

CONTROVÉRSIAS EM IMUNIZAÇÕES 2024

EDITORES

Renato de Ávila Kfourri, Guido Carlos Levi e
Juarez Cunha

CONTROVÉRSIAS EM IMUNIZAÇÕES 2024



CONTROVÉRSIAS EM IMUNIZAÇÕES 2024

EDITORES

Renato de Ávila Kfourri, Guido Carlos Levi e
Juarez Cunha



Controvérsias em imunizações 2024
Copyright© 2025 Renato de Ávila Kfour, 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
Ilustração da folha de rosto: sizsus art/istockphoto

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

Controvérsias em Imunizações 2024 / editores

Renato de Ávila Kfour, Guido Carlos Levi, Juarez Cunha. -- 1. ed. -- São Paulo :
Segmento Farma Editores, 2025.

Vários autores.

Bibliografia.

ISBN 978-85-7900-138-3

1. Doenças - Prevenção 2. Imunização - Brasil 3. Saúde pública 4. Sistema Único de Saúde (Brasil) 5. Vacinação - Leis e legislação - Brasil 6. Vacinas I. Kfour, Renato de Ávila. II. Levi, Guido Carlos. III. Cunha, Juarez.

25-293330.0

CDD-614.47

Índices para catálogo sistemático:

1. Vacinação : Saúde pública : Promoção da saúde 614.47
Aline Grazielle Benitez - Bibliotecária - CRB-1/3129



Impresso no Brasil
2025

O conteúdo desta obra é de inteira responsabilidade de seu(s) autor(es).
Produzido por Segmento Farma Editores Ltda., em agosto de 2025. MATERIAL DE DISTRIBUIÇÃO EXCLUSIVA A PROFISSIONAIS DE SAÚDE HABILITADOS A PRESCREVER E/OU DISPENSAR MEDICAMENTOS.

CONTROVÉRSIAS EM IMUNIZAÇÕES 2024

EDITORES

**Renato de Ávila Kfourir, Guido Carlos Levi e
Juarez Cunha**





EDITORES

Renato de Ávila Kfourí

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

Ana Karolina Barreto Berselli Marinho

Imunologista e Alergista; Professora Colaboradora da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP); Coordenadora do Ambulatório de Eventos Supostamente Atribuíveis à Vacinação ou Imunização (Esavi) do Hospital das Clínicas da FMUSP

Eitan N. Berezin

Professor Titular de Pediatria Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo; Professor de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Santo Amaro (Unisa); Presidente do Departamento Científico de Infectologia da Sociedade de Pediatria de São Paulo

Isabella Ballalai

Diretora da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm); Presidente do Instituto Ciesa; Presidente do Departamento Científico de Imunização da Sociedade de Pediatria do Rio de Janeiro

José Geraldo Leite Ribeiro

Pediatra Epidemiologista e Mestre em Medicina Tropical; Professor Emérito da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais (FCM-MG)

Kleber Luz

Médico Pediatra e Infectologista; Professor Associado IV do Instituto de Medicina Tropical da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN); Consultor para Arbovírus da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) e da Organização Mundial da Saúde (OMS)

Lauro Ferreira da Silva Pinto Neto

Professor adjunto da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (Emescam); Doutor em Doenças Infecciosas pela Universidade Federal do Espírito Santo (Ufes)

Luisa Lina Villa

Docente da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP); Pesquisadora do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (Icesp)

Marco Aurélio P. Sáfiadi

Professor da Faculdade de Ciências Médica das Santa Casa de Misericórdia de São Paulo; Presidente do Departamento de Infectologia da Sociedade Brasileira de Pediatria

Nancy Bellei

Professora Afiliada e pesquisadora da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp)

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)

Rosana Richtmann

Médica Infectologista do Instituto de Infectologia Emílio Ribas; Diretora do Comitê de Imunização da Sociedade Brasileira de Infectologia; Coordenadora da Infectologia do Grupo Santa Joana

Tânia Cristina de Mattos Barros Petraglia

Pediatra Infectologista; Responsável Técnica pelo Centro de Referência em Imunobiológicos Especiais (Crie) Myrtes Amorelli Gonzaga; Professora de Pediatria da Universidade Estácio de Sá — Instituto de Educação Médica (Idomed)



PREFÁCIO

Em mais uma edição do Encontro “Controvérsias em Imunizações”, da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm), renomados especialistas abordaram assuntos que despertam interesse e geram dúvidas nas condutas práticas no dia a dia das salas de vacinas.

Debater esses temas à luz das melhores evidências disponíveis é extremamente útil e necessário, para que possamos oferecer as melhores alternativas em imunizações à população.

Mais uma vez as apresentações foram compiladas nesta publicação. Dengue, influenza, VSR, zóster, HPV e tantos outros assuntos estão, de forma clara e didática, apresentados ao leitor, que terá a oportunidade de se atualizar e aprofundar seus conhecimentos no campo das imunizações.

Ótima leitura!

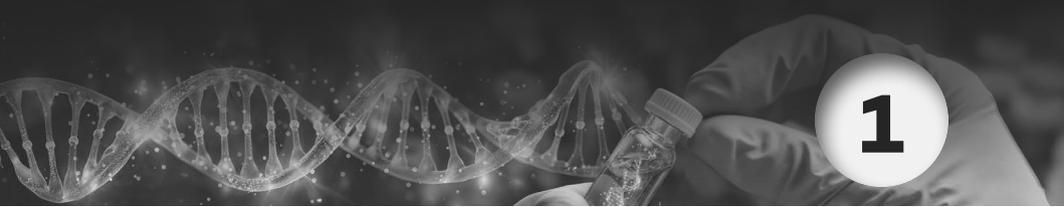
Os editores



SUMÁRIO

- 1 **CAPÍTULO 1**
Vacinação após CAR-T cell: como recomendar?
Tânia Cristina de Mattos Barros Petraglia
- 11 **CAPÍTULO 2**
Vacina contra malária
Kleber Luz
- 19 **CAPÍTULO 3**
Vacina influenza: devemos voltar à trivalente?
Quadrivalente de nova formulação?
Nancy Bellei
- 25 **CAPÍTULO 4**
Vacinas pneumocócicas: quanto maior a valência,
menor a imunogenicidade?
Eitan N. Berezin
- 35 **CAPÍTULO 5**
Tive episódio de herpes-zóster. Quando devo me
vacinar?
Lauro Ferreira da Silva Pinto Neto
- 41 **CAPÍTULO 6**
Prevenção do VSR nos lactentes: vacinação da
gestante ou anticorpo monoclonal nos
recém-nascidos?
Rosana Richtmann

- 51 **CAPÍTULO 7**
Vacinas VSR para idosos: precisamos? São seguras?
Renato de Ávila Kfoury
- 59 **CAPÍTULO 8**
Vacina contra chikungunya: precisamos?
Para quem?
Marco Aurélio P. Sáfadi
- 67 **CAPÍTULO 9**
Efetividade de dose única da vacina de HPV
Luisa Lina Villa
- 75 **CAPÍTULO 10**
Triagem neonatal ampliada para erros inatos da
imunidade e vacina BCG ao nascer: como agir?
Ana Karolina Barreto Berselli Marinho
- 95 **CAPÍTULO 11**
Vacina contra dengue em maiores de 60 anos:
podemos? Devemos?
José Geraldo Leite Ribeiro
- 99 **CAPÍTULO 12**
Segurança das vacinas contra covid-19. Há o que
temer?
Isabella Ballalai



VACINAÇÃO APÓS CAR-T CELL: COMO RECOMENDAR?

Tânia Cristina de Mattos Barros Petraglia

Pacientes com câncer apresentam comprometimento do sistema imunológico, em decorrência de uma variedade de fatores, incluindo inflamação crônica, função prejudicada e/ou diminuída de elementos da linhagem hematopoiética e tratamentos que afetam o sistema imune. Conseqüentemente, os pacientes com câncer correm um risco aumentado para infecções, que pode ir além do tratamento do câncer, destacando a necessidade de os oncologistas estabelecerem parcerias com prestadores de cuidados primários para obter um histórico de vacinação atualizado como parte da avaliação oncológica-padrão e abordar a intervenção para outras doenças evitáveis por vacinação. A eficácia das vacinas contra infecções em pacientes com câncer está correlacionada com o grau e o tipo de imunossupressão e/ou gravidade da malignidade subjacente. O objetivo da vacinação é proteger contra infecções e atenuar a gravidade de doenças, quando a infecção não pode ser totalmente prevenida.

É importante ressaltar que vacinas inativadas não oferecem risco aumentado para eventos adversos, porém, a depender do estado imunológico do paciente, seus benefícios imunológicos podem não ser totalmente atingidos. Ao contrário, as vacinas vivas atenuadas são contraindicadas durante o período de imunossupressão, em razão do risco de evento adverso grave. Pacientes com câncer devem iniciar a vacinação preferencialmente antes do tratamento imunossupressor.

Dentro de um arsenal de terapias para combater o câncer, a terapia genética tem sido utilizada mais recentemente; por conseguinte, existem poucos dados de literatura sobre infecção, vacinação e resposta imunológica, o que possibilita um campo imenso para estudos em vacinologia. Dessa maneira, o cenário atual sobre o assunto é mais de controvérsias do que de certezas, não existindo consenso sobre os melhores esquemas e o momento ideal para a vacinação após a terapia.

O que é terapia CAR-T?

Essa nova abordagem terapêutica surgiu em meados da década de 1990, e em 2017 ocorreram seis aprovações pela Food and Drug Administration (FDA) de terapias CAR-T, tanto para crianças como para adultos. Estima-se que 20 mil receptores de CAR-T tenham sido tratados para linfoma, leucemia e mieloma.

A terapia com células T do receptor de antígeno quimérico (CAR), em inglês CAR-T, é uma forma de tratamento que envolve a transferência de células adotivas, por meio da inserção de

genes artificiais, modificando geneticamente linfócitos do próprio paciente, que estimulem o sistema imune a reconhecer os receptores de células tumorais e causar a destruição dessas células. Atualmente a terapia CAR-T está aprovada para o tratamento de leucemias de células B, linfoma não Hodgkin (LNH) e mieloma múltiplo, porém esse tratamento está associado à linfodepleção e à aplasia de células B de longa duração.

Como a terapia é realizada?

Explicando de maneira simplificada e didática, uma amostra de sangue é coletada do paciente, as células T são separadas, modificadas geneticamente (para expressar um receptor artificialmente construído, que tem como objetivo criar células T, as quais reconhecem antígenos na superfície de células tumorais) e cultivadas em laboratório em grandes quantidades. Posteriormente são reintroduzidas no paciente, por meio de infusão intravenosa. Quando as células T geneticamente modificadas entram em contato com células que expressam o antígeno-alvo, ou seja, as células tumorais, ocorre a destruição dessas células.

Vacinação em pacientes tratados com a terapia CAR-T

Pouco se sabe sobre infecções evitáveis por vacinação e o papel da revacinação em pacientes tratados com a terapia CAR-T. Existem poucos estudos para avaliação de anticorpos após a terapia e com muitos vieses, como intervalos de tempo díspares de

dosagem de anticorpos após a terapia, uso prévio de imunoglobulinas e populações mistas nos estudos. Porém a vacinação, associada à profilaxia antimicrobiana e à imunoglobulina intravenosa, visa reduzir a carga de infecção em pacientes após a terapia celular.

As vacinas contra covid-19 e influenza foram as mais estudadas nos pacientes que receberam a terapia CAR-T. Em relação à vacina contra covid-19, a frequência de desenvolvimento de respostas humorais varia de 28,2% a 35,9%, com taxas de respostas semelhantes, quando vacinados antes e seis meses após a terapia CAR-T. Até 72,2% dos receptores desenvolvem resposta celular que confere proteção imunológica. Conforme observado com outras vacinas, as respostas são melhores após a terapia CAR-T em pacientes com mieloma, em comparação àqueles com linfoma não Hodgkin. Doses adicionais de vacinas são seguras, mas têm um efeito modesto sobre níveis de anticorpos em pessoas com aplasia de células B de longa duração.

Walti *et al.* (2021) detectaram respostas de anticorpos a ≥ 1 cepa da vacina influenza em 40% dos indivíduos antes da terapia CAR-T. Da mesma forma, 31% dos receptores CAR-T, em remissão, foram vacinados contra a gripe 13 a 57 meses após o tratamento e tiveram aumentos de, pelo menos, quatro vezes nos títulos de anticorpos para ≥ 1 antígeno da vacina. Houve resposta mesmo entre indivíduos com baixas taxas de imunoglobulina e linfócitos T e B. Esses dados corroboram a vacinação antes e depois da terapia com células CAR-T para influenza e outros patógenos relevantes, como SARS-CoV-2, independentemente de hipogamaglobulinemia ou aplasia de células B.

Em um estudo de soroprevalência para doenças preveníveis por vacinação, em receptores de terapia com células CAR-T direcionadas a CD19 com pelo menos 6 meses após o tratamento e em remissão, foram avaliados 54 participantes, a maioria dos quais tinha LNH. Esses pacientes tinham variedades de tratamentos prévios e 54% receberam imunoglobulina venosa recente. Os níveis séricos de anticorpos contra antígenos vacinais, com mediana de 20 meses pós-tratamento CAR-T, foram comparáveis aos da população adulta dos Estados Unidos, mesmo para pacientes sem imunoglobulina venosa recente. Os níveis de anticorpos foram mais baixos para pneumococo, *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), coqueluche (0%-15%) e hepatite B (39%). Os destinatários de terapias CAR-T para malignidades de células B apresentam imunodeficiências profundas e prolongadas e correm risco de infecções graves, incluindo infecções por vírus respiratórios. A vacinação pode ser importante para a prevenção de infecções, mas existem dados limitados sobre a imunogenicidade das vacinas nessa população.

Lee *et al.* (2023) examinaram títulos pareados de imunoglobulina G (IgG) pré- e pós-vacina pneumocócica conjugada 13 (VPC13) em uma coorte de pacientes com linfoma tratados com terapia CAR-T. Pacientes vacinados no dia 90 (N = 13) ou no dia 180 (N = 8), após a terapia, demonstraram uma redução nos títulos entre a pré-vacinação e 90 dias pós-vacina. Respostas à VPC13 foram consideradas abaixo do ideal, dentro de seis meses após a terapia.

A American Society of Clinical Oncology aborda, em seu guia, que as controvérsias são grandes e os estudos, limitados para definir métricas de vacinação para pacientes que recebem terapia CAR-T para malignidades hematológicas. Assim, a administração de vacinas não vivas (inativadas) deve ocorrer preferencialmente antes do tratamento CAR-T ou pelo menos 6 a 12 meses depois. Idealmente, as vacinas contra influenza e covid-19 devem ser administradas 2 semanas antes da linfodepleção ou seguir o mesmo período recomendado para pacientes com transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), ou seja, ≥ 3 meses após o tratamento com CAR-T. Não existem dados que orientem a segurança e o momento da administração de vacinas vivas. A necessidade de revacinação e o momento de aplicação de outras vacinas em receptores de CAR-T permanecem mal definidos. A literatura atual é limitada e derivada principalmente de tratamentos direcionados ao CD19 e está emergindo de indivíduos tratados com antígeno de células B CAR-T. Existe uma heterogeneidade considerável nas respostas a vacinas que é influenciada por fatores ligados à própria terapia, além de fatores relacionados a hospedeiro (idade avançada, linhas terapêuticas anteriores), aplasia, citopenia e hipogamaglobulinemia, que levam à diminuição das respostas humorais à vacina.

Reynolds *et al.* (2023) revisaram dados de literatura, opinião de especialistas, centros de tratamento, guias de sociedades e destacaram as seguintes recomendações (a maioria delas baseia-se nos protocolos de TCTH autólogo): vacinas inativadas não devem ser administradas antes de 3 meses após a terapia; os pacientes devem demonstrar reconstituição imunológica antes da vacinação,

definida como CD4+ >200/ μ L e células B CD19 ou CD20+ >20/ μ L; os pacientes não devem receber imunossupressores concomitantes ao tratamento, incluindo quimioterapia citotóxica, corticosteroides sistêmicos, agentes depletadores de células T ou antilinfócitos, ou imunoglobulina nos 2 meses anteriores; certas imunoterapias podem não ser consideradas, como inibidores de checkpoint ou agente imunomodulador.

Os estudos de vacinas em pacientes em tratamento com terapias celulares permanecem limitados. Assim, os calendários de vacinação são derivados em grande parte da opinião de especialistas e refletem os consensos em torno do TCTH autólogo. Atualmente são vários os desafios para as melhores práticas de vacinação nesses pacientes, como determinar até que ponto a imunidade dos anticorpos é preservada após terapias celulares, otimizar o momento da revacinação após o tratamento e identificar os principais preditores da resposta à vacina, a partir de marcadores hematológicos de reconstituição imunológica.

Vacinação de conviventes

A vacinação dos conviventes dos imunocomprometidos é importante instrumento para evitar a exposição desnecessária a situações de risco, principalmente porque nem sempre o imunocomprometido, ainda que vacinado, atinge uma adequada resposta imunológica à vacinação. Os profissionais de saúde que lidam com essa população de risco aumentado para doenças também devem manter o calendário de vacinação atualizado.

As vacinas indicadas são, pelo menos, contra varicela, influenza, hepatite B e a tríplice viral. As vacinas contra hepatite A e dTpa não são liberadas no serviço público para conviventes, mas encontram-se disponíveis nas clínicas privadas de vacinação. A vacina dTpa é liberada pelo setor público para profissionais de saúde. A vacina contra poliomielite oral deve ser substituída por vacina contra poliomielite inativada nos contactantes.

Conclusões

Na ausência de dados robustos que norteiem indicações mais precisas para a vacinação dos receptores de terapia CAR-T, seguir as mesmas orientações recomendadas para o TCTH autólogo tornou-se a opção mais aceitável na atualidade.

As terapias avançadas são modalidades terapêuticas com grandes perspectivas para a cura de doenças, embora ainda com grandes desafios sob vários aspectos, e a prevenção de doenças por vacinação também é um deles. Quais as vacinas a serem indicadas, quais os melhores esquemas e qual o tempo ideal para vacinação após a terapia ainda serão temas de muitas controvérsias.

Bibliografia

- Best AF, Bowman M, Li J, Mishkin GE, Denicoff A, Shekfeh M, et al. COVID-19 severity by vaccination status in the NCI COVID-19 and Cancer Patients Study (NCCAPS). *J Natl Cancer Inst.* 2023;115:597-600.
- Bonamino M, Mazzi MT. “Terapia gênica e celular”. In: Oliveira AA, Maia MLS, Marques AM, Azevedo VF, Gottgroy CL, Lacerda DP. *Tratado Brasileiro de Biotecnologia em Saúde: da bancada ao leito.* Santana de Parnaíba: Manole, 2024.

- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Imunizações e Doenças Imunopreveníveis. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais. 6. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2023.
- Ge C, Du K, Luo M, Shen K, Zhou Y, Guo K, et al. Serologic response and safety of COVID-19 vaccination in HSCT or CAR T-cell recipients: A systematic review and meta-analysis. *Exp Hematol Oncol.* 2022;11:46.
- Kamboj M, Bohlke K, Baptiste DM, Dunleavy K, Fueger A, Jones L, et al. Vaccination of Adults With Cancer: ASCO Guideline. *American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol.* 2024;42(14):1699-21.
- Kamei K. Live attenuated vaccines in patients receiving immunosuppressive agents. *Pediatr Nephrol.* 2023;38:3889-900.
- Lee D, Jordan AI, Menges MA, Lazaryan A, Nishihori T, Gaballa SR, et al. Pneumococcal conjugate vaccine does not induce humoral response when administered within the six months after CD19 CART-cell therapy. *Transplant Cell Ther.* 2023;29:277.e1-277.e9.
- Petraglia TCMB. “Vacinação de pacientes imunodeprimidos”. In: Ballalai I, Bravo F, Lins RS. Manual prático de imunizações. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2023. pp. 522-31.
- Reynolds G, Hall VG, Tech BW. Vaccine schedule recommendations and updates for patients with hematologic malignancy post-hematopoietic cell transplant or CAR T-cell therapy. *Transpl Infect Dis.* 2023;25(Suppl. 1):e14109.
- Riccardi N, Falcone M, Yahav D. Vaccination for SARS-CoV-2 in hematological patients. *Acta Haematol.* 2022;145:257-66.
- Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis.* 2014;58:309-18.
- Uyemura BS, Abid MA, Suelzer E, Abid MB. Efficacy of SARS-CoV-2 primary and booster vaccine doses in CAR-T recipients-targeting the target antigen. *Bone Marrow Transplant.* 2022;57:1727-31.
- Vollaard A, Schreuder I, Slok-Raijmakers L, Opstelten W, Rimmelzwaan G, Gelderblom H. Influenza vaccination in adult patients with solid tumours treated with chemotherapy. *Eur J Cancer.* 2017;76:134-43.
- Walti CS, Loes AN, Shuey K, Krantz EM, Boonyaratanakornkit J, Keane-Candib J, et al. Humoral immunogenicity of the seasonal influenza vaccine before and after CAR-T-cell therapy: a prospective observational study. *J Immunother Cancer.* 2021(9):e003428.

