

# ASMA, ALERGIA

GUIA DE IMUNIZAÇÃO SBIm/ASBAI

# E IMUNODEFICIÊNCIAS



**ASBAI**  
Associação Brasileira de  
Alergia e Imunologia



2015-2016

# GUIA DE IMUNIZAÇÃO SBIIm/ASBAI – ASMA, ALERGIA E IMUNODEFICIÊNCIAS 2015-2016

## Diretoria da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm)

### Presidente

Isabella Ballalai

### Vice-Presidente

Renato Kfourri

### 1º Secretário

Guido Levi

### 2º Secretário

Juarez Cunha

### 1ª Tesoureira

Mirian Moura

### 2ª Tesoureira

Naomy Wagner

Rua Luís Coelho, 308 – 5º andar, Cj 54  
CEP 01309-902 – São Paulo – SP  
Tel: (11) 3255-5674 / Fax: (11) 3255-9659  
www.sbim.org.br | sbim@sbim.org.br

## Coordenação científica

Fátima Rodrigues Fernandes – ASBAI  
Isabella Ballalai – SBIIm  
Monica Levi – SBIIm  
Renato Kfourri – SBIIm

## Autores

### SBIIm

Isabella Ballalai  
Monica Levi  
Renato Kfourri  
Mônica de Araújo Álvares da Silva

### ASBAI

Albertina Varandas Capelo  
Ana Karolina Barreto Berselli Marinho  
Cláudia França Cavalcante Valente  
Fátima Rodrigues Fernandes  
Lorena de Castro Diniz  
Priscila Geller Wolff

## Diretoria da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI)

### Presidente

José Carlos Perini

### 1ª Vice-Presidente

Norma de Paula Motta Rubini

### 2º Vice-Presidente

Flávio Sano

### Diretora Secretária

Ana Paula Beltran Moschione Castro

### Diretora Secretária Adjunta

Bárbara Gonçalves da Silva

### Diretora Financeira

Maria de Fátima Marcelos Fernandes

### Diretor Financeiro Adjunto

Gustavo Falbo Wandalsen

### Diretora Científica

Luisa Karla de Paula Arruda

### Diretora Científica Adjunta

Alexandra Sayuri Watanabe

### Diretor de Assuntos Internacionais

Nelson Augusto Rosário Filho

### Diretor de Ética e Defesa Profissional

Antônio Carlos Bilo

### Diretor de Informática

Luis Felipe Chiaverini Ensina

### Diretor de Relações Institucionais

Eduardo Magalhães de Souza Lima

Av. Prof. Ascendino Reis, 455, Vila Clementino  
CEP 04027-000 – São Paulo – SP  
Tel: (11) 5575-6888  
www.sbai.org.br | sbai@sbai.org.br

EDITORAÇÃO Magic | RM www.magic-rm.com

COORDENAÇÃO EDITORIAL Ricardo Machado

DIREÇÃO DE ARTE E PRODUÇÃO Sílvia Fittipaldi

DIAGRAMAÇÃO Raphael Harrys

COPIDESQUE E REVISÃO Sonia Cardoso

# Sumário

<b>Apresentação</b>	<b>03</b>
<b>Princípios básicos em imunizações</b>	<b>04</b>
Tipos de vacinas	05
Composição das vacinas	10
Principais fatores que interferem na resposta imunológica às vacinas	11
Correlação da resposta imunológica e algumas recomendações práticas	11
Contraindicações gerais	13
Vacinação de bloqueio	13
<b>Considerações sobre as doenças imunopreveníveis e vacinas</b>	<b>14</b>
Tétano, difteria e coqueluche	14
Doença meningocócica	16
Doença pneumocócica	17
Hepatite A	22
Hepatite B	22
Febre amarela	23
Herpes zóster	24
HPV	25
Haemophilus influenzae tipo b (Hib)	26
Influenza	27
Poliomielite	28
Rotavírus	28
Sarampo, caxumba e rubéola	29
Tuberculose	30
Varicela	30
<b>Reações de hipersensibilidade aos constituintes das vacinas</b>	<b>32</b>
Tipos de reações de hipersensibilidade	34
Condução diante de suspeita de reações imediatas graves a vacinas	40
Reações de hipersensibilidade a soros homólogos e heterólogos	42
Como identificar e tratar uma reação anafilática	44
<b>Vacinação de asmáticos</b>	<b>48</b>
Importância das infecções na asma	48
<b>Vacinação do paciente com imunodeficiência primária</b>	<b>52</b>

Para mais informações sobre os produtos  
e vacinas citados neste guia, favor consultar  
o Bulário eletrônico, disponível em:  
[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/index.asp](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp)

# APRESENTAÇÃO

As doenças alérgicas e as imunodeficiências atingem cerca de 30% da população mundial afetando principalmente crianças, adolescentes e adultos jovens. Formam um grupo complexo e heterogêneo de doenças cuja evolução quase sempre é crônica, o que obriga a constante cuidado e atenção, além de acompanhamento clínico prolongado.

As infecções estão entre as principais causas de morbidade e mortalidade nos imunodeficientes e também em pacientes alérgicos, visto que tais condições induzem a disfunções do sistema imunológico, de graus variados para cada caso, sendo o tratamento baseado no uso de drogas potencialmente imunossupressoras. Também estão associadas ao aumento da suscetibilidade às infecções a presença de comorbidades e as frequentes hospitalizações.

