliou a imunogenicidade e a segurança da vacina HPV9 em mulheres jovens de 12 a 26 anos de idade anteriormente vacinadas com HPV4. Os títulos de anticorpos para HPV6, 11, 16 e 18 foram mais elevados naquelas que fizeram os dois esquemas, o que

demonstra a presença de memória imunológica. Entretanto, para os HPV31, 33, 45, 52 e 58, os títulos foram menores nas previamente vacinadas com HPV4, mas a ausência de correlato de proteção sorológica não permite conclusões sobre esse achado. De todo modo, o estudo foi importante por demonstrar a boa tolerabilidade e imunogenicidade da vacinação com HPV9 nas meninas e mulheres previamente vacinadas com a HPV4.

Em 2016, Van Damme e cols. publicaram orientação baseada em opinião de especialistas, em vista da limitação de dados disponíveis. Não foram levados em consideração nessa proposta aspectos econômicos e a discussão foi baseada em três pontos: idade da vacinação, número de doses já recebidas e intervalo entre doses.

Em menores de 15 anos de idade com esquema iniciado ou anteriormente vacinados com HPV2 ou HPV4, recomendam-se:

- Esquema completo: duas doses de HPV9 com seis a doze meses de intervalo, se a opção for ampliar a proteção para os cinco tipos adicionais;
- Esquema de duas doses iniciado com HPV2 ou HPV4 (com intervalo de dois meses): uma dose de HPV9 seis a doze meses após a dose inicial completa o esquema adequadamente para os quatro tipos em comum. Se a opção for ampliar para os cinco tipos adicionais, deve-se fazer uma segunda dose de HPV9 seis a doze meses após a primeira;

- Uma dose de HPV2 ou HPV4: uma dose da vacina HPV9 seis a doze meses após garante a proteção para os tipos em comum. Se a opção for ampliar a proteção para os tipos adicionais, deve-se fazer uma segunda dose seis a doze meses após a dose anterior.

**Para maiores de 15 anos de idade** já vacinados anteriormente: esquema completo de três doses aos 0-1 a 2-6 meses com HPV9, se a opção for ampliar a proteção para os cinco tipos adicionais. Nesse caso, deve-se aguardar um prazo mínimo de 12 meses da última dose do esquema inicial para se iniciar a revacinação.

Apesar de o único estudo que avaliou a vacinação com HPV9 em pessoas previamente vacinadas ter sido limitado ao sexo feminino, as recomendações em países que incluíram o sexo masculino são igualmente válidas para homens e mulheres.

Um estudo americano avaliou o impacto e a custo-efetividade da revacinação com HPV9 no país. Conclui-se que a revacinação é estratégia menos custo-efetiva do que a vacinação primária com altas coberturas na faixa etária alvo do programa, somado a outras ações que colaboram para a redução das doenças associadas ao HPV. Nos Estados Unidos (EUA), o *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) optou, durante essa fase de transição, por somente completar com a vacina HPV9 os esquemas incompletos, iniciados com HPV4 ou HPV2; e, para não vacinados(as), esquema somente com HPV9 de acordo com a faixa

etária (duas ou três doses). Para aqueles(as) que fizeram esquema completo com HPV2 ou HPV4, não recomenda doses adicionais com HPV9. Entretanto, inclui em seu documento a observação de que a revacinação com HPV9 em previamente vacinados é segura e que o profissional da saúde pode recomendar, se julgar benéfico para seu paciente, ampliar a proteção para os cinco tipos adicionais.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou seu posicionamento em 2017, não recomendando revacinação para pessoas com esquema completo de vacinação contra HPV.

A MSD recomenda o uso da vacina HPV9 conforme indicação em bula. Em situações não previstas em bula, cabe ao médico assistente, com base no histórico individual, evidências e consensos médicos existentes e nos princípios de bioética, decidir sobre suas recomendações.

Em março de 2023, a SBIm publicou Nota Técnica de como incorporar a vacina HPV9 para não vacinados e para pessoas com esquemas incompletos. A vacina nonavalente foi incorporada aos Calendários SBIm – Criança, Adolescente e Adulto como rotina e de uso preferencial por ampliar a proteção, bem como se recomendou a revacinação daqueles(as) anteriormente vacinados(as) com as vacinas HPV2 ou HPV4. Para facilitar a prescrição, incluímos a **Tabela 1**.

**Tabela 1.** Recomendações da SBIIm para o uso da vacina HPV9

Idade	Passado vacinal	Conduta
9 a 14 anos	Sem história de HPV4	Duas doses de HPV9 (0-6 meses). O intervalo mínimo é de 5 meses
	Uma dose de HPV4	Seis meses após a dose de HPV4, iniciar esquema de duas doses de HPV9 (0-6 meses). O intervalo mínimo é de 5 meses
	Duas doses de HPV4	Doze meses após a dose de HPV4, iniciar esquema de duas doses de HPV9 (0-6 meses). O intervalo mínimo é de 5 meses
15 a 45 anos	Sem história de HPV4	Três doses de HPV9 (0-2-6 meses)
	Uma dose de HPV4	Dois meses após a dose de HPV4, iniciar esquema de três doses de HPV9 (0-2-6 meses)
	Duas doses de HPV4	Três meses após a segunda dose de HPV4, iniciar esquema de três doses de HPV9 (0-2-6 meses)
	Três doses de HPV4	Doze meses após a terceira dose de HPV4, iniciar esquema de três doses de HPV9 (0-2-6 meses)

Fonte: Sociedade Brasileira de Imunizações. Nota Técnica HPV9.

Vale lembrar que as diferenças de posicionamentos entre os calendários público e privado são decorrentes de análises e objetivos diferentes. O racional de qualquer intervenção em saúde pública foca no benefício para toda a população e diversos aspectos devem ser levados em consideração, incluindo a custo-efetividade. Já a SBIIm, em seus calendários, faz recomendações de uso preferencial de vacinas que sejam mais abrangentes, mais imunogênicas, menos reatogênicas, esquemas de doses considerados mais seguros para cada indivíduo, independentemente de estarem disponíveis gratuitamente pelo PNI. O foco é a melhor proteção individual, mas sem desconsiderar a importância das vacinas, esquemas e disponibilidades pelo Sistema Único de Saúde (SUS) em nosso país. Acreditamos que temos uma excelente vacina contra as doenças

associadas ao HPV disponível gratuitamente para nossa população e estaremos sempre atuando em conjunto com o PNI e outras sociedades médicas e a sociedade civil organizada para o aumento das coberturas vacinais com a vacina HPV4, lutando juntos pela eliminação do câncer de colo de útero no país e por tantos outros benefícios que essa vacina traz para o futuro de nossos adolescentes.

## Bibliografia

---

Chesson HW, Laprise JF, Brisson M, Markowitz LE. Impact and cost-effectiveness of 3 doses of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine among US females previously vaccinated with 4-valent HPV vaccine. *J Infect Dis.* 2016;213(11):1694-700.

Garland SM, Cheung TH, McNeill S, Petersen LK, Romaguera J, Vazquez-Narvaez J, et al. Safety and immunogenicity of a 9-valent HPV vaccine in females 12-26 years of age who previously received the quadrivalent HPV vaccine. *Vaccine.* 2015;33(48):6855-64.

Sociedade Brasileira de Imunizações. Calendários de vacinação. Disponível em: <https://sbim.org.br/calendarios-de-vacinacao>. Acesso em: 20 dez. 2023.

Sociedade Brasileira de Imunizações. Nota Técnica HPV9. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/files/notas-tecnicas/nt-sbim-vacina-hpv9-231103.pdf>. Acesso em: 9 fev. 2024.

Van Damme P, Bonanni P, Bosch FX, Joura E, Kjaer SK, Meijer CJ, et al. Use of the nonavalent HPV vaccine in individuals previously fully or partially vaccinated with bivalent or quadrivalent HPV vaccines. *Vaccine*. 2016;34(6):757-61.

World Health Organization (WHO). Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017. Recommendations. *Vaccine*. 2017;35(43):5753-5.



## Hesitação vacinal – Sabemos enfrentar?

Isabella Ballalai

A hesitação vacinal é um fenômeno que vem crescendo desde 2015, com causas multifatoriais, não se limitando às questões relacionadas à desinformação nem à confiança nas vacinas. Em 2015, o *Strategic Advisory Group of Experts on Immunization* (SAGE) da Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou documento no qual apresenta a matriz dos determinantes da hesitação vacinal (modelo dos três Cs), classificando os fatores que influenciam na decisão comportamental de aceitar, atrasar ou rejeitar algumas ou todas as vacinas, com os seguintes determinantes:

1. **Confiança** – Inclui a confiança na eficácia e segurança das vacinas, nas autoridades públicas e nos profissionais da saúde, e na competência dos serviços e profissionais da saúde e a motivação gerada pelas autoridades gestoras das políticas de recomendação das vacinas. Nesse caso, acreditar na importância da vacinação, na confiança da

segurança e eficácia da vacina e nas autoridades públicas é crucial.

2. **Complacência** – Existe quando os riscos percebidos para doenças preveníveis por vacinas são baixos e a vacinação não é mais considerada uma ação preventiva necessária. A complacência sobre uma vacina em particular ou sobre a vacinação em geral é influenciada por muitos fatores, incluindo outras responsabilidades de vida e saúde que podem ser entendidas como mais importantes no momento.
3. **Conveniência** – É um fator significativo que afeta a adesão e/ou o atraso vacinal. Diz respeito ao acesso físico, que inclui: acessibilidade geográfica; perda de oportunidade (que leva à necessidade de retorno ao serviço de vacinação); capacidade de compreensão e apelo dos serviços de imunização; qualidade do serviço de vacinação (real e/ou percebido). As evidências apontam para a importância crucial do acesso bem planejado e conveniente para a população.

Em 2019, antes mesmo do início da pandemia da COVID-19, a OMS destacou as 10 mais relevantes ameaças à saúde global e, entre elas, em terceiro lugar, perdendo apenas para a Aids e a dengue, estava a hesitação vacinal.

Com a pandemia da COVID-19, instalou-se a infodemia, fenômeno já antes conhecido, caracterizado pelo excesso de informação,

incluindo informações falsas ou enganosas, que se espalham em ambientes digitais e físicos durante uma emergência de saúde pública, mudando as narrativas circulantes e impactando as percepções, atitudes e comportamentos das pessoas.

A infodemia global que acompanha a pandemia da COVID-19, declarada pela OMS logo após a declaração da pandemia em si, é considerada sem precedentes e levou à confusão sobre os benefícios das intervenções médicas e de saúde pública, com impacto substancial na percepção de risco e comportamentos de busca de saúde, destruindo a confiança nas autoridades de saúde e comprometendo a eficácia das respostas e políticas em saúde pública.

Nesse cenário, a desinformação se alimenta dos medos e ansiedades das pessoas sobre a pandemia para promover teorias conspiratórias antivacinação e a negação da COVID-19. Fatos misturados com medo, especulação e rumores, em um contexto de incertezas e lacunas de conhecimento, são amplificados por meio de plataformas de tecnologia e mídias sociais, alimentando dúvidas e insegurança por parte da população (e também dos profissionais da saúde); aumentando as especulações; diminuindo a confiança em especialistas, autoridades públicas e profissionais da saúde; instalando a polarização política da saúde; incrementando as abordagens alternativas para os cuidados com a saúde; e, finalmente, propiciando a estruturação do antivacinação no Brasil e no mundo.

No cenário da infodemia, a hesitação vacinal tornou-se uma grande ameaça à saúde pública, intensificando o desafio diante de

fatores comportamentais e sociodemográficos. Nascem, então, mais dois Cs:

1. **Comunicação** – A desinformação se alimenta dos medos e ansiedades das pessoas sobre a pandemia para promover teorias conspiratórias antivacinação.
2. **Contexto sociodemográfico** – Inclui etnia, religião, ocupação e *status* socioeconômico e é, muitas vezes, negligenciado. Devem ser levados em conta os poderosos fatores estruturais, como o racismo sistêmico e barreiras de acesso que podem levar à baixa aceitação de vacinas em alguns grupos.

A pandemia da COVID-19 trouxe novos e sutis motivos para a hesitação vacinal impulsionada por uma gama complicada de fatores sociais e políticos. Além das quatro categorias da escala *Vaccination Attitudes Examination* – VAX (desconfiança do benefício da vacina, devido à percepção de falta de segurança, eficácia e/ou proteção; preocupações com efeitos futuros imprevistos, incluindo problemas imprevistos, para adultos e/ou crianças; preocupações com a lucratividade comercial, refletindo a crença de que as vacinas são promovidas por autoridades e corporações para promover seus interesses financeiros; e preferência pela imunidade natural, baseada na crença de que a exposição natural alcança imunidade mais segura e duradoura), há motivações adicionais para a não adesão à vacinação contra a COVID-19. A liberdade pessoal e a negação da COVID-19 são também fenômenos importantes relacionados à

hesitação vacinal. A escala utiliza um breve questionário de 12 itens criado para entender melhor a atitude geral de vacinação.

A desinformação ganha espaço não só nas mídias, mas no dia a dia das pessoas, e se apresenta em duas principais formas: *misinformation*, que é uma informação falsa ou mal percebida comunicada sem a intenção de enganar ou controlar as pessoas; e *disinformation*, que envolve a propagação intencional de informações falsas para enganar ou controlar as pessoas.

Os movimentos antivacina são tão antigos quanto as próprias vacinas, como demonstrado, por exemplo, pela famosa caricatura britânica que criticava a vacina contra a varíola de Jenner, que mostrava partes bovinas germinando nos corpos de pessoas vacinadas. As vacinas têm sido objeto de falsas e enganosas alegações desde o seu primeiro uso. Tropos\* antivacinistas – dispositivos de enredo e arquétipos\*\* semelhantes – e narrativas se desenvolveram ao longo do tempo e se adaptaram à introdução de novas vacinas. Mais de duzentos anos depois, as alegações apresentadas pelo movimento antivacina mudaram pouco e seus temas abrangentes permanecem os mesmos. Em 2017, Smith sugeriu uma classificação compreensiva:

---

\* Palavra grega para os argumentos com que os céticos gregos pretendiam mostrar a impossibilidade de estabelecer verdades certas. Também utilizada para descrever conceitos recorrentes utilizados em narrativas fictícias, também designadas como “clichês” quando se repetem ao ponto de se tornarem previsíveis.

\*\* Arquétipo é um conceito da psicologia utilizado para representar padrões de comportamento associados a um personagem ou papel social.