- Wankhede D, Grover S, Hofman P. Determinants of humoral immune response to SARS-CoV-2 vaccines in solid cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2023;41:1791-8.
- Wu X, Wang L, Shen L, He L, Tang K. Immune response to vaccination against SARS-CoV-2 in hematopoietic stem cell transplantation and CART-cell therapy recipients. *J Hematol Oncol*. 2022;15:81.
- Wumkes ML, van der Velden AM, Los M, Leys MB, Beeker A, Nijziel MR, et al. Serum antibody response to influenza virus vaccination during chemotherapy treatment in adult patients with solid tumours. *Vaccine*. 2013;31:6177-84.
- Yang W, Zhang D, Li Z, Zhang K. Predictors of poor serologic response to COVID-19 vaccine in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2022;172:41-50.
- Zheng Y, Chen Y, Yu K, Yang Y, Wang X, Yang X, et al. Fatal infections among cancer patients: a population-based study in the United States. *Infect Dis Ther*. 2021;10:871-95.

VACINA CONTRA MALÁRIA

Kleber Luz

A malária é uma infecção produzida por um protozoário da espécie *Plasmodium* e é transmitida para os humanos por meio da picada da fêmea dos mosquitos anofelinos. Ao picar um ser humano, a fêmea do anofelino inocula as formas infectantes dos plasmódios, conhecidas como “esporozoítos”. Os esporozoítos rapidamente migram para o fígado, onde se transformarão em esquizontes teciduais. Os esquizontes teciduais gerarão milhares de merozoítos, que produzirão uma ruptura da célula hepática e cairão na corrente sanguínea, formas conhecidas como “merozoítos hemáticos”. Esses merozoítos terão a capacidade de invadir as hemácias e de se transformar em um esquizonte, e mais uma vez o esquizonte hemático gerará novos merozoítos que produzirão a ruptura dos glóbulos vermelhos, provocando uma hemólise importante. No ser humano essa hemólise será predominantemente de hemácias jovens se a doença for causada pelo *Plasmodium vivax* e será predominantemente

presente nas hemácias maduras se a malária for produzida pelo *Plasmodium malariae*. Haverá uma hemólise tanto em hemácias jovens quanto em maduras caso a malária seja produzida pelo *Plasmodium falciparum*.

A doença está presente em 87 países, particularmente nas zonas tropical e subtropical. A África representa cerca de 95% dos 241 milhões de casos que ocorrem no mundo, os quais levam a cerca de 627 mil óbitos por malária. A doença está presente também em vários países da América do Sul, como Brasil, Colômbia, Venezuela e Peru. No Brasil a doença está presente predominantemente na região amazônica, sendo os estados do Pará e do Amazonas os que mais registram casos. Algumas populações são particularmente de risco para aquisição da malária no nosso país, como aquelas que trabalham nos garimpos, assim como as populações indígenas.

A dinâmica da transmissão da malária está muito relacionada a fatores ambientais e socioeconômicos. Embora esforços tenham sido feitos no sentido de controlar a presença da doença, a ausência de uma vacina eficaz representava um verdadeiro obstáculo à sua erradicação ou ao seu controle.

Entre os afetados, as mulheres grávidas, e em especial as crianças, são grupos de risco para o desenvolvimento de formas graves e com possibilidade de evolução para o óbito, principalmente se o diagnóstico da malária não for feito de forma oportuna. É sabido que populações afastadas do sistema de saúde,

ao adquirirem a doença, têm uma chance maior de óbito pela ausência de tratamento e pelo consequente desenvolvimento de formas reconhecidas como malária grave.

As manifestações clínicas variam desde formas brandas com febre terçã ou quartã, calafrios, cefaleia, hepatoesplenomegalia, até formas graves com comprometimento orgânico, como insuficiência renal, edema pulmonar, hipoglicemia ou malária cerebral, caracterizada por coma ou crises convulsivas, além de outros achados. As formas graves são uma característica da malária por *Plasmodium falciparum*, mas no Brasil a malária por *Plasmodium vivax* pode se apresentar com formas graves.

Vacinas contra malária

A Organização Mundial da Saúde atualizou a recomendação para vacinas contra a malária no mês de outubro de 2023. Duas vacinas foram recomendadas: a RTS,S/AS01* e a R21/Matrix-M. Estas duas vacinas têm como objetivo proteger contra a malária por *Plasmodium falciparum*, que é a forma mais grave da doença. A utilização das vacinas está recomendada para áreas onde a transmissão seja elevada ou, ao menos, moderada. Ambas as vacinas não protegem contra outros parasitas além do *Plasmodium falciparum*.

O esquema vacinal consiste na aplicação de quatro doses, sendo a primeira aplicada a partir dos cinco meses de idade. A depender do sistema de vacinação de cada país, a primeira dose poderá ser aplicada um pouco antes dos cinco meses, ou ainda

poderá ser iniciada a vacinação um pouco depois. Recomenda-se, em áreas com alta transmissão, a aplicação de uma quinta dose, em especial se crianças acima dos três anos de idade seguirem com alto risco de infecção pelo *Plasmodium falciparum*.

Em uma área com baixa transmissão, a vacina poderá ser aplicada desde que haja recomendação dos programas nacionais.

A vacina RTS,S foi recomendada pela primeira vez no ano de 2021 pela OMS, e mais de 2 milhões de crianças foram vacinadas até o ano de 2023.

Um programa-piloto foi finalizado em 2023 com a vacina RTS,S e demonstrou um grande impacto como ferramenta de saúde pública. Houve uma queda de 13% na mortalidade e redução de hospitalizações por malária grave, indicando seu potencial como uma importante ferramenta na prevenção da doença.

Vacina RTS,S (tradução do original em inglês [Laurens, 2020]): Usando a expertise adquirida durante o desenvolvimento da vacina Energix-B™ contra a Hepatite B, pesquisadores da GSK foram pioneiros no uso do antígeno de superfície da hepatite B como uma matriz transportadora para a região de repetição central do CSP e adicionaram a região terminal C do CSP que contém epítomos de células T e B, todos baseados na cepa *P. falciparum* NF54. Isso formou a vacina RTS,S, na qual

“R” representa a região de repetição central, uma única cadeia polipeptídica correspondente a uma sequência de aminoácidos NANP de tetrapeptídeo de repetição em tandem altamente conservada, e “T” representa epítomos de linfócitos T separados por epítomos CD4⁺ e CD8⁺ imunodominantes (Th2R e Th3R). Este peptídeo RT combinado é geneticamente fundido ao N-terminal do antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg), a porção “S” (Superfície) quando coexpressa em células de levedura, produzindo partículas semelhantes a vírus que exibem CSP e S em suas superfícies. Uma segunda porção “S” é um HBsAg não fundido que se funde espontaneamente ao componente RTS, daí o nome RTS,S. A natureza particulada e altamente repetitiva do antígeno RTS,S fornece apresentação aprimorada ao sistema imunológico e provavelmente facilita as fortes respostas de anticorpos anti-CSP e células T medidas em indivíduos vacinados.

As vacinas são seguras e eficazes e, em áreas de alta transmissão, podem reduzir até 75% o número de casos no período de maior sazonalidade. O objetivo da quarta dose seria prolongar o período de proteção. O controle da malária exige uma combinação de ações, e a vacinação não deverá ser usada isoladamente, mas sempre em combinação com as outras medidas, como diagnóstico e tratamento precoces, pois somente assim se poderá salvar milhares de vidas.

A vacina R21, da mesma forma que a vacina anterior, também tem grande impacto em saúde pública e em milhares de vidas, em especial das crianças, que podem ser salvas com sua utilização. Até o momento as vacinas não foram comparadas entre si, então não se sabe se uma seria melhor que outra. Quando se avalia o custo dessas vacinas, ambas são custo-efetivas, e individualmente seus custos são similares ao de qualquer outra nova vacina a ser implementada nos programas dos países afetados.

A malária por *Plasmodium vivax* representa um grave problema de saúde pública fora da África, correspondendo, no Brasil, à maioria dos casos diagnosticados. Embora tenha uma letalidade bem menor em relação à malária por *Plasmodium falciparum*, ela tem alta morbidade e cada vez mais se evidenciam casos graves. Um grupo brasileiro da Universidade de São Paulo (USP) publicou um artigo com uma vacina antivivax. A vacina tem uma proteína-alvo, o vivax (VK210, VK247 e *Plasmodium vivax-like*), e foi capaz de induzir anticorpos em camundongos (os estudos foram realizados apenas em animais de experimentação), que impediam a infecção produzida pelos esporozoítos. São necessários ainda ensaios clínicos e estudos sobre a segurança dessas vacinas, mas a publicação representa um avanço no controle da principal forma de malária no Brasil.

O Ministério da Saúde do Brasil ainda não incorporou a vacina de malária no calendário vacinal, possivelmente pelo fato de a malária por *Plasmodium falciparum* não ser a principal forma de malária no país e porque não temos áreas de alta endemicidade.

Quando se pesquisa sobre *clinical trials* de vacina de malária, encontram-se cerca de 161 estudos, todavia muitos ainda sem recrutamento iniciado.

Bibliografia

- Clinical Trials. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/expert-search?term=malaria%20vaccine%20only>. Acesso em: 8 fev. 2025.
- Laurens MB. RTS,S/AS01 vaccine (Mosquirix™): an overview. *Hum Vaccin Immunother.* 2020;16(3):480-9.
- Marques RF, Gimenez AM, Caballero O, Simpson A, Salazar AM, Amino R, et al. Non-clinical toxicity and immunogenicity evaluation of a *Plasmodium vivax* malaria vaccine using Poly-ICLC (Hiltonol®) as adjuvant. *Vaccine.* 2024;42(9):2394-406.
- Tajudeen YA, Oladipo HJ, Yusuff SI, Abimbola SO, Abdulkadir M, Oladunjoye IO, et al. A landscape review of malaria vaccine candidates in the pipeline. *Trop Dis Travel Med Vaccines.* 2024;10(1):19.
- World Health Organization. Malaria vaccines (RTS,S and R21). Disponível em: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/q-a-on-rts-s-malaria-vaccine>. Acesso em: 3 jul. 2025
- World Health Organization. Malaria vaccine: WHO position paper – May 2024. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer-9919-225-248>. Acesso em: 3 jul. 2025.

VACINA INFLUENZA: DEVEMOS VOLTAR À TRIVALENTE? QUADRIVALENTE DE NOVA FORMULAÇÃO?

Nancy Bellei

○ vírus influenza do tipo B que circula atualmente foi descoberto em 1942, e durante várias décadas, no período pré-pandemia de covid-19, se alternava entre duas linhagens – Yamagata e Victoria.

A linhagem Victoria possivelmente surgiu na China, na década de 1970, por meio de evolução gradual a partir de uma linhagem de menor circulação, menos predominante.

Durante alguns anos houve predomínio de uma ou outra linhagem, mas duas linhagens filogenéticas B antígenicamente distintas, linhagem B/Victoria/2/87 (B/Victoria) e linhagem B/Yamagata/16/88 (B/Yamagata), cocircularam globalmente pelo menos desde 2001.

Apesar das mudanças genéticas que o vírus influenza classicamente apresenta, a partir de 2017 os vírus B/Yamagata em circulação mantiveram um único clado, ou seja, as substituições de aminoácidos na hemaglutinina não resultaram em alterações antigênicas significativas que exigissem a atualização do componente vacinal B/Yamagata.

Por outro lado, no início da pandemia de covid-19, num período de baixa incidência dos vírus respiratórios, principalmente da influenza, o cenário pode ter permitido uma supressão maior do B/Yamagata. Inicialmente, como a amostragem e o sequenciamento de amostras virais não eram obtidos em número razoável, não era possível afirmar com certeza se havia falta de detecção e/ou extinção dessa linhagem Yamagata do influenza B.

Paralelamente, o vírus influenza do tipo B linhagem Victoria vinha se apresentando, nas últimas décadas antes da pandemia, com maior diversidade na evolução genômica e maior frequência de circulação, incluindo algumas epidemias com *drifts* (mutações pontuais) antigênicos com escape vacinal (subclados com deleções gênicas).

Voltando ao B/Yamagata, após a redução progressiva desde março de 2020 a setembro 2023, a última detecção da sua linhagem em amostra clínica foi analisada e o sequenciamento revelou ser de origem vacinal, vacina de vírus vivo atenuado utilizada em paciente no continente europeu. A partir daí, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomendou a remoção

do componente B/Yamagata das vacinas contra a gripe sazonal nessa data. Tal decisão foi tomada em virtude da ausência de detecções do vírus B/Yamagata, sugerindo sua possível extinção. Conseqüentemente, para a temporada de gripe de 2024-2025, a OMS orientou que as vacinas sazonais fossem trivalentes, incluindo apenas os vírus A(H1N1), A(H3N2) e B/Victoria.

Houve certa resistência de alguns grupos de virologistas e epidemiologistas, os quais consideraram ser mais adequado aguardar alguns anos para obter dados mais regulares na vigilância de influenza; mas até o presente momento, em 2025, a linhagem Yamagata não foi mais detectada. O receio de alguns *experts* é de que pudesse ocorrer com a linhagem B/Yamagata o mesmo que ocorreu com o vírus influenza A H1N1, que circulou até 1957 (originário na gripe espanhola); após desaparecer, ressurgiu por provável escape laboratorial na década de 1970, persistindo em cocirculação com o vírus A(H3N2) (pandemia de 1968), até ser substituído pela influenza A(H1N1) California (origem suína) em 2009.

O retorno da produção de vacinas trivalentes com maior número de doses disponíveis anualmente permitiria ampliação da oferta de vacinas. Alguns epidemiologistas e virologistas levantaram a possibilidade de incluir outra cepa vacinal e manter a produção de vacinas quadrivalentes. Uma das possibilidades seria incluir na formulação vacinal duas cepas de influenza A(H3N2). Esse vírus, desde 2014, apresenta *drifts* antigênicos frequentes, praticamente com mudanças anuais na formulação vacinal,

muitas vezes mudanças semestrais em relação aos hemisférios norte e sul, com vários clados circulantes na mesma temporada em cada hemisfério. No entanto isto também implicaria dificuldades na escolha da cepa vacinal, normalmente seleção de elevada complexidade em cada temporada, em razão das características desse subtipo de influenza A.

Outra possibilidade, mais remota, seria a inclusão de cepas pré-pandêmicas, como a A(H5N1). Desde 2019 houve expansão da detecção em aves migratórias do vírus A(H5N1), de elevada patogenicidade no continente europeu e, posteriormente, nas Américas. Atualmente os Estados Unidos são o epicentro de surtos desse vírus em aves migratórias, domésticas, mamíferos e particularmente em fazendas de gado leiteiro. Essa expansão de AH5N1 em surtos em aves e outros animais tem causado impacto econômico importante, além do impacto ecológico em algumas espécies animais, como os mamíferos aquáticos no Chile.

A ocorrência do vírus influenza A(H5N1) nas glândulas mamárias do gado foi possibilitada pela presença de receptores permissivos para vírus influenza do tipo aviário e humano. Ou seja, em alguns tecidos desses animais há a presença do ácido siálico na membrana celular, tanto na conformação alfa-2,3, de preferência por vírus influenza aviários, como na conformação alfa-2,6, preferível pelos vírus influenza que infectam humanos. A carga viral dos vírus A(H5N1) é muito elevada no leite e, durante a ordenha, houve intensa transmissão nos rebanhos, além

de infecção em alguns trabalhadores na produção de leite, sem precauções de segurança até então não estabelecidas.

Até o momento em que escrevo este capítulo, março de 2025, 70 humanos já foram infectados nos Estados Unidos, a maioria apresentando quadro de conjuntivite relacionada à infecção pelo vírus A(H5N1). Tal aquisição provavelmente se deu durante a manipulação do gado e por respingos de leite contaminado na superfície ocular. Embora no trato respiratório superior humano a presença de receptores seja do tipo alfa-2,6, os receptores preferidos por vírus aviários (tipo alfa-2,3) também estão presentes, em pequena quantidade, na superfície ocular, no bulbo olfatório e no trato respiratório inferior.

Poucos casos graves foram relatados em humanos. Os três pacientes – um caso no Chile, um nos Estados Unidos e um no Canadá (adolescente) – apresentaram sintomas respiratórios com evolução desfavorável, necessitando de ventilação mecânica; os dois adultos evoluíram para óbito.

De acordo com estudos *in vitro*, o vírus A(H5N1) e os diferentes genótipos circulantes nos animais são sensíveis aos fármacos atualmente disponíveis para tratamento do vírus influenza: inibidores de neuraminidase (oseltamivir, zanamivir, peramivir e laninamivir), inibidores da replicação (baloxavir, favipiravir, pimodivir), além de possível uso também de amantadina, esta última com elevada resistência à influenza humana sazonal. Os casos humanos atualmente têm sido tratados com oseltamivir,

associado ou não ao baloxavir; esse medicamento não está disponível no Brasil.

Embora o risco para a espécie humana seja considerado baixo até o momento, diversos institutos internacionais e produtores de vacina já desenvolveram vacinas contra influenza A(H5N1), vacinas pré-pandêmicas monovalentes, já avaliadas em estudos internacionais. Alguns países já estão organizando compra de estoques para a possibilidade de uma adaptação do vírus à espécie humana e futura pandemia.

Bibliografia

- Borchering RK, Gunning CE, Gokhale DV, Weedop KB, Saeidpour A, Brett TS, et al. Anomalous influenza seasonality in the United States and the emergence of novel influenza B viruses. *Proc Natl Acad Sci. U.S.A.* 2021;118(5):e2012327118.
- Chen JM, Guo YJ, Wu KY, Guo JF, Wang M, Dong J, et al. Exploration of the emergence of the Victoria lineage of influenza B virus. *Arch Virol.* 2007;152(2):415-22.
- Caini S, Meijer A, Nunes MC, Henaff L, Zounon M, Boudewijns B, et al. Probable extinction of influenza B/Yamagata and its public health implications: a systematic literature review and assessment of global surveillance databases. *Lancet Microbe.* 2024;5(8):100851.
- Campagna C, Uhart M, Falabella V, Campagna J, Zavattieri V, Vanstreels RET, et al. Catastrophic mortality of southern elephant seals caused by H5N1 avian influenza. *Marine Mammal Science.* 2023;40(1):322-5.
- Ison MG, Marrazzo J. The Emerging Threat of H5N1 to Human Health. *N Engl J Med.* 2025;392:916-8.
- Kristensen C, Jensen HE, Trebbien R, Webby RJ, Larsen LE. Avian and human influenza A virus receptors in bovine mammary gland. *Emerg Infect Dis.* 2024;30(9):1907-11.
- Rozo M, Gronvall GK. The Reemergent 1977 H1N1 Strain and the Gain-of-Function Debate. *mBio.* 2015;6(4):e01013-15.
- Vajo Z, Torzsa P. Extinction of the Influenza B Yamagata Line during the COVID Pandemic-Implications for Vaccine Composition. *Viruses.* 2022;14(8):1745.

VACINAS PNEUMOCÓCICAS: QUANTO MAIOR A VALÊNCIA, MENOR A IMUNOGENICIDADE?

Eitan N. Berezin

S*treptococcus pneumoniae* é o principal agente etiológico de pneumonia, otite média, meningite e bacteremia em populações pediátricas, idosas e imunocomprometidas. Nos últimos 30 anos, em razão do importante impacto desse organismo na morbidade e mortalidade de adultos e crianças, os esforços de prevenção têm-se apoiado em vacinas para reduzir a taxa de doença pneumocócica invasiva (DPI).

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.

Para obter uma resposta imune protetora em crianças menores de 2 anos, foram desenvolvidas vacinas com polissacarídeo capsular conjugado a uma proteína carreadora, como o mutante CRM-197 da toxina diftérica, por exemplo. Esses antígenos conjugados geraram uma resposta de anticorpos dependentes de células T eficazes para a proteção em crianças menores de 2 anos de idade. Eles também se mostraram eficazes na geração de maiores títulos de anticorpos em indivíduos de alto risco imunizados com a vacina conjugada.

Após a introdução da primeira vacina conjugada com sete sorotipos (VPC7), houve a substituição de sorotipos causadores de infecções pneumocócicas por sorotipos não contidos na VPC7, fenômeno este notado apenas cinco anos após a implementação da vacina.

