



## VACINAÇÃO COM VÍRUS ATENUADO EM PACIENTES IMUNOCOMPROMETIDOS

Christien Dayane de Oliveira<sup>1</sup>, Elenice Stroparo<sup>2</sup>

### Resumo

Os indivíduos com sistema imunológico comprometido estão mais suscetíveis a infecções, devido ao uso de imunossuppressores ou por fatores externos e genéticos. O presente trabalho objetiva realizar uma revisão sobre vacinação em pacientes imunocomprometidos. A vacinação é de extrema importância na prevenção de várias doenças, contudo o índice de recomendação médica ainda é baixa devido aos riscos de segurança e proteção representado para esses pacientes. Vacinas com vírus atenuado não são indicadas devido alta probabilidade em desencadear a doença que previne. Entretanto, vacinas com vírus inativados realizam a ativação do sistema imune da mesma forma, mas não tem risco de causar a infecção. Existem também outros tipos de vacinas que podem ser recomendada, como por exemplo as de subunidades, que possuem apenas partículas do patógeno, e vacinas com toxóides, as quais permitem acrescentar componentes, chamados de adjuvantes, na produção vacinal que aumentam a proteção. Em conclusão foi constatado que cada tipo de vacina apresenta vantagens e desvantagens, tornando-se necessária uma avaliação médica do sistema imunológico antes de recomenda-las. A imunização passiva é indispensável para pacientes imunocomprometidos reduzindo a letalidade e promovendo saúde.

**Palavras-chave:** Micro-organismos. Adjuvantes. Imunodeficiência. Anticorpos. Vacinação.

### Abstract

Individuals with compromised immune systems are more susceptible to infections, due to the use of immunosuppressants, or by external and genetic factors. The aim of this study was to conduct a review of vaccination in immunocompromised patients. Vaccination has been found to be of utmost importance in the prevention of various diseases, however, the medical recommendation rate is still low due to the safety and protection risks posed to these patients. Attenuated virus vaccines are not indicated by their high probability of triggering the disease that prevents. However, inactivated virus vaccines activate the immune system in the same way, but there is no risk of causing the infection. There are also other types of vaccines that may be recommended, such as subunit vaccines, that has only particles of the pathogen, and toxoid vaccines, which allows to add components, called adjuvants, in the vaccine production that increase protection. In conclusion it was found that each type of vaccine has advantages and disadvantages, demanding a medical evaluation of the immune system necessary before recommending them. Passive immunization is indispensable for immunocompromised patients, decreasing lethality and promoting health.

**Keywords:** Microorganisms. Adjuvants. Immunodeficiency. Antibodies. Vaccination.

### 1. Introdução

A produção de vacinas teve início no século XX com alguns segmentos: micro-organismos atenuados, com virulência diminuída, vacinas com patógenos morto ou inativo, e por fim vacinas com base em partes purificadas dos micro-organismos (PINTO; MATTA e CRUZ, 2011). O mecanismo da vacinação foi uma grande revolução no enfrentamento de determinadas doenças, atribuindo

<sup>1</sup> Acadêmica do curso de Bacharelado em Biomedicina, Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba, PR. chris\_oliveira@hotmail.com

<sup>2</sup> Farmacêutica, professora Doutora, Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba, PR. elenicestroparo@yahoo.com.br.

imunidade protetora provido do sistema imunológico, o qual desenvolve respostas divergentes para cada tipo de patógeno (PULENDRAN; AHMED, 2011).

Nos últimos anos tem aumentado o número de indivíduos com o sistema imune comprometido, os tornando suscetíveis a várias infecções, inclusive para as quais há vacinas (LJUNGMAN, 2012). A imunização para esses pacientes é de grande eficácia, uma vez que apresentam risco aumentado de infecção, sendo a vacinação um elemento fundamental (MCMAHAN; BINGHAM, 2014).

As drogas imunossupressoras são indispensáveis, entretanto diminuem a capacidade de ativação do sistema imunológico para as vacinas aumentando o risco de infecção após a vacinação. Devido a essa ocorrência, as vacinas necessitam serem administradas anteriormente ao tratamento com medicação imunossupressora (BUHLER et al., 2015).

Este trabalho tem como objetivo apresentar os tipos de vacinas recomendadas para pacientes com o sistema imunológico comprometido devido a terapia por imunossupressão e por fatores externos.