- **Toxicidade:** as vacinas não são naturais e/ou contêm ingredientes tóxicos.
- **Religiosidade:** as vacinas contêm ingredientes que são censuráveis por religiosos.
- **Liberdade:** os indivíduos têm o direito à “liberdade de saúde”; nenhum governo ou empregador deve ser capaz de dizer às pessoas o que colocar em seus corpos.
- **Desconfiança da indústria:** as vacinas são produzidas por empresas farmacêuticas motivadas pelo lucro que têm repetidamente ocultado os danos ocasionados por elas, ou seja, atitudes em prol de seu próprio benefício em detrimento da ética e busca da saúde global.
- **Segurança:** as vacinas não são seguras, não testadas adequadamente ou não testadas e os riscos da vacinação superam os benefícios.
- **Conspiração:** forças poderosas escondem informações sobre vacinas do público ou manipulam as pessoas para fins maliciosos. Enquanto as especificidades mudam ao longo do tempo, tropos comuns incluem (mas não estão limitados a):
  - Os governos encobriram as informações que provam que as vacinas são perigosas;

- As vacinas contêm *microchip* ou dispositivos de rastreamento;
- Vacinas são ferramentas para o controle populacional;
- Médicos e políticos que defendem as vacinas foram comprados pela “Big Farma”.

Um elenco de atores recorrentes está envolvido na estratégia do antivacinação: influenciadores de longa data agem em longo prazo com foco primário nas vacinas; influenciadores de bem-estar e estilo de vida, defensores holísticos da saúde e bem-estar, muitas vezes, expressam desconfiança na medicina tradicional; influenciadores pseudomédicos, com formação médica, alavancam suas credenciais como distintivos de autoridade, enquanto minam as vacinas, muitas vezes usando retórica pseudomédica; influenciadores da teoria da conspiração, algumas relacionadas à pseudociência, outras relacionadas ao controle do governo; influenciadores políticos; influenciadores da liberdade médica, avessos à interferência do governo na vida pessoal dos indivíduos.

Nunca, antes, pediatras se depararam com tantas dúvidas e discursos de rejeição às vacinas, principalmente em relação à vacina COVID-19, foco dos grupos antivacinação neste momento. Os 10 principais *sites* identificados por pesquisadores como difusores de desinformação sobre saúde tiveram quase quatro vezes mais visualizações no Facebook do que informações de *sites* de saúde de referência estabelecida. As mensagens antivacinação são mais “pegajosas” do que as mensagens pró-vacina. *Sites* antivacina e contas

de mídia social usam técnicas persuasivas que exploram os valores e estilos de vida dos pais e tendem a ser mais emocionalmente ressonantes, salientes e visuais do que as comunicações oficiais. Além disso, empreendedores do antivacinismo se conectam entre si e mobilizam outros para aumentar seu alcance.

Por meio da taxonomia dos cinco As, Thomson e colaboradores apresentam uma ferramenta prática para os determinantes da cobertura vacinal.

1. **Acesso** – A capacidade dos indivíduos de serem alcançados ou de alcançarem as vacinas recomendadas.

A adesão à vacinação está relacionada ao acesso da população a ela. Esse fator é impactado pelas distâncias, os custos e também o tempo perdido para ir à sala de vacinação, o desconhecimento sobre onde encontrar a vacina ou sobre uma campanha, a boa experiência na visita ao centro de vacinação, a frustração de não conseguir a vacina por diferentes motivos (por exemplo, orientação equivocada, sala fechada, falta de pessoal de saúde para atender), entre outros.

A vacinação, não raramente, é percebida como um inconveniente no dia a dia das famílias que, muitas vezes, compete com suas agendas. Cada vez mais, é preciso considerar “ir aonde o povo está”, organizando não apenas campanhas, mas visitas programadas durante o ano (de acordo com o grupo atendido e de forma a completar os esquemas de doses e vacinar os ainda não vacinados) nas escolas e universidades ou nos locais de trabalho.

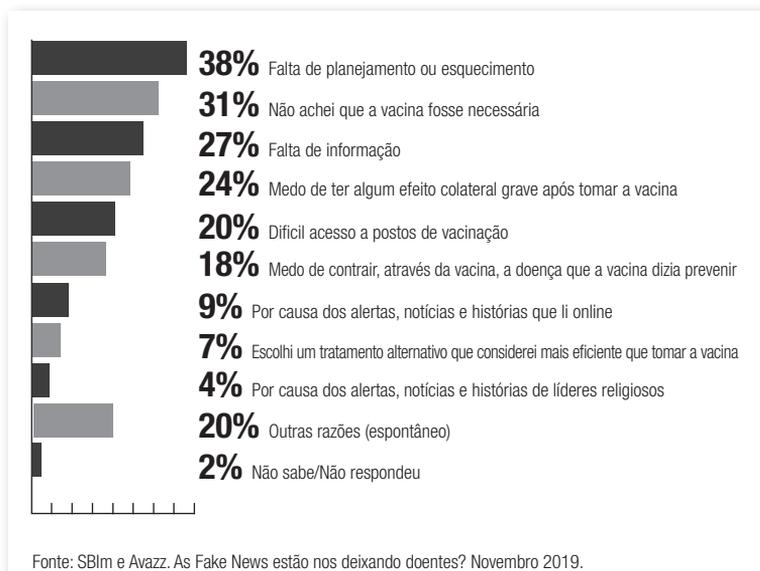
- 2. Acessibilidade** – A capacidade de pagar ou não para ser vacinado, o que é importante quando a vacina não é gratuita.

Felizmente, ter que pagar pela vacina não é um problema no Brasil, considerado o país que mais oferece vacinas gratuitas no mundo. Mas podemos considerar outros fatores que interferem na acessibilidade à vacinação, como aqueles relacionados à estrutura do centro de vacinação (horários de funcionamento, gerenciamento, entre outros) e à capacitação dos profissionais da saúde envolvidos com as imunizações, evitando perdas de oportunidades e erros programáticos humanos, que, muitas vezes, além de implicarem uma péssima experiência, contribuirão para outro fator desencadeante da hesitação vacinal: a falta de confiança nos profissionais da saúde.

- 3. Conscientização (em inglês, *Awareness*)** – O grau em que os indivíduos têm conhecimento da necessidade e disponibilidade das vacinas recomendadas e claramente os seus benefícios e riscos de forma objetiva.

A falta de informações amplamente acessíveis e precisas sobre a vacinação pode prejudicar os esforços para combater a hesitação e é fator muito comumente apontado pelas pessoas em diferentes pesquisas brasileiras e internacionais como motivo para não ter se vacinado. Para exemplificar, citamos a pesquisa realizada pela Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm) e a Avaaz em 2019, na qual 27% e 41% dos não vacinados disseram, respectivamente,

não ter informações sobre campanhas e ter se esquecido ou que não tinham um planejamento. Outras respostas (**Figura 1**) também podem ser consideradas falta de informação, como: “Não achei que a vacina fosse necessária”.



**Figura 1.** Qual destas foi a principal razão para o(a) sr.(a) deixar de se vacinar ou vacinar alguma criança que estava sob seus cuidados? E em segundo lugar? E em terceiro lugar?

A conscientização sobre a importância da vacinação e a informação acessível a toda a população são fundamentais e não devem se limitar às mídias sociais. Ainda segundo a pesquisa da SBIIm e da Avaaz, as mídias tradicionais (principalmente a televisão) superaram as mídias sociais e/ou ainda estão entre as fontes mais buscadas pela população.

No entanto, a comunicação não pode se limitar a informar, mas também deve considerar os fatores emocionais e psicológicos que influenciam a aceitação da vacina. E, para isso, empatia é o mais fundamental. Compreender como ocorre a tomada de decisão em relação às vacinas e o papel desempenhado por heurísticas e vieses cognitivos pode ajudar na definição de intervenções de saúde pública mais apropriadas.

O que leva as pessoas a se vacinarem é como elas percebem o peso do risco da doença e do risco de evento adverso. Nem sempre informar que a doença é grave faz com que as pessoas se interessem em vacinar. Elas são mais propensas a se envolverem em um comportamento protetor quando acreditam que não agir representa um risco para si mesmas e que o comportamento protetor reduz as ameaças; já aquelas que relatam hesitação em vacinar pensam não fazer sentido prevenir uma doença percebida como não prejudicial, usando uma vacina que, ao contrário, é considerada perigosa.

A vacinação ainda é considerada importante pela população brasileira, mas sua importância cai à medida que a percepção de risco diminui. Por outro lado, a desinformação dissemina o medo de eventos adversos com relatos falsos e, infelizmente, teorias de antivacinação pseudomédico. A OMS afirma que a desinformação mata e que a infodemia pode deixar mais sequelas do que a pandemia da COVID-19, devendo ser combatida com comunicação adequada.

4. **Aceitação** – O grau em que os indivíduos aceitam, questionam ou recusam a vacinação.
5. **Ativação** – O grau em que os indivíduos são levados a aderir à vacinação.

## Sabemos como enfrentar esse cenário da hesitação vacinal?

---

Os países devem identificar urgentemente barreiras e gargalos e implementar abordagens direcionadas para aumentar e sustentar as coberturas vacinais. A hesitação vacinal pode ser devida a uma complexa combinação de fatores comportamentais e sociais e a maioria das intervenções atuais para aumentar a aceitação da vacina tem mostrado pouco ou nenhum efeito.

Por outro lado, os profissionais da saúde precisam se familiarizar com os desafios e estratégias da hesitação vacinal para também comunicar adequadamente a população. Estratégias específicas para construir confiança e facilitar o envolvimento do paciente no relacionamento podem incluir: construção e incentivo de parcerias médico/paciente; escuta atenta; busca de narrativas de casos que possam emocionar e mostrar o risco da doença e o benefício da vacinação; simplicidade e clareza para garantir a compreensão do paciente. E, também, os profissionais devem adotar comportamentos não verbais que transmitam empatia, atenção e preocupação.

## Referências

---

- MacDonald NE; The SAGE Working Group on Vaccine Hesitancy. Vaccine hesitancy: definition, scope and determinants. *Vaccine*. 2015;33:4161-4.
- Razai MS, Oakeshott P, Esmail A, Wiysonge CS, Viswanath K, Mills MC. Covid-19 vaccine hesitancy: the five Cs to tackle behavioural and sociodemographic factors. *J R Soc Med*. 2021;114(6):295-8.
- SBIm e Avazz. As Fake News estão nos deixando doentes? Novembro 2019. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/files/po-avaaz-relatorio-antivacina.pdf>. Acesso em: 24 nov. 2023.
- Simione L, Vagni M, Gnagnarella C, Bersani G, Pajardi D. Mistrust and beliefs in conspiracy theories differently mediate the effects of psychological factors on propensity for COVID-19 vaccine. *Front Psychol*. 2021;12:683684.
- Smith TA. Vaccine rejection and hesitancy: a review and call to action. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4(3):ofx146.
- The Virality Project (2022). Memes, magnets and microchips: narrative dynamics around COVID-19 vaccines. Stanford Digital Repository. v1.0.0. Disponível em: <https://purl.stanford.edu/mx395xj8490>. Acesso em: 19 fev. 2023.
- Thomson A, Robinson K, Vallée-Tourangeau G. The 5 As: a practical taxonomy for the determinants of vaccine uptake. Agosto 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.11.065>. Acesso em: 24 nov. 2023.

Unicef. Vaccine misinformation management field guide. Guidance for addressing a global infodemic and fostering demand for immunization. Dezembro 2020. Disponível em: <https://www.unicef.org/mena/reports/vaccine-misinformation-management-field-guide>. Acesso em: 10 ago. 2023.

Wilhelm E, Isabella Ballalai MA, Belanger ME, Benjamin P, Bertrand-Ferrandis C, Bezbaruah S, et al. Measuring the burden of infodemics: summary of the methods and results of the fifth WHO infodemic management conference. *JMIR Infodemiology*. 2023;3:e44207. Disponível em: <https://infodemiology.jmir.org/2023/1/e44207/>. Acesso em: 10 ago. 2023.

World Health Organization (WHO). Ten threats to global health in 2019. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019>. Acesso em: 10 ago. 2023.

Zimmerman T, Shiroma K, Fleischmann KR, Xie B, Jia C, Verma N, et al. Misinformation and COVID-19 vaccine hesitancy. *Vaccine*. 2023;41:136-44. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X22014025?via%3Dihub>. Acesso em: 10 ago. 2023.

## Recertificação da eliminação do sarampo no Brasil

José Cassio de Moraes

○ sarampo é uma doença infecciosa aguda exantemática provocada por um vírus RNA pertencente ao gênero *Morbillivirus*, da família *Paramyxoviridae*.

O sarampo se manifesta clinicamente com uma fase prodrômica ou catarral, uma fase exantemática e uma fase convalescente. O quadro clínico se caracteriza por febre, exantema morbiliforme, tosse e/ou coriza e/ou conjuntivite e pode ser acompanhado por pneumonia, encefalite etc.

A transmissão é direta e mediada pela via respiratória. O sarampo é altamente transmissível, com risco de transmissão ( $R_0$ ) estimado entre 12 e 18. A imunidade coletiva se dá quando a cobertura vacinal é maior que ou igual a 95% ( $1-1/R_0$ ) e distribuída de forma homogênea, evitando-se, assim, a existência de bolsões de susceptíveis. Cerca de 90% dos contactantes susceptíveis se infectam

quando entram em contato com um caso de sarampo. A transmissão se dá seis dias antes e quatro dias depois do surgimento do exantema. O controle da transmissão é praticamente impossível, pois a transmissão ocorre antes do início da sintomatologia.

Para uma doença infecciosa ser passível de eliminação, ela deve cumprir três critérios: a única fonte primária é o ser humano; o método de diagnóstico é disponível e confiável; e medidas de prevenção devem ser eficazes, efetivas, eficientes e seguras.

O ser humano é a única fonte primária do sarampo. O diagnóstico laboratorial pode ser por isolamento do vírus em *swab* nasofaríngeo ou na urina e/ou RT-PCR ou pela identificação de anticorpos dos tipos IgM e IgG em amostras de sangue coletadas adequadamente.

A vacina sarampo é altamente eficaz e confere proteção ao longo da vida. A eficácia é de 97%-99% entre as crianças saudáveis que recebem duas doses.

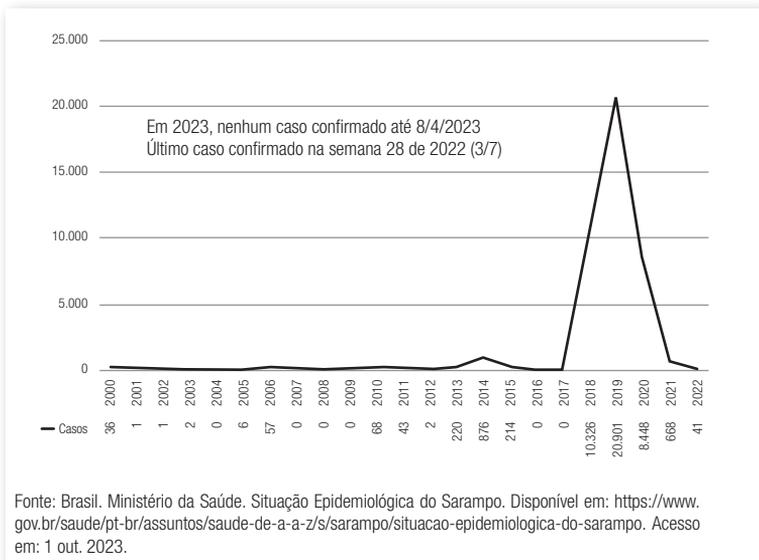
As reações locais e sistêmicas são raras e de baixa gravidade. Quadros mais graves como encefalite ou pan-encefalite esclerosante subaguda podem ocorrer em uma frequência de 1 para 1 milhão de doses aplicadas.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estabelece um tripé de ações para propiciar a eliminação ou mesmo a erradicação do sarampo. São ações relacionadas a haver vigilância epidemiológica

de qualidade, diagnóstico laboratorial de todos os casos notificados e cobertura vacinal de 95% e homogênea.