Sendo a vacinação uma medida preventiva de grande impacto na diminuição da ocorrência e nas complicações e óbitos por doenças infecciosas, orienta-se que o alergista/imunologista avalie a situação vacinal de seus pacientes e recomende as vacinas indicadas nos calendários de vacinação para as diferentes faixas etárias – sempre respeitando as contraindicações ou possíveis precauções e cuidados especiais.

Além de contribuir para a indicação da imunização necessária, o alergista/imunologista também deve estar preparado para lidar com os eventos adversos relacionados às vacinas, de tal modo que possa estabelecer o diagnóstico com precisão e orientar adequadamente os pacientes.

Atentas a esse processo, a Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm) e a Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) se uniram numa produtiva parceria para a elaboração deste Guia. O objetivo é contribuir para a orientação dos profissionais que atendem esta especialidade visando ao adequado manejo do paciente alérgico e com imunodeficiências, no que diz respeito às imunizações.

Boa leitura!

# PRINCÍPIOS BÁSICOS EM IMUNIZAÇÕES

A resposta humoral e a memória imunológica são de importância central dentre os mecanismos imunes efetores induzidos pelas vacinas.

As vacinas são produtos imunobiológicos capazes de estimular uma imunização ativa com a finalidade de induzir proteção contra infecções; são produzidas a partir de microrganismos inativados, vivos atenuados ou de fragmentos derivados destes, capazes de simular o antígeno selvagem e, assim, induzir uma resposta imune antígeno-específica humoral (produção de anticorpos) e celular. A vantagem dessa simulação está na possibilidade de induzir resposta imunológica específica muito semelhante àquela produzida pela infecção natural, sem que a doença e suas consequências ocorram, já que os antígenos vacinais são pouco (vacinas atenuadas) ou nada (vacinas inativadas) virulentos.

Dentre os mecanismos imunes efetores induzidos pelas vacinas, são considerados de importância central a resposta dos anticorpos específicos produzidos pelos linfócitos B (humoral) e a memória imunológica. A resposta celular também participa como um dos efetores potenciais através da ação tanto dos linfócitos T citotóxicos CD8, como dos linfócitos T auxiliares CD4, intermediando a resposta humoral na geração de anticorpos mais eficientes.

Uma das medidas que se usa para avaliar a eficácia de determinada vacina é mensurar sua capacidade de induzir anticorpos em níveis considerados protetores (imunogenicidade). Mas é preciso ir além da mensuração dos anticorpos séricos: conhecer a avidéz desses anticorpos também é fator determinante. Além disso, a proteção de longo prazo requer a persistência de anticorpos e/ou geração de células de memória imunológica capazes de reativação rápida e eficaz após a exposição microbiana subsequente. Portanto, os determinantes da indução de memória imunológica, bem como a contribuição relativa de anticorpos persistentes e de memória imunológica à proteção contra doenças infecciosas, são parâmetros de longo prazo essenciais para a avaliação da eficácia de uma vacina.

Importa dizer que o controle de infecções imunopreveníveis, sua eliminação ou até mesmo a erradicação, requer cobertura vacinal ampla e consequente indução de imunidade protetora em uma parcela

suficiente da população que permita a diminuição de suscetíveis e a circulação do patógeno entre humanos. A manutenção desse controle, entre outros fatores, depende da permanência dessa imunidade em longo prazo.

## Tipos de vacinas

A natureza da vacina exerce influência direta sobre o tipo de resposta imune desencadeada e sua eficácia protetora, e também sobre as contraindicações gerais e eventos adversos esperados.

### Vacinas atenuadas

São constituídas por microrganismos obtidos pela seleção de cepas naturais (selvagens) atenuadas pelas passagens em meios de cultura especiais. Como provocam infecção similar à natural de maneira subclínica, têm, em geral, grande capacidade imunogênica. Hoje, estão disponíveis no Brasil as seguintes vacinas atenuadas: tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola); tetraviral (sarampo, caxumba, rubéola e varicela); febre amarela; varicela; herpes zóster; poliomielite oral; rotavírus e BCG.

### Principais características das vacinas atenuadas

- ▶ São mais imunogênicas: contêm antígeno vivo atenuado (vírus vacinal), que é muito imunogênico e pouco virulento, com capacidade de gerar resposta imunológica semelhante à produzida pela infecção natural (causada por vírus selvagem).
- ▶ A dose única já oferece boa resposta imune (exceto no caso de vacinas atenuadas administradas por via oral). A recomendação de uma segunda dose se deve ao fato de uma pequena percentagem de pessoas não responderem à primeira, como ocorre com a tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola) ou varicela (falha primária).
- ▶ Provocam eventos adversos mais tardios: é necessária a replicação viral ou bacteriana da cepa vacinal para indução da resposta imunológica e, portanto, há um período de incubação prévio. Os eventos adversos são tardios (cinco a 20 dias após) e assemelham-se aos do quadro clínico causado pela infecção pelo vírus selvagem, mas, quando ocorrem, são de intensidade mínima e de curta duração.
- ▶ A resposta a uma vacina atenuada pode interferir na outra: a resposta imunológica inespecífica gerada pela aplicação de vacina contendo vírus atenuado gera barreira imunológica inespecífica, que impede a invasão celular por um segundo vírus vacinal, às custas de mediadores químicos, especialmente o interferon. Logo, para as vacinas atenuadas injetáveis, quando

não aplicadas no mesmo dia, deve ser respeitado um intervalo mínimo de 28 dias entre elas.