## 2. Metodologia

O presente trabalho é uma revisão de literatura sobre Vacinação em pacientes imunocomprometidos, onde as bases de dados consultadas foram: *Scielo, Bireme, Science Direct, Pubmed, bibliotecs, COMUT* e para selecionar os artigos e textos foram utilizados os seguintes descritores: Vacina, imunossupressão, doenças auto-imunes, vírus atenuado, entre outros. O período da pesquisa bibliográfica foi realizado entre agosto de 2019 a novembro de 2019, e a revisão contou com trabalhos dos últimos oito anos.

## 3. Discussão

### 3.1 Vacina: histórico e imunologia

Durante anos foram observadas doenças infecciosas como as viroses, que quando adquiridas provocavam alguma doença, e aqueles que suportassem ao primeiro contato se tornavam resistentes. Experiências iniciais induziram a novas descobertas sobre imunização, sendo o médico britânico Edward Jenner o principal citado, em 1776, inoculou a varíola bovina num menino saudável de oito anos, que apresentou um aspecto leve da doença, e após dois meses inseriu a forma humana da doença (mais severa) e o menino permaneceu saudável (PINTO, MATTA e CRUZ, 2011; FIOCRUZ, 2017).

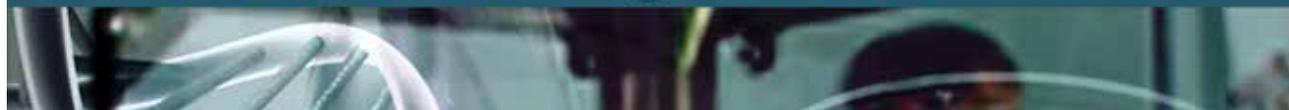
A entrada de bactérias e vírus num organismo que atacam as células e se reproduzem, denomina-se infecção. As vacinas impulsionam o sistema imune a compor anticorpos, que são agentes de defesa contra patógenos (BALLALAI; BRAVO, 2017). O sistema imunológico é dividido em imunidade inata e imunidade adaptativa; o sistema imunológico inato apresenta diversas

formas de proteção que estão constantemente em defesa contra patógenos (CLEM, 2011). Apresentando assim uma importante função na detecção de vacinas e no planejamento de respostas imunoprotetoras, podendo reconhecer agentes patogênicos por meio de receptores de reconhecimento de padrões (PRRs), que diversas células expressam, até mesmo células dendríticas (PULENDRAN; AHMED, 2011). Entretanto, o sistema imune adaptativo é formado por células B e anticorpos que integram a imunidade humoral, e também pelas células T que compõem a imunidade mediada por células, sendo mais específico se comparado ao sistema imune inato (CLEM, 2011).

A organização fisiológica da vacinação encontra-se bem determinada, ativa o sistema imune levando a respostas tanto inata quanto adaptativa, produzindo anticorpos para resposta humoral ou memória que identifique o mesmo antígeno quando houver exposição novamente (HUSSEIN et al., 2015). Para o desenvolvimento de vacinas é importante reconhecer qual a resposta necessária para extinguir determinada infecção, sendo utilizado testes de anticorpos, que auxiliam na medida da potência da resposta imune, os testes são efetuados por Aglutinação, Radioimunoensaio (RIA), Teste imunoenzimático (ELISA) e Imunofluorescência (WATSON; VINER, 2011). A estrutura dos anticorpos consiste numa região constante chamado de fragmento Fc, e uma região variável denominada Fab que se liga aos antígenos, na região constante existe cinco classes de imunoglobulinas: IgA, IgD, IgE, IgG e IgM (ZEEP, 2016).

Ainda que os anticorpos tenham um destaque na imunidade protetora, há indicativos procedentes que determinam grande atribuição das células T na proteção contra a infecção e subtração da reativação do vírus (PULENDRAN; AHMED, 2011). Em contrapartida, células T atuam na eliminação das células infectadas, já os anticorpos se concentram em localizar os patógenos e também os antígenos, sejam eles vírus ou bactérias. A ativação das células T ocorre quando o receptor TCR (T-cell) reconhece o peptídeo vindo do antígeno ligado ao complexo MHC (WATSON; VINER, 2011). Células B amadurecem quando entram em contato com um agente patogênico, diferente das células T, conseguem reconhecer antígenos com seu aspecto natural não precisando de células apresentadoras de antígenos (CLEM, 2011).