## Vigilância epidemiológica

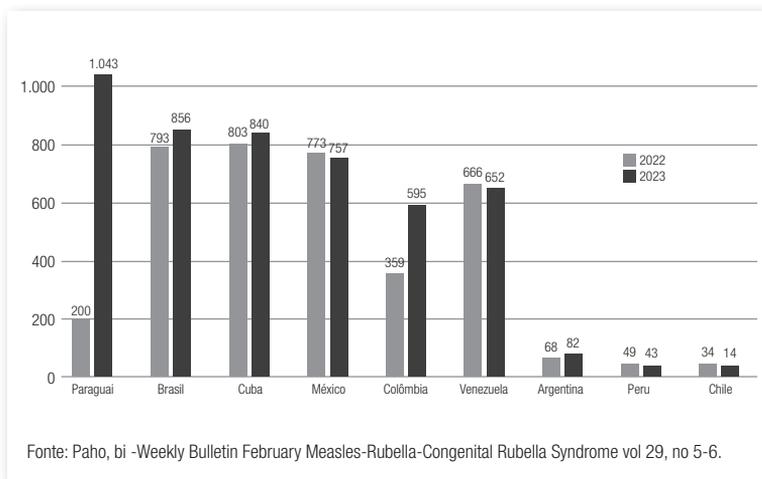
Na série histórica do sarampo no século 21, somente nos anos 2004, 2007, 2008, 2009, 2016 e 2017 não foi confirmado nenhum caso de sarampo no Brasil. Em 2016, o país recebeu o certificado de eliminação do sarampo, entretanto, em 2019, perdeu a certificação por causa do registro de casos por mais de 12 meses no território nacional. Em 2018, houve um retorno da doença, como o maior número de casos na região Norte, e em 2019 foram confirmados mais de 20.000 casos afetando quase todos os estados brasileiros (**Figura 1**).



**Figura 1.** Casos de sarampo confirmados segundo o ano – Brasil, 2000-2022.

O Brasil define como caso suspeito todo indivíduo que apresentar febre e exantema maculopapular de direção cefalocaudal, acompanhados de um ou mais sintomas como tosse e/ou conjuntivite e/ou coriza. A Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) considera como suspeitos apenas febre e exantema.

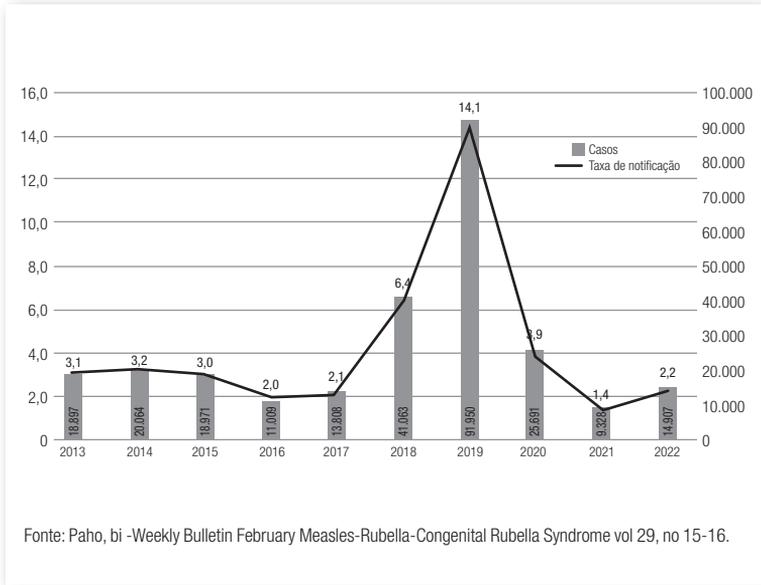
Segundo o boletim epidemiológico publicado pela OPAS em 2 de junho de 2023, foram notificados 793 casos, nas Américas, suspeitos de sarampo, sendo 41 confirmados e 151 pendentes de confirmação. Em 2023 foram notificados 856 suspeitos, zero confirmado e 187 pendentes de confirmação (**Figura 2**).



**Figura 2.** Número de casos suspeitos de sarampo e rubéola notificados nas primeiras 20 semanas epidemiológicas para alguns países da América Latina e Caribe, 2022-2023.

A taxa de notificação considerada ideal é ser maior que 2 casos por 100.000 habitantes. Na América Latina e Caribe em todos os

anos, com exceção de 2021, a taxa de notificação atingiu o valor previsto no Plano de Eliminação do Sarampo e Rubéola (**Figura 3**).



**Figura 3.** Tendência anual da taxa de notificação de casos suspeitos de sarampo e rubéola – América Latina e Caribe, 2013-2022.

A taxa de notificação de casos suspeitos no Brasil entre a semana epidemiológica 22 de 2022 e a semana 20 de 2023 foi de 1,4 por 100.000 habitantes, inferior ao mínimo desejado.

Em conclusão, o Brasil necessita melhorar a notificação de casos suspeitos e reduzir o número de casos pendentes de confirmação ou descarte, principalmente os ocorridos em 2022.

## Diagnóstico laboratorial

O fluxo proposto para o diagnóstico laboratorial do sarampo no Brasil é mostrado na **Figura 4**.

Unidade de atendimento (UPA, UBS, Hospital)	Lacen	Laboratório de Referência Nacional
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Coleta as amostras.</li> <li>• Cadastra no GAL.</li> <li>• Notifica a VE e envia a ficha de notificação ao Lacen junto das amostras em até 5 dias.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Realiza testes sorológicos específicos (IgM e IgG).</li> <li>• Se resultado reagente ou indeterminado, encaminha amostras para o LRN.</li> <li>• Se resultado não reagente, realiza diagnóstico diferencial.</li> <li>• Libera os resultados no GAL em até 4 dias.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Realiza a detecção e a identificação viral através de RT-PCR em tempo real e sequenciamento se amostra adequada.</li> </ul>

Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde. 2022.

**Figura 4.** Fluxo de coleta e realização de diagnóstico para sarampo.

Não conseguimos encontrar dados atualizados sobre o percentual de casos suspeitos que tiveram coleta adequada de amostra (*swab* nasofaringe e/ou sorologia). Em 2021, 76% dos casos notificados tiveram amostras adequadas (**Figura 5**).

País	Número de casos de suspeitos de sarampo e rubéola	% de casos investigados adequadamente	% de casos com amostras adequadas	% de amostras recebidas no laboratório em < 5 dias	% de amostras laboratoriais com resultados em < 4 dias	Taxa de casos suspeitos de sarampo e rubéola por 100.000 habitantes	Taxa de casos suspeitos de síndrome de rubéola congênita por 10.000 nascidos vivos
Argentina	147	12	87	80	38	0,3	1,1
Bolívia	128	97	98	94	92	1,1	1,3
Brasil	2.644	36	76	83	81	1,4	0,2
CARPHA	13	62	77	0	92	0,2	0,0
Chile	48	48	87	89	91	0,2	4,5
Colômbia	1.036	48	36	45	55	2,1	2,1
Costa Rica	20	95	100	100	50	0,4	11,2
Cuba	728	100	100	100	100	6,4	0,0

Pais	Número de casos de suspeitos de sarampo e rubéola	% de casos investigados adequadamente	% de casos com amostras adequadas	% de amostras recebidas no laboratório em < 5 dias	% de amostras laboratoriais com resultados em < 4 dias	Taxa de casos suspeitos de sarampo e rubéola por 100.000 habitantes	Taxa de casos suspeitos de síndrome de rubéola congênita por 10.000 nascidos vivos
República Dominicana	33	18	91	67	57	0,3	0,0
Equador	238	87	66	45	64	1,4	0,0
El Salvador	382	86	99	99	98	5,9	20,3
Guatemala	89	100	98	75	94	0,5	0,0
Haiti	168	63	97	47	67	1,4	1,3
Honduras	53	94	100	92	94	0,5	1,0
México	1.405	91	100	96	97	1,1	0,0
Nicarágua	140	100	97	94	94	2,1	3,9

País	Número de casos de suspeitos de sarampo e rubéola	% de casos investigados adequadamente	% de casos com amostras adequadas	% de amostras recebidas no laboratório em < 5 dias	% de amostras laboratoriais com resultados em < 4 dias	Taxa de casos suspeitos de sarampo e rubéola por 100.000 habitantes	Taxa de casos suspeitos de síndrome de rubéola congênita por 10.000 nascidos vivos
Panamá	26	73	88	65	88	0,6	0,0
Paraguai	583	79	97	82	96	8,2	0,3
Peru	75	81	83	66	48	0,2	0,0
Uruguai	0	0	0	0	0	0,0	0,0
Venezuela	1.287	98	89	18	7	3,5	0,0
Total/média	9.243	68	82	71	71	1,4	0,8

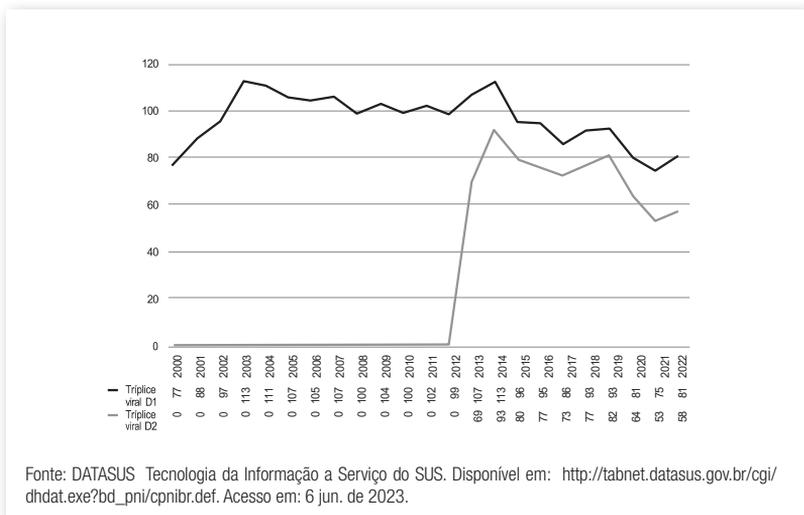
Fonte: Paho, bi - Weekly Bulletin February Measles-Rubella-Congenital Rubella Syndrome vol.29, no.15-16.

**Figura 5.** Indicadores de qualidade de vigilância de sarampo segundo países da Américas, até semana 20/2023.

O último boletim da OPAS, publicado em 2/6/2023, indica que 85% das amostras sorológicas coletadas chegaram com cinco dias ou menos ao laboratório. Em 30% os resultados foram conhecidos nos primeiros quatro dias após a chegada da amostra ao laboratório. Os valores previstos para esses dois indicadores são de 80%.

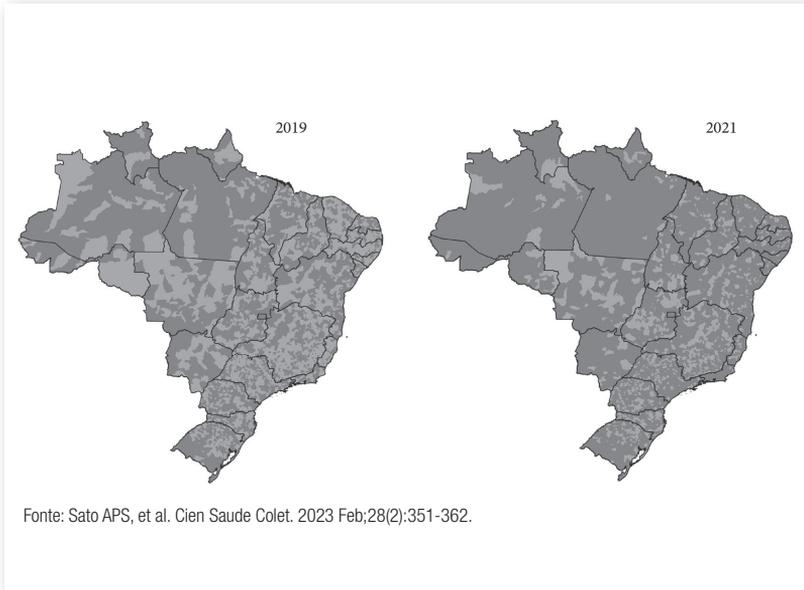
## Cobertura vacinal

A cobertura vacinal não alcança níveis adequados de 95% para a primeira dose desde 2017. Para a segunda dose, o máximo atingido (93%) ocorreu em 2014 e, em 2022, encontrava-se abaixo de 60% (Figura 6).



**Figura 6.** Cobertura vacinal (%) segundo dose e ano – Brasil, 2000-2022

Além de não atingir coberturas vacinais adequadas, a cobertura vacinal não é homogênea como podemos ver no cartograma abaixo (**Figura 7**).



**Figura 7.** Homogeneidade temporal das coberturas do sarampo (DI) segundo municípios, 2011-2021, e coberturas vacinais ( $\geq 95\%$ ) nos anos de 2015, 2019 e 2021, Brasil.

No estado de São Paulo, o Centro de Vigilância Epidemiológica (CVE) observou, entre 2018 e 2021, queda da cobertura vacinal (87% contra 76%) e redução de municípios com cobertura maior que ou igual a 95% (homogeneidade) no mesmo período, de 33% para 12%.

Dos 645 municípios do estado de São Paulo, 216 (33%), segundo a proposta da OPAS, foram considerados de alto risco para transmissão de sarampo. Neles estão incluídos os municípios de maior população.

## Considerações finais

---

Em novembro de 2022, a Comissão Regional de Eliminação do Sarampo da OPAS divulgou o seu relatório da visita realizada em setembro do mesmo ano.

Algumas de suas conclusões foram:

1. A eliminação da rubéola está mantida.
2. Ocorreu transmissão autóctone de sarampo em 2022.
3. Foram observadas baixas coberturas vacinais para a tríplice viral tanto para a primeira dose como para a segunda dose.
4. Os indicadores de qualidade da vigilância epidemiológica pioraram em níveis nacional e subnacional.

