FEBRASGO *POSITION STATEMENT*

Vacinação em mulheres com neoplasia

Número 2 – Fevereiro 2021

A Comissão Nacional Especializada em Vacinas da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo) referenda este documento. A produção do conteúdo baseia-se em evidências científicas sobre a temática proposta e os resultados apresentados contribuem para a prática clínica.

PONTOS-CHAVE:

- Pacientes com câncer podem estar imunodeprimidos por sua doença de origem ou por causa das terapias anticâncer. O grau e a duração de imunossupressão variam de acordo com a droga, a dose e a duração do tratamento.
- A imunização das pacientes com neoplasias deve ser considerada em dois pontos de vista: a imunização da própria paciente e também a imunização da família, dos profissionais de saúde e dos cuidadores da paciente.
- O termo "imunodeprimido" engloba diferentes tipos e graus de imunodepressão, como deficiências da imunidade humoral, celular, de complemento e da fagocitose. Diferentes comprometimentos do sistema imunológico influenciam a eficácia da imunização e o risco de efeitos adversos.
- Os Centros de Referência em Imunobiológicos Especiais (CRIEs) disponibilizam imunobiológicos da rotina do calendário vacinal e os especiais para pacientes em determinadas condições.
- A orientação vacinal deve resultar de trabalho conjunto entre o médico assistente da paciente e os CRIEs, pois tanto o esquema vacinal como suas respectivas doses podem não seguir as recomendações habituais.
- As pacientes que receberam quimioterapia para tratamento de neoplasias poderiam se beneficiar de doses de reforço de vacinas, entretanto ainda não há uma conduta definida para essa situação.

RECOMENDAÇÕES:

- O esquema vacinal deverá ser atualizado, sempre que possível, até 14 dias antes do início da terapia antineoplásica. Nessa situação, o intervalo entre as doses das vacinas pode ser encurtado.
- Após o início da terapia que pode causar imunossupressão, as vacinas atenuadas estão contraindicadas (por exemplo: varicela, tríplice viral, febre amarela, poliomielite oral, febre tifoide oral e vacina anticolérica).
- Pacientes com neoplasia fazendo uso de drogas imunossupressoras, transplantados de órgãos sólidos e candidatos a transplantes devem receber as vacinas de rotina (exceto as vacinas atenuadas) e vacinas contra pneumococos (dependendo da faixa etária), Hib (*Haemophilus influenzae* tipo b) para pacientes até 19 anos, influenza e hepatite B (independentemente da idade) e hepatite A para os suscetíveis.
- As vacinas aplicadas durante o período de imunossupressão precisam ser repetidas após a interrupção do tratamento e paciente imunocompetente, geralmente após três a seis meses do final do tratamento.
- Tempo ideal para vacinação de acordo com as terapias imunossupressoras: vacinas de vírus vivos devem ser administradas 14 a 30 dias antes da introdução da terapia imunodepressora e somente após três a seis meses do término da terapia; podem ser administradas três meses após quimioterapia, mas pelo menos seis meses após terapêutica com anticorpos anticélulas B (rituximabe). Pacientes recebendo corticoide podem ser vacinados um mês após a interrupção da droga.
- Crianças nascidas de mães que utilizaram imunomoduladores durante os dois últimos trimestres da gestação devem ter a vacina BCG adiada para 6 a 12 meses de vida. Nessa situação, a vacina rotavírus não está contraindicada.

- Recomenda-se que pacientes que irão receber anti-TNF (fator de necrose tumoral) estejam vacinadas para influenza, pneumococo, hepatite B, difteria e tétano. Vacinar o quanto antes é melhor.
- As pacientes suscetíveis à hepatite B deverão ser vacinadas antes da introdução do rituximabe (anticélulas B), pois, se ocorrer a infecção, há maior risco de complicações.
- Em situações de alto risco de exposição ao vírus da febre amarela, a vacina pode ser administrada em algumas pacientes com grau não acentuado de imunodepressão, após avaliação médica. Não há contraindicação da vacina contra a febre amarela para pessoas que convivem com pacientes imunocomprometidas. Nas terapias imunobiológicas, em que se utilizam organismos vivos e desenvolvidos por engenharia genética para atuar em alvos específicos dentro do organismo, a vacina contra a febre amarela está contraindicada.