- ▶ São contraindicadas em gestantes e pessoas imunodeprimidas: os vírus vacinais teoricamente podem gerar doença em fetos e imunodeprimidos.
- ▶ Sofrem interferência de imunoglobulinas: os anticorpos específicos contra os vírus selvagens podem interferir na replicação do vírus vacinal e na resposta imune à vacina, inativando os vírus vacinais. Portanto, pacientes que receberam imunização passiva (soros, imunoglobulinas específicas ou padrão, sangue total etc.) devem aguardar de três a 11 meses para receber vacina atenuada (ver Quadro 1).

**QUADRO 1 – Intervalos recomendados entre a administração de preparações contendo imunoglobulinas e o uso das vacinas sarampo e varicela**

PRODUTO / INDICAÇÃO <sup>1</sup>	DOSE	INTERVALO RECOMENDADO PARA ADMINISTRAÇÃO DAS VACINAS
<b>IG Tétano</b>	250 unidades (10 mg IgG/kg) IM	3 meses
<b>IG Hepatite A</b>		3 meses
• Profilaxia de contato	0,02 mL/kg (3,3 mg IgG/kg) IM	
• Viagens internacionais	0,06 mL/kg (10 mg IgG/kg) IM	
<b>IG Hepatite B (IGHB)</b>	0,06 mL/kg (10 mg IgG/kg) IM	3 meses
<b>IG Raiva (IGR)</b>	20 IU/kg (22 mg IgG/kg) IM	4 meses
<b>IG Varicela</b>	125 unidades/10 kg (60-200 mg IgG/kg) IM, máximo 625 unidades	5 meses
<b>IG Sarampo profilaxia</b>		5 meses
• Contato comum (ex: não imunocomprometido)	0,25 mL/kg (40 mg IgG/kg) IM	
• Contato imunocomprometido	0,5 mL/kg (80 mg IgG/kg) IM	6 meses

(Cont.)

PRODUTO / INDICAÇÃO <sup>1</sup>	DOSE	INTERVALO RECOMENDADO PARA ADMINISTRAÇÃO DAS VACINAS
<b>Transfusão de sangue</b>		
• Hemácias lavadas	10 mL/kg (desprezível IgG/kg) IV	Nenhum
• Hemácias adicionadas de salina-adenina	10 mL/kg (10 mg IgG/kg) IV	3 meses
• Concentrado de hemácias (hematócrito 65%) <sup>2</sup>	10 mL/kg (60 mg IgG/kg) IV	6 meses
• Sangue total (hematócrito 35%-50%) <sup>2</sup>	10 mL/kg (80-100 mg IgG/kg) IV	6 meses
• Produtos de plasma/plaquetas	10 mL/kg (160 mg IgG/kg) IV	7 meses
<b>IGIV</b>		
• Terapia de reposição para imunodeficiências <sup>3</sup>	300-400 mg/kg IV	8 meses
• Tratamento de púrpura trombocitopênica imune	400 mg/kg IV	8 meses
• Tratamento de púrpura trombocitopênica imune	1.000 mg/kg IV	10 meses
• Doença de Kawasaki	2 g/kg IV	11 meses
• Profilaxia pós-exposição para varicela	400 mg/kg IV	8 meses
<b>Anticorpo monoclonal para o vírus sincicial respiratório<sup>4</sup></b>	15 mg/kg IM	Nenhum

Este quadro não se destina a determinar as indicações e as dosagens corretas para o uso de produtos contendo anticorpos. Pessoas não vacinadas podem não estar totalmente protegidas contra o sarampo durante todo o intervalo recomendado e doses adicionais de IG ou vacina sarampo podem ser indicadas após a exposição à doença. As concentrações de anticorpos contra o sarampo em uma preparação de IG podem variar de acordo com o lote do fabricante. Taxas de queda dos níveis de anticorpos após o recebimento de uma preparação IG também podem variar. Os intervalos recomendados foram extrapolados a partir de uma meia-vida estimada de 30 dias para o anticorpo adquirido passivamente e uma interferência observada com a resposta imune à vacina sarampo, durante cinco meses, depois de uma dose de 80 mg IgG/kg.

1. Não inclui a vacina herpes zóster. Esta vacina pode ser dada com produtos sanguíneos contendo anticorpos.
2. Assume uma concentração de IgG no soro de 16 mg/mL.
3. As vacinas sarampo e varicela são recomendadas para crianças que vivem com o vírus da imunodeficiência humana sem imunossupressão ou com sintomas leves do HIV, mas são contraindicadas para pessoas com imunossupressão grave pelo HIV ou qualquer outra doença imunossupressora.
4. Contém anticorpos apenas contra o vírus sincicial respiratório.

IG = imunoglobulina; IGIV = imunoglobulina endovenosa; IgG = imunoglobulina G.

Fonte: Adaptado a partir da Tabela 5 – Recomendações gerais sobre Imunização. Disponível em [www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/appendices/A/mmr\\_ig.pdf](http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/appendices/A/mmr_ig.pdf). Acesso em 06/08/2014.