A Comissão Regional recomendou, entre outras sugestões:

1. Implementação do plano de ação elaborado pelos técnicos da Secretaria de Vigilância em Saúde e com suporte financeiro.
2. Adoção de medidas para se alcançarem coberturas vacinais altas e homogêneas.
3. Melhora do Sistema de Informação (SIPNI).
4. Integração com a atenção básica.
5. Medidas para melhoria dos indicadores de qualidade de vigilância epidemiológica.
6. Incremento de treinamento de resposta rápida diante de um caso suspeito de sarampo.
7. Adoção de estratégias de mobilização social.
8. Melhoria da vigilância laboratorial.

Apesar dos esforços realizados por profissionais de saúde nos diferentes níveis de gestão, com os dados atuais, é muito difícil o Brasil ser recertificado como país que eliminou a transmissão autóctone do sarampo.

## Bibliografia

---

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde. Guia de vigilância em saúde [recurso eletrônico]. 5ª ed. rev. e atual. Brasília: Ministério da Saúde; 2022.

Centro de Vigilância Epidemiológica. Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo. Plano de ações e metas para a interrupção ativa e eliminação do vírus do sarampo no Estado de São Paulo (ESP) 2021-2023. Disponível em:

[https://www.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/doencas-de-transmissao-respiratoria/sindrome-da-rubeola-congenita-src/doc/sarampo00\\_plano\\_erradicacao.pdf](https://www.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/doencas-de-transmissao-respiratoria/sindrome-da-rubeola-congenita-src/doc/sarampo00_plano_erradicacao.pdf). Acesso em: 5 fev. 2024.

De Quadros. CAN measles be eradicated globally? Bull World Health Organ. 2004;82:134-8.

Guerra FM, Bolotin S, Lim G, Heffernan J, Deeks SL, Li Y, et al. The basic reproduction number ( $R_0$ ) of measles: a systematic review. Lancet Infect Dis. 2017;17(12):e420-8.

Molyneux DH, Hopkins DR, Zagaria N. Disease eradication, elimination and control: the need for accurate and consistent usage. Trends Parasitol. 2004;20(8):347-51.

Organização Pan-Americana de Saúde. Comissão Regional avalia status da eliminação do sarampo no Brasil. Disponível em: <https://www.paho.org/>

pt/noticias/2-9-2022-comissao-regional-avalia-status-da-eliminacao-do-sarampo-no-brasil. Acesso em: 12 jun. 2023.

Pan American Health Organization. Boletín bisemanal, mayo. Sarampión, Rubéola y Síndrome de Rubéola Congénita. 2023;29:19-20 (adaptado).

Pan American Health Organization. World Health Organization. Guidance for testing of measles and rubella in the laboratory network of the Region of the Americas. 2019. Disponível em: [https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/34932/9789275119976\\_eng.pdf?sequence=13&isAllowed=y](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/34932/9789275119976_eng.pdf?sequence=13&isAllowed=y). Acesso em: 12 jun. 2023.

Pan American Health Organization. Measles elimination: field guide. Washington, DC: Paho; 2005. Scientific and Technical Publication n° 605.

Sato APS, Boing AC, Almeida RLF, Xavier MO, Moreira RDS, Martinez EZ, Matijasevich A, Donalisio MR. Measles vaccination in Brazil: where have we been and where are we headed? Cien Saude Colet. 2023 Feb;28(2):351-362.

World Health Organization. Module on best practices for measles surveillance Geneva: World Health Organization; 2001.



## Prevenção das infecções pelo VSR: vacinas ou anticorpos monoclonais?

Renato de Ávila Kfourir

**A**s infecções respiratórias agudas de vias aéreas são responsáveis, na pediatria, por um grande número de atendimentos, visitas a serviços de emergência e hospitalizações. O vírus sincicial respiratório (VSR) é o principal agente causador dessas infecções em lactentes jovens, com grande impacto na saúde deles em curto e em longo prazo.

O VSR é um RNA vírus, não segmentado, envelopado, da família *Paramyxoviridae*. Causa infecção aguda do trato respiratório em indivíduos de todas as idades. A maioria das crianças é infectada no primeiro ano de vida e, virtualmente, todas as crianças serão expostas a ele até os 2 anos de idade. Reinfecções ocorrem durante toda a vida, entretanto o acometimento de vias aéreas inferiores e, consequentemente, as formas graves da doença predominam na primoinfecção e em idosos. Em lactentes jovens, a presença de anticorpos neutralizantes em elevados títulos, adquiridos durante a gestação,

está associada com menor risco de hospitalização. Os linfócitos T citotóxicos são cruciais para o controle efetivo da infecção e eliminação viral, justificando a ocorrência de quadros potencialmente mais graves e prolongados da doença, além de uma excreção viral mais prolongada em indivíduos com imunodeficiência celular e em recém-nascidos prematuros.

Embora de ocorrência universal, ganha maior importância entre as crianças quando acomete prematuros, portadores de cardiopatias congênitas e de doença pulmonar crônica da prematuridade, grupos considerados de maior morbimortalidade.

Apresenta sazonalidade marcada e, clinicamente, pode variar desde formas leves, assintomáticas, até formas graves com comprometimento do estado geral e insuficiência respiratória. Não há um tratamento específico para o VSR e as medidas de suporte são sempre recomendadas, além daquelas preventivas e de controle da infecção.

A profilaxia com o anticorpo monoclonal específico, o palivizumabe, é capaz de prevenir formas graves da doença (hospitalização) e vem sendo recomendada há décadas, por meio de diferentes esquemas em diversos países. O principal desfecho clínico considerado na profilaxia é a redução das taxas de hospitalização e, diante de seu elevado custo, muito se discute em relação às diretrizes sobre sua utilização. Novas abordagens preventivas por meio de anticorpos monoclonais de segunda geração e vacinas de uso na gestação estão sendo licenciadas em diversos países.

## Epidemiologia

---

O VSR é um dos principais agentes etiológicos das infecções que acometem o trato respiratório inferior entre lactentes e crianças menores de 2 anos de idade, podendo ser responsável por até 75% das bronquiolites virais agudas (BVAs) e 40% das pneumonias durante os períodos de sazonalidade.

O VSR contribui substancialmente para a morbidade e a mortalidade, globalmente, em crianças de 0 a 60 meses, especialmente durante os primeiros seis meses de vida e em países de baixa e média rendas. Li e colaboradores demonstraram a grande carga de mortalidade geral do VSR em todo o mundo, com uma em cada 50 mortes em crianças de 0 a 60 meses e uma em cada 28 mortes em crianças de 28 dias a 6 meses sendo atribuíveis ao VSR. Para cada óbito intra-hospitalar por infecção aguda das vias aéreas inferiores associada ao VSR, estimam-se aproximadamente mais outras três mortes atribuíveis ao VSR na comunidade.

É importante destacar que a grande carga da doença se concentra em lactentes sem fatores de risco, previamente saudáveis, responsáveis pelo maior número de visitas a serviços de emergência, hospitalizações, uso de antimicrobianos e custos relacionados à assistência à saúde.

São inúmeros os estudos que associam a infecção precoce pelo VSR com sibilância recorrente, chiado e asma; e esse impacto em longo prazo deve ser considerado.

## Sazonalidade

---

A infecção caracteriza-se fundamentalmente por seu caráter sazonal, predominante no outono e inverno, com estação anual de duração de cerca de oito semanas, dependendo das características de cada país ou região. No Hemisfério Sul, o período de sazonalidade do VSR normalmente começa em maio e dura até setembro, mas a atividade do vírus pode começar antes ou persistir mais tempo em uma comunidade.

No Brasil, um país continental, a sazonalidade varia de região para região. No Sul, o pico de VSR ocorre mais tardiamente, entre abril e agosto, concomitantemente com a estação do vírus da influenza. Na região Norte, o VSR circula especialmente no primeiro semestre, no período de chuvas intensas da região, com pico de ocorrência mais precoce. No Sudeste, Nordeste e Centro-Oeste, o vírus circula predominantemente de março a julho (**Tabela 1**).

**Tabela 1.** Incidência/sazonalidade do vírus sincicial respiratório nas diferentes regiões do Brasil

Região	Sazonalidade
Norte	Fevereiro a julho
Nordeste	Março a julho
Centro-Oeste	Março a julho
Sudeste	Março a julho
Sul	Abril a agosto

Vale ressaltar que durante a pandemia da COVID-19 houve uma importante alteração no padrão de circulação sazonal em todo o mundo, com atividades de circulação em meses não típicos e ondas

da doença extemporâneas. A partir das estações de 2022 e 2023, há uma tendência de regularização do período sazonal para o padrão pré-pandêmico.

## Impacto em longo prazo

---

A BVA com necessidade de internação hospitalar está associada com aumento de sibilância recorrente. Estudos relatam que 17%-60% das crianças com BVA desenvolvem sibilância recorrente após o episódio de internação. Estudo realizado em Taiwan, onde houve o seguimento de 1.981 crianças internadas por BVA por VSR antes de 3 anos, observou que, aos 10 anos, 351 (17,7%) crianças tinham diagnóstico de asma *versus* 11,7% de 18.527 controles. Uma pequena coorte de 138 pacientes sugere que 18 (39%) de 46 crianças admitidas por BVA antes de 12 meses tinham asma aos 18 anos, comparado a 9% em 92 controles. Entretanto, outro estudo fez o seguimento de 1.246 crianças desde o nascimento e observou que infecções do trato respiratório estão associadas a mais episódios de sibilância e que essa associação diminui com a idade e não foi significativa aos 13 anos de idade. Mejias e colaboradores demonstraram que lactentes a termo com infecção grave por VSR durante o primeiro ano de vida, abrangendo várias estações respiratórias e uma população geograficamente diversa, apresentam risco significativamente maior de sibilância recorrente e asma durante a infância.

## Profilaxia das infecções pelo VSR

---

A profilaxia inclui medidas gerais, tanto em nível domiciliar quanto hospitalar, principalmente quando bebês de alto risco estão expostos. Os familiares devem ser orientados sobre a importância da profilaxia, principalmente durante a sazonalidade, incentivando a lavagem das mãos, o uso de álcool gel, evitar ambientes fechados e aglomerados, além de exposição com pessoas com quadros respiratórios.

Em termos de imunização, duas estratégias de abordagem vêm sendo discutidas: a vacinação materna, com o intuito de transferir anticorpos ao recém-nascido e lactente jovem, e a imunização passiva com anticorpos monoclonais.

## Anticorpos monoclonais

---

Palivizumabe: até o momento dispomos somente de imunização passiva com palivizumabe, um anticorpo monoclonal, IgG1 humanizado, direcionado para a proteína de fusão do VSR. Esse anticorpo apresenta atividade neutralizante e inibitória da fusão do vírus no epitélio respiratório da criança.

Sua meia-vida em crianças é de 28 dias e doses intramusculares mensais, durante a sazonalidade da região, de 15 mg/kg, são necessárias e alcançam concentrações séricas médias de aproximadamente 40 mcg/mL após a primeira administração, de 60 mcg/mL após a segunda e de cerca de 70 mcg/mL após a terceira e a quarta dose.

Está indicado para a prevenção de doença grave do trato respiratório inferior causada pelo VSR em pacientes pediátricos de alto risco menores de 2 anos de idade, que inclui crianças prematuras (idade gestacional menor que 35 semanas), crianças portadoras de doença pulmonar crônica da prematuridade e portadores de cardiopatia congênita hemodinamicamente significativa.

O palivizumabe deve ser administrado durante o período de sazonalidade do VSR previsto na comunidade. A primeira dose deve ser administrada um mês antes do início da estação do vírus, e as demais aplicações subsequentes devem ser administradas até o máximo de cinco doses.

A eficácia do palivizumabe foi avaliada em dois estudos pivotais, que serviram de base para o licenciamento do produto: o IMPact demonstrou redução de 55% no risco de hospitalização em todos os grupos que utilizaram palivizumabe e redução de dias de internação e do número de dias de utilização de ventilação mecânica. Essa redução foi mais significativa no grupo de prematuros (78%) do que no grupo de doença pulmonar crônica (39%). Outro estudo avaliou lactentes com doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica importante e demonstrou redução média de hospitalização de 45% (29% no grupo de cardiopatias cianóticas e 58% nas não cianóticas).

Em 2013, o Ministério da Saúde do Brasil passou a disponibilizar o palivizumabe para crianças hospitalizadas ou não, em todo o território nacional, segundo os seguintes critérios:

- Prematuros menores de 29 semanas de idade gestacional menores de 1 ano de idade;
- Crianças portadoras de cardiopatia congênita com repercussão hemodinâmica demonstrada até o segundo ano de vida;
- Crianças portadoras de doença pulmonar crônica da prematuridade, independentemente da idade gestacional, até o segundo ano de vida.

A Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) preconiza a profilaxia, além dos grupos contemplados pelo Ministério da Saúde, também para bebês prematuros nascidos entre 29 e menores de 32 semanas de idade gestacional, com base em diversas evidências que demonstram que esse é também um grupo vulnerável para desenvolver formas graves da infecção nos primeiros seis meses de vida.

## **Nirsevimabe**

---

Além do palivizumabe, outros anticorpos monoclonais vêm sendo testados. Merece especial atenção o nirsevimabe, extremamente potente e com meia-vida de longa duração, recentemente aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para utilização na profilaxia das infecções pelo VSR. O nirsevimabe é um anticorpo de longa ação, administrado em dose única, desenvolvido e comercializado em parceria dos laboratórios AstraZeneca e Sanofi. Foi aprovado para proteger bebês nascidos durante a primeira temporada de VSR e para crianças de até 24 meses de idade

que permanecem vulneráveis à doença grave por VSR durante sua segunda temporada.

O objetivo primário do estudo pivotal MELODY, de fase 3, foi atingido, reduzindo-se a incidência de infecções do trato respiratório inferior (ITRIs) assistidas clinicamente, como bronquiolite ou pneumonia, causadas por VSR em 74,5% (intervalo de confiança [IC] de 95%: 49,6, 87,1;  $p < 0,001$ ) em crianças imunizadas, em comparação com placebo. Os lactentes foram randomizados (2:1) para receber uma única injeção intramuscular de nirsevimabe ou placebo de 50 mg (em lactentes com peso  $< 5$  kg) ou 100 mg (em lactentes com peso  $\geq 5$  kg).

Após a análise dos 1.490 bebês iniciais dentro da coorte primária, outros bebês continuaram a ser incluídos. Um total de 3.012 recém-nascidos prematuros e a termo tardios saudáveis (idade gestacional igual ou superior a 35 semanas) que entraram em sua primeira temporada de VSR foi randomizado para receber nirsevimabe ( $n = 2.009$ ) ou placebo ( $n = 1.003$ ). Nessa análise atualizada da coorte completa, o nirsevimabe demonstrou uma redução de 76,8% (IC de 95%: 49,4, 89,4) nas ITRIs por VSR associadas à hospitalização, em comparação com o grupo placebo. O perfil de segurança do nirsevimabe foi semelhante ao do placebo (ocorreu 1,3% evento adverso com nirsevimabe *vs.* 1,5% com placebo).

