



Veric

I. INTRODUÇÃO

Existe grande procura para vacinas contra patógenos que causam infecções recorrentes associadas a imunodeficiências. Nestes casos, onde há uma insuficiência no combate ao micro-organismo patogênico e uma reduzida imunidade celular, são desejáveis medidas que estimulem essa imunidade.

Por esse motivo, indicamos a manipulação da Vacina Estimulante da Resposta Imune Celular (**VERIC**), composta de extratos de fungos e de bactérias que exercem comprovada ação imunestimuladora, em particular sobre a resposta diretamente mediada por células T, a resposta imune celular^{1,2}.

Durante uma resposta imune do tipo celular são sintetizadas e liberadas substâncias capazes de ativar e potencializar a ação de leucócitos, sejam estes macrófagos ou mesmo subpopulações especializadas de linfócitos T³. Dentre essas substâncias destacam-se o interferon gama, a interleucina 2 (que promove a proliferação de outros linfócitos T, inclusive os linfócitos citotóxicos) e a interleucina 12 (que direciona a resposta imune para uma resposta celular produtora de interferon gama).

Os antígenos componentes da VERIC mostraram-se capazes de diminuir o processo inflamatório com melhora clínica quando administrados em modelos animais e em humanos com infecções recorrentes fúngicas⁴⁻⁶, bacterianas⁷⁻¹⁰ ou virais¹¹⁻¹⁴.

II. COMPOSIÇÃO E APRESENTAÇÃO

Frasco-ampola, neutro, contendo 5,0 mL da vacina, com as seguintes concentrações de antígenos:

- Candidina – 0,4 µg/mL;
- Tricofitina – 0,4 µg/mL;
- Toxóide estafilocócico – 0,4 µg/mL;
- Toxóide estreptocócico – 0,4 µg/mL;
- *Propionibacterium acnes* – 36 µg/mL.

III. INDICAÇÃO

A **VERIC** pode ser utilizada nas patologias resultantes de deficiência da imunidade celular, como no caso de algumas infecções de repetição (como de candidíase e de herpes simples), com o intuito de reforçar a resposta imune contra essas doenças.

IV. POSOLOGIA E MODO DE USO

O primeiro passo para a aplicação da VERIC é a avaliação da imunidade celular pré-existente através de testes cutâneos intradérmicos tardios. É recomendada a utilização de uma bateria de antígenos aos quais o paciente, provavelmente, já entrou em contato (por infecção ou por vacinação) e que inclua os componentes da vacina em uma concentração até cem vezes maior para verificar a sensibilidade a estes, como apresentado a seguir:

- *Propionibacterium acnes* – 2.000 µg/mL;
- *Mycobacterium bovis* (PPD) – 50 U/mL;
- Toxóide estreptocócico – 40 µg/mL;
- Candidina – 40 µg/mL;
- Tricoftina – 40 µg/mL.

Os testes intradérmicos consistem na injeção abaixo da epiderme de 0,1 mL de cada antígeno. A avaliação da resposta imunológica é realizada após 48 horas e é feita através da medição do diâmetro da induração e do eritema. Reações menores que 5 mm são consideradas negativas, enquanto as maiores são consideradas positivas.

Um resultado negativo ou fraco positivo para os antígenos testados é indicativo de que a imunidade celular do paciente (memória imunológica) está diminuída, devendo, nesse caso, iniciar o tratamento.

Caso o resultado do teste seja forte positivo para um ou para os dois antígenos componentes da vacina, deve-se usar a **VERIC** mais diluída (1:10). Não se deve aplicar a **VERIC** se ocorrer uma reação demasiada intensa (pápulas com mais de 50 mm) para os componentes.

A aplicação da **VERIC** deve ser por via subcutânea profunda em um total de dez doses. Iniciar com 0,25 mL na primeira dose e, uma semana depois, passar para 0,5 mL, repetidos a cada semana. Após a última dose, avaliar novamente a imunidade celular e, se necessário, manter a imunoterapia por mais algumas doses.

V. EFEITOS COLATERAIS

Apesar de ser um procedimento seguro, a aplicação de antígenos de microrganismos pode levar a reações adversas. Reações locais incluem hiperemia e dor no local da aplicação com a possibilidade de formação de bolhas, necrose, cicatriz fibrosa e mudança na pigmentação; já as reações sistêmicas incluem febre e linfadenopatia¹⁵.

VI. CONTRAINDICAÇÕES E PRECAUÇÕES QUANTO AO USO

- As vacinas **não devem** ser administradas se houver suspeita de hipersensibilidade a qualquer dos componentes do excipiente.
- Observar corretamente a via de administração da vacina. **Não se deve** administrar por via intravenosa em nenhuma circunstância.
- As vacinas devem ser administradas sob supervisão médica especializada e com disponibilidade de aparato de emergência, principalmente com epinefrina (adrenalina) injetável, para o controle de possíveis reações adversas sistêmicas graves.