São os co-receptores de células T, CD4 e CD8 que também contribuem para mediação de divergentes respostas imunes, os TCD8 reconhecem peptídeo-complexo de MHC classe I e defendem contra patógenos que invadem o citosol das células, já os TCD4 reconhecem peptídeo-complexo MHC classe II (WATSON; VINER, 2011). As células CD4 colaboram com células B a monitorar agentes patogênicos extracelulares, na imunidade mediada por anticorpos, as CD8 são fundamentais na imunidade mediada por células e cooperam no controle de patógenos intracelulares (CLEM, 2011). A imunidade tem o domínio fundamental que é a competência em gerar memória imunológica, garantindo uma resposta imune protetora resistente e ágil, sempre que em contato com o micro-organismo (ZEEP, 2016). As células apresentadoras de antígenos, junto com MHC (complexo principal de histocompatibilidade) apresentam às células CD8 à antígenos virais, e antígenos bacteriano ou parasitário são apresentadas às CD4 (CLEM, 2011).



## 3.2 Tipos de Vacinas

A maioria das vacinas protege de 90% à 100% das pessoas, o percentual de não proteção se dá por diversos fatores, uns referentes as características da vacina, outros associado com o organismo que não produz a resposta imunológica apropriada (BALLALAI; BRAVO, 2017). Atualmente existe uma variedade de vacinas empregadas ou em avanço para prevenir as doenças infecciosas, contudo cada tipo tem seus benefícios e desvantagens, que podem atingir e estimular o sistema imune delimitando o desempenho vacinal (CLEM, 2011).

As vacinas atenuadas contam com vírus vivos, porém numa versão enfraquecida, que podem desencadear sintomas parecidos com a doença a ser prevenida em pessoas com o sistema imune comprometido ou em tratamento com imunossupressores, por essa razão, esses pacientes não devem fazer uso desse tipo de vacina (BALLALAI; BRAVO, 2017). Essas vacinas produzem imunidade a um longo período devido a grandes respostas celulares e de anticorpos, geralmente são produzidas com vírus, pelo número de genes menor se comparado a uma bactéria, sendo mais fácil monitorar propriedades virais (CLEM, 2011). Micro-organismos vivos passam por cultivos e posteriormente a atenuação por aquecimento e deleção gênica. A forma de multiplicação do vírus envolve o sistema imune completo no progresso da imunidade contra a porção vacinal inteira (PINTO; MATTA e CRUZ, 2011).

Com agentes infecciosos mortos, alterados ou partes deles, são produzidas as vacinas inativadas que consiste em realizar o mesmo processo de ativação do sistema imune, mas não ocorre doença (BALLALAI; BRAVO, 2017). A sua elaboração ocorre a partir da destruição do patógeno por produtos químicos, aquecimento ou radiação, essa inativação permite que a vacina se torne mais segura (CLEM, 2011). Frequentemente são empregadas na prevenção de doenças virais, como a gripe, hepatite A, poliomelite, doenças bacterianas entre outras. Os procedimentos químicos mais realizados na inativação desta vacina são com o uso de formol ou detergentes (PINTO; MATTA e CRUZ, 2011).

Outro grupo existente de vacinas, são as chamadas vacinas de subunidades, estas apresentam apenas as partes do microrganismo para estimularem o sistema imunitário, ao conter apenas o que é necessário para uma resposta e não todas as outras partes do microrganismo. Entretanto estas vacinas tendem a causar menos reações adversas (CLEM, 2011). Já as vacinas denominadas toxóides em vez de conterem um antígeno microbiano, apresentam toxinas inativadas, estas vacinas normalmente contém adjuvantes, que são componentes que ajudam a melhorar a qualidade da resposta imune (PULENDRAN; AHMED, 2011). As vacinas de subunidades são elaboradas com base nos epítomos (regiões dos antígenos que os anticorpos reconhecem e se ligam) que ativam o sistema imunológico, como utilizam alguns antígenos específicos, minimizam a chance de reações contrárias (CLEM, 2011). Este grupo é referência para compreender as formas de indução imunoprotetora que exercem, importante para o desenvolvimento de novas vacinas contra infecções emergentes e globais (PULENDRAN; AHMED, 2011).