## Vacinas inativadas

São compostas por microrganismos não vivos ou suas frações, que não se replicam nem provocam doença subclínica. Por essa razão, são, em geral, menos imunogênicas, porém, com a vantagem de não serem virulentas. Os antígenos desse tipo de vacina são obtidos de diferentes modos:

1. Microrganismos inteiros inativados por meios físicos como o calor e/ou químicos, como a formalina. Ex.: vacina pertussis de células inteiras e vacina inativada poliomielite (VIP).
2. Produtos como as toxinas bacterianas, também inativadas. Ex.: toxoides tetânico e diftérico.
3. Vacinas de subunidades ou de fragmentos de microrganismos. Ex.: alguns tipos de vacina influenza.
4. Vacinas obtidas pela identificação dos componentes dos microrganismos responsáveis tanto pela agressão infecciosa quanto pela proteção. Os componentes tóxicos são inativados. Ex.: vacina pertussis acelular.
5. Vacinas obtidas pela tecnologia da engenharia genética, em que um segmento do gene do microrganismo codificador de uma proteína importante para a imunidade é inserido no genoma de um vetor inerte ao ser humano. Este, ao se multiplicar, produz grandes quantidades do antígeno protetor. Ex.: vacinas hepatite B e HPV.
6. Vacinas inativadas polissacarídicas não conjugadas: constituídas por polissacarídeos (cadeias longas de moléculas de açúcares) extraídos da cápsula de bactérias invasivas como o pneumococo e o meningococo.

A resposta imune às vacinas polissacarídicas puras é independente de células T, onde ocorre o estímulo de células B sem a participação das células T-helper. Por conseguinte, estimulam basicamente a imunidade humoral específica com produção de anticorpos de baixa atividade funcional, em níveis não elevados, e com predomínio da classe IgM e menor quantidade de IgG. Ocorre mínima ou nenhuma resposta imune celular e não geram memória imunológica. A imunidade é de curta duração – média de três a cinco anos. Esses antígenos não são imunogênicos em crianças menores de 2 anos, o que talvez se deva à imaturidade imunológica.

Caracterizam-se por fenômenos de “tolerância imunológica” (a cada dose a resposta imune tende a ser menor) e de “reatogenicidade progressiva” (a cada dose os eventos adversos decorrentes tendem a ser mais intensos). Além disso, por produzir níveis de anticorpos insuficientes para eliminar o estado de portador assintomático, esse tipo de vacina é incapaz de desencadear imunidade coletiva ou de rebanho, isto é, não promove a redução da circulação dos patógenos, que se reflete na proteção indireta de indivíduos não vacinados.

São vacinas inativadas polissacarídicas não conjugadas disponíveis, hoje, no Brasil: a pneumocócica 23-valente, a meningocócica AC e a febre tifoide.

7. Vacinas conjugadas (polissacarídeo conjugado à proteína): aquelas em que os componentes polissacarídicos são combinados quimica-

mente com uma molécula de proteína (toxóide tetânico, toxina diftérica avirulenta, proteína de membrana externa de meningococo) criando-se um complexo antigênico capaz de provocar respostas imunológicas timo-dependentes e, portanto, mais adequadas.

São vacinas inativadas que estimulam uma robusta resposta imune humoral específica e memória imunológica (T-dependente).

O desenvolvimento da técnica de conjugação do polissacarídeo a uma proteína carreadora permitiu a transformação do antígeno T-independente em um antígeno T-dependente, conferindo, assim, resposta adequada em crianças menores de 2 anos: maior imunogenicidade (anticorpos em níveis mais elevados, de alta afinidade, com predomínio da classe IgG), geração de memória imunológica e resposta adequada a doses subsequentes (ausência de tolerância imunológica). No entanto, a manutenção da proteção conferida por essas vacinas parece depender de três principais mecanismos:

- ▶ persistência de níveis séricos de anticorpos funcionais;
- ▶ manutenção da memória imunológica;
- ▶ proteção de rebanho.

As vacinas conjugadas induzem também níveis elevados de anticorpos de alta afinidade suficientes para que ocorra a transudação para a mucosa e, então, a neutralização de patógenos na superfície delas. Esses anticorpos impedem a colonização das mucosas, diminuindo assim a transmissão da bactéria, proporcionando a consequente proteção coletiva (ou de rebanho) para a população não vacinada. Ex.: vacinas *Haemophilus influenzae* do tipo b (Hib), vacinas pneumocócicas e meningocócicas conjugadas.

### Principais características das vacinas inativadas

- ▶ Os antígenos são menos imunogênicos e alguns precisam de adjuvantes. Como não são antígenos vivos, não têm capacidade de gerar resposta imunológica completa. Para isso, em geral, precisam de adjuvantes na composição da vacina para aumentar a exposição do antígeno ao sistema imunológico e gerar memória e proteção duradoura.
- ▶ Costumam necessitar de múltiplas doses para conferir imunidade protetora. A primeira dose faz o *prime* ou apresentação do antígeno ao sistema imune. A resposta imune suficiente para dar proteção ocorre após a segunda ou terceira doses. Ex.: vacina coqueluche no lactente.
- ▶ Como a resposta imune estimulada pelas vacinas inativadas é sobretudo humoral, com o passar dos anos os níveis de anticorpos tendem a cair, podendo implicar a necessidade de reforços periódicos.
- ▶ Podem provocar eventos adversos precoces. Contudo, não são capazes de gerar infecção, como as vacinas atenuadas. Os eventos adversos mais comuns são secundários à ação inflamatória causada pelos adjuvantes (dor, edema, calor e rubor no local da aplicação) e ocorrem precocemente após a aplicação da vacina, principalmente nas primeiras 24 a 48 horas.

- ▶ A resposta de uma vacina não interfere na da outra, ou seja, o antígeno não vivo não é inativado pela resposta imunológica inespecífica. Portanto, essas vacinas podem ser aplicadas sem intervalo mínimo entre outras vacinas atenuadas ou inativadas.
- ▶ Geralmente, não são contraindicadas em gestantes e imunodeprimidos, já que não causam infecção.
- ▶ Sofrem menos interferência de imunoglobulinas, já que não são antígenos vivos.