## Vacinas

---

Há uma série de vacinas para o VSR em diferentes estágios clínicos de desenvolvimento. O principal determinante neutralizante de

todas elas é a proteína F, em sua configuração pré-fusional, que faz a integração do genoma viral com as células hospedeiras. Vacinas baseadas nessa estrutura são capazes de induzir potentes anticorpos neutralizantes contra o VSR, chegando a ser 10 a 100 vezes mais potentes que o palivizumabe.

Foram realizados dois estudos clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo em gestantes, para avaliar a proteção das infecções por VSR na infância, por meio da transferência de anticorpos durante a gestação.

Em um estudo, aproximadamente 100 mulheres grávidas receberam a vacina contra o VSR e 100 receberam placebo. No segundo estudo, aproximadamente 3.600 gestantes receberam uma única dose da vacina contra o VSR e 3.600 receberam placebo.

Nos ensaios clínicos de fase 3, a vacina materna contra o VSR reduziu o risco de a criança ser hospitalizada por VSR em 68% e de necessitar de uma visita a um serviço de saúde por VSR em 57%, dentro de três meses após o nascimento. No mesmo ensaio, a vacina contra o VSR reduziu o risco de o bebê ser hospitalizado por VSR em 57% e de precisar de uma consulta médica por VSR em 51%, dentro de seis meses após o nascimento.

A vacina materna contra o VSR reduziu também o risco de doença grave por VSR em 82% nos primeiros três meses e em 69% dentro de seis meses após o nascimento. Nesse estudo, doença grave por VSR foi definida como infecção por VSR que resulta em

taquipneia, hipoxemia, uso de cânula nasal de alto fluxo ou ventilação mecânica, admissão em unidade de terapia intensiva ou ausência de resposta clínica.

Nos ensaios clínicos, os efeitos colaterais mais frequentemente relatados por mulheres grávidas que receberam a vacina contra o VSR foram dor no local da injeção, dor de cabeça, dor muscular e náuseas. Embora rara, a pré-eclâmpsia ocorreu em 1,8% das gestantes que receberam a vacina, em comparação com 1,4% daquelas que receberam placebo. Além disso, os ensaios clínicos identificaram, sem significância estatística, um pequeno aumento no número de nascimentos prematuros em gestantes vacinadas. Não está claro se esse foi um desfecho relacionado à vacinação.

Para reduzir o risco potencial de parto prematuro, a *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o uso da vacina materna contra o VSR nos Estados Unidos para grávidas entre 32 e 36 semanas de idade gestacional, enquanto estudos adicionais são conduzidos.

## **Vacinação materna ou anticorpo monoclonal?**

---

É importante destacar que será necessário um envolvimento transversal entre os programas e especialistas de cuidados pré-natais, obstétricos, pediátricos e de imunização, independentemente do produto escolhido.

A imunização materna tem uma janela de aplicação restrita (32 a 36 semanas de idade gestacional), o que traz desafios para uma boa

adesão. Além disso, a transferência de anticorpos pode ser menor em caso de nascimento prematuro. Por outro lado, a proteção já se inicia imediatamente após o nascimento.

Já o uso do anticorpo monoclonal oferece uma proteção direta ao recém-nascido, não dependente da transferência materna de anticorpos, mesmo em prematuros. O anticorpo monoclonal pode ser utilizado também em crianças de risco na segunda estação do VSR (segundo ano de vida).

Concluindo, ambos os produtos (vacina materna e anticorpo monoclonal para o bebê) protegerão as crianças durante os primeiros seis meses de vida mais críticos por meio de uma imunização passiva contra o VSR em apenas uma dose, o que simplifica a aplicação. Como estratégia de saúde pública, é importante avaliar o potencial de custo-efetividade das duas intervenções, especialmente em países de baixa e média rendas, justamente onde a carga da doença é desproporcionalmente maior.

O uso combinado de ambas as imunizações pode eventualmente ser considerado, especialmente em saúde individual.

## **Bibliografia**

---

Ambrose CS, Chen X, Kumar VR. A population-weighted, condition-adjusted estimate of palivizumab efficacy in preventing RSV-related hospitalizations among US high-risk children. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10(10):2785-8.

- Binns E, Tuckerman J, Licciardi PV, Wurzel D. Respiratory syncytial virus, recurrent wheeze and asthma: a narrative review of pathophysiology, prevention and future directions. *J Paediatr Child Health*. 2022;58(10):1741-6.
- Collins PL, Fearn R, Graham BS. Respiratory syncytial virus: virology, reverse genetics, and pathogenesis of disease. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013;372:3-38.
- Drysdale SB, Green CA, Sande CJ. Best practice in the prevention and management of paediatric respiratory syncytial virus infection. *Ther Adv Infect Dis*. 2016;3(2):63-71.
- Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FH Jr, et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr*. 2003;143(4):532-40.
- Geskey JM, Thomas NJ, Brummel GL. Palivizumab: a review of its use in the protection of high risk infants against respiratory syncytial virus (RSV). *Biologics*. 2007;1(1):33-43.
- Griffiths C, Drews SJ, Marchant DJ. Respiratory syncytial virus: infection, detection and new options for prevention and treatment. *Clin Microbiol Rev*. 2017;30:277-319.
- Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med*. 2009;360:588-98.

Hamid S, Winn A, Parikh R, Jones JM, McMorrow M, Prill MM, et al. Seasonality of respiratory syncytial virus - United States, 2017-2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2023;72(14):355-61.

Hammitt L, Dagan R, Yuan Y, Baca-Cots M, Bosheva M, Madhi SA, et al. Nirsevimab for prevention of RSV in healthy late-preterm and term infants. *N Engl J Med.* 2022;386:837-46.

Kampmann B, Madhi S, Munjal I, Simões EAF, Pahud BA, Llapur C, et al. Bivalent prefusion F vaccine in pregnancy to prevent RSV illness in infants. *N Engl J Med.* 2023;388:1451-64.

Kfoury RA, Sadeck L. Diretrizes para o Manejo das Infecções Causadas pelo Vírus Sincicial Respiratório (VSR) – 2017. Sociedade Brasileira de Pediatria. Disponível em: [http://www.sbp.com.br/fileadmin/user\\_upload/Diretrizes\\_manejo\\_infeccao\\_causada\\_VSR2017.pdf](http://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/Diretrizes_manejo_infeccao_causada_VSR2017.pdf). Acesso em: 8 dez. 2023.

Li Y, Hadgson D, Wang X, Atkins KE, Feikin DR, Nair H. Respiratory syncytial virus seasonality and prevention strategy planning for passive immunisation of infants in low-income and middle-income countries: a modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2021; 21: 1303-12.

Li Y, Wang X, Blau D, Caballero MT, Feikin DR, Gill CJ, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *Lancet.* 2022;399:2047-64.

- McLellan JS, Chen M, Leung S, Graepel KW, Du X, Yang Y, et al. Structure of RSV fusion glycoprotein trimer bound to a prefusion-specific neutralizing antibody. *Science*. 2013.;340:1113-7.
- Mejias A, Rodríguez-Fernández R, Oliva S, Peeples ME, Ramilo O. The journey to a respiratory syncytial virus vaccine. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;125(1):36-46.
- Mejias A, Wu B, Tandon N, Chow W, Varma R, Franco E, et al. Risk of childhood wheeze and asthma after respiratory syncytial virus infection in full-term infants. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31(1):47-56.
- Ministério da Saúde (Brasil). Protocolo de uso de palivizumabe para prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório. 2013. Disponível em: [http://bvsm.sau.gov.br/bvs/sau delegis/sas/2013/prt0522\\_13\\_05\\_2013.html](http://bvsm.sau.gov.br/bvs/sau delegis/sas/2013/prt0522_13_05_2013.html). Acesso em: 8 dez. 2023.
- Moler FW, Khan AS, Meliones JN, Custer JR, Palmisano J, Shope TC. Respiratory syncytial virus morbidity and mortality estimates in congenital heart disease patients: a recent experience. *Crit Care Med*. 1992;20:1406-13.
- Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. The IMPact-RSV Study Group. *Pediatrics*. 1998;102(3 Pt 1):531-7.
- Piedimonte G, Perez MK. Respiratory syncytial virus infection and bronchiolitis. *Pediatr Rev*. 2014;35(12):519-30.

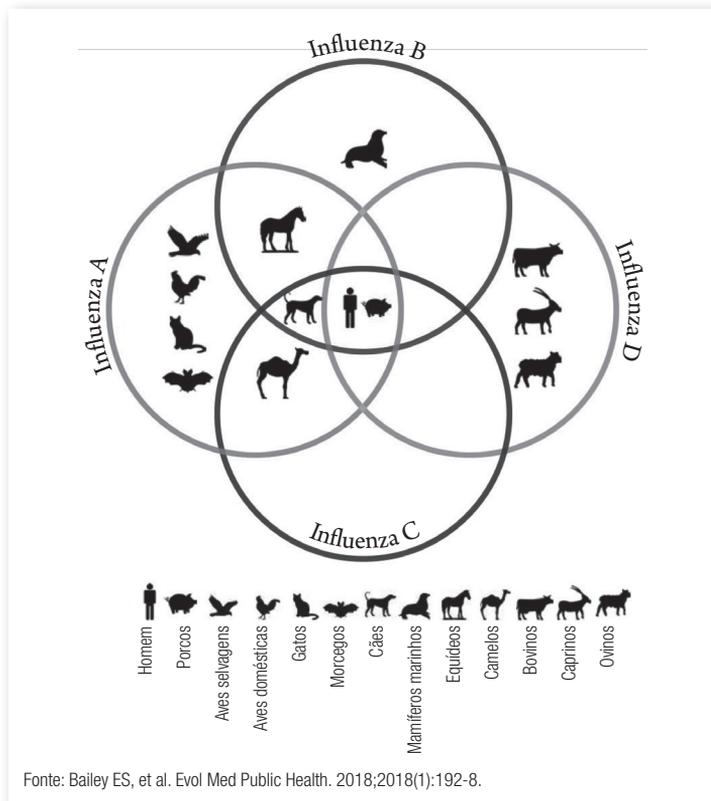


## Influenza H5N1: uma nova pandemia se aproxima? Quais os riscos?

Nancy Bellei

Considerando a possibilidade de uma nova pandemia por influenza, os riscos da disseminação do vírus AH5N1 2.3.4.4b aviário foram discutidos neste capítulo.

Para esclarecer que vírus zoonótico é esse, é importante relembrarmos os tipos de vírus influenza. Como observamos na **Figura 1**, há quatro tipos de vírus influenza: A, B, C e D. O vírus influenza B é praticamente exclusivo para infecção da espécie humana; o vírus D infecta o gado e alguns mamíferos de grande porte, exceto as focas; o vírus C infecta alguns animais e a espécie humana, com impacto de menor proporção. Dessa forma, o grande potencial de infecções na espécie humana, seja nas epidemias anuais ou nos eventos pandêmicos, é o vírus influenza A, que infecta extenso número de espécies, como aves, mamíferos e a espécie humana, e é descrito em morcegos.



**Figura 1.** Influenza – tipos e circulação nas espécies humana e animal.

Esses vírus sofrem intensa variação genética, particularmente em duas de suas glicoproteínas de superfície (hemaglutinina [H] e neuraminidase [N]). As aves aquáticas selvagens são consideradas seu reservatório natural e nelas a infecção gastrointestinal é assintomática. No caso da influenza A, é a caracterização dos tipos de hemaglutinina (H1-H18) e neuraminidase (N1-N11) que estabelece quais subtipos estão circulando. Os vírus dos tipos H1, H3 e H2 são

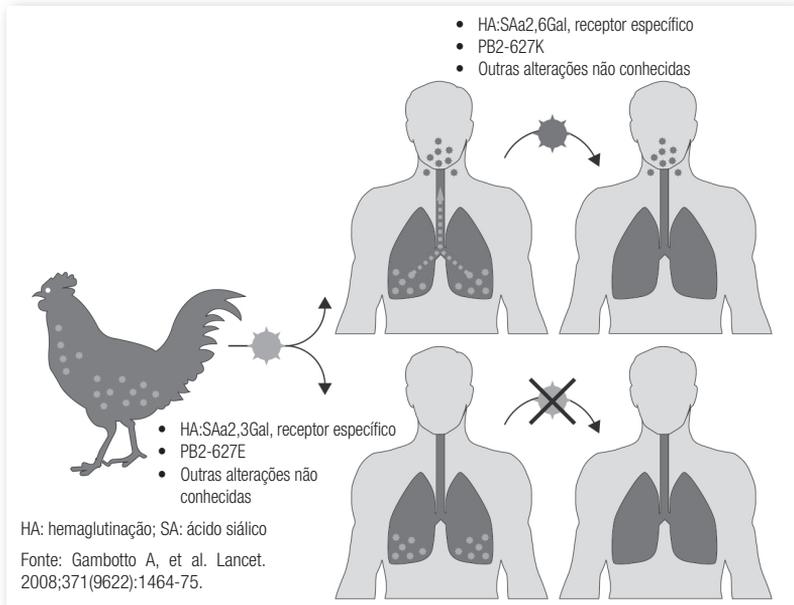
adaptados aos receptores humanos e responsáveis pelas epidemias anuais, embora os vírus H2 não circulem desde 1968. De tempos em tempos, um novo vírus do tipo A surge na natureza e a população é acometida de nova pandemia, como aconteceu em 1918, 1957, 1968 e 2009. Em geral, isso ocorre por combinação de genes de diferentes espécies de hospedeiros (aves, suínos ou humanos) em um hospedeiro intermediário (frequentemente suínos), sendo esse fenômeno chamado de *shift* antigênico. A maioria das pandemias anteriores, exceto a de AH1N1 2009, surgiu de vírus aviários.

Os vírus influenza A dos tipos H5 e H7 podem sofrer mutações nas aves e as cepas de baixa patogenicidade que causam infecções assintomáticas (LPAI – *low pathogenic avian influenza*) mudam para formas altamente patogênicas (HPAI – *highly pathogenic avian influenza*). O H5N1, altamente patogênico, é letal para aves domésticas, sendo a doença conhecida como gripe aviária. A espécie humana é raramente acometida por meio de contato com aves doentes ou de suas secreções e não há transmissão inter-humana eficiente, pois o vírus não é adaptado à espécie humana. Embora não haja ainda transmissão inter-humana, a Organização Mundial da Saúde (OMS) está monitorando de perto esse novo agente de potencial pandêmico, devido a algumas características, como a rápida expansão da infecção em aves migratórias desde 2019, inclusive espécies normalmente não acometidas por vírus do tipo H5, com inúmeros surtos detectados em países europeus e nas Américas do Norte e do Sul, inclusive no Brasil, com detecção de aves migratórias em diversos estados.

