

Imunizações: importante campo para atuação do infectologista

Immunization: important field of activity for infectious disease specialists

Marta Heloisa Lopes

Lopes MH. Imunizações: importante campo para atuação do infectologista / *Immunization: important field of activity for infectious disease specialists*. Rev Med (São Paulo). 2014 abr.-jun.;93(2):52-5.

RESUMO: O panorama das doenças infecciosas apresentou grandes mudanças nas últimas décadas, decorrente, em grande parte, da aplicação em larga escala de vacinas que previnem essas doenças. Importantes conquistas foram alcançadas, como: a erradicação da varíola, a diminuição dos casos de poliomielite, de sarampo, de rubéola, levando ao controle da síndrome da rubéola congênita; a importante diminuição dos casos de meningite por *Haemophilus influenzae* tipo b. No Brasil as vacinas são distribuídas gratuitamente à população através do Programa Nacional de Imunizações (PNI), que, em 1973, compreendia vacinas preventivas para sete doenças infecciosas. Em 2014 proporciona vacinas preventivas para 18 doenças infecciosas. Muito ainda há para ser feito. A atuação dos infectologistas nas políticas de prevenção das doenças infecciosas por vacinação é de grande importância. O Departamento de Moléstias Infecciosas e Parasitárias da FMUSP tem contribuído no ensino de graduação e pós-graduação de imunizações, na discussão da elaboração de programas de vacinação, na pesquisa sobre imunizações, além de prestar serviço à comunidade, através do CRIE-HCFMUSP.

DESCRIPTORIOS: Imunização; Vacinas; Doenças transmissíveis/imunologia.

ABSTRACT: The panorama of infectious diseases has changed greatly in recent decades, due in large part to the large-scale application of vaccines to prevent these diseases. Important achievements have been made, such as the eradication of smallpox, the decrease in polio cases, measles, rubella, leading to control of congenital rubella syndrome; a significant reduction of cases of meningitis caused by *Haemophilus influenzae* type b. In Brazil vaccines are distributed free to the public through the National Immunization Program (PNI), which in 1973 comprised seven preventive vaccines for infectious diseases. In 2014 provides preventive vaccines for 18 infectious diseases. Much remains to be done. The role of the expert in infectious diseases in the policies of prevention by vaccination is of great importance. The Department of Infectious and Parasitic Diseases of the FMUSP has contributed in immunizations teaching at the undergraduate and graduate levels, in discussing the development of vaccination programs, research on immunizations, and providing service to the community, through the CRIE-HCFMUSP.

KEYWORDS: Immunization; Vaccines; Communicable diseases/imunologia

Professora Associada do Departamento de Moléstias Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Endereço para correspondência: Rua Capote Valente, nº 361 – Apt. 72. CEP: 05409-001 – São Paulo, SP. e-mail: mahlopes@usp.br

As tentativas de proteger os indivíduos contra as doenças por meio de vacinação são muito antigas, e precedem os modernos conceitos da Imunologia. A partir da segunda metade do século XIX, desenvolveram-se os conceitos de virulência e atenuação dos agentes etiológicos, e foram feitas tentativas de prevenir as doenças infecciosas por outros meios que não pela sua transmissão natural. O século XX assistiu ao desenvolvimento e uso em grande escala de várias vacinas.

Segundo Plotkin¹ “o impacto da vacinação na saúde pública só é comparável à da água potável. Nenhuma outra modalidade de intervenção, nem mesmo os antibióticos, teve tamanho efeito na redução da mortalidade e no crescimento populacional”.

As vacinas atualmente disponíveis são preparadas capazes de induzir resposta imune específica que inativa, destrói ou suprime o patógeno. Podem ser constituídas de suspensão de microrganismos mortos, ou vivos atenuados; produtos ou derivados de microrganismos, como proteínas, polissacarídeos, ácidos nucleicos; de proteínas recombinantes obtidas por engenharia genética¹.