## Composição das vacinas

### As vacinas são imunobiológicos compostos de:

- ▶ **Agente imunizante:** um imunógeno (vacina isolada) ou mais (vacina combinada), sob diversas formas, atenuados ou inativados.
- ▶ **Líquido de suspensão:** constituído por água para injeção ou soro fisiológico, podendo conter resíduos de proteínas e outros componentes originários dos meios de cultura ou das células utilizadas no processo de produção das vacinas.
- ▶ **Preservativos/Conservantes:** utilizados para evitar o crescimento de micróbios, como o 2-fenoxietanol e o timerosal. O último vem sendo abandonado e a preferência nas vacinas combinadas mais novas (DTPa, hepatites A+B) tem sido o 2-fenoxietanol. São usados em muitas vacinas inativadas, mas nunca estarão presentes em vacinas atenuadas, pois inativam o componente vivo.
- ▶ **Estabilizadores (nutrientes):** são adicionados sobretudo a vacinas constituídas por agentes infecciosos vivos atenuados com a finalidade de manter o equilíbrio físico-químico do líquido vacinal. Podem ser: açúcares (sucrose e lactose), proteínas (gelatina) e aminoácidos (glicina e glutamato monossódico).
- ▶ **Substâncias antibióticas ou germicidas:** pequenas quantidades são incluídas na composição de vacinas para evitar o crescimento de contaminantes (bactérias e fungos). Antibióticos como a gentamicina e neomicina estão presentes nas vacinas atenuadas, pois não inativam os vírus vacinais. A penicilina nunca é utilizada em vacinas. A vacina BCG é uma exceção: não contém timerosal, 2-fenoxietanol e nem antibióticos, pois qualquer um desses poderia comprometer a viabilidade do bacilo e prejudicar a resposta imunológica.
- ▶ **Adjuvantes:** compostos utilizados para aumentar o poder imunogênico de algumas vacinas inativadas, amplificando o estímulo provocado por esses agentes imunizantes e aumentando a resposta imunológica. O mais utilizado é o alumínio. O adjuvante nunca está presente em vacinas vivas atenuadas, uma vez que os microrganismos atenuados se multiplicam de maneira subclínica no indivíduo vacinado e já estimulam o sistema imune de maneira semelhante à infecção natural.

## Principais fatores que interferem na resposta imunológica às vacinas

**Natureza do antígeno** – refere-se aos antígenos polissacarídicos ou proteicos e à quantidade (dose) utilizada para induzir o estímulo imunológico.

**Natureza da vacina** – identifica se é vacina viva atenuada ou inativada, proteica ou polissacarídica, e se contém adjuvantes na sua composição. Essas características influenciam na ativação da imunidade inata e/ou adaptativa, portanto, na resposta imunológica induzida pela vacina.

**Fatores individuais** – determinantes genéticos que influenciam a resposta humoral induzida pela vacina em indivíduos saudáveis. A imunocompetência tem importante influência na resposta imunológica à aplicação de uma vacina. A intensidade da resposta humoral é limitada nos dois extremos da vida, pela imaturidade ou envelhecimento do sistema imune, pela presença de doenças agudas ou crônicas, por estresse, por tratamentos imunossupressores e por uma variedade de outros fatores que podem afetar a resposta imunológica.

**Esquemas de doses** – vacinas inativadas, em geral, não induzem respostas humorais sustentadas após dose única, mesmo em adultos jovens saudáveis. Os esquemas de imunização primária, portanto, costumam incluir pelo menos duas doses de vacina, de preferência repetidas em um intervalo mínimo de quatro semanas para gerar ondas sucessivas de respostas de células B.

É necessário um tempo de 'maturação' para que a memória imunológica se instale de modo adequado.

## Correlação da resposta imunológica e algumas recomendações práticas

### Respeito aos intervalos mínimos entre as doses do esquema de vacinação

É necessário um tempo de 'maturação' para que a memória imunológica se instale de modo adequado. Essa é a razão para os intervalos entre os estímulos iniciais (primeiras doses de vacina) e os reforços. Um intervalo muito curto pode diminuir a resposta imune e a memória induzida (ver Quadro 2).

### Conduta diante do atraso entre as doses

Se os antígenos estimulam adequadamente a memória, como ocorre com a quase totalidade das vacinas do calendário de rotina, não há necessidade de recomeçar o esquema vacinal se o intervalo entre as doses for maior do que o recomendado. Mas, na medida do possível, deve-se evitar atrasos, para não retardar a proteção completa induzida pela vacina.

## QUADRO 2 – Intervalo de tempo recomendado entre a administração de diferentes vacinas

TIPOS DE ANTÍGENOS	INTERVALO MÍNIMO ENTRE DOSES
Dois ou mais antígenos inativados	Podem ser administrados simultaneamente ou com qualquer intervalo entre as doses
Antígenos inativados e vivos atenuados	Podem ser administrados simultaneamente ou com qualquer intervalo entre as doses
Dois ou mais antígenos vivos atenuados injetáveis	Podem ser administrados simultaneamente ou separados com intervalos mínimos de quatro semanas*

\* 1. Para as vacinas vivas atenuadas não injetáveis (poliomielite oral e rotavírus) esta regra não se aplica, e pode-se seguir qualquer intervalo desejado. 2. A aplicação simultânea das vacinas febre amarela e tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola) pode provocar interferência imunológica, levando a menor resposta da vacina febre amarela, rubéola e/ou caxumba. Devem, portanto, ser aplicadas, de preferência, com intervalo de quatro semanas. Não sendo possível aguardar, deve-se fazer a aplicação simultânea. Em situações de risco aumentado de infecção, quando não for possível aguardar, deve-se optar pela aplicação no mesmo dia.