Impacto sobre doenças pediátricas

As vacinas conjugadas atuais, tanto a VPC13 como a VPC10, que é a utilizada no calendário de imunização no Brasil, têm proporcionado benefícios substanciais desde sua introdução. Até o momento, esses benefícios têm sido observados principalmente na redução da incidência de doença pneumocócica invasiva. Análises de vigilância de base populacional revelaram uma redução global de 64% em doença pneumocócica invasiva nos países

em que a vacina pneumocócica foi introduzida. Dado o aumento das infecções por sorotipos não incluídos na vacina pneumocócica 10 e 13 valente, pode-se supor, no entanto, que as infecções por novos sorotipos continuarão a ocorrer.

Novas vacinas pneumocócicas

O aumento da valência de sorotipo com as novas VPC pode acarretar a redução da imunogenicidade para alguns sorotipos, o que pode afetar a eficácia final da vacina (EV). No entanto, isso pode não ser inicialmente aparente durante o licenciamento que se baseia em estudos de *immunobridging*. Esses estudos compararam respostas imunológicas de uma nova vacina pneumocócica de maior valência a uma previamente licenciada, usando correlatos de proteção baseados em concentração de anticorpos. As concentrações de anticorpos identificadas como correlatas são usadas para inferir eficácia semelhante contra a doença. Durante os ensaios clínicos, novas VPC são avaliadas comparando imunogenicidade com as anteriores, pois os estudos de eficácia geralmente não são viáveis.

A figura 1 apresenta a composição das diferentes vacinas conjugadas pneumocócicas aprovadas no Brasil.

PCV7	4	6B	9V	14	18C	19F	23F													
PCV10	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	5	7F										
PCV13	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	5	7F	3	6A	19A							
PCV15 (V114)	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	5	7F	3	6A	19A	22F	33F					
PCV20	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	5	7F	3	6A	19A	22F	33F	8	10A	11A	12F	15B

Fonte: Kobayashi et al., 2022.

Figura 1. Composição das diferentes vacinas conjugadas pneumocócicas.

Limiars imunológicos de proteção

Um nível de imunoglobulina G (IgG) de 0,35 µg/mL induzido pela vacina conjugada foi definido como um correlato da proteção para DPI, baseado em três estudos de eficácia realizados com a VPC7. Esse padrão é um limite amplamente aceito para aprovação regulatória.

Não inferioridade das respostas imunes induzida por uma nova VPC em comparação a um nível estabelecido, com base na parcela de participantes que atinge níveis de anticorpos mínimos de 0,35 µg/mL por sorotipo, bem como a concentração média (GMC) de anticorpo IgG específico, têm sido os parâmetros utilizados na avaliação das novas vacinas conjugadas.

As VPC licenciadas de acordo com *immunobridging* tornam-se os padrões de comparação para as VPC subsequentes, criando uma “ponte para uma ponte”.

Como as análises de não inferioridade permitem uma margem de diferença entre os diferentes sorotipos, a comparação

contínua de imunogenicidade entre uma nova vacina candidata e uma licenciada que tinha apresentado respostas imunitárias mais baixas em estudos comparativos anteriores pode levar a níveis ainda mais baixos de anticorpos. Essa redução pode acarretar, em teoria, a diminuição da efetividade da vacina se os níveis de anticorpos não mantiverem um limiar protetor.

Além disso, alguns sorotipos podem exigir concentrações mais altas de IgG específica para fornecer proteção adequada contra DPI. Com base em dados da Inglaterra e do País de Gales, entre os sorotipos de VPC13, os limiares específicos do sorotipo foram mais altos para os sorotipos 3 (2,83 $\mu\text{g} / \text{mL}$), 19F (1,17 $\mu\text{g}/\text{mL}$) e 19A (1,00 $\mu\text{g}/\text{mL}$).

O sorotipo 3 tem particularidades relacionadas à dificuldade maior das vacinas na redução das infecções causadas por esse sorotipo. Uma propriedade particular é a capacidade de liberar uma quantidade maior de polissacarídeo capsular do que outros sorotipos. Isso pode ser explicado pelo fato de o polissacarídeo capsular do sorotipo 3 estar ligado de forma não covalente à superfície bacteriana, aumentando a excreção e, assim, reduzindo a capacidade dos anticorpos anticapsulares de se ligarem à superfície para induzir à morte bacteriana.

O sorotipo 19F pode exigir concentrações de anticorpos seis vezes maiores para atingir 50% de morte opsonofagocítica quando comparado com o sorotipo 6B, o que é atribuído à resistência à deposição do complemento.

Vacina pneumocócica conjugada 15 valente (VPC15)

A vacina 15 valente (VPC15; VaxNeuvance™, Merck Sharp & Dohme) adiciona os sorotipos 22F e 33F aos existentes na vacina 13V e foi aprovada para crianças e adultos para imunização a partir de seis semanas de vida, com base em estudos que compararam respostas de anticorpos da VPC15 com as da VPC13.

Os ensaios controlados randomizados da VPC15 avaliaram a imunogenicidade em bebês e crianças saudáveis. Nos estudos foram avaliadas a proporção de participantes que atingiram valores de IgG específico por sorotipo $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ (taxa de resposta) e a atividade de opsonofagocitose na população do estudo para os sorotipos 22F e 33F, além de sorotipos incluídos na VPC13.

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, a razão GMC após a dose 3 e após a dose 4 da VPC15 provocou resposta imune estatisticamente bem maior para sorotipo 3 do que ocorre com a VPC13. Entretanto esse efeito não se repetiu para outros sorotipos incluídos nas duas vacinas, como por exemplo para o sorotipo 6A.

Vacina pneumocócica conjugada 20 valente (VPC20)

A vacina 20 valente (VPC20; Prevnar 20™) adiciona cinco sorotipos adicionais em comparação à VPC15, todos conjugados

à proteína transportadora CRM197, Os sorotipos adicionais são 8, 10A, 11A, 12F e 15B, e a vacina foi licenciada para adultos e crianças, incluindo os que nunca receberam a vacinação pneumocócica e os que já a haviam recebido anteriormente.

A aprovação da Agência Europeia para a VPC20 foi apenas para um esquema de imunização 3 + 1. Essa decisão sobre o esquema posológico foi baseada, em primeiro lugar, na menor resposta imune para vários sorotipos da VPC20 em comparação com a VPC13 e, em segundo lugar, no aumento teórico do risco de DPI no período anterior à dose de reforço. No entanto, a experiência da vida real adquirida ao longo dos anos no uso da VPC13 com um esquema 2 + 1 ou mesmo 1 + 1 deve ser considerada. Embora o benefício real da dose pré-reforço em um esquema 3 + 1 não seja claro, a dose de reforço é a pedra angular para alcançar a imunidade de rebanho e para a eficácia direta e indireta das VPC.

Esquemas vacinais

Existem algumas abordagens diferentes relacionadas ao esquema de imunização com as VPC. Habitualmente a discussão ocorre quanto ao esquema de três doses mais um reforço após um ano comparado com o esquema de duas doses acrescidas de um reforço após um ano.

Uma nova abordagem é a experiência do esquema 1 + 1 no Reino Unido. Com base em um estudo randomizado de imunogenicidade comparando dois esquemas para VPC13 (2 + 1 versus

1 + 1), avaliando o estado de portador de pneumococo em nasofaringe, o Reino Unido mudou o esquema de VPC13 de 2 + 1 para 1 + 1 em 2020. Após 3 anos de utilização, o esquema 1 + 1 de VPC13 continuou a fornecer um alto nível de proteção contra DPI para os sorotipos incluídos na vacina no Reino Unido. Os autores não encontraram evidências de qualquer mudança em incidência ou distribuição do sorotipo, apresentação clínica ou desfechos de DPI em crianças elegíveis para o esquema 1 + 1 em comparação com o esquema 2 + 1.

Benefícios potenciais no Brasil da maior cobertura de sorotipos

Em uma revisão sistemática das falhas vacinais em crianças vacinadas com VPC13 ou VPC10, os principais sorotipos associados à falha foram os sorotipos 3, 19A e 19F, principalmente o sorotipo 3. Em um estudo no Canadá, os sorotipos mais comuns que causaram infecção em crianças vacinadas com VPC13 durante os 7 anos após a introdução foram os sorotipos 3, 19A e 19F. No Brasil os sorotipos mais frequentemente associados à infecção no período pós-vacinal são os sorotipos 19A, 3 e 6C. Para sorotipos vacinais associados à falha vacinal, como 3 e 19F para a VPC13 e 14 e 6B para a VPC10, a imunogenicidade foi menor em ensaios clínicos em comparação com uma vacina de baixa valência.

Os benefícios amplos associados às novas composições de vacinas podem ser extrapolados da distribuição desses sorotipos

durante os anos pós-VPC10. Os sorotipos incluídos na VPC15 e não incluídos na VPC13 representaram 0,5% das DPI nos anos de 2011 a 2012, aumentando para 2,5% em média (intervalo: 0,3%-3,8%) de 2013 a 2021. Os sorotipos adicionais da VPC20 foram responsáveis por 7,5% das 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.
- Andrews NJ, Waight PA, Burbidge P, Pearce E, Roalfe L, Zancolli M, et al. Serotype-specific effectiveness and correlates of protection for the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: a post licensure indirect cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:839-46.
- 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.
- 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.
- Choi YH, Bertran M, Litt DJ, Ladhani SN, Miller E. Potential impact of replacing the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine with 15-valent or 20-valent

- pneumococcal conjugate vaccine in the 1 + 1 infant schedule in England: a modelling study. *Lancet Public Health*. 2024;9(9):e654-63.
- De Wals P. New-generation pneumococcal vaccines for children. *The Lancet Public Health*. 2024;9(9):e638-9.
- Feemster K, Buchwald K, Bannietis N, Joyce JG, Velentgas P, Chapman TJ, et al. Immunogenicity of current and next-generation pneumococcal conjugate vaccines in children: current challenges and upcoming opportunities. *Open Forum Infectious Diseases*. 2024;11(5):ofae220.
- 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.
- 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.
- 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. 2022. Disponível em: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/118574>. Acesso em: 4 jul. 2025.
- Levy C, Cohen R. Pneumococcal conjugate vaccine schedule: 3+1, 2+1, or 1+1? *Lancet Child Adolesc Health*. 2024;8(11):774-5.
- 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.
- World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccines in infants and children under 5 years of age: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec*. 2019;8(94):85-104.

TIVE EPISÓDIO DE HERPES-ZÓSTER. QUANDO DEVO ME VACINAR?

Lauro Ferreira da Silva Pinto Neto

○ título do capítulo, muito sugestivo e alinhado ao tema “Controvérsias”, remete à discussão que existia já com a disponibilidade da antiga vacina de vírus atenuados, qual seja, se a ocorrência de herpes-zóster interfere na vacinação a seguir e qual o momento mais indicado para sua aplicação.

O evento Controvérsias de 2024 ocorreu próximo ao Congresso ECCMID 2024, onde foram apresentados os resultados do estudo ZOE-LTFU sobre a proteção da vacina recombinante inativada (VZR), após 11 anos de acompanhamento, quando foi constatada a manutenção da grande eficácia da vacina em diversas faixas etárias, em média acima de 80%. Esses estudos de eficácia de longo prazo mostraram a persistência de títulos de anticorpos antiglicoproteína E e a persistência de linfócitos CD4 específicos, que permanecem em um platô cerca de seis vezes superior aos níveis pré-vacinação.

Alguns estudos têm sido divulgados correlacionando o uso de vacinas e a menor incidência de demência. Um desses estudos foi publicado no *BMC Public Health*, com dados retrospectivos de bancos de dados britânicos, mostrando que a vacinação contra zóster foi associada a menor risco de demência (HR ajustado 0,78). Associação semelhante foi demonstrada com vacinação contra gripe e até pneumococo, mas a associação com vacina contra zóster mostrou-se mais significativa.

Também o senso comum de que a incidência de zóster aumentou na pandemia foi registrado em estudo de uma coorte retrospectiva espanhola, em que mais de 4 milhões de pessoas foram acompanhadas desde o final de 2020 até o final de 2021. O risco de desenvolver zóster foi maior em pacientes com covid-19 confirmada, seja em pessoas mais jovens (com mais de 18 anos), seja em adultos mais velhos (acima de 50 anos). O risco de desenvolver herpes-zóster foi ainda mais evidente nos pacientes hospitalizados em decorrência de SARS-CoV-2.

Há alguns anos vem sendo discutido o aumento de relato de casos de herpes-zóster. O Centers for Disease Control (CDC) estabelece que uma em três pessoas terá zóster durante a vida. Não há explicações claras para esse aumento de incidência. Ele pode estar associado ao envelhecimento da população ou ao maior número de eventos e procedimentos que promovam imunossupressão, com o avanço e diversificação de novas práticas médicas.

A recorrência do herpes-zóster, muito rara no primeiro ano, pode acontecer de modo progressivo, à medida que os anos se passam, chegando a um risco estimado de 10% em dez anos. Um grande artigo de revisão identifica vários fatores de risco para recorrência, como sexo feminino, história familiar, herpes oftálmico, existência de comorbidades, comprometimento imune do paciente afetado e nevralgia pós-herpética duradoura.

Um grupo de pesquisadores da Universidade de Seul, da Coreia do Sul, estudou imunogenicidade e segurança da vacina de zóster aplicada tão cedo quanto seis meses após um episódio de herpes-zóster, ou mais tarde, até alguns anos depois do episódio. Eles usaram a antiga vacina de vírus vivo atenuado, e não ocorreu qualquer interferência na produção de anticorpos, mesmo quando a vacina era aplicada apenas seis meses depois do quadro de zóster. É factível raciocinar que, se o herpes-zóster não interferiu na resposta à vacina de vírus vivo atenuado aplicada seis meses após a doença, não deverá haver qualquer interferência na vacina recombinante inativada aplicada a qualquer tempo depois da ocorrência de zóster.

Uma revisão das recomendações das autoridades regulatórias de vários países permite observar que Estados Unidos, Áustria e Alemanha recomendam a vacina recombinante inativada logo após a resolução de um episódio de zóster agudo. A base das recomendações de autoridades regulatórias desses países é de que, não havendo interferência, não há necessidade de atrasar a vacinação. Já países como Irlanda e Canadá recomendam um ano de

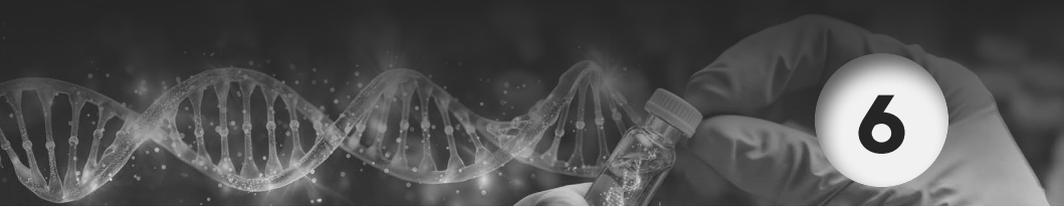
intervalo entre a ocorrência de herpes-zóster e a vacina recombinante inativada. No entanto não há justificativa que respalde essa orientação, exceto a argumentação de haver poucos dados que deem suporte à vacinação nessas circunstâncias.

Os pacientes que procuram atendimento médico com herpes-zóster têm motivação para se vacinar porque não querem repetir a experiência desagradável que estão vivendo. O risco de recorrência nos primeiros meses a um ano após a manifestação de zóster é desprezível. No entanto, se o médico assistente não recomendar a vacina, pode estar desperdiçando uma oportunidade preciosa de intervenção pela vacina. Não existem na literatura estudos que sustentem, do ponto de vista de segurança ou resposta vacinal, a prescrição imediata ou deferida da vacina recombinante de zóster. Cabe ao médico assistente orientar o paciente quanto à melhor prática para garantir que ele não fique sujeito à recorrência de uma doença que tem impacto na sua qualidade de vida.

Bibliografia

- Boutry C, Hastle A, Díez-Domingo J, Tinoco JC, Yu CJ, Andrews C, et al. The adjuvanted recombinant zoster vaccine confers long-term protection against herpes zoster: interim results of an extension study of the pivotal phase 3 clinical trials ZOE-50 and ZOE-70. *Clin Infect Dis* 2022;74(8):1459-67.
- Correcher-Martínez E, López-Lacort M, Muñoz-Quiles C, Díez-Domingo J, Orrico-Sánchez A. Risk of herpes zoster in adults with SARS-CoV-2 infection in Spain: a population-based, retrospective study. *Int J Infect Dis*. 2024;143:107037.
- Lee E, Chun JY, Song KH, Choe PG, Bang JH, Kim ES, et al. Optimal time of zoster vaccination aftres shingles: a prospective study of the immunogenicity and safety of live zoster vaccine. *Infect Chemother*. 2018;50(4):311-8.

- Lophatanon A, Carr M, Mcmillan B, Dobson C, Itzhaki R, Parisi R, et al. The association of herpes zoster and influenza vaccinations with the risk of developing dementia: a population-based cohort study within the UK Clinical Practice Research Datalink. *BMC Public Health*. 2023;23(1):1903
- Parikh R, Spence O, Giannelos N, Kaan I. Herpes zoster recurrence: a narrative review of the literature. *Dermat Ther*. 2024;14:569-92.
- Parikh R, Widenmayer R, Lecrenier N. A practitioner's guide to the recombinant zoster vaccine: a review of national vaccination recommendations. *Expert Rev Vaccines*. 2021;20(9):1065-75
- Strezova A, Díez-Domingo J, Tinoco JC, Leon R, Soni J, Tsang M, et al. Adjuvanted recombinant zoster vaccine (RZV) is the first vaccine to provide durable protection against herpes zoster (HZ) in all age ranges ≥ 50 years: final analysis of efficacy and safety after 11 years (Y) of follow-up. *ECCMID 2024*; Barcelona, Spain. Abstract n. 09154; 4.
- Tseng HF, Bruxvoort K, Ackerson B, Luo Y, Tanenbaum H, Tian Y, et al. The epidemiology of herpes zoster in immunocompetent unvaccinated adults > 50 years old: incidence, complications, hospitalization, mortality and recurrence. *J Inf Dis*. 2020;222:798-806.



PREVENÇÃO DO VSR NOS LACTENTES: VACINAÇÃO DA GESTANTE OU ANTICORPO MONOCLONAL NOS RECÉM-NASCIDOS?

Rosana Richtmann

A prevenção das infecções causadas pelo vírus sincicial respiratório (VSR) em recém-nascidos pode ser realizada por meio de duas estratégias principais: vacinação materna durante a gravidez ou administração de anticorpos monoclonais ao recém-nascido (RN). Ambas as abordagens têm sido recomendadas para reduzir o risco de infecções graves do trato respiratório inferior associadas ao VSR em lactentes.

Mas, afinal, quais são as vantagens e restrições de cada estratégia?

Essa controvérsia foi apresentada em maio de 2024, e de lá para cá muitos aspectos já mudaram. Aqui será apresentada uma visão mais atualizada do problema.

Antes de iniciar a discussão específica de cada estratégia, é necessário reforçar a importância da prevenção do VSR nos RN e lactentes. O VSR é a causa mais significativa de doença do trato respiratório inferior nos lactentes em todo o mundo!

É a principal causa de hospitalização por infecção aguda respiratória no primeiro ano de vida em todo o mundo, sendo responsável por infectar 50% das crianças no primeiro ano de vida. Praticamente 100% das crianças já foram infectadas até os dois anos de vida.

Estima-se que uma em cada cinco crianças vai precisar de atendimento ambulatorial até os dois anos em decorrência de VSR, e uma em cada 50 crianças necessitará de hospitalização em razão do VSR até o segundo ano de vida. Esses dados mostram a enorme carga da doença e a real necessidade de estratégias de prevenção.

Vacinação da gestante

A imunização materna com a vacina RSVpreF, aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) nos Estados Unidos e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) no Brasil, é feita entre 32 e 36 6/7 semanas de gestação (nos Estados Unidos) e licenciada no Brasil de 24 a 36 6/7 semanas de gestação. Essa vacina visa proteger os lactentes nos primeiros seis meses de vida, especialmente durante a temporada de maior circulação do VSR. A proteção conferida pela vacinação materna

tende a diminuir após três meses, de forma similar à observada com vacinas contra influenza e covid-19.

Só existe, até o momento, uma vacina destinada às gestantes, de nome comercial Abrysvo[®] (Pfizer), que deve ser aplicada em dose única a cada gestação.

Considera-se a vacinação da gestante uma imunização ativa/passiva, sendo o estímulo ativo de resposta imune pela gestante perante uma vacina e a passagem passiva de anticorpos maternos para o feto e futuro RN.