Outra preocupação é o acometimento de diferentes mamíferos aquáticos, de carnívoros selvagens como raposas e outros animais, apresentando elevada letalidade. Nesses surtos ainda não está completamente compreendido se há transmissão entre os mamíferos ou contaminação ambiental.

As mutações que estão se acumulando em mamíferos são potencialmente graves, pois elas foram documentadas em vírus pandêmicos. No entanto, a maioria ocorre no gene da polimerase (gene responsável pela replicação viral) e poucas ocorrem na hemaglutinina ou neuraminidase, o que poderia representar uma adaptação rápida para a espécie humana. Isso seria possível por meio da adaptação aos receptores de ácido siálico específico para a espécie humana (alfa-2,6), distribuído preferencialmente no trato respiratório superior, particularmente no palato mole, enquanto o vírus da influenza aviário requer o receptor celular alfa-2,3, presente em abundância no trato gastrointestinal de aves e, em menor escala, no trato respiratório inferior de humanos.

A Figura 2 apresenta a especificidade desses receptores de influenza A humano e aviário.



**Figura 2.** Um modelo de emergência de uma cepa pandêmica por transmissão direta de um vírus aviário.

A preocupação com a possibilidade de ocorrência de nova pandemia por H5N1 é extremamente justificável se observarmos os dados anteriores de infecções, em humanos, por vírus aviários altamente patogênicos que ocorreram em 2003-2005, principalmente nos países asiáticos. Nos casos graves, ocorre pneumonia bilateral, frequentemente com insuficiência respiratória e necessidade de ventilação mecânica. São comuns a insuficiência renal e a falência de múltiplos órgãos. Com base nos casos relatados, a letalidade é superior a 60%, sendo comum a hemorragia pulmonar. A taxa de letalidade em pacientes mais jovens foi ainda mais elevada, cerca de 90% em menores de

15 anos de idade na Tailândia. A morte ocorreu, em média, em 9 ou 10 dias após o início da doença.

As drogas disponíveis atualmente para tratamento da infecção por influenza foram avaliadas pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), de Atlanta, EUA. Embora não existam dados de ensaios clínicos randomizados de tratamento antiviral de pacientes ambulatoriais ou hospitalizados com infecção pelo vírus influenza AH5N1, estudos observacionais sugerem que o tratamento precoce reduz a gravidade e a mortalidade da doença. Embora o tratamento antiviral precoce resulte em maior benefício clínico, estudos observacionais apoiam o uso do tratamento antiviral em pacientes hospitalizados com gripe sazonal, mesmo quando iniciado após 48 horas de doença, inclusive em pacientes gravemente enfermos, assim, essa mesma recomendação deverá ser adotada para casos de influenza AH5N1. A maioria dos vírus aviários – influenza A(H7N9), A(H5N1) e A(H5N6) – são susceptíveis às drogas da classe dos inibidores de neuraminidase (oseltamivir, peramivir e zanamivir) e ao baloxavir (inibidor da endonuclease – enzima relacionada à replicação), e em alguns casos são resistentes a amantadina e rimantadina. No Brasil, a orientação para tratamento de casos suspeitos ou confirmados que possam estar infectados com influenza AH5N1 é o tratamento com oseltamivir, droga disponível nos sistemas público e privado.

Diversas instituições internacionais estão desenvolvendo vacinas pré-pandêmicas contra o vírus AH5N1, com alguns *trials* em curso, inclusive com vacinas universais contra diversos vírus do

tipo influenza A, e, considerando o avanço recente na tecnologia de produção de vacinas, há a possibilidade de produção rápida de uma nova vacina em pandemias futuras.

O vírus influenza AH5N1 mudou substancialmente à medida que migrou pela Europa Oriental e pelas Américas, muito diferente de seus ancestrais. Ainda é altamente patogênico, mas não parece tão capaz de infectar humanos como o H5 anterior. No entanto, não sabemos quão eficaz necessitará ser e em que rumo sofrerá mutações para que seja um risco ainda maior para a espécie humana.

É preciso fortalecer sempre a vigilância animal e a humana, dar atenção à evolução viral e estabelecer em que momento produzir estoques de vacinas com novas cepas com antigenicidade correspondente à da cepa H5 circulante na população animal, caso o *score* de risco da população humana sofra futuras alterações.

## Bibliografia

---

Baechlein C, Kleinschmidt S, Hartmann D, Kammeyer P, Wöhlke A, Warmann T, et al. Neurotropic highly pathogenic avian influenza A(H5N1) virus in red foxes, northern Germany. *Emerg Infect Dis.* 2023;29(12):2509-12.

Bailey ES, Choi JY, Fieldhouse JK, Borkenhagen LK, Zemke J, Zhang D, et al. The continual threat of influenza virus infections at the human-animal interface: what is new from a one health perspective? *Evol Med Public Health.* 2018;2018(1):192-8.

Beigel JH, Farrar J, Han AM, Hayden FG, Hyer R, de Jong MD, et al.; Writing Committee of the World Health Organization (WHO) Consultation on human Influenza A/H5. Avian Influenza A (H5N1) infection in humans. *N Engl J Med.* 2005;353(13):1374-85.

Caliendo V, Lewis NS, Pohlmann A, Baillie SR, Banyard AC, Beer M, et al. Transatlantic spread of highly pathogenic avian influenza H5N1 by wild birds from Europe to North America in 2021. *Sci Rep.* 2022;12(1):11729.

Gambotto A, Barratt-Boyes SM, de Jong MD, Neumann G, Kawaoka Y. Human infection with highly pathogenic H5N1 influenza virus. *Lancet.* 2008;371(9622):1464-75.

Interim Guidance on the Use of Antiviral Medications for Treatment of Human Infections with Novel Influenza A Viruses Associated with Severe Human Disease. Disponível em: <https://www.cdc.gov/flu/avianflu/novel-av-treatment-guidance.htm>. Acesso em: 3 nov. 2023.

Leguia M, Garcia-Glaessner A, Muñoz-Saavedra B, Juarez D, Barrera P, Calvo-Mac C, et al. Highly pathogenic avian influenza A (H5N1) in marine mammals and seabirds in Peru. *Nat Commun.* 2023;14(1):5489.

## Quais as perspectivas de uso das vacinas de mRNA para prevenção de influenza?

Juarez Cunha

A gripe sazonal é uma infecção respiratória aguda causada pelos vírus influenza que circulam em todas as partes do mundo. Existem quatro tipos de vírus influenza: A, B, C e D e os vírus influenza A e B causam epidemias sazonais de doenças.

Os vírus influenza tipo A são classificados em subtipos de acordo com as combinações da hemaglutinina (H) e da neuraminidase (N). A doença em humanos é causada pelos subtipos A(H1N1) e A(H3N2). Apenas os vírus influenza tipo A são conhecidos por causar pandemias.

Os vírus influenza tipo B são divididos em linhagens – B/Yamagata ou B/Victoria – e causam infecções em humanos.

Os vírus influenza tipo C ocorrem com menor frequência e causam infecções leves.

Os vírus influenza tipo D afetam principalmente o gado e não infectam pessoas.

Os quadros gripais variam de leves a graves, podendo levar a óbito. Hospitalizações e mortes ocorrem principalmente entre grupos considerados de alto risco, como em idosos e imunodeprimidos. Por ano, são estimados, mundialmente, 3 a 5 milhões de casos graves e 290.000 a 650.000 mortes.

A vacinação é a forma mais eficaz de prevenir a gripe. As vacinas influenza disponíveis são seguras, eficazes e usadas há mais de 60 anos. A Organização Mundial da Saúde (OMS), por meio da vigilância da circulação viral em todo o mundo, define anualmente a composição das vacinas a serem utilizadas nos hemisférios Norte e Sul.

## **Vacinas influenza disponíveis no Brasil**

---

Todas as vacinas influenza em uso no Brasil são inativadas e desenvolvidas em ovos de galinha embrionados. Até 2014, estava disponível no país apenas a vacina trivalente, com uma cepa A/H1N1, uma cepa A/H3N2 e uma das linhagens B (Yamagata ou Victoria). As vacinas tetravalentes, licenciadas desde 2015, incluem uma segunda cepa B, contendo as duas linhagens. Da mesma forma que a trivalente, são desenvolvidas em ovos de galinha embrionados, inativadas e não possuem adjuvantes.

Em 2023, tivemos no Brasil pela primeira vez uma vacina influenza tetravalente de alta concentração (*influenza high dose*, HD4V), especialmente desenvolvida e licenciada para pessoas com 60 anos de idade ou mais. Ela é produzida com a mesma plataforma das vacinas tri e tetravalente, mas contém quatro vezes o antígeno, em comparação às vacinas influenza tetravalentes de dose-padrão, levando a um potencial aumento de 24% na eficácia na prevenção da gripe na faixa etária recomendada.

## Efetividade das vacinas influenza

---

Apesar dos avanços recentes, a efetividade das vacinas de geração atual ainda é limitada, especialmente em idosos, nos quais a proteção geralmente está na faixa de 40% a 60%, mas pode chegar a somente 20% no caso de incompatibilidade de cepas.

A efetividade das vacinas influenza é dependente de vários fatores:

- Epidemiológicos, sazonalidade;
- Composição da vacina definida pela OMS e intervalos entre essa definição, a produção e a aplicação;
- Similaridade dos vírus circulantes com os contidos na vacina;
- Época/momento da aplicação;

- Tipos/plataforma de vacina;
- Valência: tri e tetravalentes;
- Resposta imune variável por idade, comorbidades e imunocompetência;
- Hesitação vacinal, levando a baixas coberturas vacinais;
- Desenho do estudo para avaliar a efetividade, com diferentes testes diagnósticos e diferentes desfechos clínicos.

Por vários desses fatores, fica evidenciada a necessidade de novas vacinas influenza que sejam mais abrangentes, mais efetivas, mais rápidas de serem produzidas, entre outros. Nessa realidade é que são avaliadas e pesquisadas outras tecnologias e plataformas.

## **Princípio da plataforma com RNA mensageiro (mRNA) em vacinas**

---

A plataforma de mRNA utilizada para o desenvolvimento de vacinas de última geração atualizadas com variantes do vírus SARS-CoV-2, causador da COVID-19, tem evitado milhares de casos graves e óbitos pela doença. Os imunizantes baseados no mRNA, como o mRNA-1273, apresentaram eficácia superior a 90% nos estudos randomizados de fase III para evitar doença sintomática, na prevenção de hospitalização e morte, tanto em adultos ( $\geq 18$  anos de idade) como em adolescentes (11 a 17 anos de idade) e crianças

de 6 meses a 11 anos de idade. O sucesso da vacinação com mRNA para COVID-19 abriu novos caminhos para o desenvolvimento de vacinas para outros vírus respiratórios, como o influenza causador da gripe. Em linhas gerais, a molécula de mRNA utilizada como vacina carrega as informações genéticas que especificam parte ou a sequência completa da proteína imunogênica (antígeno) de um determinado patógeno, por exemplo, a proteína Spike/espícula do SARS-CoV-2 ou hemaglutinina do vírus influenza. O mRNA serve como molde para a produção da proteína viral na célula, em um processo conhecido como tradução proteica. A plataforma é baseada no princípio e nas observações de que células *humanas* são capazes de capturar o mRNA após injeção intramuscular, traduzir o antígeno viral no citoplasma celular e expressar a proteína imunogênica, apresentando-a para o sistema imunológico. Em seguida, ocorrem proliferação e diferenciação de células imunes T e B e indução de robusta resposta imune, tanto humoral como celular, específica para o patógeno contra o qual se pretende proteger. Além do exército de células imunes de defesa, ocorre alta produção de anticorpos neutralizantes (AcN) necessários para combater futuras infecções/reinfecções virais. No contexto da COVID-19, altas concentrações de AcN estão diretamente relacionadas à excelente eficácia dos imunizantes mRNA. Vale ressaltar que os indivíduos que recebem vacina de mRNA não são expostos ao vírus, e sim a apenas uma sequência antigênica determinada, tampouco podem ser infectados. Ao cumprir sua função biológica, a molécula é degradada no corpo, e, em três dias, praticamente não há proteína viral nem mRNA no organismo. O que permanece é apenas a resposta imunológica necessária para combater o patógeno em exposição

futura. É importante ressaltar que a vacina de mRNA não causa eventos mutacionais na célula, por não interagir com o DNA, responsável por armazenar as informações genéticas, estando localizado no núcleo celular, afastado do citoplasma, onde a vacina atua. A imunização com mRNA tem sido estudada há décadas por inúmeros pesquisadores de todo o mundo em grandes institutos de pesquisa, como o Instituto Nacional de Saúde americano (NIH – *National Institutes of Health*), universidades e diversas empresas, como Moderna, Merck Transgène e BioNTech.

Os maiores desafios que existiam para utilizar essa molécula como vacina e terapia consistiam no fato de que o mRNA, em sua composição natural, é extremamente lábil e estimula sinais inflamatórios indesejáveis. A molécula, por ser degradada com tanta facilidade, uma vez injetada no corpo, impedia que o antígeno fosse traduzido em níveis suficientes pelas células humanas para apresentação antigênica e indução de respostas imunes inatas e adaptativas vigorosas. Porém, com os anos de pesquisa científica, foi possível identificar quais eram os componentes biológicos responsáveis por esses inconvenientes e desenvolver metodologias mais interessantes para a entrega do mRNA nas células. Uma das primeiras alterações relevantes foi a troca da base nitrogenada uridina, componente do mRNA, por N1-metil-pseudouridina. Esse fato reduziu absurdamente os sinais inflamatórios indevidos, inerentes à molécula, permanecendo apenas as propriedades autoadjuvantes do mRNA, que ampliam a magnitude da resposta imunológica diante de um antígeno. Esse aspecto foi fundamental para melhorar a tolerabilidade e a reatogenicidade das vacinas baseadas nessa plataforma. Outra

característica importante foi encapsular o mRNA em nanopartículas lipídicas (LNPs), cuja função tem sido de protegê-lo contra rápida degradação intracorpórea e endereçá-lo corretamente para o citoplasma celular, aumentando a eficiência de entrega da molécula e a tradução de proteínas antigênicas virais. Destaca-se que todos os componentes de uma vacina de mRNA são biodegradáveis, incluindo a partícula nanolipídica. Adicionalmente, a molécula é incapaz de se replicar dentro da célula humana e o antígeno de interesse é expresso transitoriamente. Conjuntamente, esses aspectos tornam a vacinação com mRNA extremamente eficaz e segura, como tem sido relatado nos inúmeros estudos clínicos e de mundo real. Os imunizantes com base no mRNA são capazes de acompanhar em tempo real a rápida dinâmica de evolução viral, uma vez que são produzidos de forma sintética, fato que possibilita sua rápida fabricação em grande escala. No contexto da gripe, esse aspecto é muito relevante, pois um dos principais fatores que afetam a eficácia das vacinas tradicionais consiste no longo tempo da fabricação dos imunizantes em ovos ou células. Isso gera atraso considerável entre a fabricação e disponibilização dos imunizantes para a população, de modo que as cepas presentes nas vacinas podem ser incompatíveis com as circulantes, gerando a “não coincidência” ou *mismatch*.