CONTEXTO CLÍNICO

Ao longo das últimas décadas, o número de pacientes imunocomprometidas aumentou rapidamente, mas os princípios do estado de imunossupressão diferem entre as diversas categorias de pacientes. As pacientes com câncer podem ser imunocomprometidas tanto por sua doença neoplásica (como nas neoplasias hematológicas ou infiltração medular por qualquer neoplasia maligna) quanto pelo tratamento antineoplásico. Geralmente, a imunodepressão nas pacientes oncológicas é secundária às alterações na resposta imune celular e humoral, com parcela temporária e decorrente do tratamento. Essa depressão induzida, por ser intensa, é, de certa forma, previsível. Assim, prover imunização previamente a tratamentos com potencial imunossupressor é uma estratégia muito utilizada em oncologia.

Então, a imunização de pacientes oncológicas com certo grau de imunocomprometimento, que tende a se agravar com o tratamento ou com a própria evolução da patologia, é importante para a proteção da paciente contra infecções. A família e os profissionais de saúde que cuidam dessas pacientes também precisam estar vacinados contra os principais agentes infecciosos. Se a paciente já está com imunossupressão, as vacinas com agentes vivos ou atenuados não podem ser utilizadas, inclusive para os contactantes, como é o caso da vacina oral contra poliovírus, para evitar o risco de causar uma infecção secundária na paciente.[1]

A vacinação dessas mulheres deve ser considerada de acordo com o tratamento a que serão submetidas e nas pessoas com as quais convivem. A orientação vacinal deve resultar de trabalho conjunto entre o médico assistente da paciente e os CRIEs, porque o esquema vacinal e as doses das vacinas podem não seguir as recomendações habituais.

Na imunodepressão secundária a quimioterapia, radioterapia ou corticoterapia para tratamento de câncer, a duração da condição de imunodepressão e o histórico vacinal são importantes para a avaliação da paciente. O grau de imunodepressão varia de acordo com o tipo de droga imunossupressiva, a dose e a duração do tratamento.

O grande desafio dos especialistas é indicar vacinas para pacientes que usarão novas modalidades terapêuticas para a neoplasia, pois ainda não existem estudos que determinem completamente a segurança e a efetividade da vacina para essas condições.

O grupo de pacientes oncológicas é muito heterogêneo e existem poucos estudos definidores sobre a segurança e a efetividade das vacinas nesse grupo, então a maioria das recomendações de vacinação é baseada na resposta imune e na segurança das vacinas em geral.

QUANDO A PACIENTE ADULTA COM NEOPLASIAS DEVERÁ SER VACINADA?

O ideal é que a paciente atualize seu calendário vacinal e receba as outras vacinas indicadas para esse momento logo após o diagnóstico da neoplasia e antes de iniciar a terapêutica imunodepressora. O esquema vacinal deverá ser atualizado, sempre que possível, até 14 dias antes do início da terapia imunodepressora. Nessa situação, o esquema vacinal também pode ser encurtado. Sempre que possível, devemos aguardar para iniciar o tratamento oncológico, possivelmente imunossupressor, após quatro semanas da aplicação das vacinas vivas e duas semanas da aplicação das vacinas inativadas.[2]

O ideal é não vacinar durante o período máximo de imunodepressão, para que se obtenha melhor resposta imunológica e se evite o risco de provocar doença pelo agente vacinal. As vacinas vivas não devem ser administradas durante esse período. Se houver indicação precisa, devido a situações de risco, as vacinas inativadas podem ser utilizadas ainda durante o procedimento da quimioterapia, radioterapia ou corticoterapia, mas elas precisarão ser reaplicadas após o tratamento imunodepressor, para assegurar a resposta imune adequada.[3]

Após três a seis meses de cessada a condição de imunodepressão, a mulher poderá utilizar vacinas vivas, bacterianas ou virais, a depender de sua situação clínica.

Geralmente, não é necessário revacinar a paciente após quimioterapia ou radioterapia se ela foi vacinada antes de iniciar o tratamento, com exceção das pacientes que receberam transplante de medula óssea, que devem ser revacinadas.[4-6]

AS VACINAS SÃO SEGURAS E EFETIVAS PARA PACIENTES COM NEOPLASIA?

Todas as vacinas inativadas podem ser administradas em pacientes imunocomprometidas, mesmo se a vacina for de subunidade recombinante, vírus fracionado ou inteiro, toxoide, polissacarídeo ou polissacarídeo-conjugada. Com exceção da vacina influenza inativada, a vacinação durante a quimioterapia ou radioterapia deve ser evitada, porque a resposta imune de anticorpos deverá ser subótima. As pacientes que foram vacinadas durante os 14 dias antes do início do tratamento ou enquanto estavam recebendo a terapia imunodepressora devem ser consideradas não imunizadas e deverão ser revacinadas após pelo menos três meses do final do tratamento imunodepressor e se a competência imunológica foi restaurada.[3]

As pacientes que estão recebendo tratamento com imunoglobulina não devem receber vacinas vivas nem inativadas, devido à baixa efetividade vacinal. Se estão recebendo quimioterapia com anticorpos anticélulas B (por exemplo, rituximabe), devem aguardar pelo menos seis meses após o final do tratamento e depois serem vacinadas com vacinas inativadas.