### Necessidade de reforços

Indicam-se reforços quando são necessários elevados níveis séricos de anticorpos para a manutenção da proteção.

### Necessidade de intervalo entre doses de diferentes vacinas

A maior parte das vacinas injetáveis pode ser administrada no mesmo dia, utilizando-se seringas, agulhas e sítios anatômicos diferentes. Quando isso não é possível, recomenda-se um intervalo de quatro semanas se a primeira vacina e a subsequente forem de agentes vivos atenuados injetáveis.

Os estudos que dão base a esta recomendação foram realizados tanto em animais como em humanos e evidenciaram que, em alguns casos, pode haver comprometimento da resposta imune da segunda vacina a ser aplicada. Postula-se que o vírus atenuado da primeira vacina que irá se replicar no organismo possa interferir – por estimular a produção do interferon – na replicação do vírus da segunda vacina atenuada administrada em intervalo curto, comprometendo, desta forma, a resposta vacinal.

Porém, tal fenômeno não ocorre com as vacinas inativadas, em decorrência da própria dinâmica do antígeno. Nesse caso, não há necessidade de intervalos mínimos entre as aplicações.

## Contraindicações gerais

### Constituem-se contra-indicações gerais as seguintes condições:

1. História de reação alérgica tipo anafilaxia com risco de vida em decorrência da aplicação de dose anterior da vacina ou de algum de seus componentes.
2. As vacinas vivas atenuadas, devido à virulência, não devem ser administradas, a princípio, em pessoas com imunodeficiência congênita ou adquirida (seja por infecção, doença ou tratamento imunossupressor), para evitar o risco de desenvolvimento da doença; nem em gestantes, por conta do risco teórico de danos ao feto.

É importante ressaltar que a presença de doença aguda (de moderada a grave) constitui precaução, uma vez que pode ou não aumentar o risco de reação adversa grave ou comprometer a resposta vacinal. Cabe ao médico avaliar os riscos e benefícios de se indicar a vacina em tal situação. Observar também que uma doença aguda branda febril ou afebril não constitui contra-indicação ou precaução para a vacinação.

## Vacinação de bloqueio

Realizada o mais precocemente possível após exposição e provável contaminação do hospedeiro, a vacinação de bloqueio induz a formação de anticorpos específicos antes de o agente invasor se replicar de forma a causar doença.

### Podem ser utilizadas com este propósito as seguintes vacinas:

- ▶ Sarampo.
- ▶ Varicela.
- ▶ Raiva.
- ▶ Hepatites A e B.

## Bibliografia

Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and molecular immunology. 6 ed. Philadelphia: Saunders, 1994.

Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Imunologia celular e molecular. 7 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

Ballal I. Conceitos básicos em imunizações, in Manual prático de imunizações. São Paulo: AC. Farmacêutica, 2013.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais. 3 ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2006.

Moser M, Leo O. Key concepts in immunology. Vaccine 2010; 28 Suppl 3: C2-13.

Siegrist C. Vaccine immunology. In: Plotkin S, Orenstein W, Offit PA. Vaccines. 5 ed. Philadelphia: Saunders, 2008.

# CONSIDERAÇÕES SOBRE AS DOENÇAS IMUNOPREVENÍVEIS E VACINAS

## TÉTANO, DIFTERIA E COQUELUCHE

Embora sejam doenças com características clínicas e epidemiológicas distintas, a profilaxia de tétano, difteria e coqueluche será discutida em conjunto, uma vez que habitualmente se utilizam vacinas combinadas (DTPw, DTPa, dTpa e dT).

**Tétano** – O número de casos de tétano neonatal e acidental diminuiu de modo acentuado nos últimos anos no Brasil graças, sobretudo, à vacinação. Entretanto, casos de tétano acidental continuam ocorrendo e os mais acometidos são: idosos que não foram vacinados, aqueles que não completaram o esquema básico ou que não receberam os devidos reforços.

**Difteria** – A doença foi quase eliminada no Brasil também graças à vacinação. Entretanto, surtos em adultos têm ocorrido em vários países em função da ausência de vacinação primária ou de reforços adequados – o que evidencia a necessidade de se manter níveis protetores de anticorpos em todas as fases da vida.

**Coqueluche** – Aumento expressivo no número de casos da doença vem ocorrendo em muitos países, inclusive no Brasil, em diferentes faixas etárias. Em alguns países, há predominância entre adolescentes e adultos jovens. A maior preocupação, contudo, é com o crescente registro de casos no primeiro ano de vida, em especial, no primeiro semestre, quando o bebê ainda não recebeu o esquema rotineiro de três doses das vacinas contendo o componente pertussis. Nessa idade, a doença é muito grave, com alto potencial de provocar óbito, mesmo nos casos em que se institui tratamento adequado.

No Brasil, até 2010, registravam-se cerca de 1.500 casos anuais. Em 2011, o número aumentou para 2.248 e, em 2012 e 2013, cresceu ainda mais, chegando a 5.443 e 6.368, respectivamente. A maioria dos casos confirmados de coqueluche concentra-se entre os menores de 1 ano de idade.

