



ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia

Associação Brasileira de Alergia e Imunologia
Av. Prof. Ascendino Reis, 455 | Vila Clementino
São Paulo | SP | 04027-000 | www.asbai.org.br

t. +55 11 5575.6888
sbai@sbai.org.br

Recomendações de vacinação para COVID-19 em pacientes em uso de medicamentos imunobiológicos

A utilização de medicamentos imunobiológicos na área de alergia e imunologia tem sido cada vez mais frequente nos últimos anos, sendo utilizados principalmente em pacientes portadores de asma, dermatite atópica, urticária, doenças autoimunes e erros inatos da imunidade como as doenças autoinflamatórias e as interferonopatias, entre outras. O sistema imune é formado por diversos compartimentos, denominados de forma simplista de imunidade inata e adaptativa. Ambos podem ser modulados através de medicamentos dirigidos a alvos específicos como as citocinas e diversas moléculas de sinalização. Recentemente o uso de terapias direcionadas a esses alvos moleculares mudou a perspectiva de vida de inúmeros pacientes portadores de doenças imunológicas como as alergias, as doenças autoimunes e autoinflamatórias, diversas imunodeficiências e mesmo neoplasias de linhagens hematopoiéticas resultando em redução da morbidade e melhor qualidade de vida dos pacientes. Podemos classificar os imunobiológicos em citocinas e fatores tróficos, em anticorpos monoclonais, proteínas de fusão em receptores e inibidores da sinalização intracelular. As citocinas mais utilizadas na terapia são os interferons (IFN) alfa, beta e gama; o IFN-alfa é utilizado principalmente na terapia de doenças virais como os herpesvírus nos pacientes com defeitos de vias de sinalização de interferons do tipo 1 (mutantes de TLR3, UNC-93B, TBK1, TRAF3, TRIF e IRF3, que apresentam suscetibilidade a meningoencefalite herpética e a outras infecções virais), têm risco de evolução para formas muito graves da COVID-19 e podem beneficiar-se da utilização desses medicamentos; o IFN-beta nos quadros de esclerose múltipla e o IFN-gama nos distúrbios da via IL-12/23/IFN-gama (susceptibilidade mendeliana a doença micobacteriana - MSMD) e na doença granulomatosa crônica da infância; a interleucina 2 é utilizada em doses elevadas no tratamento de tumores (melanoma múltiplo e carcinoma de células claras renal), e em doses reduzidas para potencializar a atividade de células NK na síndrome de Wiskott-Aldrich e em casos isolados de linfopenia CD4 idiopática, e imunodeficiência comum variável; também tem utilidade no controle de reação enxerto versus hospedeiro pós-transplante de células tronco hematopoiéticas,. Os fatores estimuladores de colônias são muito utilizados nas neutropenias, sejam primárias ou secundárias (filgrastima ou G-CSF). O uso dessas medicações não aumenta o risco de evolução para forma grave de COVID-19.

As medicações anti-citocinas são muito utilizadas nas doenças autoimunes e antiinflamatórias. Nas primeiras o uso dos anti-TNF, inicialmente o etanercept, logo após o infliximab e a seguir o adalimumab, e vários anos depois o certolizumab pegol e o golimumab foram implementados há aproximadamente 30 anos, inicialmente nas artrites e a seguir nas doenças inflamatórias intestinais e nas psoríases. No entanto, em decorrência da grande importância do TNF na estabilização dos granulomas, seu principal efeito colateral são as infecções por micobactérias ou fungos de micoses profundas, piorando também a evolução da hepatite pelo vírus B e da esclerose múltipla.



Filiada à Associação Médica Brasileira



ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia

Associação Brasileira de Alergia e Imunologia
Av. Prof. Ascendino Reis, 455 | Vila Clementino
São Paulo | SP | 04027-000 | www.asbai.org.br

t. +55 11 5575.6888
sbai@sbai.org.br

Novos imunobiológicos anti-citocinas foram desenvolvidos, como os anti-IL-1, os anti-IL-6 e vários anos depois os anti-IL12/23R e os anti-IL-17, para tratar os pacientes que perderam o controle da doença inflamatória articular, intestinal ou cutânea com os anti-TNF, sendo também muito úteis para as doenças autoinflamatórias. Os efeitos colaterais gerais são similares, com aumento de risco de infecções, mas no caso da COVID-19 os anti-IL-1 e anti-IL-6 são úteis para a redução do processo inflamatório pulmonar desencadeado pela liberação de grandes quantidades de citocinas pró-inflamatórias nas formas graves dessa doença causada pelo SARS-CoV-2.

Em relação às interferonopatias, doenças nas quais ocorre excesso de sinalização para interferons do tipo 1, o uso dos anti-JAKs é fundamental, . O mesmo tipo de medicação também é utilizado em doenças mieloproliferativas crônicas e erros inatos da imunidade com ganho de função em STAT1 e 3, por exemplo. É importante pensar que como ocorre redução significativa da sinalização para diversas citocinas e fatores tróficos, existe risco de infecções graves por diversos agentes, incluindo vírus como o SARS-CoV-2, por exemplo, além de micobactérias e fungos.