Pacientes com leucemia, linfoma ou outras neoplasias em que a doença esteja em remissão, a imunocompetência tenha sido restabelecida e a quimioterapia tenha terminado há pelo menos três meses podem receber vacina de vírus vivo.[7]

A vacinação contra herpes-zóster é contraindicada em pacientes com linfoma, leucemia, tumores envolvendo a medula óssea e naquelas recebendo quimioterapia. E essa é uma das grandes preocupações, porque a incidência dessa doença em pacientes com alteração da imunocompetência é significativamente alta.[8]

QUAIS SÃO AS VACINAS RECOMENDADAS PARA PACIENTES ADULTAS COM NEOPLASIAS E SEUS CONTACTANTES DURANTE O TRATAMENTO?

O *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP), que é o comitê responsável pelas recomendações de vacinação do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), recomenda as seguintes vacinas específicas para pacientes oncológicas:[9]

- Vacinas pneumocócicas;
- Vacina Hib (*Haemophilus influenzae* tipo b): pacientes abaixo de 60 anos que estão fazendo quimioterapia ou radioterapia e que não foram vacinadas previamente com Hib e pacientes transplantadas de medula óssea de qualquer idade, independentemente da história de vacinação de Hib.

O Programa Nacional de Imunização (PNI), que é responsável por recomendar e atuar na vacinação pública brasileira, recomenda também outras vacinas para as pacientes oncológicas, dispostas no quadro 1, adaptado do Manual do CRIE-PNI-MS.[10]

Algumas vacinas fora do calendário vacinal relacionadas à faixa etária são indicadas especificamente para as pacientes imunodeprimidas, como pneumocócica, meningocócica e Hib para *Haemophilus influenzae*.

- Existem duas vacinas pneumocócicas: pneumocócica conjugada 13-valente (VPC13) e pneumocócica polissacarídica 23-valente (VPP23). A VPC13 é indicada para crianças a partir de 2 meses de idade e idosos a partir de 60 anos, mas tem recomendação específica de uma dose para pacientes de qualquer idade com neoplasia. A vacina VPP23 também é indicada na rotina para crianças a partir de 2 anos e idosos a partir de 60 anos e tem recomendação específica de duas doses (intervalo de cinco anos) para pacientes a partir de 2 anos de idade e com neoplasia. Sempre se deve começar o esquema vacinal com VPC13, seguida pela aplicação da vacina VPP23, respeitando o intervalo mínimo de dois meses entre elas. Após cinco anos, devemos repetir a VPP23.
- A vacina meningocócica está indicada em duas doses para pacientes adultas imunodeprimidas, com intervalo de dois meses. Caso a imunodepressão permaneça, uma dose de reforço deve ser aplicada a cada cinco anos. Sempre que possível, deve-se aplicar a vacina meningocócica ACWY.
- Pacientes imunodeprimidas também devem receber duas doses da vacina *Haemophilus influenzae tipo b* (Hib), com intervalo de dois meses entre as doses.

As vacinas indicadas para atualização do calendário vacinal são:

- Influenza: preferir a vacina quadrivalente, por conferir maior cobertura das cepas circulantes. Dose única anual;
- Hepatite B: caso não seja vacinada, aplicar quatro doses (0-1-2-6 meses) em dose dobrada para a faixa etária. É necessário realizar sorologia após 30 a 60 dias. Considera-se vacinada se anti-HBs for maior ou igual a 10 UI/mL. Se a sorologia for negativa, deve-se repetir o esquema vacinal de quatro doses com volume dobrado somente mais uma vez;
- HPV: o esquema vacinal de três doses é obrigatório para imunodeprimidas, independentemente da idade;
- Tríplice bacteriana: caso já seja vacinada, fazer reforço a cada 10 anos.

A vacinação dos contactantes de pacientes imunodeprimidos é altamente recomendada. Os CRIEs disponibilizam as vacinas influenza e varicela para esses contactantes.