O panorama das doenças infecciosas apresentou grandes mudanças nas últimas décadas, decorrente, em grande parte, da aplicação em larga escala de vacinas que previnem essas doenças. Um dos exemplos mais citados é o da erradicação da varíola, doença viral com altos índices de morbimortalidade. Mas outras importantes conquistas foram alcançadas, como: a drástica diminuição dos casos de poliomielite no mundo e a eliminação da circulação do poliovírus selvagem nas Américas; a diminuição da ocorrência de casos de sarampo, doença que pode ser grave e até mesmo fatal em crianças desnutridas e em imunodeprimidos; a diminuição da circulação do vírus da rubéola em várias regiões do mundo, levando ao controle da síndrome da rubéola congênita; a importante diminuição, e em algumas regiões o desaparecimento, dos casos de meningite por *Haemophilus influenzae* tipo b, bactéria responsável por quadros graves em crianças pequenas, que podem evoluir para óbito ou deixar sequelas permanentes, como retardo mental.

No Brasil as vacinas são distribuídas gratuitamente à população através do Programa Nacional de Imunizações (PNI) instituído em 1973. Sua criação reflete, desde há 40 anos, o interesse e a preocupação das autoridades de saúde pública em relação às doenças abrangidas pelo programa, e a crença nas medidas preventivas baseadas na vacinação.

Nesses 40 anos de existência o PNI se consolidou como um dos mais exitosos programas de saúde pública do Brasil.

Um programa de imunizações deve ser dinâmico, tanto em relação à introdução de novos imunógenos, quanto à reformulação dos esquemas de aplicação em decorrência das mudanças epidemiológicas. Essas adequações dependem de avaliações contínuas.

O Programa Nacional de Imunizações, em 1973,

compreendia vacinas preventivas para sete doenças infecciosas. Em 2014 compreende vacinas preventivas para 18 doenças infecciosas. O calendário de vacinação que a princípio só contemplava crianças, atualmente contempla todas as faixas etárias.

Muito ainda há para ser feito. A atuação dos infectologistas nas políticas de prevenção das doenças infecciosas por vacinação é de grande importância.

As mais recentes vacinas introduzidas no calendário de vacinação de rotina do PNI foram as vacinas de varicela, hepatite A e HPV (papiloma vírus humano).

A infecção pelo HPV é uma doença sexualmente transmissível (DST) altamente prevalente. A Organização Mundial da Saúde estima que metade da população mundial entre em contato com o HPV em algum momento da vida. O risco mais alto de infecção ocorre entre 16 e 20 anos de idade. Entre as patologias causadas pelo HPV as mais frequentes são as verrugas genitais e o câncer do colo do útero. Habitualmente a infecção por HPV regride espontaneamente, mas pode persistir e provocar lesões pré-cancerosas no colo uterino, que entre 20 a 30 anos podem evoluir para câncer do colo uterino, que é a segunda causa mais comum de câncer entre as mulheres. Mais de 90% das neoplasias de colo uterino estão relacionadas ao HPV³.

A necessidade da introdução da vacina HPV para meninas, antes do início da atividade sexual, é clara. Entretanto, a prevenção das verrugas genitais e das neoplasias anais e penianas no homem também é desejada, embora essas neoplasias que acometem os homens ocorram em proporção muito inferior ao câncer do colo uterino.

Quem vacinar e quando vacinar? Estas são questões que os infectologistas, junto com colegas de outras especialidades, discutem cada vez mais. Os recursos financeiros para introdução de vacinas gratuitamente na rede de saúde pública são finitos, mesmo nos países mais ricos. Os estudos de custo-efetividade, já utilizados em países desenvolvidos há décadas, mais recentemente começam a ser feitos no Brasil^{4,5,6}, e são um instrumento a mais para subsidiar a difícil decisão de introdução ou não de nova vacina nos calendários de rotina.