Várias imunodeficiências cursam com doenças linfoproliferativas benignas ou risco de malignização, necessitando de medicações imunomoduladoras como o abatacept nas mutações de CTLA-4 ou LRBA, rituximab nos quadros sarcoides da imunodeficiência comum variável, ou sirolimus nas mutações de FoxP3 ou PIK3CD causadoras da APLS (cadeia delta da fosfatidil-inositol 3-quinase com ganho de função).

Por outro lado, para o tratamento das alergias, os anticorpos monoclonais anti-IgE, anti-receptor de IL-4 e anti-IL5 se constituem no principal grupo de terapia imunobiológica. Uma vez que esses agentes induzem uma modulação da resposta imune do tipo 2, não causam supressão da resposta imunológica geral.² Depois de vários anos de utilização desses medicamentos não se tem observado um aumento de doenças infecciosas relacionadas, o que demonstra essa ausência de supressão da resposta imune.

Diante da pandemia da COVID-19, o desenvolvimento de vacinas seguras e eficazes é a principal estratégia de saúde pública para conter a propagação da doença.³ Esclarecimentos em relação a vacinação contra o SARS-COV-2 em pacientes alérgicos em uso de terapia imunobiológica é de fundamental importância.

Atualmente, existem duas tecnologias de vacinas direcionadas ao vírus SARS-Cov-2 em uso no Brasil⁴:

- vírus inativado, tecnologia empregada na preparação da vacina desenvolvida por meio de parceria entre a companhia farmacêutica chinesa Sinovac e o Instituto Butantan;
- vetor viral, um adenovírus atenuado (AAV), método empregado nas vacinas desenvolvidas por meio de parceria entre a companhia farmacêutica AstraZeneca, Universidade de Oxford e Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz).

O método que utiliza o vírus SARS-Cov-2 inativado tem as vantagens de produzir uma vacina segura e estável, além de ser uma tecnologia já conhecida que possibilitou o desenvolvimento rápido da vacina.^{5,6,7} As vacinas que utilizam como vetor adenovírus, de chimpanzés ou humanos, incapazes de replicação (AAV), introduzem um gene do SARS-



Filiada à Associação Médica Brasileira



ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia

Associação Brasileira de Alergia e Imunologia
Av. Prof. Ascendino Reis, 455 | Vila Clementino
São Paulo | SP | 04027-000 | www.asbai.org.br

t. +55 11 5575.6888
sbai@sbai.org.br

CoV-2 nas células humanas e estimulam uma resposta imune específica. Esta técnica empregada na vacina AstraZeneca-Oxford-Fiocruz, também, já foi testada com outra espécie de coronavírus (MERS-CoV).^{5,6,7} Os eventos adversos (EA) observados durante os estudos clínicos dessas vacinas foram, na maioria dos casos, leves ou moderados, independentemente da tecnologia empregada.

Em nosso país, foram aprovadas pela ANVISA para uso emergencial as vacinas Sinovac-Butantan e AstraZeneca-Oxford-Fiocruz.⁴ Essas vacinas vêm demonstrando boa eficácia, principalmente na prevenção de casos graves de COVID-19, hospitalizações e mortes.

Concluindo, os imunobiológicos mais utilizados nas doenças alérgicas não afetam a resposta imune global e os pacientes em uso desses tratamentos devem receber as vacinas disponíveis contra o vírus SARS-COV-2 de acordo com as recomendações atuais vigentes para vacinação dos pacientes imunocomprometidos.⁸

Departamento Científico de Imunobiológicos da ASBAI 2021-2022

Referências

1. Solé D, Sano F, Rosário NA, Antilla M, Aranda C, Chong-Neto H et al. Guia prático de atualização: medicamentos biológicos no tratamento da asma, doenças alérgicas e imunodeficiências. *Arq Asma Alergia Imunol.* 2019; 3: 207-249.
2. Eyerich S, Metz M, Bossios A, Eyerich K. New biological treatment for asthma and skin allergies. *Allergy.* 2020; 75: 546-560.
3. Organização Mundial da Saúde. COVID-19 vaccines: Safety Surveillance Manual. Module: Introduction [Internet]. 2020. Disponível em: https://www.who.int/vaccine_safety/committee/Introduction.pdf?ua=1.
4. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RELATÓRIO - Bases técnicas para decisão do uso emergencial, em caráter experimental de vacinas contra a covid-19 [Internet]. 2021. Disponível em: relatorio-bases-tecnicas-para-decisao-do-uso-emergencial-final-4-1.pdf (www.gov.br). Acesso em 24 de janeiro de 2021.
5. Kaur SP, Gupta V. COVID-19 Vaccine: A comprehensive status report. *Virus Res.* 2020 Oct 15;288:198114.
6. Prüß BM. Current State of the First COVID-19 Vaccines. *Vaccines (Basel).* 2021 Jan 8;9(1):E30.
7. Zhao J, Zhao S, Ou J, Zhang J, Lan W, Guan W, et al. COVID-19: Coronavirus Vaccine Development Updates. *Front Immunol.* 2020 Dec 23;11:602256.
8. Glover RE, Urquhart R, Lukawska J, Blumenthal KG. Vaccinating against covid-19 in people who report allergies *BMJ* 2021;372:n120