Quadro 1. Vacinas recomendadas para pacientes com neoplasias submetidas a quimioterapia, radioterapia ou corticoterapia e para as pessoas que convivem com essas pacientes

Vacinas	Pacientes		Convivente
	Antes do tratamento	Durante o tratamento	
BCG	Não	Não	
DPT/DT/dT/DTPa	Sim	Sim	
VOP	Não	Não	Não
VIP	Sim	Sim	Sim
HB	Sim	Sim	
Tríplice viral	Sim	Não	Sim
VZ	Sim	Não	Sim, se suscetível
FA	Sim	Não	
Hib	Sim, se <19 anos	Sim, se <19 anos	
INF	Sim	Sim	Sim
HA	Sim	Sim	
Meningo C (2 doses)	Sim	Sim	
HPV (3 doses)	Sim (9 a 26 anos)	Sim (9 a 26 anos)	
Pneumo (de acordo com a idade) Pneumo10/ Pneumo13/ Pneumo23	Sim	Sim	

Fonte: Ministério da Saúde (2019).[10]

QUAIS SÃO AS VACINAS CONTRAINDICADAS PARA PACIENTES ONCOLÓGICAS E CONTACTANTES DURANTE O TRATAMENTO?[2]

- Vacinas de bactérias vivas: BCG, adenovírus e vacina oral Ty21a *Salmonella typhi*.
- Vacinas de vírus vivos: tríplice viral, pólio oral, influenza via nasal, febre amarela, herpes-zóster, rotavírus, varicela, dengue e varíola.

A vacina pólio oral está contraindicada para contactantes de pessoas imunodeprimidas, devendo ser substituída pela vacina pólio inativada.

AS RECOMENDAÇÕES VACINAIS SÃO DIFERENTES A DEPENDER DO TIPO DE NEOPLASIA OU DO PLANO TERAPÊUTICO?

Drogas imunossupressivas (corticosteroides, imunomoduladores, imunossupressores não biológicos, imunossupressores biológicos):

O grau de imunossupressão varia de acordo com a droga, a dose e a duração do tratamento. Os corticosteroides de uso oral são considerados imunossupressores em dose ≥ 2 mg/kg/dia de prednisona (<20 mg/dia) ou seu equivalente. Não existem evidências de imunossupressão com o uso de corticosteroides tópicos (pele ou olhos), inalatório ou intra-articular e não há contraindicação de vacinação nesses pacientes. Pacientes recebendo corticosteroides podem ser vacinados um mês após a interrupção deles.[5]

As doses de imunossupressores dos agentes não biológicos são:[10]

- Metotrexato: ≥0,4 mg/kg/semana;
- Ciclosporina: >2,5 mg/kg/dia;
- Tacrolimo: 0,1 a 0,2 mg/kg/dia;
- Micofenolato de mofetila: 3 g/dia;
- Azatioprina: 1-3 mg/kg/dia;
- Ciclofosfamida: 0,5-2,0 mg/kg/dia;
- Leflunomida: 0,25-0,5 mg/kg/dia;
- 6-mercaptopurina: 1,5 mg/kg/dia.

Para os agentes imunossupressores biológicos, qualquer dose é considerada imunossupressora: infliximabe (anti-TNFα) e outros anti-TNF; rituximabe (anticélulas B); abatacepte (reduz a ativação de células T); tocilizumabe (anti-interleucina-6); eculizumabe (reduz a ativação do complemento).

TRANSPLANTES EM ONCOLOGIA

Em várias situações oncológicas, há necessidade de transplantes, seja de órgãos sólidos, seja de medula óssea.

Transplante de órgãos sólidos: a necessidade de imunização para as candidatas a receptoras de transplantes de órgãos sólidos é justificada pela atividade imunodepressora da doença de base (por exemplo, pacientes com insuficiência renal crônica e pacientes com neoplasias) e porque serão submetidas à terapia imunodepressora após o transplante, para evitar a rejeição do órgão transplantado. As vacinas de vírus vivos não devem ser administradas nos dois meses após o final dessas drogas, mas a vacina herpes-zóster pode ser administrada após um mês do final das drogas para evitar a rejeição.[9]

Devido à possibilidade de o transplante ocorrer a qualquer momento, podem ser utilizados esquemas mais curtos de vacinação contra hepatite B. Deve-se avaliar a necessidade de uso de dose dobrada, de acordo com a situação clínica de base. A imunoglobulina humana anti-hepatite B (IGHAB) para transplantadas de fígado que sejam portadoras de AgHbs está regulamentada pela Portaria nº 86, de 5 de fevereiro de 2002, da Secretaria de Assistência à Saúde, e não é de responsabilidade dos CRIEs.