Além da introdução de novas vacinas, com frequência é necessária a reformulação dos esquemas de rotina, em decorrência de mudanças epidemiológicas. Antigas doenças, como coqueluche, reaparecem acometendo faixas etárias mais elevadas, como adolescentes e adultos jovens, que servem de fonte de infecção para recém-nascidos e lactentes, incompletamente ou não imunizados. Nestas crianças a doença pode ser grave e até mesmo fatal. No Estado de São Paulo, no ano de 2000, foram notificados 64 casos de coqueluche e cinco óbitos. Estes números vêm aumentando, sendo que em 2011 foram notificados 912 casos e 26 óbitos e em 2012 ocorreram 1028 notificações e 22 registros de óbitos⁷. Esse comportamento vem sendo observado em vários países do mundo. A vacina tríplice bacteriana de células inteiras (difteria, tétano e

coqueluche) só é aplicada até os seis anos de idade, em razão dos eventos adversos que o componente *Pertussis* (coqueluche) pode provocar em pessoas de sete ou mais anos de idade. Em decorrência da não revacinação os adultos vão perdendo a proteção contra coqueluche; tornam-se suscetíveis à infecção pela *Bordetella pertussis* e podem servir de fonte de infecção para crianças pequenas, ainda não imunizadas. Atualmente dispõe-se de uma vacina tríplice bacteriana acelular para adultos (dTpa), menos reatogênica que a vacina de células inteiras, mas de custo elevado. Uma das estratégias discutidas na literatura é a vacinação de gestantes com a dTpa (vacina de difteria, tétano e coqueluche acelular), que, além de proteger a mãe, evitando que seja fonte de infecção para seu filho, permite a passagem de anticorpos passivos maternos através da placenta, propiciando proteção nos primeiros meses de vida. A introdução no PNI da dTpa para gestantes está prevista para fins de 2014.

Em decorrência do êxito do PNI, de início voltado prioritariamente à vacinação infantil, passou a aumentar a demanda por outros imunógenos e, também, por indicações mais amplas, que abrangessem diversos segmentos da população, tais como pacientes imunodeprimidos. Em resposta a esta demanda foram criados os Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIEs).

Em 1993 foram implantadas, pelo Ministério da Saúde, as primeiras unidades dos CRIEs nos estados do Paraná, São Paulo, Ceará, no Distrito Federal e no estado do Pará. A proposta inicial contemplava a localização dos CRIEs em centros que concentravam a demanda de pacientes, particularmente hospitais ou ambulatórios ligados a instituições de ensino. Esta iniciativa vinculava estas instituições ao ensino das práticas de imunização, considerado prioritário na formação de profissionais de saúde².

O primeiro CRIE do Estado de São Paulo foi instalado na cidade de São Paulo, no Centro de Imunizações da Divisão de Clínica de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, em 09 de dezembro de 1993.

Nestes 20 anos de atuação o CRIE-HCFMUSP, constituído por infectologistas, vem desenvolvendo intensa atividade assistencial, de ensino e de pesquisa, servindo

como polo de produção e disseminação de conhecimento.

Na época atual em que os avanços tecnológicos propiciam o aparecimento de produtos vacinais de alta complexidade, o desafio que se impõe é que tais produtos possam ser administrados a extensas camadas da população. Esta perspectiva inclui não só a vacinação na infância como a de adultos e, em particular, de indivíduos imunodeprimidos, que condicionam o uso de imunógenos específicos.

A adoção de estratégias anti-infecciosas é importante no cuidado aos pacientes imunodeprimidos, uma vez que infecção é uma das causas de morbidade e mortalidade nestes pacientes. Entre as estratégias anti-infecciosas situa-se a imunização dos pacientes imunodeprimidos, que visa não só a proteção individual do paciente, mas também é importante do ponto de vista de saúde pública, diminuindo o número de indivíduos suscetíveis, que podem ser responsáveis pela manutenção da circulação do agente etiológico. A vacinação dos pacientes imunodeprimidos envolve aspectos complexos, por vezes ainda não bem entendidos. A eficácia das vacinas pode estar prejudicada na dependência do grau de imunossupressão desencadeado pela própria doença ou pela utilização de drogas imunossupressoras para o tratamento.

Pacientes imunodeprimidos não apresentam risco maior para eventos adversos com a utilização de vacinas inativadas, porém a eficácia destas é variável. A utilização de vacina viva atenuada pode representar riscos e seu uso deve ser analisado individualmente. Estudos de imunogenicidade e eficácia para vacinas nessas situações, ainda são necessários.