Resumo das características da vacinação materna contra o VSR:

- Vacina Abrysvo[®];
- Imunização: ativa/passiva;
- Duração de proteção: até 6 meses;
- Injetável, dose única;
- Segurança para gestante/RN: idade gestacional importa;
- Vacina nova;
- Eficaz para lactentes nascidos a termo;

- Elevado custo;
- Pode ser realizada independentemente do período sazonal.

Eficácia

O ensaio clínico MATISSE investigou a eficácia, a segurança e a imunogenicidade da vacina de proteína F de pré-fusão bivalente contra o vírus sincicial respiratório (RSVpreF), administrada a gestantes para prevenir doenças respiratórias graves associadas ao VSR em RN e lactentes. Esse estudo foi um ensaio clínico de fase 3, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, envolvendo participantes grávidas saudáveis.

A eficácia da vacinação materna com RSVpreF foi demonstrada como sendo alta, de 82,4% contra doenças respiratórias graves associadas ao VSR em RN e lactentes dentro de 90 dias após o nascimento, e cerca de 70% dentro de 180 dias. Em uma análise de subgrupo no Japão, a eficácia observada contra doenças respiratórias graves foi de 100% dentro de 90 dias e 75,1% dentro de 180 dias. Esses resultados indicam que a vacinação materna com RSVpreF é eficaz na prevenção de doenças respiratórias graves associadas ao VSR em lactentes.

De acordo com as diretrizes do Advisory Committee on Immunization Practices, dos Estados Unidos (ACIP), a eficácia da vacina RSVpreF, da Pfizer, administrada entre 32 e 36 semanas de gestação, é de 57,3% contra infecções do trato respiratório

inferior associadas ao VSR que requerem atendimento médico, e de 48,2% contra hospitalizações por essas infecções.

Outro estudo, publicado no *New England Journal of Medicine* (NEJM), demonstrou que a vacina RSVpreF, administrada durante a gravidez, teve uma eficácia de 69,4% contra doenças graves do trato respiratório inferior associadas ao VSR, que requerem atendimento médico em lactentes nos primeiros 180 dias de vida. Além disso, uma revisão sistemática da Cochrane indicou que a vacinação materna reduz à metade o risco de hospitalização por VSR em lactentes, com uma razão de risco (RR) de 0,50.

Esses dados sugerem que a vacinação materna é uma estratégia eficaz para reduzir a carga de doenças respiratórias graves associadas ao VSR em lactentes, especialmente nos primeiros meses de vida. No entanto, é importante considerar que a eficácia pode variar, dependendo do contexto e da população estudada.

Anticorpo monoclonal

Por outro lado, o anticorpo monoclonal nirsevimabe, também aprovado pela FDA e pela Anvisa, é administrado diretamente ao lactente. Esse anticorpo é recomendado para lactentes com menos de 12 meses que nascem ou entram na sua primeira temporada do VSR, e para crianças de 12 a 24 meses em risco elevado de infecção grave pelo vírus. O nirsevimabe oferece proteção prolongada durante a temporada do VSR, sendo uma opção eficaz

para lactentes que não receberam anticorpos transmitidos pela vacinação materna.

Resumo das características do anticorpo monoclonal contra o VSR

- Anticorpo monoclonal: nirsevimabe (passiva);
- Duração: 150 dias (pelo menos);
- Injetável, dose única;
- Seguro em termos de eventos adversos, já com longa experiência (palivizumabe);
- Eficaz, independente da idade gestacional (prematuros, < 32 semanas);
- Custo elevado;
- Pode ser feito de acordo com a sazonalidade.

Eficácia

Os anticorpos monoclonais, como o nirsevimabe, mostraram alta eficácia na prevenção de infecções por VSR em lactentes. O nirsevimabe, administrado como dose única antes ou durante a temporada do VSR, reduziu as infecções respiratórias atendidas

medicamente por VSR em 79,5%, dentro de 150 dias após a administração. Ambos os métodos, vacinação materna e anticorpos monoclonais, são eficazes na prevenção de doenças respiratórias graves associadas ao VSR em lactentes.

Estudos de vida real (efetividade), recentemente apresentados em diversas localidades do mundo, mostram uma efetividade espetacular com drástica redução de hospitalização por VSR e por todas as causas, e nenhuma morte relacionada ao VSR no período da intervenção. Pôde-se constatar tal efetividade especialmente no Chile, país que implementou a estratégia do uso universal do anticorpo monoclonal para todos os recém-nascidos e *catch up* para os menores de 6 meses de idade.

Não há dados disponíveis que comparem diretamente a eficácia da vacinação materna com a administração de nirsevimabe. A escolha entre essas estratégias deve considerar as preferências dos pacientes, a disponibilidade dos produtos e as recomendações dos profissionais de saúde. Em geral, não é necessário utilizar ambas as estratégias para a maioria dos lactentes.

Assim, tanto a vacinação materna quanto a administração de anticorpos monoclonais são estratégias válidas para a prevenção do VSR em recém-nascidos, e a decisão sobre qual utilizar deve-se basear em fatores clínicos e logísticos específicos de cada caso.

Minha opinião (passível de revisão com novos dados...)

- Ambas as estratégias são válidas.
- Não vejo restrição com obstetrícia em relação à vacinação materna, mas recomendaria entre 28 e 36 6/7 semanas de gestação, melhor oportunidade de proteção do recém-nascido.
- Uso da vacina durante o ano todo, independentemente da sazonalidade.
- Uso de anticorpo monoclonal – imediatamente antes e na sazonalidade?
- É custo-efetivo (exemplos de outros países).
- Num cenário hipotético ideal: uso de anticorpo monoclonal de longa duração de forma universal.
- No Brasil, estamos em plena discussão sobre a melhor estratégia nacional, com vacinação da gestante entre 28 e 26 6/7 semanas de gestação e imunização para todos os prematuros menores de 37 semanas de idade gestacional.

Bibliografia

- Debessai H, Jones JM, Meaney-Delman D, Rasmussen SA. What U.S. obstetricians need to know about respiratory syncytial virus. *Obstet Gynecol.* 2024;143(3):e54-62.
- Fleming-Dutra KE, Jones JM, Roper LE, Prill MM, Ortega-Sanchez IR, Moulia DL, et al. Use of the pfizer respiratory syncytial virus vaccine during pregnancy for the prevention of respiratory syncytial virus-associated lower respiratory tract disease in infants: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2023;72(41):1115-22.
- Hak SF, Venekamp RP, Wildenbeest JG, Bont LJ. Outpatient respiratory syncytial virus infections and novel preventive interventions. *Curr Opin Pediatr.* 2024;36(2):171-81.
- Joseph NT, Kuller JA, Louis JM, Hughes BL. Society for maternal-fetal medicine statement: clinical considerations for the prevention of respiratory syncytial virus disease in infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2024;230(2):B41-9.
- Kampmann B, Madhi SA, 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(16):1451-64.
- Otsuki T, Akada S, Anami A, Kosaka K, Munjal I, Baber J, et al. Efficacy and safety of bivalent rsvpref maternal vaccination to prevent RSV illness in Japanese infants: subset analysis from the pivotal randomized phase 3 MATISSE trial. *Vaccine.* 2024;42(22):126041.
- Phijffer EW, de Bruin O, Ahmadizar F, Bont LJ, Van der Maas NA, Sturkenboom MC, et al. Respiratory syncytial virus vaccination during pregnancy for improving infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2024;5(5):CD015134.
- Razzaghi H, Garacci E, Kahn KE, Lindley MC, Jones JM, Stokley S, et al. Maternal respiratory syncytial virus vaccination and receipt of respiratory syncytial virus antibody (nirsevimab) by infants aged <8 months - United States, April 2024. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2024;73(38):837-43.
- Simões EAF, Pahud BA, Madhi SA, Kampmann B, Shittu E, Radley D, Llapur C, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the MATISSE (maternal immunization study for safety and efficacy) maternal respiratory syncytial virus prefusion F protein vaccine Trial. *Obstet Gynecol.* 2025;145(2):157-67.

VACINAS VSR PARA IDOSOS: PRECISAMOS? SÃO SEGURAS?

Renato de Ávila Kfourí

Levantamentos do Ministério da Saúde do Brasil indicam que, até 2030, a população de idosos ultrapassará o total de crianças e adolescentes de 0 a 14 anos. Comparando a década de 1950, em que o percentual de idosos correspondia a 4,9% da população, com os dados de 2020, somente 70 anos depois, os idosos já perfaziam 14% do total da população brasileira. Estima-se que o crescimento seja progressivo, chegando a 40% até 2100.

O envelhecimento populacional é um fenômeno global; espera-se um aumento de 4,4 anos na expectativa de vida entre 2016 e 2040 e, em 2050, a estimativa é de que o número de pessoas com mais de 60 anos deverá ultrapassar o contingente da população com idade entre 10 e 24 anos.

Esse aumento global da expectativa de vida fez crescer a população de idosos, reforçando a necessidade de se planejar o

envelhecimento saudável, com mais qualidade de vida. Isso requer uma série de cuidados e prevenções ao longo da vida, sendo a vacinação um dos pilares fundamentais de promoção à saúde.

A imunossenescência, processo natural de envelhecimento do sistema imunológico, torna a pessoa idosa mais vulnerável às infecções e com risco maior de evolução grave e óbito. Além disso, as comorbidades são bastante comuns em adultos e indivíduos com idade mais avançada, aumentando ainda mais a suscetibilidade às infecções. As vacinas previnem doenças potencialmente graves, internações, sequelas e óbitos, além de protegerem da descompensação de doenças crônicas causadas por infecções.

A Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm) preconiza a vacinação para todo o ciclo de vida e para pacientes com condições especiais de saúde.

Apesar de o vírus sincicial respiratório (VSR) ser reconhecido mais como agente infeccioso na população pediátrica, em especial nos primeiros dois anos de vida, indivíduos com idade mais avançada, principalmente os portadores de comorbidades, são os que apresentam maior risco de desfechos graves pelo vírus, com letalidade muitas vezes maior que a do próprio vírus influenza em pessoas com mais de 60 anos.

De acordo com o informe de Vigilância de Síndromes Gripais em 2023, a taxa de mortalidade ligada à síndrome respiratória aguda grave (SRAG) por VSR, em pessoas acima de 60 anos,

foi em torno de 21% (605 casos/128 óbitos). Além da idade, a imunossenescência e a presença de comorbidades aumentam os riscos de evolução mais grave após quadros infecciosos pelo VSR. É cada vez maior a frequência com que o diagnóstico tem sido feito, o que se deve, principalmente, à maior disponibilidade de métodos diagnósticos moleculares.

A presença de comorbidades (doença pulmonar obstrutiva crônica [DPOC], cardiopatias, diabetes, entre outras) aumenta significativamente o risco de hospitalização pelo VSR.

Duas vacinas que utilizam a proteína F de fusão do vírus em sua conformação pré-fusional foram desenvolvidas para uso em idosos (laboratórios Pfizer e GSK). A indução de anticorpos neutralizantes protetores e imunidade celular contra o VSR é conferida após a administração dessas vacinas, com dados e proteção sustentada por duas a três temporadas de circulação do vírus.

No Brasil, dispõe-se de duas vacinas aprovadas para uso em idosos: vacina Abrysvo[®] (vacina contra o vírus sincicial respiratório), fabricada pela Pfizer, e a vacina Arexvy[®] (vacina contra o vírus sincicial respiratório, adjuvada), fabricada pela GSK. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) do Brasil aprovou a vacina para a prevenção de doença do trato respiratório inferior (DTRI), causada pelo VSR, para indivíduos com 60 anos de idade ou mais. Posteriormente aprovou a vacina Abrysvo[®] como prevenção ampliada, para indivíduos de 18 a 59 anos de

idade que apresentem condições de alto risco para desenvolver formas graves da doença.

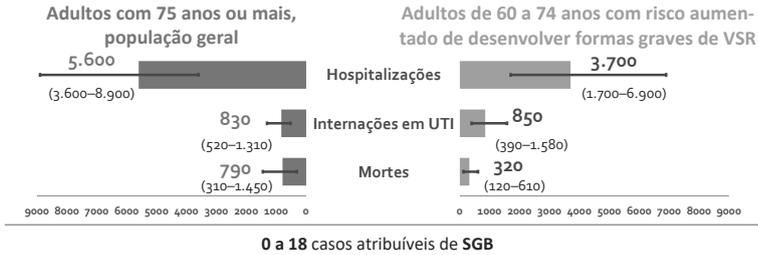
Ambas as vacinas foram implementadas em diversos programas de imunização de alguns países, com publicação de dados de efetividade e segurança. O Comitê Consultivo sobre Práticas de Imunização dos Estados Unidos (ACIP, do inglês Advisory Committee on Immunization Practices) apontou, por meio de dados de vigilância de segurança pós-licenciamento, um risco potencial aumentado para síndrome de Guillain-Barré (SGB) durante 42 dias após a imunização com ambas as vacinas, subunidade proteica VSR (Arexvy® e Abrysvo®), porém com evidências insuficientes para estabelecer relação causal.

Análises iniciais sugeriram estimativa de um excesso de nove casos de SGB por milhão de doses de Abrysvo® e um excesso de sete casos por milhão de doses da vacina Arexvy®, quando administrada a indivíduos com 65 anos ou mais. Esses resultados são consistentes com os dados dos ensaios clínicos pré-licenciamento de ambas as vacinas.

Em junho de 2024, o ACIP revisou os resultados de uma análise de modelagem matemática comparando o número de hospitalizações associadas ao VSR, admissões em terapia intensiva e mortes evitáveis por milhão de doses aplicadas, em comparação com o número de casos potenciais de SGB atribuíveis à vacina (figura 1).

Resultados estimados associados ao VSR que podem ser prevenidos ao longo de 3 temporadas de VSR, em comparação ao risco atribuível de SGB estimado por análise de séries de casos autocontrolados, realizada por meio da parceria FDA-CMS, considerando um intervalo de risco de 42 dias.

Por 1 milhão de pessoas vacinadas com a vacina contra o VSR à base de proteína subunitária:



Fonte: Centers for Disease Control and Prevention, 2025.

Figura 1. Desfechos associados à prevenção com vacinas VSR: prevenção e risco da síndrome de Guillain-Barré.

A Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos enfatiza que o evento é raro e não guarda relação com a administração simultânea com outras vacinas.

Com base em evidências atualmente disponíveis, o ACIP concluiu que, avaliando os benefícios da vacinação contra VSR e os potenciais riscos, a vacina deve ser administrada em todos os indivíduos com mais de 75 anos e em adultos de 60 a 74 anos que apresentem qualquer fator de risco para doença grave por VSR.

A SBI_m, baseada nas evidências atuais, recomenda, sempre que possível, o uso rotineiro para indivíduos a partir dos 70 anos de idade e para os portadores de comorbidades de risco para o VSR a partir dos 60 anos de idade. O esquema é de dose única, aplicada a qualquer momento, independentemente da

sazonalidade. Ambas as vacinas VSR estão disponíveis para idosos e portadores de comorbidades somente no setor privado. Os dados disponíveis, até o momento, não sugerem doses de reforço até a terceira temporada.

Bibliografia

- Bonanni P, Bonnacorsi G, Lorini C, Santomauro F, Tiscione E, Boccalini S, et al. Focusing on the implementation of 21st century vaccines for adults. *Vaccine*. 2018;36:5358-65.
- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anvisa registra vacina para prevenção de bronquiolite em bebês. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2024/anvisa-registra-vacina-para-prevencao-de-bronquiolite-em-bebes>. Acesso em: 20 jun. 2025.
- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Arexvy (vacina vírus sincicial (recombinante, adjuvada)): novo registro. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/arexvy-vacina-virus-sincicial-recombinante-adjuvada-novo-registro>. Acesso em: 20 jun. 2025.
- Britton A, Roper LE, Kotton CN, Hutton DW, Fleming-Dutra KE, Godfrey M, et al. Use of respiratory syncytial virus vaccines in adults aged ≥ 60 years: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2024. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2024;73(32):696-702.
- Centers for Disease Control and Prevention. Vaccines for older adults. Disponível em: <https://www.cdc.gov/rsv/vaccines/older-adults.html>. Acesso em: 20 jun. 2025.
- Lloyd P. Centers for Disease Control and Prevention Vaccines – Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Meeting October 23-24, 2024. Evaluation of Guillain-Barré syndrome (GBS) following respiratory syncytial virus (RSV) vaccination among adults 65 years and older. Disponível em: <https://www.cdc.gov/acip/downloads/slides-2024-10-23-24/05-RSV-Adult-Lloyd-508.pdf>. Acesso em: 20 jun. 2025.
- Michelin L, Bellei N, Gomes MFC, Raboni SM, Kairalla M, Correa RA, et al. Respiratory syncytial virus: challenges in diagnosis and impact on the elderly: Recommendations from a multidisciplinary panel. *Hum Vaccin Immunother*. 2024;20(1):2388943.

- National Foundation for Infectious Diseases. Respiratory syncytial virus (RSV). Disponível em: <https://www.nfid.org/infectious-disease/rsv/>. Acesso em: 20 jun. 2025.
- Sociedade Brasileira de Imunizações. Calendário de vacinação SBIm idoso – 2024-2025. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/calendarios/calend-sbim-idoso.pdf>. Acesso em: 20 jun. 2025.
- Sociedade Brasileira de Imunizações. Calendários de vacinação SBIm pacientes especiais – 2025. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/ex7tipaodu>. Acesso em: 20 jun. 2025.
- Woodruff RC, Melgar M, Pham H, Sperling LS, Loustalot F, Kirley PD, et al. Respiratory syncytial virus hospitalization surveillance network (RSV-NET). Acute cardiac events in hospitalized older adults with respiratory syncytial virus infection. *JAMA Intern Med.* 2024;184(6):602-11.

VACINA CONTRA CHIKUNGUNYA: PRECISAMOS? PARA QUEM?

Marco Aurélio P. Sáfyadi

A febre chikungunya (CHIKF) é uma arbovirose causada pelo vírus chikungunya (CHIKV), um alfavírus da família *Togaviridae*. A transmissão ocorre predominantemente através da picada de mosquitos do gênero *Aedes*, principalmente *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*, que também são vetores da dengue e do zika vírus. Após um período de incubação de 2 a 10 dias, a infecção se manifesta com início agudo de febre alta, intensa artralgia e/ou artrite, frequentemente incapacitantes, além de mialgia, cefaleia, náuseas, exantema e fadiga. A doença é dividida em três fases clínicas: aguda (até 21 dias), pós-aguda (entre 22 dias e três meses) e crônica (quando os sintomas persistem por mais de três meses).

A patogênese da CHIKF está ligada à resposta inflamatória desencadeada pelo vírus nos tecidos articulares e musculares, o que pode acarretar danos persistentes e manifestações

semelhantes às de doenças reumatológicas. Embora a maioria dos casos não evolua para óbito, há relatos de complicações neurológicas, cardiovasculares e casos fatais, especialmente entre idosos, indivíduos com comorbidades e nos casos de transmissão perinatal em recém-nascidos. Atualmente, não há tratamento antiviral específico. A conduta é sintomática, com uso cuidadoso de analgésicos e anti-inflamatórios. Nesse contexto, a prevenção da infecção assume papel estratégico nas políticas públicas de saúde.

A carga da CHIKF no Brasil e o racional para vacinação

A febre chikungunya representa atualmente um significativo problema de saúde pública no Brasil. Desde a sua introdução em 2014, o vírus tem-se disseminado amplamente pelo país. No ano de 2024 foram confirmados no Brasil 226.732 casos (124 casos por 100.000 habitantes), 60% deles em mulheres, com 243 mortes. Estima-se que 25% a 50% dos pacientes evoluam para formas crônicas, com dores articulares persistentes por meses ou mesmo anos. Essas sequelas são altamente incapacitantes e impactam diretamente a qualidade de vida, a produtividade e o bem-estar. Mulheres, especialmente aquelas que permanecem sintomáticas após 21 dias do início da infecção, apresentam maior risco de desenvolver quadros crônicos.

A CHIKF também impõe custos elevados ao sistema de saúde e à sociedade. Estudos estimam que o custo por paciente na fase crônica é relevante, especialmente em razão da necessidade

prolongada de tratamento para dor e reabilitação. Além dos custos diretos, há perdas expressivas por afastamento do trabalho e perda de produtividade.

A chikungunya é conhecida por circular na África, na Ásia e no subcontinente indiano. Em 2007, a transmissão da doença foi relatada pela primeira vez na Europa, em um surto localizado no nordeste da Itália. Em dezembro de 2013, o vírus foi detectado pela primeira vez na região das Américas. Desde então, o vírus se espalhou pela maior parte da região. Entre 2013 e 2023, mais de 3,7 milhões de casos foram notificados nas Américas, revelando a magnitude da epidemia e seu caráter recorrente. No Brasil, estudos apontam que há tanto regiões com padrão endêmico quanto surtos episódicos, ambos contribuindo para a elevada carga da doença. O padrão de transmissão é influenciado por fatores como densidade populacional, clima, urbanização e mobilidade humana.