Alguns produtos químicos e biológicos são incluídos na produção das vacinas em baixa dosagem, sendo eles, água, soro fisiológico, conservantes e estabilizantes (albumina, fenóis), e os intensificadores da resposta imune, os adjuvantes, os quais são substâncias que, misturadas com antígeno aumentam a sua imunogenicidade, ajudam a prolongar o efeito da vacina, bem como promover as respostas das células B (BALLALAI; BRAVO, 2017; WATSON; VINER, 2011). A introdução de um componente deste num produto de vacina tem por obrigatoriedade dispor de argumentos, pois a seleção incorreta pode levar à um antígeno inadequado (REED; ORR e FOX, 2013). A seleção dos adjuvantes para vacinas humanas é estabelecida por um equilíbrio entre a adjuvantividade considerável e níveis de efeitos adversos aceitáveis. Elaboraões de vacinas com fortes adjuvantes favorecem o desempenho de antígenos purificados (MOTA *et al.*, 2006).

### 3.3 Pacientes imunodeprimidos e imunossuprimidos

Imunossuprimido é aquele indivíduo que, por ação de algum medicamento (quimioterápico por exemplo), tem uma reação adversa, a redução do seu sistema imunológico. Os imunossupressores são utilizados para regular manifestações de doenças alérgicas, autoimunes e referentes a transplantes (RATHEE *et al.*, 2012). Já o imunodeprimido, tem o sistema imunológico afetado para responder aos agentes infecciosos. Elas podem ser causadas por fatores externos (como a aquisição da Aids), ou por fatores genéticos (quando nascem e não desenvolvem o sistema imunológico) (REZENDE, 2011). É importante a administração de vacinas em pacientes imunodeprimidos e imunossuprimidos, sabendo-se do risco aumentado para infecções em relação a indivíduos imunocompetentes (MCMAHAN; BINGHAM, 2014).

As terapias imunossupressoras desequilibram a imunidade, aumentando a morbidade e a mortalidade, a taxa de vacinação para esses pacientes é baixa, devido à ausência de recomendações médicas (PAPP *et al.*, 2019). Porém, de acordo com o crescimento no número de pacientes com doenças autoimunes e transplantados nas últimas décadas, os médicos necessitam decidir quanto à vacinação em imunossuprimidos, uma vez que a vacinação é fundamental para a redução da morbidade e mortalidade nesses pacientes (CROCE *et al.*, 2017).

Estudos revelam que vacinas inativadas são recomendadas para pacientes com doenças autoimunes e com o sistema imune comprometido, desempenhando ainda um papel indispensável na prevenção contra infecções nessas populações vulneráveis (MCKINNON; MAKSIMOWICZ, 2016). Entretanto, vacinas contra poliomielite, tríplice viral, sarampo, rubéola, varicela e a vacina bacteriana BCG, não devem ser administradas em pacientes com deficiência imunológica, somente quando os benefícios excedam os riscos (ARVAS, 2014). Vacinas com vírus vivo atenuado, não são indicadas para esses pacientes pois tem grande risco de propagação do vírus e recidiva da sua virulência procedente, por isso a segurança das vacinas tem sido avaliadas com ensaios clínicos e estudo de coorte (MCKINNON; MAKSIMOWICZ, 2016).

Imunizações de reforço, reativam rapidamente a memória do sistema imunológico induzindo à elevados níveis de IgG em até sete dias de vacinação, sendo ideal que protele o tratamento em duas semanas nesses casos específicos, para conceder o tempo de desenvolver uma resposta humoral forte (PAPP *et al.*, 2019). Quando o paciente está sob terapia imunossupressora e a imunidade para doenças como sarampo, rubéola e varicela não **são de conhecimento**, testes sorológicos devem ser realizados para certificação, o mesmo deve ser praticado para febre amarela e principalmente se o paciente planeja viajar para uma área endêmica (BUHLER *et al.*, 2015).

A imunização para indivíduos infectados pelo HIV/AIDS **é o principal fator contra doenças** evitáveis e na promoção da saúde, apesar disso os índices de vacinação são claramente baixos devido a preocupação com a segurança e eficácia protetora das vacinas (MICHELIN *et al.*, 2016). O esquema de vacinação de acordo com o calendário nacional faz parte do tratamento desses pacientes, desde que não expressem imunodeficiência grave, quanto maior a imunodepressão, intensifica-se o risco associado à administração de vacinas com agentes vivos (SANTOS *et al.*, 2012).