Transplante de medula óssea (células-tronco hematopoéticas): independentemente do tipo de transplante, a célula-tronco hematopoiética é a responsável pela reconstituição do sistema imune do receptor pós-transplante. A recomendação de vacinação pós-transplante não é diferente para receptores de trans-

plante autólogo, alogênico ou singênico. Estudos têm demonstrado que os transplantados de células-tronco hematopoiéticas, tanto alogênicos quanto autólogos, perdem a imunidade protetora no pós-transplante. Esses indivíduos devem ter seu esquema vacinal refeito após o transplante.[4,5]

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O ginecologista vem se consolidando como o médico especialista assistente da mulher que mais tem oportunidade de atendê-la de forma integral e diagnosticar neoplasias ginecológicas ou de outros órgãos. As mulheres que apresentam neoplasias malignas necessitarão de cuidados especiais para a prevenção de doenças infecciosas, incluindo a vacinação para vários agentes, quer seja para a atualização do calendário vacinal ou recebendo novas vacinas indicadas em razão do diagnóstico da neoplasia e da consequente terapia. A mulher precisa receber as vacinas o mais rápido possível antes de iniciar o tratamento da neoplasia e, nesse sentido, o papel do ginecologista é crucial, porque ele poderá rapidamente discutir com o oncologista e os especialistas dos CRIEs, acelerando a administração das vacinas na paciente e em seus familiares e contactantes.

REFERÊNCIAS

1. Zuckerman MA, Brink NS, Kyi M, Tedder RS. Exposure of immunocompromised individuals to health-care workers immunised with oral poliovaccine. Lancet. 1994;343(8903):985-6. doi: 10.1016/s0140-6736(94)90114-7
2. Ljungman P. Vaccination of immunocompromised hosts. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM, editors. Plotkin's vaccines. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 1355-69.
3. 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(3):e44-100. doi: 10.1093/cid/cit684
4. Ljungman P, Cordonnier C, Einsele H, Englund J, Machado CM, Storek J, et al. Vaccination of hematopoietic cell transplant recipients. Bone Marrow Transplant. 2009;44(8):521-6. doi: 10.1038/bmt.2009.263
5. American Academy of Pediatrics. Immunization in special clinical circumstances. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, editors. Red Book: 2009 report of the Committee on Infectious Diseases. 28th ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2009. p. 68-104.
6. Staples JE, Bocchini JA Jr, Rubin L, Fischer M; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Yellow fever vaccine booster doses: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2015. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2015;64(23):647-50.
7. Marin M, Guris D, Chaves SS, Schmid S, Seward JF. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2007;56(RR-4):1-40.
8. Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF. Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2008;57(RR-5):1-30.
9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Altered immunocompetence: general best practice guidelines for immunization: best practices guidance of the ACIP [Internet]. 2020 [cited 2020 Nov 8]. Available from: https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/immunocompetence.html
10. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Manual dos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2019 [cited 2020 Nov 8]. Available from: https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/dezembro/11/manual-centros-referencia-imunobiologicos-especiais-5ed.pdf

Como citar:
Neves NA, Teixeira JC, Santos AL, Gonçalves MA, Fridman FZ, Roteli-Martins CM. Vacinação em mulheres com neoplasia. Femina. 2021;49(2):97-101

*Este artigo é a versão em língua portuguesa do trabalho "Vaccination in women with cancer", publicado na Rev Bras Ginecol Obstet. 2021;43(2):150-4.

Nilma Antas Neves
Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, Brasil.

Júlio César Teixeira
Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

André Luis Ferreira Santos
Universidade de Taubaté, Taubaté, SP, Brasil.

Manoel Afonso Guimarães Gonçalves
Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

Fabíola Zoppas Fridman
Hospital Femina Grupo Hospitalar Conceição, Porto Alegre, RS, Brasil.

Cecília Maria Roteli-Martins
Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, SP, Brasil.

Conflito de interesses:
nenhum a declarar.

Comissão Nacional Especializada em Vacinas da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia

Presidente:
Cecília Maria Roteli-Martins

Vice-presidente:
Nilma Antas Neves

Secretária:
Susana Cristina Aidé Viviani Fialho

Membros:
André Luís Ferreira Santos
Angelina Farias Maia
Fabíola Zoppas Fridman
Giuliane Jesus Lajos
Isabella de Assis Martins Ballalai
Juarez Cunha
Júlio Cesar Teixeira
Manoel Afonso Guimarães Gonçalves
Marcia Marly Winck Yamamoto de Medeiros
Renata Robial
Renato de Ávila Kfouri
Valentino Antonio Magno