O Paraguai, entre outubro de 2022 e março de 2023, registrou um surto de chikungunya de proporções significativas, com relato de mais de 80 mil casos, com taxas elevadas de morbidade e hospitalização, especialmente entre neonatos e idosos. Cerca de 10% dos casos exigiram hospitalização, ilustrando de forma dramática o impacto do surto nos serviços de saúde locais, sendo os recém-nascidos (≤ 29 dias) o grupo com maior taxa de internação (67%) e de letalidade (3,8%), frequentemente por transmissão intraparto. Entre adultos com 60 anos ou mais, houve 10.617 casos, 1.878 hospitalizações (41% do total) e 32 óbitos atribuídos

à infecção, com letalidade crescente a partir dos 80 anos (0,6%). A maioria dos idosos que evoluíram a óbito apresentava comorbidades como doenças cardiovasculares (72%) e diabetes (41%). Esses achados reforçam o impacto desproporcional da chikungunya em grupos etários vulneráveis e a importância de medidas preventivas específicas para esses segmentos.

A ausência de antivirais específicos e a limitada eficácia das estratégias de controle vetorial reforçam a importância de intervenções preventivas mais eficazes. A recente aprovação de vacinas para prevenção da doença causada pelo CHIKV representa uma perspectiva promissora. Neste contexto, a implementação de um programa nacional de imunização no Brasil tem potencial para reduzir a incidência de novos casos, prevenir complicações crônicas e gerar economia para o sistema de saúde no longo prazo. Trata-se de uma medida necessária para mitigar o impacto da doença e proteger as populações vulneráveis.

Vacinas contra chikungunya: panorama atual e perspectivas para países endêmicos como o Brasil

O avanço no desenvolvimento de vacinas contra o vírus chikungunya (CHIKV) representa um passo importante no enfrentamento de uma doença que impõe alta morbidade, principalmente em grupos vulneráveis como idosos e neonatos. Duas vacinas foram recentemente aprovadas por agências reguladoras internacionais: uma vacina de vírus vivo atenuado (CHIKV-LA,

Ixchiq[®], Valneva) e uma vacina inativada, construída a partir de partículas semelhantes ao vírus (CHIK-VLP, Bavarian Nordic).

A vacina CHIK-VLP, aprovada nos EUA em fevereiro de 2025, é uma vacina de dose única baseada em partículas virais não replicantes. É indicada para indivíduos a partir de 12 anos e demonstrou elevada soroconversão nos estudos de imunogenicidade (97% no geral, com 98% entre 12 e 64 anos e 87% em ≥ 65 anos), com perfil de segurança satisfatório. Os eventos adversos foram leves e comparáveis aos do grupo placebo, como febre transitória e artralgia em cerca de 7% dos vacinados.

A vacina de vírus vivo atenuado contra chikungunya, conhecida comercialmente como Ixchiq[®] (CHIKV-LA), foi a primeira a ser aprovada para uso em humanos, recebendo licenciamento da FDA em novembro de 2023. Desenvolvida pela Valneva, trata-se de uma vacina monovalente baseada em uma cepa atenuada do CHIKV, com deleção de 60 aminoácidos na proteína não estrutural nsP3, o que reduz sua capacidade de replicação. É administrada em dose única intramuscular (0,5 mL) e demonstrou imunogenicidade robusta: mais de 96% dos participantes dos estudos de fase 3 apresentaram títulos elevados de anticorpos neutralizantes 180 dias após a vacinação. A vacina induziu níveis de anticorpos neutralizantes contra o vírus chikungunya indicativos de proteção contra doença em quase todos os participantes do estudo, independentemente da idade. As taxas de eventos adversos com a vacina Ixchiq[®] foram semelhantes às observadas com outras vacinas e igualmente bem toleradas em adultos jovens e

idosos. Entretanto, preocupações emergiram quanto ao perfil de segurança da CHIKV-LA em idosos após a comercialização das primeiras 80 mil doses da vacina globalmente – 17 eventos adversos graves foram reportados em indivíduos com idade entre 62 e 89 anos, a maioria deles com condições médicas crônicas preexistentes. A decisão dos órgãos regulatórios dos EUA e da Europa foi de suspensão temporária do uso dessa vacina em indivíduos maiores de 60 anos (FDA) ou de 65 anos (EMA) até que essas ocorrências sejam mais bem investigadas.

Essa situação levanta um ponto crucial para países como o Brasil, onde a chikungunya já apresenta circulação endêmica com surtos periódicos e alto impacto em grupos específicos, como idosos com comorbidades e neonatos. No contexto brasileiro, vale destacar a recente parceria entre o Instituto Butantan e a farmacêutica Valneva para transferência de tecnologia e produção local da vacina, o que pode viabilizar sua incorporação futura ao Programa Nacional de Imunizações (PNI) caso confirmados os benefícios em efetividade e segurança em populações endêmicas, sugerindo uma provável adoção de estratégias seletivas de vacinação.

A vacinação de idosos, especialmente com vacinas vivas atenuadas, deve ser cuidadosamente avaliada, considerando risco-benefício individual e presença de comorbidades. No futuro, espera-se que estudos de efetividade no Brasil, já exigidos como condição de aprovação das vacinas pela FDA, forneçam dados mais robustos sobre o impacto clínico e epidemiológico da vacinação em cenários endêmicos.

Diante do padrão endêmico da chikungunya no Brasil e da elevada carga da doença em grupos específicos, a estratégia de vacinação mais adequada deve ser escalonada e regionalizada. A vacinação deve priorizar inicialmente residentes em áreas com transmissão sustentada. Adultos com 60 anos ou mais com comorbidades, além de mulheres em idade fértil para prevenir transmissão vertical, embora sejam prioritários para prevenção da doença, só poderão ser incluídos nas estratégias de imunização quando houver disponibilidade de uma vacina segura para esses grupos. Profissionais de saúde e trabalhadores com risco ocupacional elevado, assim como viajantes frequentes para zonas de surto, também devem ser contemplados. A implementação pode ser feita por meio de campanhas direcionadas em estados com histórico de surtos, enquanto o uso ampliado deve ocorrer com base em estudos de efetividade e em análises locais de custo-benefício. Essa abordagem seletiva permite otimizar o impacto da vacinação, protegendo os grupos mais vulneráveis e reduzindo a sobrecarga sobre o sistema de saúde.

Bibliografia

- Brasil. Ministério da Saúde. Atualização de Casos de Arboviroses. Chikungunya. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/aedes-aegypti/monitoramento-das-arboviroses>. Acesso em: 14 jul. 2025.
- Constant LEC, Rajsfus BF, Carneiro PH, Sisnande T, Mohana-Borges R, Allonso D. Overview on chikungunya virus infection: from epidemiology to state-of-the-art experimental models. *Front Microbiol.* 2021;12:744164.
- Costa LB, Barreto FKA, Barreto MCA, Santos THPD, Andrade MMO, Farias LABG, et al. Epidemiology and economic burden of chikungunya: a systematic literature review. *Trop Med Infect Dis.* 2023;8:301.
- de Lima Cavalcanti TYV, Pereira MR, de Paula SO, Franca RFO. A review on chikungunya virus epidemiology, pathogenesis and current vaccine development. *Viruses.* 2022;14:969.

- European Medicine Agency. Emergency Task Force. PRAC-ETF considerations on the use of Ixchiq live attenuated virus vaccine against chikungunya. 2 maio 2025.
- Food and Drug Administration. FDA and CDC recommend pause in use of Ixchiq (chikungunya vaccine, live) in individuals 60 years of age and older while postmarketing safety reports are investigated. 9 maio 2025. Disponível em: <https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/fda-and-cdc-recommend-pause-use-ixchiq-chikungunya-vaccine-live-individuals-60-years-age-and-older>. Acesso em: 12 maio 2025.
- Kang H, Auzenberg M, Clapham H, Maure C, Kim JH, Salje H, et al. Chikungunya seroprevalence, force of infection, and prevalence of chronic disability after infection in endemic and epidemic settings: a systematic review, meta-analysis, and modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2024;24:488-503.
- Lázari CDS, Ramundo MS, Ten-Caten F, Bressan CS, de Filippis AMB, Manuli ER, et al. Clinical markers of post-Chikungunya chronic inflammatory joint disease: A Brazilian cohort. *PLoS Negl Trop Dis.* 2023;17(1):e0011037.
- Pang M, Sun XZ, He T, Yang H, Chen J. Clinical manifestation of arboviruses in paediatrics. *Rev Med Virol.* 2025;35(2):e70016
- Rama K, de Roo AM, Louwsma T, Hofstra HS, Gurgel do Amaral GS, et al. Clinical outcomes of chikungunya: a systematic literature review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2024;18(6):e0012254.
- Rosso A, Flacco ME, Cioni G, Tiseo M, Imperiali G, Bianconi A, et al. Immunogenicity and safety of chikungunya vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Vaccines (Basel).* 2024;12(9):969.
- Santos G, Jawed F, Mukandavire C, Deol A, Scarponi D, Mboera LEG, et al. Global burden of chikungunya virus infections and the potential benefit of vaccination campaigns. *Nature Medicine.* 9 April 2025.
- Schneider M, Narciso-Abraham M, Hadl S, McMahon R, Toepfer S, Fuchs U, et al. Safety and immunogenicity of a single-shot live-attenuated chikungunya vaccine: a double-blind, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2023;401(10394):2138-47.
- Souza W, Ribeiro G, Lima S, Jesus R, Moreira FRR, Whittaker C, et al. Chikungunya: a decade of burden in the Americas. *Lancet Reg HealthAm.* 2024;30:100673.
- Torales M, Beeson A, Grau L, Galeano M, Ojeda A, Martinez B, et al. Chikungunya Outbreak — Paraguay, 2022–2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2023;72(23):636-8.
- Vidal E, Frutuoso L, Duarte E, Peixoto HM. Epidemiological burden of Chikungunya fever in Brazil, 2016 and 2017. *Trop Med Int Health.* 2022; 27:174-84.



EFETIVIDADE DE DOSE ÚNICA DA VACINA DE HPV

Luisa Lina Villa

O princípio

As vacinas contra o papilomavírus humano (HPV) receberam aprovação regulatória e foram recomendadas para uso em meninas há quase duas décadas, tendo sido introduzidas no Programa Nacional de Imunizações (PNI) do Ministério da Saúde do Brasil há pouco mais de dez anos. Em todo o mundo, os programas se concentraram na população-alvo de maior benefício – meninas de 9 a 14 anos – para receber três doses de vacina profilática contra o HPV, com intervalo de dois e seis meses após a primeira dose.

Ao longo dos anos, vêm-se registrando dados muito positivos sobre segurança, efetividade e durabilidade dessas vacinas, o que ensejou o lançamento pela Organização Mundial da Saúde (OMS) de uma estratégia de eliminação do câncer de

colo do útero, o tumor causado por HPV de maior impacto em todo o mundo. Para alcançar esse objetivo, a estratégia prevê a vacinação de 90% das meninas de 9 a 14 anos, além do rastreamento de pelo menos 70% das mulheres com testes de HPV de alta sensibilidade, aos 35 e 45 anos de idade, e do tratamento de 90% das mulheres com lesões precursoras e câncer invasivo da cérvix uterina. Esse enorme esforço mundial depende da implementação de múltiplas estratégias, da mobilização de diversos profissionais de saúde, de recursos humanos e financeiros, de políticas públicas que apoiem a iniciativa e, sobretudo, da aceitação e participação da sociedade como um todo.

Nesse sentido, têm particular importância os resultados acumulados nos últimos anos sobre a eficácia protetora de apenas uma dose das vacinas de HPV em crianças e adolescentes. De fato, a recente recomendação da OMS sobre o uso de diferentes doses das vacinas profiláticas de HPV vem sendo implementada em diferentes países, inclusive no Brasil.

Novas recomendações

A recomendação para um esquema alternativo de dose única foi feita inicialmente pelo grupo consultivo independente de especialistas da OMS, o SAGE (do inglês Strategic Advisory Group of Experts on Immunization), em abril de 2022. Essa recomendação é apoiada por uma série de artigos publicados nos últimos anos sobre a não inferioridade de níveis de anticorpos

produzidos com uma dose quando comparada a duas ou três doses das vacinas de HPV. Espera-se que a otimização do calendário vacinal melhore o acesso à vacina, oferecendo aos países a oportunidade de expandir o número de meninas que podem ser vacinadas, reduzindo a carga relativa à infraestrutura de vacinação, tanto em relação ao seu custo quanto aos retornos para doses adicionais. Por fim, almeja-se alcançar taxas de cobertura elevadas da vacina de HPV em todo o mundo.

A OMS atualmente recomenda o seguinte esquema: uma dose para meninas de 9 a 14 anos, o alvo principal e de maior custo-efetividade da vacinação; uma ou duas doses para adolescentes e mulheres de 15 a 20 anos; duas doses com intervalo de seis meses para mulheres maiores de 21 anos; indivíduos imunocomprometidos devem receber no mínimo duas doses e, sempre que possível, três doses. A vacinação de alvos secundários, como meninos e mulheres com mais idade, é recomendada sempre que viável e acessível.

De qualquer maneira, a implementação de vacinas profiláticas contra HPV em diferentes países, com esquemas vacinais e taxas de coberturas variáveis, vem contribuindo para a redução significativa de doenças e mortes causadas por HPV. Esse dado adquire particular importância diante das taxas de incidência elevadas do câncer de colo do útero, particularmente em países da América Latina, África e Ásia, onde figura entre os tumores mais frequentes nas mulheres.

Os achados

Os numerosos ensaios clínicos envolvendo a vacinação de diferentes populações com vacinas profiláticas de HPV geraram importantes resultados sobre sua segurança, imunogenicidade e eficácia na prevenção de infecções causadas pelos tipos de HPV contidos nas vacinas. Além disso, novas descobertas foram sendo feitas a partir de diversos achados fortuitos dos estudos ou desvendadas por meio de análises *post hoc* dos resultados de diversos ensaios clínicos realizados desde os anos 2000. Entre elas, estão os achados de que mulheres que receberam uma ou duas doses da vacina de HPV, em vez das três doses previstas, também foram protegidas das infecções pelo vírus.

Há diversas publicações que apresentam essas evidências, envolvendo mulheres de distintos países, como Costa Rica e Índia, o que ensejou a realização de outros ensaios clínicos para confirmar tais resultados em um número maior de participantes. Um desses ensaios é o ESCUDDO, estudo de não inferioridade realizado na Costa Rica com 20 mil meninas entre 12 e 16 anos, para comparar a eficácia de uma única dose com duas doses de duas vacinas contra HPV, a bivalente (Cervarix®) e a nonavalente (Gardasil® 9). Os resultados preliminares desse estudo, como apresentados em congressos científicos, indicam que, quatro anos e meio após a vacinação, uma única dose oferece eficácia de mais de 97% na prevenção de infecções persistentes por HPV 16/18, exatamente comparável à eficácia de duas doses. Esses resultados positivos deverão ser confirmados em ensaios clínicos

em andamento na África e em diversos países do mundo, por meio de ensaio clínico proposto pela Merck & Co. recentemente.

Enquanto se aguardam mais resultados de efetividade de dose única da vacina de HPV obtidos por ensaios clínicos precisamente controlados, é oportuno discutir os resultados analisados e publicados em revisões sistemáticas e metanálises sobre o tema, como ocorreu no evento de maio de 2024 promovido pela SBIIm.

Em ambas as publicações, as principais conclusões são de que uma dose de vacina de HPV é igualmente imunogênica como duas ou mais doses, em populações abaixo dos 15 anos de idade. É necessário dar um alerta: diversos estudos envolvem populações com diferentes idades, o que pode comprometer a interpretação dos resultados e, certamente, sua generalização. Além disso, alguns artigos abordam a população por protocolo, ao passo que outros incluem outras faixas etárias no que se costuma definir como *catch up* ou população de resgate. Todos esses fatores podem interferir na avaliação dos resultados e sua aplicabilidade, portanto devem ser analisados com muito cuidado. Mais ainda, os artigos incluídos nas duas revisões sistemáticas apresentadas têm potencialmente vieses que podem comprometer algumas interpretações, incluindo, por exemplo, os intervalos entre doses e os desfechos clínicos de cada um dos estudos analisados.

De qualquer maneira, as análises de uma dessas publicações são muito potentes por incluir 11 estudos com mais de 900 mil participantes de diferentes países (Austrália, Índia, Canadá,

Fiji, Estados Unidos, Dinamarca, Costa Rica, Escócia, Uganda, Holanda, Tanzânia), envolvendo as vacinas bivalente, quadrivalente e nonavalente de HPV, com seguimentos que variaram de 1 a 11 anos. Os resultados apontam para a efetividade de dose única da vacina de HPV, quando comparada com duas ou três doses, para prevenir infecções por HPV 16 e 18 e lesões de alto grau (CIN2-3+).

Recentemente, também foi publicada uma monografia no *Journal of the National Academy of Sciences* com uma atualização sobre a proteção da vacina contra o HPV em dose única. Esse artigo destaca alguns aspectos e questionamentos relevantes sobre a durabilidade da proteção de uma única dose da vacina contra o HPV, que parece se manter conforme dados dos primeiros ensaios clínicos da Costa Rica e Índia. Além disso, examina a eficácia da vacina contra o HPV em dose única em ambientes de alta e baixa renda e, ainda mais relevante, os aspectos da implementação da vacinação contra o HPV em dose única em programas nacionais de imunização, como uma estratégia crítica para controlar o câncer do colo do útero em combinação com testes de rastreamento.

Perspectivas

Em conclusão, é importante destacar que, apesar do acúmulo de artigos a favor da efetividade de uma única dose da vacina HPV para prevenir infecções e doenças causadas pelo vírus em determinadas populações, a confirmação definitiva só virá

por meio de ensaios clínicos bem conduzidos e controlados. Nesse aspecto, é muito positivo que diferentes estudos estejam em andamento comparando dose única com duas ou três doses de vacina, em diferentes países, grupos étnicos e índices de desenvolvimento humano. Devem ser citados os estudos em andamento na Tanzânia (estudo DORIS), no Quênia (KenShe), na Costa Rica (ESCUDDO) e o estudo multicêntrico apoiado pela Merck & Co. Alguns resultados preliminares vêm sendo apresentados em congressos internacionais, em geral muito positivos. Destaque-se, ainda, a necessidade de expandir as observações para a população masculina e, sobretudo, para indivíduos com diferentes graus de imunossupressão, em que poderia haver alternativas além da recomendação atual de três doses da vacina de HPV.

Conclui-se, portanto, que é possível implementar estratégias de vacinação simplificadas, capazes de atingir uma parcela maior de indivíduos. Isso é particularmente relevante em locais onde ainda não há vacinação em larga escala, ou mesmo para vencer o desafio da ampliação das taxas de cobertura. Em conjunto, pode-se considerar que, com esforço, determinação e decisão política, é possível avançar no objetivo de controlar as doenças causadas por HPV, seja no colo do útero, seja em outros sítios anatômicos, reduzindo de forma significativa o ônus causado por essas doenças no Brasil e no mundo.

Bibliografia

- Kreimer AR, Watson-Jones D, Kim JJ. Single-dose human papillomavirus vaccination: an update. *J Natl Cancer Inst Monographs*. 2024;2024(67):313-6.
- Markowitz LE, Drolet M, Lewis R, Lemieux-Mellouki P, Pérez N, Jit M, et al. Human papillomavirus vaccine effectiveness by number of doses: updated systematic review of data from national immunization programs. *Vaccine*. 2022;40(37):5413-32.
- Porras C, Sampson J, Herrero R, Gail MH, Cortés B, Hildesheim A, et al. Rationale and design of a double-blind randomized non-inferiority clinical trial to evaluate one or two doses of vaccine against human papillomavirus, including an epidemiologic survey to estimate vaccine efficacy: the Costa Rica ESCUDDO trial. *Vaccine*. 2022;40(1):76-88.
- Setiawan D, Nurulita NA, Khoirunissa SM, Postma MJ. The clinical effectiveness of one-dose vaccination with an HPV vaccine: a meta-analysis of 902,368 vaccinated women. *Plos One*. 2024;19(1):e0290808.
- World Health Organization. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper. *Weekly Epidemiological Record*. 2022;50(97):645-72.

TRIAGEM NEONATAL AMPLIADA PARA ERROS INATOS DA IMUNIDADE E VACINA BCG AO NASCER: COMO AGIR?