Felizmente, o mundo hoje pode contar com versões de vacinas de última geração baseadas em mRNA, mais atualizadas e adaptadas a cenários epidemiológicos específicos, como as vacinas mRNA mono e bivalentes para COVID-19. Elas têm sido recomendadas preferencialmente por todas as agências reguladoras mundialmente e pelo Ministério da Saúde. De maneira relevante, essa característica

da plataforma também se aplica a outras doenças infecciosas causadas por vírus e também por bactérias.

Potenciais vantagens de vacina gripe mRNA:

- A correspondência de cepas é mais precisa, porque não haverá necessidade de cultivar o vírus em ovos;
- Facilitar a fabricação, porque produzir mRNA também é menos complicado, em comparação com a tecnologia recombinante, facilitando a aprovação e a distribuição da vacina;
- A imunidade da vacina pode ser melhor ou mais ampla, porque as proteínas virais serão expressas com alta fidelidade pelas células humanas, provavelmente preservando sua estrutura natural;
- O mRNA facilita a incorporação de um número maior de antígenos, o que pode estimular a imunidade celular ou expandir a proteção além da hemaglutinina (H) e neuraminidase (N).

Estratégias da Moderna-Adium para a vacina influenza mRNA já em pesquisa clínica:

- Uma vacina tetravalente seguindo as recomendações da OMS;
- Expansão da cobertura adicionando antígenos da HA, por exemplo, H3N2 e H1N1, para ampliar a correspondência, o que se chama *matching*;

- Ampliação imunológica adicionando antígenos da NA como alvos mais conservados.

A vacina de mRNA-1010 da Moderna é um imunizante sazonal quadrivalente contra influenza, codificando glicoproteínas de superfície (hemaglutinina – HA), relacionadas a quatro cepas (A/H1N1, A/H3N2, B/Victoria e B/Yamagata), recomendadas pela OMS para compor vacinas de influenza. Ensaio clínico de fase 1/2 foi conduzido em adultos saudáveis, com  $\geq 18$  anos de idade, avaliando a segurança, a reatogenicidade e a imunogenicidade da vacina *versus* placebo, ou em comparação com imunizantes ativos licenciados para influenza sazonal. A vacina não levantou preocupações de segurança, apresentando-se imunogênica contra todas as cepas de influenza avaliadas tanto em adultos jovens como em idosos.

Mais recentemente, a empresa anunciou resultados interinos de segurança e imunogenicidade de estudo de fase 3 para a vacina de mRNA-1010.

Em análise preliminar de imunogenicidade, a mRNA-1010 exibiu relações de títulos GMT consistentes com a superioridade contra ambas as cepas do vírus influenza A e consistentes com a não inferioridade contra ambas as cepas do vírus influenza B para o comparador licenciado.

A mRNA-1010 demonstrou um nível aceitável de segurança e tolerabilidade nos ensaios e o Comitê Independente de

Monitoramento de Segurança de Dados não identificou nenhuma preocupação de segurança.

A empresa desenvolveu uma versão mRNA-1010 atualizada que deve ter melhorada a imunogenicidade contra as cepas da influenza B e anunciou planos para iniciar um teste de confirmação da fase 3 em 2023.

Adicionalmente, está desenvolvendo um portfólio de cinco vacinas candidatas contra influenza que incluem antígenos HA adicionais, visando à cobertura mais ampla de cepas de influenza A circulantes (mRNA-1011 e mRNA-1012). Além disso, outras candidatas que utilizam antígenos HA e neuraminidase (NA) estão sendo avaliadas, com intuito de induzir respostas imunes capazes de interferir em múltiplas proteínas envolvidas no ciclo de vida do vírus, reduzindo, por conseguinte, o potencial de escape antigênico viral (mRNA-1020 e mRNA-1030). Também está desenvolvendo vacinas candidatas combinadas, incluindo imunizantes contra influenza e SARS-CoV-2, influenza e RSV e influenza, SARS-CoV-2 e RSV. O objetivo das vacinas candidatas combinadas é fornecer proteção contra vários patógenos respiratórios em uma única vacina.

A Pfizer também tem vacinas de mRNA para influenza em pesquisa. Dados de estudo em andamento de fase 2 de uma vacina gripe tetravalente de mRNA em pessoas com 65 anos de idade ou mais demonstraram evidência substancial de indução de resposta de CD4+ e CD8+. Por esses ótimos dados de resposta de células

T e soroconversão, foi planejado estudo de fase 3, que está em andamento.

Em release de maio de 2023, o *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID) anunciou ensaio clínico de uma vacina universal experimental contra influenza desenvolvida por seus pesquisadores. Em ensaio de fase 1, será testada a vacina experimental, conhecida como H1ssF-3928 mRNA-LNP, quanto à segurança e à sua capacidade de induzir uma resposta imune.

“Uma vacina universal contra a gripe seria uma grande conquista da saúde pública e poderia eliminar a necessidade de desenvolvimento anual de vacinas sazonais, bem como a necessidade de os pacientes tomarem uma vacina contra a gripe a cada ano”, afirma o diretor interino do NIAID, Hugh Auchincloss, M.D. “Além disso, algumas cepas do vírus influenza têm potencial pandêmico significativo. Uma vacina universal contra a gripe poderia servir como uma importante linha de defesa contra a propagação de uma futura pandemia de gripe.”

Em outro artigo publicado em novembro de 2022, na *Science*, Arevalo e colegas desenvolveram uma vacina de nanopartículas de mRNA modificada por nucleosídeos que codifica antígenos de HA de todos os 20 subtipos conhecidos de vírus influenza A e linhagens de B.

Essa vacina multivalente provocou altos níveis de anticorpos de reação cruzada e específicos para subtipos em camundongos e

furões que reagiram a todos os 20 antígenos codificados. A vacinação protegeu os animais desafiados com cepas virais correspondentes e incompatíveis e essa proteção foi pelo menos parcialmente dependente de anticorpos.

O estudo indica que as vacinas de mRNA podem fornecer proteção contra vírus antigenicamente variáveis, induzindo simultaneamente anticorpos contra múltiplos antígenos.

Em artigo de grupo liderado por Norbert Pardi abordando o desenvolvimento de uma vacina universal contra o vírus influenza B baseada na plataforma de mRNA modificado por nucleosídeo encapsulado em nanopartículas lipídicas (mRNA-LNP), foram avaliadas vacinas candidatas com base em diferentes antígenos-alvo que fornecem proteção contra os vírus influenza B ancestrais e recentes de ambas as linhagens antigênicas.

Uma vacina pentavalente combinando todos os antígenos testados protege os camundongos da morbidade em uma dose muito baixa, de 50 ng, por antígeno após uma única vacinação.

Conclui-se que essas descobertas apoiam o avanço adicional de mRNA-LNPs modificados por nucleosídeos que expressam múltiplos antígenos conservados como candidatos a vacina universal contra o vírus influenza.

Ainda sobre o assunto, muito interessante essa posição em artigo de autores chineses: a estratégia promissora de usar uma vacina

de mRNA (potencialmente universal) para humanos, aves e suínos ajudará a evitar melhor os surtos em diferentes espécies susceptíveis, reduzindo, assim, o impacto adverso na agricultura e na economia e evitando pandemias mortais na população humana.

## Conclusões

---

As vacinas influenza são a principal estratégia de prevenção e controle da doença.

As vacinas influenza disponíveis atualmente no Brasil são efetivas e seguras.

O uso das vacinas influenza deve sempre ser estimulado, seguindo as recomendações do Programa Nacional de Imunizações (PNI) e das sociedades científicas.

Baixas coberturas vacinais em geral têm sido observadas no Brasil e no mundo nos últimos anos, mesmo nas Campanhas Nacionais de Vacinação contra Influenza anuais realizadas pelo PNI. É urgente definirmos estratégias que visem melhorar esses resultados, vacinando mais precocemente e atingindo mais rapidamente a cobertura proposta.

É necessário melhorar as vacinas influenza, tanto na indução como na duração da imunogenicidade (em especial nos grupos mais vulneráveis), que levem a uma proteção cruzada, menor tempo e facilitação de processo para a fabricação.

A tecnologia de mRNA promete mudar a vacinação contra influenza, melhorando a correspondência de cepas, a produção de vacinas e a imunidade a antígenos adicionais em formulações de alta valência, para cobrir cepas virais adicionais e melhorar a imunidade mediada por células.

Outro aspecto importante de salientar é a possibilidade de termos no futuro vacinas combinadas utilizando a plataforma de mRNA. Várias candidatas estão sendo avaliadas em fases de pesquisa 1 e 2 que combinam SARS-CoV-2, influenza e vírus sincicial respiratório.

## Bibliografia

---

Ali K, Berman G, Zhou H, Deng W, Faughnan V, Coronado-Voges M, et al. Evaluation of mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine in adolescents. *N Engl J Med*. 2021 Dec 9;385(24):41-2251.

Anderson EJ, Creech CB, Berthaud V, Piramzadian A, Johnson KA, Zervos M, et al. Evaluation of mRNA-1273 vaccine in children 6 months to 5 years of age. *N Engl J Med*. 2022 Nov 3;387(18):1673-87.

Arevalo CP, Bolton MJ, Le Sage V, Ye N, Furey C, Muramatsu H, et al. A multivalent nucleoside-modified mRNA vaccine against all known influenza virus subtypes. *Science*. 2022 Nov 25;378(6622):899-904.

Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med.* 2021 Feb 4;384(5):403-16.

Barouch DH. Covid-19 vaccines - Immunity, variants, boosters. *N Engl J Med.* 2022 Sep 15;387(11):1011-20.

Chaudhary N, Weissman D, Whitehead KA. mRNA vaccines for infectious diseases: principles, delivery and clinical translation. *Nat Rev Drug Discov.* 2021 Nov;20(11):817-38.

Creech CB, Anderson E, Berthaud V, Yildirim I, Atz AM, Melendez Baez I, et al. Evaluation of mRNA-1273 Covid-19 vaccine in children 6 to 11 years of age. *N Engl J Med.* 2022 May 26;386(21):2011-23.

Cromer D, Steain M, Reynaldi A, Schlub TE, Wheatley AK, Juno JA, et al. Neutralising antibody titres as predictors of protection against SARS-CoV-2 variants and the impact of boosting: a meta-analysis. *Lancet Microbe.* 2022 Jan;3(1):e52-e61.

Desmet CJ, Ishii KJ. Nucleic acid sensing at the interface between innate and adaptive immunity in vaccination. *Nat Rev Immunol.* 2012 Jun 22;12(7):479-91.

Dolgin E. The tangled history of mRNA vaccines. *Nature.* 2021 Sep;597(7876):318-24.

Fang E, Liu X, Li M, Zhang Z, Song L, Zhu B, et al. Advances in COVID-19 mRNA vaccine development. *Signal Transduct Target Ther*. 2022 Mar 23;7(1):94.

Feikin DR, Higdon MM, Abu-Raddad LJ, Andrews N, Araos R, Goldberg Y, et al. Duration of effectiveness of vaccines against SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease: results of a systematic review and meta-regression. *Lancet*. 2022 Mar 5;399(10328):924-44.

Hung Nguyen V, Boileau C, Bogdanov A, Sredl M, Bonafede M, Ducruet T, et al. Relative effectiveness of BNT162b2, mRNA-1273, and Ad26.COV2.S Vaccines and homologous boosting in preventing COVID-19 in adults in the US. *Open Forum Infect Dis*. 2023 May 25;10(7):ofad288.

Karikó K, Buckstein M, Ni H, Weissman D. Suppression of RNA recognition by Toll-like receptors: the impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA. *Immunity*. 2005 Aug;23(2):165-75.

Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, Schlub TE, Wheatley AK, Juno JA, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2021 Jul;27(7):1205-11.

Johnson AG, Linde L, Ali AR, DeSantis A, Shi M, Adam C, et al. COVID-19 incidence and mortality among unvaccinated and vaccinated persons aged  $\geq 12$  years by receipt of bivalent booster doses and time since vaccination - 24 U.S. Jurisdictions, October 3, 2021-December 24, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023 Feb 10;72(6):145-52.

Lee IT, Nachbagauer R, Ensz D, Schwartz H, Carmona L, Schaeffers K, et al. Safety and immunogenicity of a phase 1/2 randomized clinical trial of a quadrivalent, mRNA-based seasonal influenza vaccine (mRNA-1010) in healthy adults: interim analysis. *Nat Commun.* 2023 Jun 19;14(1):3631.

Link-Gelles R, Ciesla AA, Roper LE, Scobie HM, Ali AR, Miller JD, et al. Early estimates of bivalent mRNA booster dose vaccine effectiveness in preventing symptomatic SARS-CoV-2 infection attributable to omicron BA.5- and XBB/XBB.1.5-related sublineages among immunocompetent adults - Increasing community access to testing program, United States, December 2022-January 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2023 Feb 3;72(5):119-24.

MODERNA-ADIUM. Moderna-Adium Announces Clinical and Program Updates at 4th Vaccines Day. Disponível em: <https://www.accesswire.com/748485/Moderna-Adium-Announces-Clinical-and-Program-Updates-at-4th-Vaccines-Day>. Acesso em: 31 jul. 2023.

National Institutes of Health – NIH; Clinical trial of mRNA universal influenza vaccine candidate begins. Disponível em: <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/clinical-trial-mrna-universal-influenza-vaccine-candidate-begins>. Acesso em: 31 jul. 2023.

Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines – A new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov.* 2018 Apr;17(4):261-79.

Pardi N, Carreño JM, O’Dell G, Tan J, Bajusz C, Muramatsu H, et al. Development of a pentavalent broadly protective nucleoside-modified mRNA vaccine against influenza B viruses. *Nat Commun.* 2022 Aug 9;13(1):4677.

Pecetta S, Rappuoli R. mRNA, the beginning of a new influenza vaccine game.

Proc Natl Acad Sci U S A. 2022 Dec 13;119(50):e2217533119.

Pfizer. Second Quarter 2022 – Earnings Teleconference. Disponível em: [https://s28.q4cdn.com/781576035/files/doc\\_financials/2022/q2/Q2-2022-Earnings-Charts-FINAL.pdf](https://s28.q4cdn.com/781576035/files/doc_financials/2022/q2/Q2-2022-Earnings-Charts-FINAL.pdf). Acesso em: 31 jun. 2023.

Rcheulishvili N, Papukashvili D, Liu C, Ji Y, He Y, Wang PG. Promising strategy for developing mRNA-based universal influenza virus vaccine for human population, poultry, and pigs- focus on the bigger picture. Front Immunol. 2022 Oct 17;13:1025884.