Os infectologistas do CRIE-HCFMUSP também têm contribuído nessa investigação, conduzindo estudos em pacientes transplantados⁸, com infecção pelo HIV/aids^{9,10,11}, com doenças reumatológicas fazendo uso de imunossupressores^{12,13}.

Imunizações é um campo importante para atuação do infectologista.

O Departamento de Moléstias Infecciosas e Parasitárias da FMUSP tem contribuído no ensino de graduação e pós-graduação de imunizações, na discussão da elaboração de programas de vacinação, na pesquisa sobre imunizações, além de prestar serviço à comunidade, através do CRIE-HCFMUSP.

REFERÊNCIAS

1. Plotkin SL, Plotkin AS. A short history of vaccination. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. Vaccines. 6th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2013.
2. Lopes MH. Análise da inserção de um Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais em hospital universitário: aspectos assistenciais, de ensino e pesquisa [Tese livre-docência]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Departamento de Moléstias Infecciosas e Parasitárias; 2005. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/livredocencia/5/tde-11042006-150342/pt-br.php>.
3. World Health Organization (WHO). Preparación de la introducción de las vacunas contra el virus del papiloma humano [cited 23 ago. 2013]. Available from: http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_RHR_06.11_spa.pdf.
4. Valentim J, Sartori AMC, Soárez PC, Amaku M, Azevedo

- RS, Novaes HMD. Cost-effectiveness analysis of universal childhood vaccination against varicella in Brazil. *Vaccine*. 2008;26:6281-91. doi: 10.1016/j.vaccine.2008.07.021.
5. Sartori AMC, Soárez PC, Novaes HM, Amaku M, Azevedo RS, Moreira RC, Pereira LM, Ximenes RA, Martelli CM. Cost-effectiveness analysis of universal childhood hepatitis A vaccination in Brazil: regional analyses according to the endemic context. *Vaccine*. 2012;30(52):7489-97. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.10.056.
 6. Sartori AMC, Novaes CG, Soárez PC, Toscano CM, Novaes HM. Estimating health service utilization for treatment of pneumococcal disease: the case of Brazil. *Vaccine*. 2013;31(Suppl 3):C63-71. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.05.029.
 7. São Paulo, Secretaria de Estado da Saúde, Centro de Vigilância Epidemiológica (CVE). Coqueluche. Dados estatísticos [citado 24 ago. 2-013. Disponível em: http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/resp/coque_dados.html.
 8. Chaves TSS, Lopes MH, Ueda VA, Santos SS, Pereira LM, Reis AD, David-Neto E. Seroprevalence of antibodies against varicella-zoster virus and response to the varicella vaccine in pediatric renal transplant patients. *Pediatr Transplant*. 2005;9:192-6. doi: 10.1111/j.1399-3046.2005.00279.x.
 9. Santos SS, Lopes MH, Simonsen V, Caiaffa Filho HH. *Haemophilus influenzae* type b Immunization in adults infected with the human immunodeficiency virus. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2004;20(5):493-6. doi: 10.1089/088922204323087732.
 10. Fonseca MO, Pang LW, Cavalheiro NP, Barone AA, Lopes MH. Randomized trial of recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected adult patients comparing a standard dose to a double dose. *Vaccine*. 2005;23:2902-8. doi: 10.1016/j.vaccine.2004.11.057.
 11. Ho YL, Brandão AP, Cunto Brandileone MC, Lopes MH. Immunogenicity and safety of pneumococcal conjugate polysaccharide and free polysaccharide vaccines alone or combined in HIV-infected adults in Brazil. *Vaccine*. 2013;31(37):4047-53. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.04.065.
 12. Kuruma KA, Borba EF, Lopes MH, de Carvalho JF, Bonfá E. Safety and efficacy of hepatitis B vaccine in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2007;16(5):350-4. doi: 10.1177/0961203307078225.
 13. França IL, Ribeiro AC, Aikawa NE, Saad CG, Moraes JC, Goldstein-Schainberg C, Laurindo IM, Precioso AR, Ishida MA, Sartori AM, Silva CA, Bonfá E. TNF blockers show distinct patterns of immune response to the pandemic influenza A H1N1 vaccine in inflammatory arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(11):2091-8. doi: 10.1093/rheumatology/kes202.