Ana Karolina Barreto Berselli Marinho

A vacina BCG (bacilo de Calmette-Guérin) é tradicionalmente administrada ao nascimento em regiões endêmicas para tuberculose, como o Brasil. No entanto, a emergente incorporação da triagem neonatal ampliada para erros inatos da imunidade, especialmente a imunodeficiência combinada grave (SCID, do inglês *severe combined immunodeficiency*) e a agamaglobulinemia, levanta questionamentos sobre a segurança da BCG em neonatos imunocomprometidos.

Erros inatos da imunidade

Os erros inatos da imunidade (EII) são um grupo heterogêneo de mais de 500 doenças genéticas que afetam componentes do sistema imune. A versão mais recente da classificação fenotípica dos EII, publicada em 2024 pelo comitê de especialistas da International Union of Immunological Societies (IUIS), foi

desenvolvida com o propósito de facilitar a identificação clínica dessas condições, especialmente em ambientes de assistência direta ao paciente. Ao todo, são descritas 559 doenças genéticas, incluindo 67 novos defeitos monogênicos e duas condições fenocópicas recentemente reconhecidas.

A classificação IUIS 2024 os categoriza em nove grupos principais, com destaque para:

- Deficiências combinadas (como SCID);
- Deficiências de anticorpos (como agamaglobulinemia);
- Doenças de desregulação imune e defeitos fagocitários.

A SCID é a forma mais grave, com incidência estimada de 1:58.000 nascidos vivos, acarretando grave linfopenia T e suscetibilidade a infecções graves por bactérias, fungos e vírus, inclusive os antígenos de algumas vacinas vivas.

Triagem neonatal para SCID e agamaglobulinemia

A triagem neonatal para EII, utilizando círculos de excisão de recombinação de deleção kappa (KREC, do inglês *kappa-deleting recombination excision circle*) e círculos de excisão do receptor de células T (TRECs, do inglês *T-cell receptor excision circles*), é uma abordagem emergente para identificar deficiências imunológicas graves

em recém-nascidos. Os TRECs são marcadores de desenvolvimento de células T, enquanto os KRECs são usados para avaliar o desenvolvimento de células B. Ambos são detectados por meio de testes de PCR em tempo real em amostras de sangue seco, permitindo a identificação precoce de condições como a imunodeficiência combinada severa (SCID) e agamaglobulinemia.

- TRECs para SCID;
- KRECs para agamaglobulinemia.

Com o diagnóstico precoce dessas doenças, é possível realizar intervenções como reposição de imunoglobulina humana, antibióticoprofilaxia, isolamento e transplante de medula óssea antes do desenvolvimento de complicações graves.

Epidemiologia da tuberculose

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a tuberculose (TB) segue como importante problema de saúde pública. Mundialmente, em 2022, estima-se que 10,6 milhões de pessoas desenvolveram TB ativa, e que a doença causou 1,3 milhão de óbitos. No Brasil, em 2022, a TB foi a segunda principal causa de morte por um único agente infeccioso, superada apenas pela doença do coronavírus, SARS-CoV-2 (covid-19). Infelizmente, mais de 80 mil pessoas continuam a adoecer por TB todos os anos no país. Em 2023, 69,2% (n = 55.357) das pessoas que foram diagnosticadas com TB eram homens, 33,8% (n = 27.061)

tinham entre 20 e 34 anos e 51,8% (n = 41.408) se autodeclararam pardas.

As crianças de até 15 anos representaram 3,6% (3.409) do total de casos novos de TB. Entre os menores de 15 anos, proporcionalmente, o número de diagnósticos em crianças de 11 a 15 anos foi maior, e houve aumento na proporção de crianças de 0 a 4 anos e de 5 a 10 anos acometidas pela TB, desde 2021 (Chien *et al.*, 2015). Tendo em vista que crianças menores de cinco anos são mais suscetíveis às formas graves de TB, a vacinação com BCG se mantém como uma estratégia importante para a redução de formas graves e óbitos nessa faixa etária. Destaca-se então a recuperação das coberturas vacinais da BCG no pós-pandemia, que passou de 86,7% em 2019 para 77,1% em 2020, 74,5% em 2021, com recuperação chegando a 90,1% em 2022.

Vacina BCG

O bacilo Calmette-Guérin, desenvolvido originalmente como uma vacina experimental para proteger o gado contra a tuberculose bovina, foi administrado pela primeira vez em humanos em 1921, em Paris. Ao longo do último século, a BCG se tornou a vacina mais utilizada globalmente, salvando dezenas de milhões de vidas. Atualmente, continua sendo a única vacina licenciada para prevenção da tuberculose humana. Sua eficácia é especialmente alta contra as formas mais graves da doença em crianças, como a tuberculose disseminada e meníngea, mas oferece proteção limitada contra a tuberculose pulmonar em adultos. Além disso,

pesquisas recentes revelaram benefícios inespecíficos da BCG, protegendo recém-nascidos e idosos contra infecções não relacionadas à tuberculose, bem como demonstraram efeitos imunoterapêuticos em determinados tipos de câncer, especialmente no tratamento intravesical do câncer de bexiga não invasivo.

Contudo, por se tratar de uma vacina viva atenuada, a BCG pode causar infecções locais ou disseminadas em indivíduos imunocomprometidos, mesmo quando usada terapêuticamente. Ao longo de sua história, a BCG contribuiu significativamente para importantes descobertas sobre a imunidade específica e inespecífica contra tuberculose, consolidando o entendimento de que essa doença pode ser prevenida por vacinas e abrindo caminhos para o desenvolvimento de novos imunizantes que acelerem sua eliminação.

Vacina BCG em pacientes com erros inatos da imunidade

A BCG é uma vacina viva atenuada, derivada do *Mycobacterium bovis*. Em pacientes com EII, especialmente SCID, ela pode causar infecções localizadas (BCGite), regionais e disseminadas (BCGose), com alta morbimortalidade. Diversos estudos destacam as complicações associadas à vacinação com BCG nesses pacientes.

O estudo de Fazlollahi *et al.* (2024) investigou complicações da vacina BCG em neonatos com suspeita de imunodeficiência

no Irã, identificando que complicações precoces podem indicar uma imunodeficiência subjacente, especialmente quando há histórico familiar de complicações relacionadas à BCG ou mortes inexplicadas.

Outros autores realizaram um estudo retrospectivo com 43 pacientes diagnosticados com doença granulomatosa crônica (DGC), em que analisaram a relação entre a vacinação BCG e o desenvolvimento de infecções relacionadas à vacina. Dos 29 pacientes que receberam a BCG, 20 (cerca de 69%) desenvolveram infecções atribuídas à vacina. Quatorze crianças não foram vacinadas, geralmente por já apresentarem sinais de infecção ou histórico familiar sugestivo. Embora pacientes com a forma ligada ao X (X-DGC) tenham manifestado infecções mais precocemente que aqueles com a forma autossômica recessiva (AR-DGC) a frequência e o momento de aparecimento das complicações por BCG foram semelhantes entre os dois grupos. As infecções ocorreram independentemente do tipo de mutação no gene *CYBB* (*missense*, *nonsense*, deleções, inserções ou *splicing*). Todos os casos de infecção por BCG em pacientes com DGC responderam positivamente ao tratamento com esquemas de medicamentos para o tratamento de tuberculose. Embora a resposta ao tratamento nesse grupo tenha sido satisfatória, tais achados reforçam que tanto pacientes com X-DGC quanto com AR-DGC apresentam risco elevado de complicações por BCG, o que justifica a contraindicação da vacina nesse grupo, independentemente do perfil genético específico.

Al-Herz *et al.* (2022) observaram que crianças com imunodeficiências combinadas (CID, do inglês *combined immunodeficiency*) apresentam complicações associadas à vacina BCG, com maior risco em pacientes com contagens de linfócitos T CD8+ muito baixas (≤ 250 células/ μL). Esse estudo avaliou 236 pacientes com imunodeficiência combinada (CID), dos quais 127 (53,8%) haviam recebido a vacina BCG — incluindo 41,9% dos pacientes com história familiar sugestiva e 17,1% diagnosticados por triagem. Entre os vacinados, 23 (18,1%) desenvolveram complicações associadas à BCG (BCG-VACs), com idade mediana de 6 meses tanto para a vacinação quanto para o aparecimento das complicações. As formas disseminadas ocorreram em 13 pacientes, enquanto 10 apresentaram complicações localizadas. Observou-se que as complicações localizadas surgiram mais precocemente (mediana de 4 meses) do que as disseminadas (mediana de 7 meses). Em termos de cepa vacinal, a incidência de eventos adversos foi maior entre os que receberam a cepa russa da BCG, em comparação às cepas dinamarquesa e japonesa. (Tokyo). Apesar da contraindicação formal, a vacinação inadvertida de pacientes com CID ainda é frequente. Os autores recomendam medidas de saúde pública, especialmente em países com alta prevalência de CID, como a implementação da triagem neonatal e a postergação da vacinação BCG. No entanto, cabe refletir se essas medidas seriam factíveis em países com elevada carga e óbitos por tuberculose e acesso difícil aos serviços de saúde e triagem neonatal.

Nunes-Santos e Rosenzweig (2018) revisaram complicações da BCG em imunodeficiências primárias recém-descritas, indicando que algumas dessas condições podem apresentar risco de complicações. Essa revisão analisou estudos publicados desde 2010, que descreveram complicações relacionadas à vacina em pacientes com imunodeficiências primárias diagnosticadas mais recentemente. A análise revelou que cerca de 8% dos pacientes com mutações do tipo *gain-of-function* em *STAT1* apresentaram infecções micobacterianas, incluindo três casos de reações localizadas e quatro de doença disseminada entre os 19 vacinados com BCG. Reações localizadas também foram observadas em pacientes com síndrome de ativação de *PI3K δ* , tipo 1 (3/10) e tipo 2 (2/18). Por outro lado, nenhum caso de complicação vacinal foi relatado em pacientes com deficiência de *CTLA4* ou *LRBA*. Já em pacientes com mutações em *NFKB1* ou *NFKB2*, os dados disponíveis são insuficientes para conclusões. Apesar da alta incidência de micobacterioses ambientais em pacientes com deficiência de *GATA2*, apenas um caso de complicação pós-BCG foi documentado, envolvendo doença disseminada. Em síntese, embora alguns novos EII pareçam ter baixo risco, outros podem cursar com complicações relevantes à vacinação com BCG. Assim, a imunização inadvertida continua sendo um risco evitável e que reforça a importância de diagnóstico precoce e triagem neonatal em populações vulneráveis.

Lyra *et al.* (2022) estudaram eventos adversos à BCG no Brasil, encontrando alta frequência de EII em pacientes com reações adversas. Neste estudo, 53 crianças com eventos adversos

(EA) locais (BCGite) ou disseminados (BCGose) após a vacinação foram avaliadas entre 2014 e 2017, com coleta de dados clínicos, imunofenotipagem de linfócitos, testes de função oxidativa de neutrófilos (DHR, *dihydrorhodamine*) e análise genética de 361 genes associados a EII. Nove pacientes (16,9%) foram diagnosticados com EII, incluindo DGC, suscetibilidade mendeliana às micobactérias (MSMD, do inglês *Mendelian susceptibility to mycobacterial disease*) e SCID. Esses pacientes manifestaram com maior frequência sintomas sistêmicos, infecções recorrentes, consanguinidade parental, histórico familiar de irmãos doentes ou óbitos precoces. Os resultados reforçam a importância de investigar EII em crianças com efeitos adversos à BCG, por meio de avaliação clínica cuidadosa e anamnese familiar detalhada, promovendo diagnóstico precoce e manejo seguro da vacinação.

Um estudo retrospectivo conduzido por NaserEddin *et al.* (2021) analisou 36 pacientes pediátricos com EII submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas (HSCT, do inglês *hematopoietic stem cell transplantation*) no Hadassah Medical Center entre 2007 e 2019. Todos os pacientes haviam sido vacinados com BCG na primeira semana de vida, conforme calendário vacinal local.

Principais achados científicos desse estudo:

- Dos 36 pacientes, 15 (41,7%) desenvolveram complicações relacionadas à BCG após o transplante;

- Entre os casos complicados, seis apresentaram BCGite (40%) e nove desenvolveram BCGose (60%);
- A presença de deficiência de células T foi o principal fator de risco: 100% dos casos de BCGose e 83,3% dos casos de BCGite tinham linfopenia T, em comparação a 47,6% no grupo sem complicações ($p = 0,013$);
- Pacientes com SCID do tipo NK-negativo apresentaram risco significativamente maior. As contagens de células NK foram inferiores nos pacientes com BCGose (127 *vs.* 698 células/ μL , $p = 0,04$);
- A ocorrência pré-transplante de BCGose foi preditiva de complicações disseminadas pós-HSCT (75% *vs.* 22,7%, $p = 0,004$);
- A mediana de idade no momento do transplante foi menor nos pacientes que desenvolveram BCGose (9,9 meses), sugerindo doença mais grave;
- A taxa de mortalidade foi elevada entre os pacientes com BCGose (33%), incluindo casos refratários, mesmo sob tratamento antimicobacteriano adequado;
- O uso de terapia profilática antimicobacteriana (isoniazida, rifampicina, etambutol) não foi eficaz na prevenção das complicações graves.

Os autores concluíram nesse estudo que a vacinação com BCG em pacientes com imunodeficiências graves, especialmente SCID, representa risco elevado de morbimortalidade mesmo após transplante. A identificação de fatores preditores, como linfopenia T e NK-SCID, deve nortear condutas clínicas e reforça a necessidade de triagem neonatal ampliada para evitar vacinação inadvertida.

Os dados apresentados até aqui sublinham a importância de considerar o adiamento da vacinação com BCG em recém-nascidos até que uma triagem imunológica adequada possa ser realizada, especialmente em populações com alta incidência de imunodeficiências primárias, para prevenir complicações graves e potencialmente fatais.

Na tabela 1 estão sumarizados os principais estudos citados neste capítulo sobre vacina BCG e erros inatos da imunidade.

Tabela 1. Erros inatos da imunidade e vacinas BCG

Ano	Objetivo principal	Principais resultados	Conclusões	Referências
2024	Avaliar complicações da BCG como sinais precoces de EII	18,8% dos pacientes com complicações pós-BCG tinham EII confirmado	Complicações da BCG podem ser marcadores precoces de EII e devem motivar investigação	Fazlollahi <i>et al.</i> Front Immunol. 2024;15:1477499
2021	Analisar frequência de infecção por BCG em pacientes com DGC (X-DGC e AR-DGC)	69% dos vacinados com DGC desenvolveram infecção por BCG	Complicações por BCG são frequentes em DGC, independentemente do tipo ou mutação genética	Ishikawa <i>et al.</i> Clin Infect Dis. 2021;73(9):e2538-44

CONTROVÉRSIAS EM IMUNIZAÇÕES 2024

Ano	Objetivo principal	Principais resultados	Conclusões	Referências
2022	Investigar complicações da BCG em crianças com CID	18,1% desenvolveram complicações; linfopenia CD8+ associada a maior risco	CID aumenta risco de reações à BCG; recomenda-se triagem e adiamento da vacina	Al-Herz <i>et al.</i> <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2022;41(11):933-7
2014	Avaliar complicações da BCG em pacientes com SCID	BCGose presente em 34% dos casos; alta mortalidade	SCID é contraindicação formal à BCG; reforça-se a necessidade de triagem neonatal	Marciano <i>et al.</i> <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2014;133(4):1134-41
2018	Revisar complicações da BCG em EII descritas entre 2010 e 2017	Complicações identificadas em EII recentes, como <i>GOF-STAT1</i> , <i>PI3Kδ</i>	Risco variável conforme tipo de EII; necessidade de abordagem individualizada	Nunes-Santos <i>et al.</i> <i>Front Immunol.</i> 2018;9:1423
2020	Revisão sistemática de complicações da BCG em imunodeficiências primárias	Complicações mais comuns em SCID, DGC, MSMD	BCG deve ser evitada em pacientes com suspeita de EII grave até confirmação diagnóstica	Fekrvand <i>et al.</i> <i>J Allergy Clin Immunol Pract.</i> 2020;8(4):1371-86
2022	Investigar EII em crianças brasileiras com EA à BCG	16,9% tinham EII; DGC, MSMD e SCID mais frequentes	EA à BCG devem motivar investigação clínica e laboratorial precoce de EII	Lyra <i>et al.</i> <i>J Clin Immunol.</i> 2022;42(8):1708-20
2022	Avaliar complicações da cepa russa da BCG em pacientes com EII	Maior taxa de complicações com a cepa russa em comparação com a japonesa e dinamarquesa	Cepa vacinal influencia o risco; cepas mais seguras devem ser priorizadas em contextos de risco	Laberko <i>et al.</i> <i>J Allergy Clin Immunol Pract.</i> 2022;10(7):1797-804
2021	Investigar fatores de risco para complicações relacionadas à BCG em pacientes com imunodeficiência após transplante de células-tronco	41,7% apresentaram complicações pós-transplante; risco maior em pacientes com SCID, linfopenia T e baixos níveis de células NK	BCG pode causar complicações graves em pacientes imunodeficientes no pós-transplante; a vacinação deve ser cuidadosamente avaliada	NaserEddin <i>et al.</i> <i>J Clin Immunol.</i> 2021;41:147-162

Abreviações: BCG: bacilo de Calmette-Guérin; EI: erro inato da imunidade, X-DGC: doença granulomatosa crônica ligada ao X; AR-DGC: doença granulomatosa crônica autossômica recessiva; CID: *combined immunodeficiency*; CD: *cluster of differentiation*; GOF: *gain-of-function*; SCID: *severe combined immunodeficiency*; EA: evento adverso; MSDM: *Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases*; NK: *natural killer*.

A controvérsia aqui está em modificar ou não a idade de início da vacina BCG em países endêmicos para tuberculose como o Brasil

Postergar a vacina BCG até o resultado da triagem neonatal permitiria evitar vacinação de bebês com SCID, e essa estratégia vem sendo adotada em muitos países. No entanto, em regiões endêmicas para tuberculose, adiar a vacinação pode trazer riscos à saúde pública, conduta que envolve muitos desafios, como:

- Tempo médio para realização e entrega dos resultados;
- Alta taxa de perda de seguimento na atenção primária à saúde;
- Risco epidemiológico elevado da doença em países como o Brasil;
- Impacto negativo na cobertura vacinal para a BCG.

Diferentes experiências internacionais sobre a implantação da triagem neonatal para SCID e vacinação BCG têm sido apresentadas considerando a realidade local.

Taiwan tem uma experiência significativa com a triagem neonatal para SCID e a administração da vacina BCG. A triagem utilizando o TREC em Taiwan foi implementada para identificar precocemente recém-nascidos com linfopenia de células T. Durante o período de triagem, foram identificados casos de SCID e outras condições de alto risco, como a síndrome de microdeleção 22q11.2, permitindo intervenções precoces, como o transplante de células-tronco. Em relação à vacina BCG, Taiwan alterou sua política de vacinação em 2016, adiando a inoculação da vacina BCG Tokyo-172 de 24 horas após o nascimento para entre 5 e 8 meses de idade. Essa mudança foi motivada pela necessidade de reduzir reações adversas graves associadas à vacina em crianças com imunodeficiências. Os autores analisaram 233 reações adversas à BCG, incluindo linfadenite regional (33,9%), reações no local da injeção (35,2%), osteíte/osteomielite (27,9%) e infecções distantes de tecidos moles (3%). A incidência de osteíte/osteomielite foi menor quando a vacinação foi realizada após os 5 meses de idade (risco relativo [RR]: 0,32; intervalo de confiança [IC] de 95%: 0,16-0,64). Reações no local da injeção (RR: 8,82; IC de 95%: 5,04-15,44) e linfadenite (RR: 2,24; IC de 95%: 1,44-3,45) foram significativamente mais comuns em vacinados com mais de 5 meses. O estudo mostrou que a vacinação BCG após 5 meses de idade está associada a uma menor incidência de osteíte/osteomielite, embora reações adversas leves,

como linfadenite e reações no local da injeção, possam ser mais frequentes.

A introdução da triagem neonatal para SCID na Inglaterra motivou mudanças importantes no programa de vacinação seletiva com BCG, já que a aplicação desta é contraindicada a bebês com SCID. A partir de setembro de 2021, a vacinação passou a ser oferecida até os 28 dias de vida, aguardando o resultado da triagem. A implementação exigiu novos arranjos no sistema de saúde e revelou desafios como ausências em consultas, limitações nos sistemas de agendamento e carência de recursos humanos. Apesar das dificuldades, o novo modelo estruturou melhor o monitoramento do programa de BCG, mas ainda requer ajustes para garantir maior adesão e eficiência na oferta da vacina.