Reichmuth AM, Oberli MA, Jaklenec A, Langer R, Blankschtein D. mRNA vaccine delivery using lipid nanoparticles. Ther Deliv. 2016;7(5):319-34.

Rozenski J, Crain PF, McCloskey JA. The RNA modification database: 1999 update. Nucleic Acids Res. 1999 Jan 1;27(1):196-7.

Sociedade Brasileira Imunizações – SBIm. Nota técnica SBIm. Vacinas influenza no Brasil em 2023. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/files/notas-tecnicas/nt-sbim-vacinas-influenza-brasil-2023-at.pdf>. Acesso em: 31 jun. 2023.

Scheaffer SM, Lee D, Whitener B, Ying B, Wu K, Liang CY, et al. Bivalent SARS-CoV-2 mRNA vaccines increase breadth of neutralization and protect against the BA.5 Omicron variant in mice. Nat Med. 2023 Jan;29(1):247-57.

Scheaffer SM, Lee D, Whitener B, Ying B, Wu K, Liang CY, et al. Bivalent SARS-CoV-2 mRNA vaccines increase breadth of neutralization and protect against the BA.5 Omicron variant in mice. Nat Med. 2023 Jan;29(1):247-57.

Quais as perspectivas de uso das vacinas de mRNA para prevenção de influenza?

Szabó GT, Mahiny AJ, Vlatkovic I. COVID-19 mRNA vaccines: platforms and current developments. *Mol Ther.* 2022 May 4;30(5):1850-68.

World Health Organization – WHO. Influenza (Seasonal). Disponível em: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)). Acesso em: 31 jun. 2023.

\* Agradecimento especial para Marcela Santiago Pacheco de Azevedo, pelas sugestões e revisão do texto.



## Uso de vacina zóster inativada em portadores de comorbidades. Qual a melhor recomendação?

Lauro Ferreira Pinto

É frequentemente ressaltado nas palestras e artigos sobre herpes-zóster o aumento de incidência desse evento nas últimas décadas. Os últimos anos de pandemia motivaram relatos de percepção de ainda maior prevalência de herpes-zóster, que poderia ser correlacionado ao maior estresse vivenciado pelas pessoas em razão dos riscos sofridos com a nova doença ou pelas restrições de convivência social. No ano passado foi publicado um estudo de uma base de dados do Medicare (sistema de seguro de saúde americano) que relata que as pessoas que tiveram COVID-19 tinham 15% maior risco de zóster e maior risco de hospitalização.

Embora a idade seja o principal fator de risco para o herpes-zóster, com nítida predominância acima da faixa de 50 anos de vida, diversas comorbidades são associadas a uma incidência elevada dessa doença. Em 2020, uma publicação liderada por pesquisadores do CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*), dos EUA, elencou

os pacientes com maior risco: transplantados de células-tronco hematopoéticas, transplantados de órgãos sólidos, portadores de malignidades hematológicas ou tumores sólidos malignos e pacientes que vivem com HIV/Aids. Todas essas situações e também pessoas em uso de medicamentos imunossuppressores com mais de 18 anos de idade constituem o conjunto de pacientes hoje com a vacina herpes-zóster recombinante inativada indicada em bula e de acordo com as principais agências regulatórias. Todas essas situações foram abordadas no evento Controvérsias em Imunizações 2023.

Em pacientes submetidos a transplante de medula óssea autólogo, a primeira dose da vacina zóster inativada é recomendada 50 a 70 dias após o transplante e a segunda dose deve ser feita um a dois meses depois. Essa é a posição defendida pela maioria dos autores e pela Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea. A vacina é bastante segura e demonstrou eficácia de 68% nessas circunstâncias. Quanto aos transplantes de medula óssea alogênicos, existem poucos relatos de casos publicados. O protocolo do *Fred Hutchinson Cancer Center*, de Seattle, sugere o uso da vacina inativada pelo menos 24 meses após o transplante e desde que não haja nenhum sinal de doença do enxerto *versus* hospedeiro.

Em pacientes com transplantes de órgãos sólidos, o CDC/ACIP (*Advisory Committee on Immunization Practices*) sugere, sempre que possível, administrar a vacina antes do transplante. Quando isso não ocorrer, a vacina inativada deve ser aplicada 6-12 meses após o transplante, quando não houver risco de rejeição e o paciente estiver em terapia imunossupressora de manutenção.

Em pacientes com neoplasias hematológicas, um extenso estudo foi publicado (Zoster 39) sobre a imunogenicidade e segurança da vacina inativada. Nesse estudo, um terço dos pacientes foi vacinado durante o tratamento imunossupressor, tentando-se ao menos 10 dias de intervalo da imunossupressão. Os restantes dois terços dos casos foram vacinados após o tratamento imunossupressor com um período de intervalo de 15 dias a seis meses depois. Um estudo *post hoc* mostrou eficácia de 87,2% da vacina nesses pacientes imunocomprometidos, com neoplasias hematológicas, com mais de 18 anos de idade.

Em pacientes com tumores de órgãos sólidos, foi realizado um estudo de imunogenicidade e segurança (Zoster 28) com duas doses da vacina inativada, sendo os pacientes estratificados em dois grupos. No primeiro grupo, a primeira dose foi aplicada 8-30 dias antes do primeiro ciclo de quimioterapia; no segundo grupo, a primeira dose foi aplicada no início da quimioterapia, com janela de intervalo de apenas um dia. Foi observada adequada resposta imune, que persistiu um ano após a vacinação, independentemente do momento da primeira dose em relação à quimioterapia. No entanto, a resposta humoral foi significativamente maior no grupo em que uma janela de pelo menos oito dias ocorreu entre a primeira dose da vacina e a quimioterapia.

A imunogenicidade e a segurança da vacina recombinante inativada para zóster foram estudadas em pacientes transplantados renais em uso de imunossupressores (micofenolato e tacrolimo foram os imunossupressores mais usados). A primeira dose foi aplicada

4-18 meses após o transplante e os pacientes precisavam estar com a função renal estável e livre de rejeição ao enxerto nos três meses anteriores à vacinação. Não foi observado nenhum evento adverso no que concerne à segurança, e foram observadas respostas humoral e celular, que persistiram por 12 meses após a vacinação.

No início de 2023, o *American College of Rheumatology* (ACR) publicou uma diretriz na qual recomenda fortemente a vacina inativada para zóster em todos os pacientes que estão usando drogas imunossupressoras. Em pacientes que estão usando prednisona em dose inferior a 20 mg por dia, a vacina pode ser usada sem qualquer intervalo necessário à sua eficácia. Pacientes em uso de doses iguais a ou maiores que 20 mg de prednisona por dia deveriam tentar adiar o uso da vacina em busca de melhor eficácia. Pacientes em uso de metotrexato não necessitam de nenhum intervalo para a aplicação da vacina inativada. Segundo o ACR, pacientes em uso de rituximabe devem ter um intervalo de pelo menos duas semanas para melhor eficácia da vacina zóster. Outras publicações de grupos da reumatologia demonstraram segurança da aplicação da vacina inativada recombinante em pacientes em uso dos mais diversos imunossupressores, como tofacitinibe, baricitinibe, upadacitinibe, filgotinibe, abatacepte e rituximabe, sem consequências no que tange à segurança. E observou-se resposta imune documentada com todos esses agentes. A Sociedade de Reumatologia e os autores sugerem, quando possível, administrar a vacina inativada para zóster quando a janela de dose do imunossupressor for maior e quando a doença autoimune estiver estável e menos ativa.

Um outro grupo de pacientes especialmente vulnerável ao zóster é representado pelos pacientes com doença inflamatória intestinal. De acordo com artigo de revisão publicado por pesquisadores do Hospital Universitário de Zurique, esses pacientes têm risco pelo menos duas vezes maior que pessoas da mesma idade sem comorbidades, em especial aquelas com doença ativa não controlada. O uso de tofacitinibe tem risco estimado seis vezes maior, o de corticoides, duas três vezes maior e o de tiopurinas, duas a três vezes maior. Alguns outros imunobiológicos usados por essa população também se associam a risco.

Uma metanálise de 12 estudos publicados evidenciou maior incidência de zóster em pacientes com asma e doença pulmonar obstrutiva crônica em 30% e 31%, respectivamente. Alguns estudos também relacionam o uso constante de corticoides inalados a risco maior de zóster

Desde os primeiros anos do surgimento da Aids, é conhecida a frequência de ocorrência de herpes-zóster nessa população. Com o advento da terapia antirretroviral combinada de alta potência (ART), a incidência de zóster caiu, mas segue pelo menos três vezes maior que na população em geral. A incidência de zóster é um pouco maior no início da terapia antirretroviral, como se esse evento se comportasse mesmo como uma reconstituição imune. A vacina inativada para herpes-zóster foi aplicada em pacientes que vivem com HIV, com respostas humoral e celular muito boas. A maioria dos pacientes tinha contagem de células TCD4 acima de 200 céls/mL e uma minoria apresentava células CD4 entre 50 e 199 céls/mL.

Até mesmo no grupo mais imunossuprimido a resposta vacinal foi satisfatória, embora o número reduzido de casos com células CD4 < 200 dificulte uma análise melhor.

Uma revisão sistemática e metanálise mostrou que pacientes diabéticos tinham risco quase 40% maior que a população geral de desenvolver zóster. Em diabéticos com doença cardiovascular, esse risco ainda seria maior. Alguns autores especulam se entre diabéticos o ponto de corte para sugerir a prevenção do herpes-zóster por vacinas não seria uma faixa etária menor, como 40 anos de idade.

Em 2022, o ACIP divulgou diretrizes sobre o momento mais adequado para vacinar pacientes imunossuprimidos. Em pacientes com transplantes de células hematopoiéticas autólogas, o ACIP sugere vacinar três meses após o transplante com o paciente em uso de antivirais profiláticos. Como a vacina recombinante não é de vírus vivo, sua eficácia não é afetada por antivirais contra o zóster. Em paciente com transplante alogênico, o CDC fala em vacinar 6-12 meses após o transplante, desde que não haja quaisquer sinais de rejeição e os pacientes estejam em terapia imunossupressora de manutenção. Em pacientes com câncer, o ideal, segundo o CDC, é administrar a vacina recombinante antes da quimioterapia ou radioterapia, antes do uso de imunossupressores e antes mesmo da esplenectomia, quando essa ocorrer. Como no mundo real isso com frequência não acontece, a vacina inativada para zóster deve ser aplicada em pacientes com terapia imunossupressora de manutenção ou quando o paciente estiver com seu sistema imune mais robusto, isso na tentativa de buscar maior eficácia da vacina. Em pacientes

recebendo terapias anticélulas B (rituximabe), o CDC sugere agendar o uso da vacina inativada para zóster aproximadamente quatro semanas antes da próxima dose. Em pacientes com doenças autoimunes, a vacinação para zóster deve ocorrer em situações bem controladas, sem doença aguda ou *flare* (reagudização) da doença de base. Quando possível, administrar na melhor janela anterior ou posterior a drogas imunossupressoras. Em pacientes que vivem com HIV, o uso de antirretrovirais, carga viral de HIV sob controle e níveis mais elevados de CD4 constituem fatores que melhoram a resposta imune, mas cabe ao médico assistente definir se esses critérios vão atrasar demais a imunização de um paciente específico e expô-lo à ocorrência de zóster por um período desnecessário.

Enfim, a indicação e o uso da vacina zóster recombinante inativada na população imunodeprimida e com comorbidades são relativamente recentes. Embora sua segurança seja absoluta nessa população, os cuidados em sugerir o melhor momento de vacinar têm o objetivo de maximizar a eficácia da vacina em pacientes mais vulneráveis.

## Bibliografia

---

Anderson TA, Masters NB, Guo A, Shepersky L, Leidner AJ, Lee GM, et al. Use of recombinant zoster vaccine in immunocompromised adults aged ≥19 years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71(3):80-4.

Bass AR, Chakravarty E, Akl EA, Bingham CO, Calabrese L, Cappelli LC, et al. 2022 American College of Rheumatology guideline for vaccinations in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023;75(3):449-64.

Bastidas A, de la Serna J, El Idrissi M, Oostvogels L, Quittet P, López-Jiménez J, et al. Effect of recombinant zoster vaccine on incidence of herpes zoster after autologous stem cell transplantation: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322(2):123-33.

Berkowitz EM, Moyle G, Stellbrink HJ, Schürmann D, Kegg S, Stoll M, et al. Safety and immunogenicity of an adjuvanted herpes zoster subunit candidate vaccine in HIV-infected adults: a phase 1/2a randomized, placebo-controlled study. *J Inf Dis*. 2015;211(8):1279-87.

Bhasvar A, Lonnet G, Wang C, Chatzikonstantinidou K, Parikh R, Brabant Y, et al. Increased risk of herpes zoster in adults  $\geq 50$  years old diagnosed with COVID-19 in the United States. *Open Forum Infect Dis*. 2022;9(5):ofac118.

Dagnev AF, Ilhan O, Lee WS, Woszczyk D, Kwak JY, Bowcock S, et al. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults with haematological malignancies: a phase 3, randomised, clinical trial and post-hoc efficacy analysis. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(9):988-1000.

Grabar S, Tattevin P, Selinger-Leneman H, de La Blanchardiere A, de Truchis P, Rabaud C, et al. Incidence of herpes zoster in HIV-infected adults in the combined antiretroviral therapy era: results from the FHDH-ANRS CO4 Cohort. *Clin Infect Dis*. 2015;60(8):1269-77.

Guillo L, Rabaud C, Choy EH, D'Amico F, Danese S, Ng SC, et al. Herpes zoster and vaccination strategies in inflammatory bowel diseases: a practical guide. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(3):481-90.

Huang CT, Lee CY, Sung HY, Liu SJ, Liang PC, Tsai MC. Association between diabetes mellitus and the risk of herpes zoster: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endoc Metab*. 2022;107(2):586-97.

Kawai K, Yawn BP. Risk factors for herpes zoster: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(12):1806-21.

McKay SL, Guo A, Pergan SA, Dooling K. Herpes Zoster risk in immunocompromised adults in the United States: a systematic review. *Clin Infect Dis*. 2020;71(7):e125-34.

Venerito V, Stefanizzi P, Cantarini L, Lavista M, Galeone MG, Di Lorenzo A, et al. Immunogenicity and safety of adjuvanted recombinant zoster vaccine in rheumatoid arthritis patients on anti-cellular biologic agents or JAK inhibitors: a prospective observational study. *Int J Mol Sci*. 2023;24(8):6967.

Vink P, Delgado Mingorance I, Maximiano Alonso C, Rubio-Viqueira B, Jung KH, Rodriguez Moreno JF, et al. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in patients with solid tumors, vaccinated before or during chemotherapy: a randomized trial. *Cancer*. 2109;125(8):1301-12.