As vacinas devem ser administradas logo após a infecção pelo vírus, tendo maior eficácia no início do diagnóstico do HIV, são recomendadas as seguintes vacinas: influenza, pneumococo, HBV e tétano-difteria, já vacinas atenuadas como sarampo, rubéola, caxumba e varicela apenas para pacientes clinicamente estáveis (CRUM-CIANFLONE; WALLACE, 2014). A indicação para vacinação com micro-organismos vivos é fundamentada na contagem de células T CD4, em pacientes com deficiência imunológica grave deve-se adiar a administração até que obtenha um nível satisfatório da reconstrução imune com terapia antirretroviral (CUNHA *et al.*, 2016).

Uma estratégia segura para evitar as infecções nestes pacientes é a realização da imunização passiva, a fim de diminuir a letalidade. O uso de vacinas compostas por bactérias e vírus mortos, são muito seguras, entretanto vacinas com bactérias ou vírus vivos atenuados são comumente não indicadas para pacientes imunossuprimidos (LUZ; SOUZA e CIONELLI, 2007).

## Conclusão

Quando o sistema imune apresenta uma deficiência ou dificuldade para defender o organismo de infecções, podendo ser por imunossupressão que ocorrem a partir de terapias imunossupressoras, ou por fatores externos que por exemplo é o caso do HIV, e ainda por fatores genéticos, sabe-se assim que esses indivíduos tem maior propensão em adquirir infecções, entretanto as vacinas são fundamentais para melhorar a ativação do sistema imunológico e promover a saúde para imunocompetentes e principalmente para imunocomprometidos

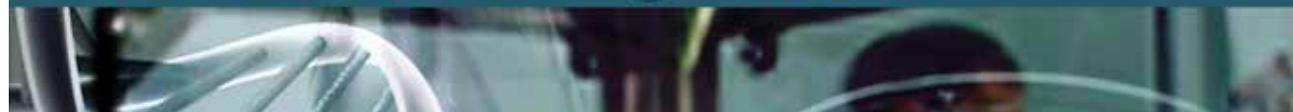
Os tipos de vacina recomendadas para os pacientes com falha no sistema imunológico são com microorganismos inativados, vacinas de subunidades com o epítipo do patógeno e vacinas com toxinas inativadas, ambas apresentam segurança comprovada, já as vacinas com vírus atenuado

(vírus vivo) não são recomendadas devido ao risco de desenvolver a infecção na qual seria para prevenir.

Este trabalho é importante para biomédicos e profissionais da área da saúde conhecerem as recomendações para pacientes que apresentam condições imunológicas diferentes de indivíduos saudáveis. A cada dia são desenvolvidas novas vacinas, adjuvantes, tecnologias, contudo novos estudos são imprescindíveis para diminuir a morbidade e melhoria da saúde.