Um estudo realizado em Cingapura descreveu a experiência do primeiro ano de triagem neonatal para SCID com TREC, mantendo a vacinação BCG ao nascimento. Entre quase 36 mil recém-nascidos triados, nenhum caso de SCID foi identificado, mas 13 casos de linfopenia de células T (TCL) não SCID foram detectados, a maioria transitória ou secundária a outras condições clínicas. Importante destacar que todos os bebês com linfopenia transitória que receberam a vacina BCG precocemente não apresentaram complicações após 17 meses de seguimento. Os achados apoiam a viabilidade de manter a vacinação BCG ao nascimento em paralelo à triagem neonatal para SCID, reforçando que bebês com linfopenia transitória e sem imunodeficiência primária podem tolerar a vacina com segurança.

No Brasil, a implementação da triagem neonatal começou nos últimos anos em algumas cidades e avança de maneira heterogênea e com muitos desafios país afora. Um estudo descreve 47 casos de crianças investigadas entre 2009 e 2020 no Brasil, dos quais 44 foram confirmados como SCID típico, SCID com escape ou síndrome de Omenn. Apesar de a manifestação clínica ocorrer em média aos dois meses de idade, o diagnóstico e o tratamento ocorreram tardiamente, impactando negativamente na sobrevivência, que foi de apenas 51,1%. Embora 91,5% dos pacientes tenham realizado testes genéticos, o diagnóstico definitivo foi alcançado em apenas 65,1% dos casos. A maioria dos pacientes não foi identificada por triagem neonatal, mas observou-se melhora no reconhecimento da doença durante os programas-piloto, possivelmente em virtude do aumento da capacitação médica. A triagem universal para SCID teve início em São Paulo em 2021, e espera-se que sua expansão nacional contribua para diagnósticos mais precoces e melhores desfechos no Brasil.

Com o avanço da implementação da triagem neonatal para EII, especialmente para a SCID, torna-se fundamental refletir sobre as melhores estratégias para evitar que crianças com essas condições recebam a vacina BCG inadvertidamente. No Brasil, a vacinação com BCG é atualmente recomendada de forma universal ao nascimento, sendo uma medida que historicamente contribuiu para a redução significativa da mortalidade infantil por tuberculose. No entanto, diante da disponibilidade da triagem neonatal como ferramenta para o diagnóstico precoce de EII, surgem dúvidas sobre os impactos de adiar a administração

da vacina até a obtenção dos resultados do teste. Esse adiamento, embora possa reduzir riscos em crianças imunodeficientes, levanta preocupações quanto à possível diminuição da cobertura vacinal e ao consequente aumento da morbimortalidade por formas graves de tuberculose em crianças.

Outra questão relevante envolve a utilização de quimioprofilaxia contra a tuberculose como uma estratégia eficaz e segura para crianças que receberam a vacina BCG ao nascer, realizaram a triagem neonatal, mas que, posteriormente, tiveram o resultado do TREC alterado e suspeita de SCID. Nesses casos, a administração precoce da profilaxia poderia prevenir a disseminação do bacilo e reduzir o risco de formas graves da doença, oferecendo uma alternativa de manejo até que o diagnóstico seja confirmado e o tratamento específico iniciado.

Até o momento, à luz dos conhecimentos atuais, as estratégias que envolvem a vacinação BCG e a implantação da triagem neonatal para SCID e agamaglobulinemia devem considerar:

- Realização da vacinação BCG ao nascimento e/ou o mais rápido possível em países com alta carga de tuberculose. Estratégias individualizadas, a depender de recursos disponíveis (como resultado rápido da triagem e retorno garantido do recém-nascido à unidade de saúde para a vacinação), devem ser consideradas para essa decisão;

- Aceleração da implantação da triagem neonatal para SCID e agamaglobulinemia (TREC/TREK) em todo o território nacional;
- Promoção de fluxos rápidos entre resultado da triagem e avaliação especializada;
- Não realizar a vacina BCG em recém-nascidos com história familiar de SCID ou com história sugestiva de EII;
- Melhorias na vigilância e educação em imunodeficiências primárias (EII) para profissionais de saúde.

A vacina BCG é uma importante ferramenta para o controle da TB grave em países endêmicos. No entanto, sua administração em neonatos com EII pode causar complicações. A triagem neonatal ampliada permite identificar precocemente essas condições, possibilitando uma vacinação mais segura. A articulação entre imunização e diagnóstico precoce é essencial para equilibrar proteção populacional e segurança individual.

Bibliografia

- Al-Herz W, Husain EH, Adeli M, Al Farsi T, Al-Hammadi S, Al Kuwaiti AA, et al. BCG Vaccine-associated complications in a large cohort of children with combined immunodeficiencies affecting cellular and humoral immunity. *Pediatr Infect Dis J*. 2022;41(11):933-7.
- Barreiros LA, Sousa JL, Geier C, Leiss-Piller A, Kanegae MPP, França TT, et al. SCID and Other Inborn Errors of Immunity with Low TRECs – the Brazilian Experience. *J Clin Immunol*. 2022;42(6):1171-92.

- Bousfiha AA, Jeddane L, Moundir A, Poli MC, Aksentijevich I, Cunningham-Rundles C, et al. The 2024 update of IUIS phenotypic classification of human inborn errors of immunity. *J Hum Immun.* 2025;1(1):e20250002.
- Brasil. Ministério de Saúde. Boletim Epidemiológico – Tuberculose (2024). Disponível em: <https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/boletins-epidemiologicos/2024/boletim-epidemiologico-tuberculose-2024/view>. Acesso em: 1 jun. 2025.
- Chan SWB, Zhong Y, Lim SCJ, Poh S, Teh KL, Soh JY, et al. Implementation of universal newborn screening for severe combined immunodeficiency in Singapore while continuing routine bacille-Calmette-Guerin vaccination given at birth. *Front Immunol.* 2021;12:794221.
- Chien YH, Chiang SC, Chang KL, Yu HH, Lee WI, Tsai LP, et al. Incidence of severe combined immunodeficiency through newborn screening in a Chinese population. *J Formos Med Assoc.* 2015;114(1):12-6.
- Fazlollahi MR, Goudarzi A, Nourizadeh M, Alizadeh Z, Tajik S, Badalzadeh M, et al. Complications of the Bacillus Calmette-Guerin vaccine as an early warning sign of inborn errors of immunity: a report of 197 patients. *Front Immunol.* 2024;15:1477499.
- Fekrvand S, Yazdani R, Olbrich P, Gennery A, Rosenzweig SD, Condino-Neto A, et al. Primary immunodeficiency diseases and bacillus Calmette-Guérin (BCG)-vaccine-derived complications: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(4):1371-86.
- Hiroki H, Moriya K, Uchiyama T, Hirose F, Endo A, Sato I, et al. A high-throughput TREC- and KREC-based newborn screening for severe inborn errors of immunity. *Pediatr Int.* 2025;67(1):e15872.
- Huang W, Chiu NC, Chi H, Huang FY, Huang CY. Inoculation Age of Bacillus Calmette-Guérin Tokyo-172 Strain and Vaccine-related Adverse Reactions in Taiwan Birth Cohort of 2012-2017. *Clin Infect Dis.* 2021;73(7):e1554-9.
- Ishikawa T, Okai M, Mochizuki E, Uchiyama T, Onodera M, Kawai T. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) Infections at high frequency in both AR-CGD and X-CGD patients following BCG vaccination. *Clin Infect Dis.* 2021;73(9):e2538-44.
- Jones K, Chisnall G, Crocker-Buque T, Elliman D, Horwood J, Mounier-Jack S, et al. A new neonatal BCG vaccination pathway in England: a mixed methods evaluation of its implementation. *BMC Public Health.* 2024;24(1):1175.
- Kwan A, Abraham RS, Currier R, Brower A, Andruszewski K, Abbott JK, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA.* 2014;312(7):729-38.

- Laberko A, Yukhacheva D, Kan N, Roppelt A, Mukhina A, Rodina Y, et al. BCG Infection in patients with inborn errors of immunity receiving the Russian BCG strain. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022 Jul;10(7):1797-1804.e7.
- Lange C, Aaby P, Behr MA, Donald PR, Kaufmann SHE, Netea MG, et al. 100 years of *Mycobacterium bovis* bacille Calmette-Guérin. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(1):e2-12.
- Lyra PT, Souza E, Moura ACA, Matta MC, Torres LC, Coelho AVC, et al. Inborn Errors of Immunity in Patients with Adverse Events Following BCG Vaccination in Brazil. *J Clin Immunol.* 2022;42(8):1708-20.
- Marciano BE, Huang CY, Joshi G, Rezaei N, Carvalho BC, Allwood Z, et al. BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency: complications, risks, and vaccination policies. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(4):1134-41.
- NaserEddin A, Dinur-Schejter Y, Shadur B, Zaidman I, Even-Or E, Averbuch D, et al. Bacillus Calmette-Guerin (BCG) Vaccine-associated complications in immunodeficient patients following stem cell transplantation. *J Clin Immunol.* 2021;41(1):147-62.
- Nunes-Santos CJ, Rosenzweig SD. Bacille Calmette-Guerin complications in newly described primary immunodeficiency diseases: 2010-2017. *Front Immunol.* 2018;9:1423.
- Organização Mundial da Saúde (OMS). Global Tuberculosis Report 2023. Genebra: OMS, 2023. Disponível em: <https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023>.

VACINA CONTRA DENGUE EM MAIORES DE 60 ANOS: PODEMOS? DEVEMOS?

José Geraldo Leite Ribeiro

Em 2024, o Brasil registrou 6.663 casos prováveis de dengue e 6.216 óbitos pela doença – o maior registro da doença na história. Dos óbitos, parcela considerável ocorreu a partir de 60 anos de idade, quando a letalidade da doença é sabidamente maior.

A vacina Qdenga[®], produzida pelo laboratório Takeda, está licenciada no Brasil e é utilizada no Programa Nacional de Imunizações. No entanto, a Anvisa a licenciou a partir de quatro anos, com limite de 60 anos de idade. O fato de que a doença apresenta maior letalidade nos maiores de 60 anos e de que algumas agências regulatórias internacionais a licenciaram sem limite superior de idade leva muitos a considerarem seu uso nessa faixa etária.

Qdenga[®] é uma vacina viva, composta do DENV-2 atenuado e quimeras a partir dele para os DENV-1, 2 e 3. O estudo clínico que conduziu ao seu licenciamento foi realizado entre quatro e 16 anos de idade. Esse estudo não apresentou preocupações quanto à sua segurança. No entanto, não há estudos sobre sua segurança e eficácia nos maiores de 60 anos. Na área da imunização, muitas vezes a ausência de estudos é compensada pela experiência com o uso de vacinas semelhantes. A única vacina que poderia ser considerada semelhante à vacina Qdenga[®] seria a vacina contra febre amarela, posto que se constitui também de um flavivírus (como os vírus dengue), vivos e atenuados. A literatura internacional registra maior risco de eventos adversos graves com a vacina contra febre amarela nos idosos. Em razão disso, não se considera segura, até o momento, a utilização da Qdenga[®] em maiores de 60 anos de idade.

Alguns consideram que o risco/benefício da vacina nessa idade justificaria seu uso. Mas não há como calcular esse parâmetro, já que o risco é desconhecido.

Bibliografia

Brasil. Ministério da Saúde. Monitoramento das arboviroses. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/aedes-aegypti/monitoramento-das-arboviroses>. Acesso em: 20 maio 2025.

Brasil. Ministério da Saúde. Nota informativa nº 3/2025-CGAR/DEDT/SVSA/MS. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/estudos-e-notas-informativas/2025/nota-informativa-no-3-2025-cgarb-dedt-svsa-ms.pdf/view>. Acesso em: 20 maio 2025.

Roukens AH, Soonawala D, Joosten SA, de Visser AW, Jiang X, Dirksen K, et al. Elderly subjects have a delayed antibody response and prolonged viraemia

Vacina contra dengue em maiores de 60 anos: podemos? Devemos?

following yellow fever vaccination: a prospective controlled cohort study. PLoS ONE. 2011;6(12):e27753.

Sociedade Brasileira de Imunizações. Nota técnica conjunta SBIm/SBI/SBMT - 03/07/2023 (atualizada em 21/03/2024) Vacina DENGUE 1,2,3 e 4 (atenuada) QDENGGA®. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/files/notas-tecnicas/nota-tecnica-sbim-sbi-sbmt-qdenga-v6.pdf>. Acesso em: 20 maio 2025.

SEGURANÇA DAS VACINAS CONTRA COVID-19. HÁ O QUE TEMER?

Isabella Ballalai

Introdução

A segurança das vacinas contra covid-19 emerge como um tema de importância crítica e multifacetada, particularmente em um contexto global marcado por uma crescente hesitação vacinal. A disseminação de informações, por vezes contraditórias ou descontextualizadas e, principalmente, geradas por estrutura organizada de desinformação em saúde, também exige uma análise rigorosa e transparente dos dados de segurança disponíveis. É, portanto, fundamental que tanto o público em geral quanto os profissionais de saúde desenvolvam uma compreensão aprofundada de que, apesar de preocupações pontuais e da natural vigilância pós-comercialização, as vacinas representaram (e representam) um pilar essencial na proteção da saúde pública e na mitigação da morbimortalidade associada à covid-19.

A urgência pandêmica impulsionou o desenvolvimento e a implementação de vacinas em prazos sem precedentes, o que, compreensivelmente, gerou questionamentos sobre a robustez dos processos de avaliação de segurança. No entanto, é crucial ressaltar que esse desenvolvimento acelerado não comprometeu a integridade científica e os rigorosos padrões regulatórios. As agências regulatórias internacionais, como a Food and Drug Administration (FDA), a European Medicines Agency (EMA), e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) estabeleceram critérios exigentes para a aprovação emergencial e definitiva das vacinas, com base em extensos ensaios clínicos de fase 3 envolvendo dezenas de milhares de participantes com diferentes faixas etárias, etnias e comorbidades.

Importância das vacinas no contexto da pandemia

A vacinação contra a covid-19 alterou o curso da pandemia, salvando dezenas de milhões de vidas globalmente.

Fora dos ensaios clínicos, a primeira vacina foi administrada em 8 de dezembro de 2020. Watson *et al.* (2022) buscaram quantificar o impacto global do primeiro ano de programas de vacinação contra a covid-19 usando modelagem matemática para ajustar a transmissão e a vacinação à mortalidade relatada pela doença e à sobremortalidade por todas as causas em 185 países e territórios. Os autores determinaram o número de vidas perdidas se não houvesse vacinas. Com base nas mortes relatadas por

covid-19, as vacinações evitaram cerca de 14,4 milhões de mortes (intervalo de confiança [IC] de 95%: 13,7-15,9) por covid-19 em um ano. No entanto, se o excesso de mortes fosse usado, essa estimativa subiria para 19,8 milhões (IC 95%: 19,1-20,4) mortes evitadas, o que equivale a uma redução global de 63% no total de mortes (19,8 milhões de 31,4 milhões) durante o primeiro ano de vacinação. Em 8 de dezembro de 2021, estimava-se que 55,9% da população global havia recebido pelo menos uma dose da vacina contra a covid-19, 45,5% havia recebido duas doses e 4,3% havia recebido uma dose de reforço. Apesar da incrível velocidade com que as vacinas foram desenvolvidas em 2020 e posteriormente distribuídas em 2021, mais de 3,5 milhões de mortes causadas por covid-19 foram relatadas globalmente desde que a primeira vacina foi administrada.

Uma publicação do *Imperial College London* estimou que, no Brasil, a vacinação contra a covid-19 evitou entre 700 mil e 880 mil mortes até o final de 2021. Esses números impressionantes mostram a efetividade da vacinação. Para cada óbito relacionado a eventos adversos, entre 43.750 e 55.000 vidas foram salvas.

É essencial que esses dados sejam comunicados de forma clara para fortalecer a confiança nas vacinas. Especialmente em um contexto de desinformação estruturada e empática, torna-se fundamental abordar essas preocupações de forma também empática e não apenas informativa, destacando os benefícios da vacinação e a segurança das vacinas disponíveis.

Farmacovigilância e segurança das vacinas contra covid-19

A implementação em larga escala da vacinação contra a covid-19 demandou um sistema robusto de vigilância para monitorar a segurança dos imunizantes. Dados do Boletim Epidemiológico nº 10 da Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente do Ministério da Saúde revelam os resultados do monitoramento de eventos supostamente atribuíveis à vacinação e imunização (ESAVI) no Brasil, no período de 18 de janeiro de 2021 a 17 de março de 2023. Os dados se referem à administração de 384.827.394 doses de vacinas contra covid-19 (Sinovac/Butantan, AstraZeneca/Fiocruz, Pfizer/Wyeth e Janssen) em todo o Brasil, no entanto excluíram os registros do estado de São Paulo e aqueles com dados do fabricante incompletos, o que representa uma limitação na interpretação da abrangência nacional. As notificações de ESAVI foram registradas no sistema e-SUS Notifica – Módulo ESAVI, e a análise epidemiológica buscou descrever a frequência e a distribuição desses eventos.

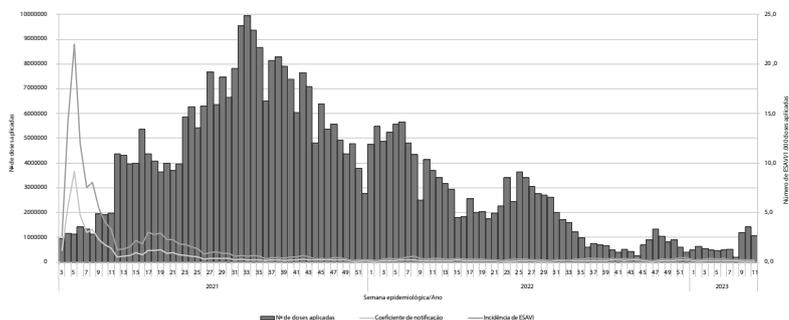
Foram 200.863 notificações registradas no e-SUS Notifica, sendo 155.599 (77,5%) classificadas como ESAVI relacionados às vacinas e 46.147 (23%) como erros de imunização. O coeficiente de notificação de ESAVI no Brasil foi de 0,40 notificação por 1.000 doses aplicadas, com um pico inicial na semana epidemiológica (SE) 5/2021 (9,15 notificações/1.000 doses), seguido por uma redução e estabilização abaixo de 0,5/1.000 doses a partir da SE 25/2021 (figura 1).

A baixa taxa global de notificação de ESAVI em relação ao volume de doses administradas sugere um perfil de segurança aceitável para as vacinas utilizadas. A análise temporal indica uma tendência de redução na incidência de notificações após o período inicial da campanha. Os ESAVI notificados não necessariamente têm relação causal confirmada com a vacinação. Após o uso em larga escala, foram detectados principalmente os seguintes ESAVI de especial interesse: anafilaxia; síndrome da trombose com trombocitopenia (STT) (AstraZeneca e Janssen); pericardite/miocardite (vacinas de mRNA); e síndrome de Guillain-Barré.

A figura 2 mostra o coeficiente de notificação de eventos supostamente atribuíveis à vacinação em diferentes unidades federativas (UF) do Brasil. Essa visualização é crucial para entender a distribuição e a frequência dos eventos adversos, permitindo que as autoridades de saúde identifiquem padrões e tomem decisões informadas sobre a vacinação e a comunicação de riscos.

A figura 3 mostra o percentual de encerramento ESAVI graves e óbitos, segundo par vacina/ESAVI, por UF, no Brasil, entre a SE 3/2021 e a SE 11/2023.

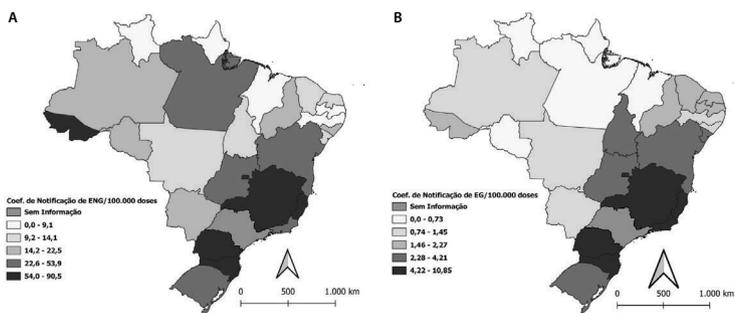
CONTROVÉRSIAS EM IMUNIZAÇÕES 2024



Obs. excluídos os casos e doses aplicadas com inconsistências ou incompletudes nas datas de notificação e aplicação, respectivamente.
 Fonte: CGFARM/DPNI/SVSA/MS. Atualizado em 17/3/2023. Dados sujeitos à alteração.