A infecção do lactente acontece, sobretudo, pelo contato com seus cuidadores e familiares. Portanto, é fundamental protegê-lo de forma indireta, imunizando seus comunicantes – razão adicional (além da proteção direta adquirida por quem se vacina) para imunizar adultos, incluindo os pais, pessoal de apoio e idosos (avós e avós). Para otimizar essa proteção, indica-se aplicar nas gestantes a vacina tríplice bacteriana acelular do tipo adulto, entre a 27ª e 36ª semana de gestação. Esta imunização deverá ser repetida a cada gravidez e já está disponível na rede pública brasileira para essa população.

### **Vacinas oferecidas pelo PNI**

- ▶ Quíntupla: combinação da tríplice bacteriana de células inteiras (DTPw) com as vacinas hepatite B e Hib, para uso em crianças menores de 7 anos.
- ▶ Tríplice bacteriana acelular do tipo adulto (dTpa) para gestantes.
- ▶ Dupla bacteriana do tipo adulto (dT), para maiores de 7 anos, em todas as faixas etárias.

### **Vacinas disponíveis nas clínicas privadas**

- ▶ Tríplice bacteriana acelular pediátrica (DTPa), para menores de 7 anos, combinada ou não com as vacinas inativadas poliomielite (VIP), hepatite B e Hib.
- ▶ Tríplice bacteriana acelular do tipo adulto (dTpa).
- ▶ Quádrupla bacteriana acelular do tipo adulto (dTpa), combinada com a vacina inativada poliomielite (VIP), para maiores de 3 anos, adolescentes e adultos.

### **Considerações**

A vacina tríplice bacteriana acelular (DTPa) é preferível à vacina tríplice bacteriana de células inteiras (DTPw), pois os eventos adversos associados são menos frequentes e menos intensos. Além disso, as apresentações combinadas à DTPa permitem o uso da vacina inativada poliomielite sem a necessidade de uma injeção extra.

Para crianças com mais de 3 ou 4 anos (a depender do produto utilizado) e em atraso com os reforços de DTPw ou DTPa, recomenda-se o uso da vacina tríplice bacteriana acelular do tipo adulto (dTpa), ou a quádrupla bacteriana acelular combinada à vacina inativada poliomielite (DTPa-VIP) para maiores de 4 anos e menores de 7 anos, ou dTpa-VIP para maiores de 3 anos.

## DOENÇA MENINGOCÓCICA

Causada pela bactéria *Neisseria meningitidis*, resulta em doenças invasivas graves, como a meningite e a meningococcemia. As infecções, em geral, têm início abrupto e evoluem de forma rápida, alcançando taxa de letalidade ao redor de 20%. A doença pode acometer pessoas de todas as faixas etárias, porém, no Brasil, a maior incidência ocorre em crianças menores de 5 anos, sobretudo nos menores de 1 ano.

Em situações de surtos observa-se uma distribuição aumentada da doença entre os adolescentes e adultos jovens. Sabe-se que indivíduos assintomáticos podem ser portadores desta bactéria na nasofaringe, propiciando a transmissão para indivíduos suscetíveis.

A *Neisseria meningitidis* é classificada de acordo com a composição antigênica de sua cápsula polissacarídica em 12 diferentes sorogrupos, sendo os sorogrupos A, B, C, Y, X e W responsáveis por quase todos os casos da doença no mundo.

Ao longo dos anos têm havido mudanças temporais e regionais na predominância dos sorogrupos de meningococos no Brasil e no mundo. Na década de 1970, época de uma das maiores epidemias da doença no país, duas ondas se sobrepuseram: a primeira, em 1971, com predomínio do sorogrupo C; a segunda, em 1974, com predomínio do sorogrupo A, sem que a incidência de casos relacionados ao meningococo C tivesse retornado aos valores endêmicos. A taxa de incidência de doença meningocócica em geral, que era de 2,1 casos/100 mil habitantes em 1970. Em 1974, chegou a atingir a marca de 179 casos/100 mil habitantes.

Na década de 1980, o sorogrupo A quase não era registrado e o B tornava-se prevalente em relação ao C. Nos anos 1990, com ápice em 1996, uma grande epidemia ocorreu às custas do sorogrupo B, atingindo um coeficiente de incidência de 4,5 casos/100 mil habitantes.

A partir do ano 2002, registrou-se um aumento na proporção de casos atribuídos ao sorogrupo C, mostrando uma tendência de crescimento percentual em algumas regiões – Pernambuco, Minas Gerais e o estado de São Paulo. Em 2007, esse agente foi responsável por 76% dos casos identificados de doença meningocócica, com o sorogrupo B respondendo por 17% dos casos, e outros sorogrupos por 7%.

Hoje, segundo dados do Ministério da Saúde, ainda predomina no Brasil o sorogrupo C, exceto na região Sul, onde há predomínio do B. Já a incidência de doença causada pelo sorogrupo W na América Latina vem crescendo, inclusive no Brasil – no Sul, já responde por cerca de 23% dos casos.

## Vacina oferecida pelo PNI

- ▶ Vacina meningocócica C conjugada – disponível na rotina para crianças menores de 2 anos de idade. Nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (Cries), é oferecida a pessoas de todas as faixas etárias que integram os grupos de maior risco (portadores de doenças crônicas, imunocomprometidos etc.).

## Vacinas disponíveis nas clínicas privadas

- ▶ Meningocócica conjugada monovalente (C).
- ▶ Meningocócica conjugada quadrivalente (ACWY).
- ▶ Meningocócica B.