## Referências

- ARVAS, A. Vaccination in patients with immunosuppression. *Türk Ped Ars*, 49:181-5, 2014.
- BUHLER,S., EPERON,G., RIBI,C., KYBURZ,D., GOPEL,V.F., VISSER,L.G., SIEGRIST, C.A., HATZ,C. Vaccination recommendations for adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Swiss Med Wkly*, 145:w14159, 2015.
- BALLALAI, I., BRAVO, F. *Imunização: tudo o que você sempre quis saber*. Rio de Janeiro, 3ªed, RMCOM: 10-14, 2017.
- CLEM, A.S. Fundamentals of Vaccine Immunology. *J Glob Infect Dis*, jan-mar;3 (1):73-78, 2011.
- CROCE, E., HATZ, C., JONKER, E.F., VISSER,L.G., JAEGER, V.K., BUHLER,S. Safety of live vaccinations on immunosuppressive therapy in patients with immune-mediated inflammatory diseases, solid organ transplantation or after bone-marrow transplantations- A systematic review of randomized trials, observational studies and case reports. *Vaccine* 35: 1216-1226, 2017.
- CRUM-CIANFLONE, N.F., WALLACE, M.R. Vaccination in HIV-Infected Adults. *Clinical and epidemiologic research*, 28(8): 397-410, 2014.
- CUNHA, G.H., GALVÃO, M.T.G., MEDEIROS, C.M., ROCHA, R.P., LIMA, M.A.C., FECHINE, F.G. Situação vacinal de pessoas vivendo com HIV / AIDS em ambulatório em Fortaleza, Ceará, Brasil. *The Brazilian Journal of infectious Diseases*, 20(5): 487-493, 2016.
- FIOCRUZ. Como funcionam as vacinas e porque uma dose nem sempre é suficiente. *Instituto de tecnologia em imunobiológicos BioManguinhos*, p.1,2017. Disponível em: <<https://www.bio.fiocruz.br/index.php/noticias/1552-como-funcionam-as-vacinas-e-por-que-uma-dose-nem-sempre-e-suficiente>> Acesso em agosto de 2019.
- HUSSEIN, I.H., CHAMS, N., CHAMS,S., SAYEGH, S.E., BADRAN, R., RAAD,M., GERGES-GEAGEA, A.,LEONE, A., JURJUS, A. Vaccines Through Centuries: Major Cornerstones of Global Health. *Fronteira em saúde pública*, Vol.3, artigo 269: 1-16, nov, 2015.
- LJUNGMAN,P. Vaccination of immunocompromised patients. *Clin Microbiol Infect*; 18 (**Suplemento 5**): 93-99, 2012.
- LUZ, K.R., SOUZA, D.C.C., CICONELLI, R.M. Vacinação em Pacientes Imunossuprimidos e com Doenças Reumatológicas Auto-Imunes. *Rev Bras Reumatol*, v. 47, n.2, p. 106-113, mar/abr, 2007.
- MCMAMHAM, Z.H, BINGHAM,C.O. Effects of biological and non-biological immunomodulatory therapies on the immunogenicity of vaccines in patients with rheumatic diseases.16(6): 506, 2014.
- MCKINNON, J.E., MCKINNON,K.M. Autoimmune disease and vaccination: impacto n infectious disease prevention and a look at future applications. *Translational Research*, 1-14, 2015.
- MICHELIN, L., LEVI, M., ANDRADE J.,BALLALAI, I., KFOURI, R., RICHTMANN, R. Guia de imunização SBI/SBI – HIV/Aids. Sociedade Brasileira de Imunizações Magic RM : 7, 2016/2017. Disponível em: <<https://>



[www.infectologia.org.br/admin/zcloud/125/2016/10/guia-HIV-SBIm-SBI-2016-2017-160915a-bx.pdf](http://www.infectologia.org.br/admin/zcloud/125/2016/10/guia-HIV-SBIm-SBI-2016-2017-160915a-bx.pdf)> Acesso em Setembro de 2019.

MOTA, E.F., LIMA, M.G.S., MELO, F. Adjuvantes Imunológicos: avanços e perspectivas. *Ciência Animal*, 16(2):79-88, 2006.

PAPP, K.A., HARAOU, B., KUMAR, D., MARSHALL, J.K., BISSONNETTE, R., BITTON, A., BRESSLER, B., GOODERHAM, M., HO, V., JAMAL, S., POPE, J.E., STEINHART, A.H., VINH, D.C., WADE, J. Vaccination Guidelines for patients With Immune-Mediated Disorders on Immunosuppressive Therapies. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, 23(1): 50-74, 2019.

PINTO, E.F., MATTA, N.E., CRUZ, A. M., Vacinas: Progressos e novos desafios de doenças imunopreveníveis. *Acta biol. Colomb.*, 16(3):197-212, 2011.

PULENDRAN, B., AHMED, R., Immunological mechanisms of vaccination. *Nature immunology*, 12(6):509-517, 2011.

RATHEE, P., CHAUDHARY, H., RATHEE, S., RATHEE, D., KUMAR, V. Immunosuppressants : A review. *The pharma innovation – journal*, 1(12): 90, 2012.

REED, S.G., ORR, M.T., FOX, C.B., Key roles of adjuvants in modern vaccines. *Nature Medicine*, 19(12): 1597, 2013.

REZENDE, J.M., Imunodepressão, Imunossupressão. *Revista de patologia tropical*, 40 (2): 199-201. abr.-jun. 2011.

SANTOS, A.T.O., ALMEIDA, T.A., BISPO, T.C.F., CARDOSO, A.C.C. Novos avanços relacionados ao hiv/ aids. *Revista Enfermagem Contemporânea*, 1(1):80-102, 2012.

WATSON, B.L., VINER, K.M. How the immune response to vaccines is created, maintained and measured: addressing patient questions about vaccination. *Prim Care Clin Office Pract* 38: 581–593, 2011.

ZEPP, F. Principles of Vaccination. *Vacina Design: Métodos e Protocolos*, Vol 1403: 57-80, 2016.