- Observar os pacientes cuidadosamente por pelo menos 30 minutos após a aplicação da vacina, período correspondente a maior probabilidade de ocorrência de reações adversas^{16, 17}.
- Avaliar a condição clínica do paciente no momento da aplicação. **Não se deve** aplicar a vacina se o paciente apresentar infecções ou febre.
- Usar seringas e agulhas separadas e estéreis em cada aplicação para prevenir mistura dos extratos, além da transmissão de agentes infecciosos.
- Realizar ajustes na dosagem e na frequência de aplicação das vacinas quando necessário.
- Não há evidência de que extratos de antígenos levem a danos no feto durante a gravidez. Devido à capacidade dos mediadores dos mastócitos de causar contração uterina^{18, 19}, extratos de antígenos devem ser aplicados em grávidas apenas quando absolutamente necessário. Não há estudos sobre a secreção de componentes antigênicos no leite materno, nem o seu possível efeito em lactentes.
- Em crianças e idosos as precauções devem ser apenas relativas à idade.

VII. REFERÊNCIAS

- Moreno Amor, A.L. et al. Candidin and trichophytin stimulate the production of Th1 and regulatory cytokines by peripheral blood mononuclear cells: implication for their use as adjuvants in immunotherapy. *Immunotherapy* **6**, 1255-64 (2014).
- Tchaptchet, S. et al. TLR9-dependent and independent pathways drive activation of the immune system by *Propionibacterium acnes*. *PLoS One* **7**, e39155 (2012).
- Abbas, A.K., Lichtman, A.H. & Pillai, S. in *Imunologia celular e molecular* (ed. Elsevier) 203-224 (2012).
- Rigg, D., Miller, M.M. & Metzger, W.J. Recurrent allergic vulvovaginitis: treatment with *Candida albicans* allergen immunotherapy. *Am J Obstet Gynecol* **162**, 332-6 (1990).
- Bernstein, J.A. & Seidu, L. Chronic vulvovaginal *Candida* hypersensitivity: An underrecognized and undertreated disorder by allergists. *Allergy Rhinol (Providence)* **6**, 44-9 (2015).
- Moraes, P.S., de Lima Goiaba, S. & Taketomi, E.A. *Candida albicans* allergen immunotherapy in recurrent vaginal candidiasis. *J Investig Allergol Clin Immunol* **10**, 305-9 (2000).
- Bubeck Wardenburg, J. & Schneewind, O. Vaccine protection against *Staphylococcus aureus* pneumonia. *J Exp Med* **205**, 287-94 (2008).
- Brady, R.A. et al. Evaluation of genetically inactivated alpha toxin for protection in multiple mouse models of *Staphylococcus aureus* infection. *PLoS One* **8**, e63040 (2013).
- Garcia-Romo, G.S., Gonzalez-Ibarra, M., Donis-Hernandez, F.R., Zendejas-Buitron, V.M. & Pedroza-Gonzalez, A. Immunization with heat-inactivated *Staphylococcus aureus* induced an antibody response mediated by IgG1 and IgG2 in patients with recurrent tonsillitis. *Microbiol Immunol* **59**, 193-201 (2015).
- Hebert, J.C., Gamelli, R.L., Foster, R.S., Jr., Chalmer, B.J. & Davis, J.H. Improved survival after pneumococcus in splenectomized and nonsplenectomized mice with *Corynebacterium parvum*. *Arch Surg* **118**, 328-32 (1983).
- Nasser, N. Treatment of common warts with the immune stimulant *Propionium bacterium parvum*. *An Bras Dermatol* **87**, 585-9 (2012).
- Horn, T.D., Johnson, S.M., Helm, R.M. & Roberson, P.K. Intralesional immunotherapy of warts with mumps, *Candida*, and *Trichophyton* skin test antigens: a single-blinded, randomized, and controlled trial. *Arch Dermatol* **141**, 589-94 (2005).
- Bialek, J., Denys, A., Kowalska, M., Ciebiada, I. & Szydłowska, T. The effect of *Corynebacterium parvum* in influenza infected mice. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* **37**, 421-30 (1989).
- Teixeira, D. et al. *Propionibacterium acnes* Enhances the Immunogenicity of HIVBr18 Human Immunodeficiency Virus-1 Vaccine. *Front Immunol* **9**, 177 (2018).
- Bernstein, I.L. et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* **100**, S1-148 (2008).
- Tinkelman, D.G., Cole, W.Q., 3rd & Tunno, J. Immunotherapy: a one-year prospective study to evaluate risk factors of systemic reactions. *J Allergy Clin Immunol* **95**, 8-14 (1995).
- Cox, L., Larenas-Linnemann, D., Lockey, R.F. & Passalacqua, G. Speaking the same language: The World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System. *J Allergy Clin Immunol* **125**, 569-74, 574 e1-574 e7 (2010).
- Bytautiene, E., Vedernikov, Y.P., Saade, G.R., Romero, R. & Garfield, R.E. Effect of histamine on phasic and tonic contractions of isolated uterine tissue from pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* **188**, 774-8 (2003).
- Rudolph, M.I., Bardisa, L., Cruz, M.A. & Reinicke, K. Mast cells mediators evoke contractility and potentiate each other in mouse uterine horns. *Gen Pharmacol* **23**, 833-6 (1992).