Fonte: Monitoramento da segurança das vacinas covid-19 no Brasil até a semana epidemiológica n.º 11 de 2023.

Figura 1. Distribuição das doses aplicadas ($n = 384.825.879$) e incidência dos eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização, segundo par vacina/ESAVI, por SE de vacinação e notificação, Brasil, SE 3/2021 a 11/2023.



Fonte: CGFARM/DPNI/SVSA/MS. Atualizado em 17/3/2023. Dados sujeitos à alteração.

Figura 2. Coeficiente de notificação de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização não graves e graves, por UF, Brasil, SE 3/2021 a 11/2023.

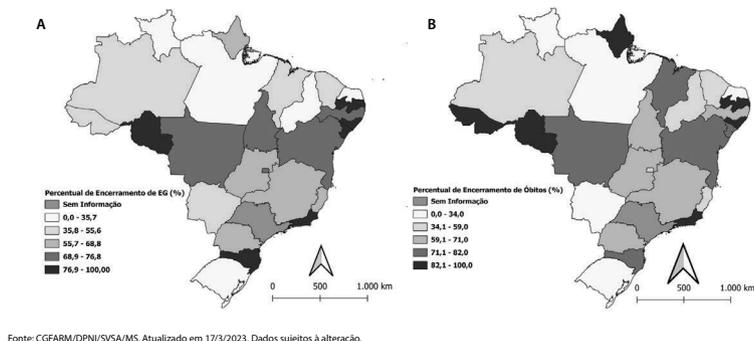
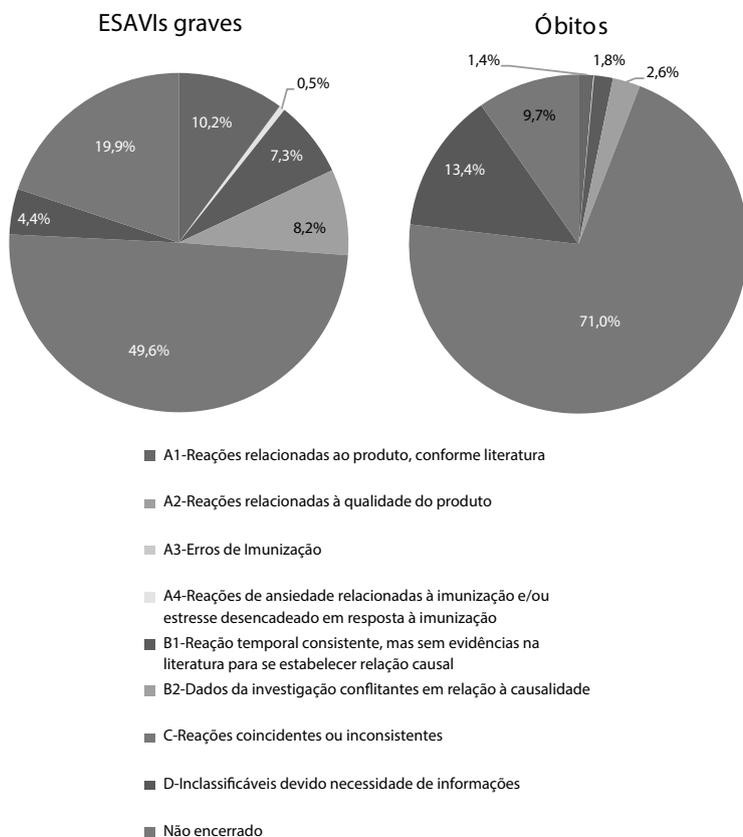


Figura 3. Percentual de encerramento de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização graves e óbitos, segundo par vacina/ESAVI, por UF, Brasil, SE 3/2021 a 11/2023.

A avaliação de causalidade das notificações revela que a maioria dos óbitos notificados não teve relação causal confirmada com a vacinação. Do total de notificações de ESAVI, cerca de metade foi considerada coincidente ou inconsistente com a vacina. Apenas 10,2% dos ESAVI foram classificados como reações inerentes ao produto (A1). Uma parcela significativa (24,2%) ainda permanecia em investigação por dados incompletos quando publicado o Boletim epidemiológico 10. Em relação aos óbitos por ESAVI, a maioria foi considerada coincidente ou inconsistente (71%), e 23,1% ainda estavam sob investigação. Apenas 1,4% dos óbitos foram inicialmente classificados pelas vigilâncias estaduais como tendo relação causal consistente (A1) com as vacinas. Após revisão federal, esse número foi alterado para 50 óbitos (1,12%), o que corresponde a aproximadamente 1 óbito por cada 10 milhões de doses aplicadas (figura 4).



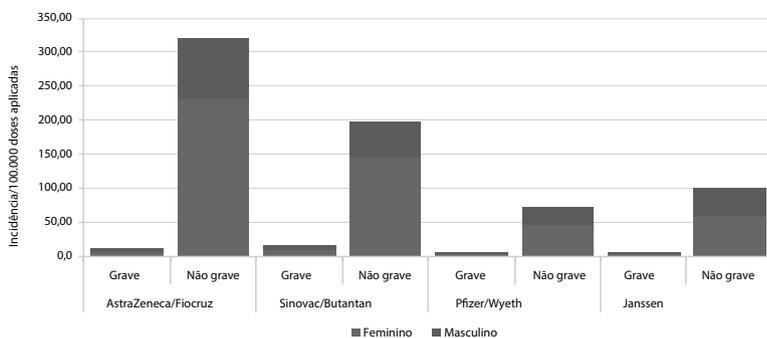
Obs.: excluídos os casos com inconsistências nas variáveis utilizadas.

Fonte: CGFARM/DPNI/SVSA/MS. Atualizado em 17/3/2023. Dados sujeitos à alteração..

Figura 4. Distribuição dos eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização graves (n = 18.962) e óbitos (n = 4.458), segundo par vacina/evento notificados, por classificação de causalidade, Brasil, SE 3/2021 11/2023.

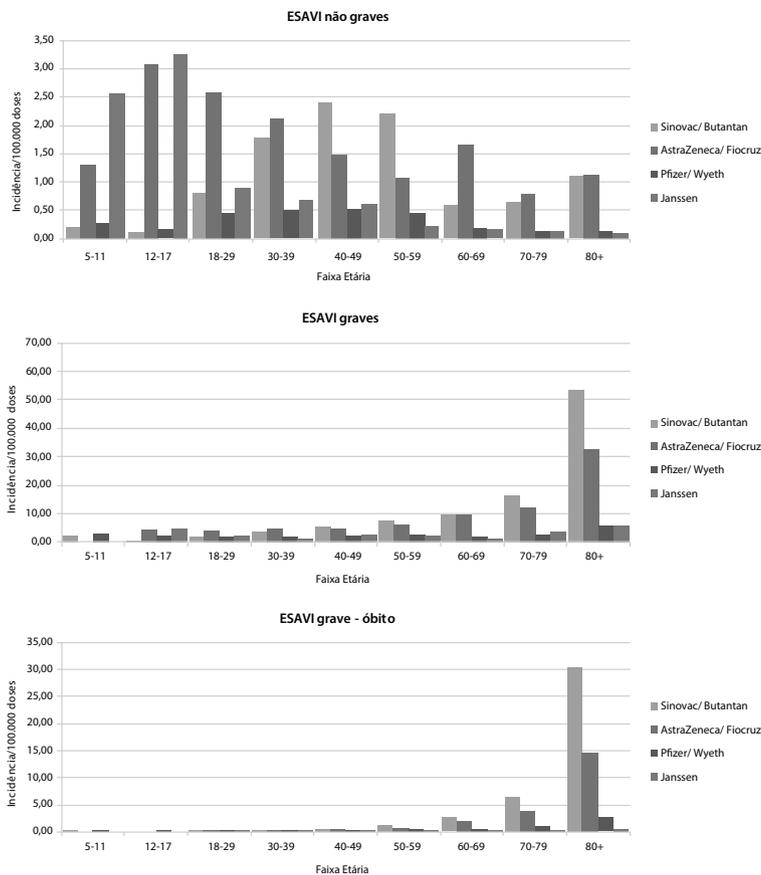
As figuras 5, 6 e 7 fornecem análise detalhada da incidência acumulada de ESAVI no Brasil, no período compreendido entre a SE 3/2021 e a SE 11/2023. A análise considera diferentes perspectivas, incluindo a distribuição das doses aplicadas por faixa

etária e tipo de vacina (figura 5), a incidência de ESAVI não graves, graves e óbitos por faixa etária e tipo de vacina (figura 6), e a incidência acumulada de ESAVI por par vacina/evento, sexo, vacina e classificação de gravidade (figura 7). Em conjunto, a análise integrada das figuras 5, 6 e 7 proporciona uma compreensão abrangente do perfil de segurança das vacinas contra covid-19 no Brasil ao longo do período estudado.



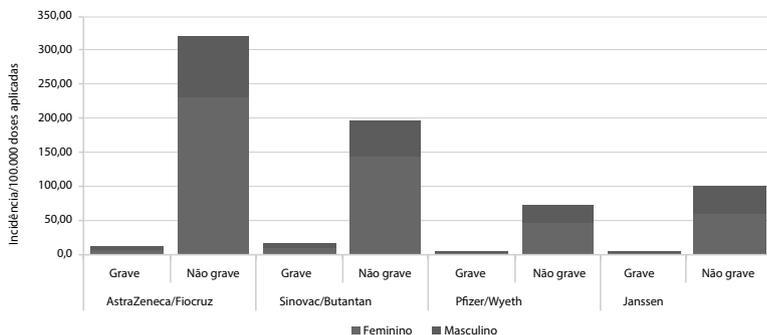
Obs.: excluídos os casos com inconsistências na classificação de gravidade ou sexo.
 Fonte: CGFARM/DPNI/SVSA/MS. Atualizado em 17/3/2023. Dados sujeitos à alteração.

Figura 5. Incidência acumulada dos eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização, segundo par vacina/evento, por sexo, vacina e classificação de gravidade, Brasil, SE 3/2021 a 11/2023.



Obs.: excluídos os casos com inconsistências nas datas de nascimento e classificação de gravidade.
 Fonte: CGFARM/DPNI/SVSA/MS. Atualizado em 17/3/2023. Dados sujeitos à alteração.

Figura 6. Incidência acumulada dos eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização não graves, graves e óbitos, segundo par vacina/evento, por faixa etária e tipo de vacina, Brasil, SE 3/2021 a 11/2023



Obs.: excluídos os casos com inconsistências na classificação de gravidade ou sexo.
 Fonte: CGFARM/DPNI/SVSA/MS. Atualizado em 17/3/2023. Dados sujeitos à alteração.

Figura 7. Incidência acumulada dos eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização, segundo par vacina/evento, por sexo, vacina e classificação de gravidade, Brasil, SE 3/2021 a 11/2023.

Em relação à segurança das vacinas de mRNA em crianças de 6 meses a 5 anos, nos Estados Unidos (junho-agosto de 2022), dados iniciais referentes à vacinação com mRNA demonstram: naquelas com 3 anos ou mais, as reações sistêmicas pós-vacinação foram notificadas com menor frequência, sendo a dor no local da injeção a reação mais comum. O Sistema de Notificação de Eventos Adversos de Vacinas (VAERS, do inglês Vaccine Adverse Event Reporting System) recebeu um total de 1.017 notificações de eventos adversos em crianças de 6 meses a 4 anos e de 6 meses a 5 anos após a administração das vacinas Pfizer-BioNTech ou Moderna. Dessas notificações, a grande maioria — 998 (98,1%) — foi classificada como não grave, enquanto apenas 19 (1,9%) foram consideradas graves. É notável que não houve relatos de miocardite nessa faixa etária após a vacinação.

Esses achados preliminares de segurança são consistentes com os resultados observados nos ensaios clínicos de pré-autorização das referidas vacinas. A semelhança entre os dados do mundo real e os dados dos ensaios clínicos reforça a confiança no perfil de segurança das vacinas de mRNA em crianças pequenas.

Após o uso em massa da vacina da AstraZeneca, síndrome de trombose com trombocitopenia (STT), um evento adverso muito raro (o que significa menos de 1 caso para cada 10.000 doses administradas), envolvendo casos incomuns de coagulação sanguínea associadas a baixas contagens de plaquetas, foi identificado como sinal de segurança pela farmacovigilância de vacinas. Diante dos fatos de que: a despeito do bom perfil de segurança das vacinas de vetor viral, essas vacinas foram associadas à ocorrência de raríssimos casos de eventos adversos graves, em particular após a primeira dose e nas faixas etárias mais jovens; a evolução do perfil epidemiológico da covid-19 no Brasil em dezembro de 2022 apresentou queda progressiva nas internações entre as sucessivas ondas epidêmicas da covid-19 após o início da vacinação, em particular para as faixas etárias mais jovens; as elevadas coberturas vacinais foram atingidas no país, especialmente nos esquemas primários com duas doses de vacina nas diferentes faixas etárias; a ocorrência de reações adversas graves à vacina, mesmo que muito raras, podem impactar a confiança da população no Programa Nacional de Imunizações; o Ministério da Saúde limitou o uso da vacina AstraZeneca para população a partir de 40 anos de idade e, posteriormente, deixou de utilizar essa vacina.

O fenômeno da infodemia

O movimento antivacina no Brasil ganhou força durante a pandemia, e entender esse fenômeno é crucial para desenvolver estratégias de comunicação eficazes. A resistência à vacinação pode ser alimentada por desinformação e medos infundados. É importante abordar essas preocupações de forma empática e informativa, destacando os benefícios da vacinação e a segurança das vacinas disponíveis.

A pandemia de covid-19, além de sua devastadora crise sanitária, revelou a intrínseca vulnerabilidade da sociedade àquilo que se convencionou denominar *infodemia* – um fenômeno caracterizado pela rápida e excessiva disseminação de informações, muitas vezes imprecisas ou falsas, que obstaculizam a capacidade do público de discernir fontes confiáveis e adotar comportamentos protetores.

A infodemia mina a confiança nas instituições de saúde, fomenta a hesitação em relação a intervenções cruciais como a vacinação e, em última instância, compromete a eficácia das respostas à saúde pública. Diante desse cenário complexo e multifacetado, torna-se imperativo o desenvolvimento e a implementação de estratégias robustas e baseadas em evidências para o manejo eficaz da infodemia.

Ferramentas, métodos e intervenções propostas por Calleja *et al.* (2021), referenciando a agenda de pesquisa em saúde pública

delineada na primeira conferência da Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre infodemiologia, propuseram uma análise dos cinco pilares fundamentais para o enfrentamento desse desafio contemporâneo – preparar e monitorar, detectar e compreender, intervir, fortalecer e viabilizar. Ao examinar o papel crucial de estratégias como o *pré-bunking*, o *debunking* e a checagem de fatos, esse trabalho visa destacar a necessidade de uma abordagem estruturada e multidisciplinar para mitigar os impactos negativos da desinformação e fortalecer a resiliência informacional da sociedade global.

Ferramentas, métodos e intervenções baseadas em evidências para o manejo da infodemia

Calleja *et al.* apresentam uma agenda de pesquisa em saúde pública para o manejo de infodemias, com métodos e resultados da primeira conferência da OMS sobre infodemiologia (figura 8).

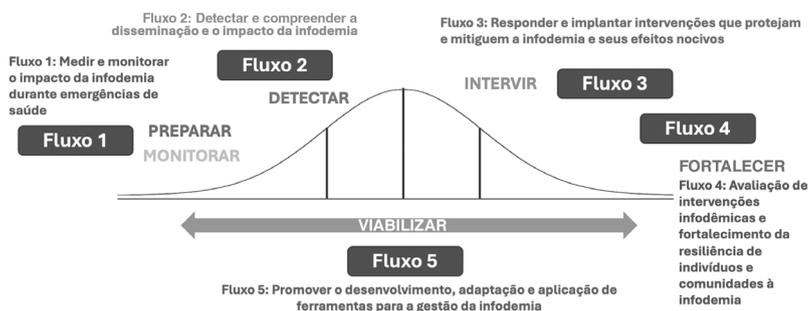


Figura 8. Ferramentas, métodos e intervenções baseados em evidências para o manejo da infodemia.

Cinco pilares são considerados essenciais:

- **Pilar 1 – Preparar e monitorar:** consiste na criação de métricas padronizadas para rastrear a evolução da infodemia nos ambientes digital e físico, utilizando métodos multidisciplinares.
- **Pilar 2 – Detectar e compreender a disseminação e o impacto das infodemias:** propõe uma estratégia unificada para entender a propagação e os efeitos da infodemia.
- **Pilar 3 – Intervir:** responder e implementar intervenções que protejam e mitiguem a infodemia e seus efeitos nocivos.
- **Pilar 4 – Fortalecer:** avaliar e fortalecer as intervenções de infodemia.
- **Pilar 5 – Viabilizar:** promover o desenvolvimento, a adaptação e a aplicação de ferramentas para o manejo de infodemias. Há uma necessidade de aprimorar a transferibilidade de lições aprendidas e intervenções baseadas em evidências entre contextos, países e infodemias.

Combater a doença significa travar uma guerra de informação paralela à batalha médica. A escuta social pode ser usada para identificar desinformação sobre ameaças graves à saúde e como ela pode orientar respostas apropriadas. Com a disseminação acelerada da desinformação, é essencial adotar estratégias eficazes para conter sua propagação. Entre as abordagens mais

utilizadas, destacam-se o *pré-bunking*, o *debunking* e a checagem de fatos, que, quando combinados com a escuta social, potencializam a identificação e o combate à desinformação de forma preventiva e corretiva.

O *pré-bunking* refere-se a antecipar a desinformação, educando o público antes que narrativas falsas ganhem força. Baseia-se na inoculação cognitiva, em que os usuários são expostos a técnicas comuns de manipulação para que possam reconhecê-las e resistir a elas. Com a ajuda da escuta social, é possível prever quais tópicos tendem a ser explorados para a desinformação e desenvolver campanhas preventivas eficazes. O *debunking* age para corrigir a desinformação que já foi disseminada. Especialistas desenvolvem respostas baseadas em evidências científicas e fontes confiáveis para refutar tais alegações.

A checagem de fatos verifica a veracidade de declarações, imagens e vídeos, garantindo que o público tenha acesso a informações corretas. Sem um monitoramento estruturado, o mais difícil é fazer o *pré-bunking*, inoculando informações corretas que podem responder às preocupações das pessoas e, assim, prepará-las para receber possível desinformação.

Conclusão

A segurança das vacinas contra covid-19 é amplamente sustentada por evidências de ensaios clínicos e vigilância pós-comercialização, demonstrando um perfil de segurança favorável em que os benefícios superam os riscos. O monitoramento

contínuo de eventos adversos por sistemas robustos permite a detecção precoce de sinais de alerta. Embora eventos leves sejam comuns, eventos graves são raros, e a vacinação se mostra eficaz na prevenção de hospitalizações, casos graves, condições pós-covid (covid-19 longa) e óbitos. Fortalecer a comunicação sobre a segurança das vacinas, gerenciar as preocupações da comunidade e combater a desinformação são ações cruciais para construir e manter a confiança pública e promover a adesão à vacinação como estratégia essencial contra a pandemia.

A hesitação vacinal, alimentada por desinformação e teorias da conspiração, representou (e representa) um desafio significativo para o controle da pandemia. A disseminação de informações precisas e baseadas em evidências sobre a segurança e a eficácia das vacinas é, portanto, fundamental para construir e manter a confiança pública. Médicos e outros profissionais de saúde desempenham um papel crucial nesse processo, comunicando de forma clara, empática e transparente os dados científicos disponíveis, abordando as preocupações dos pacientes e desmistificando informações equivocadas.

Bibliografia

- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Monitoramento da segurança das vacinas COVID-19 no Brasil até a semana epidemiológica n.º 11 de 2023. Boletim Epidemiológico - Volume 54 - n.º 10. 19 de junho 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2023/boletim-epidemiologico-volume-54-no-10/view>. Acesso em: 17 maio 2025.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Nota técnica n.º 393/2022-CGPNI/DEIDT/SVS/MS. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/>

pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/notas-tecnicas/2022/nota-tecnica-no-393-2022-cgpn-dcidt-svs-ms. Acesso em: 17 maio 2025.

- Calleja N, AbdAllah A, Abad N, Ahmed N, Albarracin D, Altieri E, et al. A public health research agenda for managing infodemics: methods and results of the first WHO infodemiology conference. *JMIR Infodemiology*. 2021;1(1):e30979.
- Hause AM, Marquez P, Zhang B, Myers TR, Gee J, et al. COVID-19 mRNA vaccine safety among children aged 6 months–5 years — United States, June 18, 2022–August 21, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71(35):1115–20.
- 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.
- Wilhelm E, Ballalai I, 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.