## Considerações

Para crianças e adolescentes, recomenda-se o uso rotineiro das vacinas C, ACWY e B. Já para adultos e idosos, a indicação se dá nos casos de surtos (para controle); de viagens para regiões de risco; de portadores de asplenia, deficiência de complemento ou anemia falciforme; ou de profissionais microbiologistas.

# DOENÇA PNEUMOCÓCICA

As síndromes clínicas mais importantes causadas pelos pneumococos são a pneumonia, a bacteremia e a meningite. A doença pneumocócica invasiva é definida pelo isolamento do pneumococo em locais em geral estéreis como sangue, líquido pleural ou líquor.

Em adultos, a pneumonia é a apresentação clínica mais comum, sendo que entre 20% e 30% dos pacientes com pneumonia pneumocócica vão desenvolver bacteremia. Nessa condição, a letalidade é de cerca de 20% contra 5% a 7% dos casos em que ela não ocorre. Em idosos com ou sem bacteremia, as taxas são muito mais elevadas.

As infecções pneumocócicas são mais comuns nos extremos da vida, ou seja, em menores de 2 anos e maiores de 60. É importante salientar que doenças crônicas cardiovasculares, pulmonares, hepáticas ou renais, bem como as neurológicas, o diabetes e a imunodepressão, são fatores bem estabelecidos de risco para o desenvolvimento de infecções pneumocócicas e pneumonias adquiridas na comunidade (PAC).

Assim, em comparação com adultos saudáveis, as pessoas com doenças cardíacas ou pulmonares crônicas ou *diabetes mellitus* têm risco três a seis vezes maior de desenvolver doença pneumocócica invasiva. Já os pacientes com imunodeficiência possuem risco 23 a 48 vezes maior.

## Vacinas oferecidas pelo PNI

- ▶ Vacina pneumocócica conjugada 10-valente (VPC10) – para crianças com até 2 anos de idade.
- ▶ Vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente (VPP23) – nos Cries, para grupos de maior risco de complicações.

## Vacinas disponíveis nas clínicas privadas

- ▶ VPC10.
- ▶ Vacina pneumocócica conjugada 13-valente (VPC13).
- ▶ VPP23.

**Vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente (VPP23):** contém polissacarídeos da cápsula de 23 sorotipos do *Streptococcus pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19E, 20, 22F, 23F e 33F – responsáveis por cerca de 90% dos casos de infecções pneumocócicas invasivas, tanto em países da Europa como nos Estados Unidos. No Brasil, respondem por cerca de 80% os casos, sendo 20 deles a causa de 70% das ocorrências de doença pneumocócica invasiva, destacando-se o 12F e 17F, que respondem, respectivamente, por 20% e 17%.

Em relação à eficácia, recente metanálise (Cochrane) avaliou estudos randomizados e observacionais envolvendo várias vacinas polissacarídicas (dois a 23 sorotipos) e relatou efetividade estimada de 82% na prevenção de doença invasiva.

Dos cinco estudos randomizados incluídos na análise, três envolviam populações com idades médias ou medianas iguais ou maiores que 60 anos. Ainda na citada metanálise, os estudos que avaliaram a pneumonia pneumocócica confirmada por análise bacteriológica (e por sorotipos vacinais) mostraram eficácia de 60%-87%.

Recente estudo japonês controlado com placebo, em idosos institucionalizados, mostrou eficácia de 64% (IC 95%: 32%-81%) para a prevenção de pneumonia pneumocócica.

**Vacinas pneumocócicas conjugadas contendo antígenos de 10 (VPC10) ou 13 (VPC13) sorotipos de pneumococos, a saber:** 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F. Esta última está licenciada para crianças e também para adultos com mais de 50 anos.

A conjugação dos polissacarídeos capsulares do pneumococo a uma proteína transportadora (vacina conjugada) resulta em antígeno capaz de induzir uma resposta imunológica T-dependente, portanto, mais robusta. Isso a capacita a estimular a memória imunológica, eliminar o estado de portador são e de gerar resposta *booster*, inclusive em pacientes imunocomprometidos.

Recente estudo holandês demonstrou eficácia vacinal da VPC13 de 45% na prevenção do primeiro episódio de pneumonia adquirida na comunidade (PAC) por sorotipos vacinais e de 75% na prevenção de

formas invasivas da doença em população adulta com idade maior ou igual a 65 anos.

## Considerações

Existem duas vacinas seguras e eficazes para proteger adultos da doença pneumocócica: a VPP23 e a VPC13. A vacinação previne as formas invasivas da infecção pneumocócica e há evidências de proteção também para a pneumonia adquirida na comunidade.

Embora persistam algumas controvérsias, a VPP23 fornece proteção para a infecção pneumocócica invasiva de 50% a 80% em adultos, e sua indicação se mantém para imunocomprometidos.

Com base em evidências de que a VPC13 proporciona níveis de anticorpos melhores e uma possível persistência mais longa destes em adultos, e considerando a sugestão de que o uso de vacina conjugada permite uma resposta de reforço quando seguida da aplicação de vacina polissacarídica, o Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recomenda que indivíduos com mais de 19 anos, pertencentes a grupos de risco, recebam VPC13 seguida por VPP23 oito semanas mais tarde. O Comitê Assessor de Práticas de Imunizações (Acip), nos EUA, recomenda, hoje, uma dose da VPC13 seguida de uma dose da VPP23 para todos os indivíduos com mais de 65 anos de idade.

Para pacientes adultos (mais de 19 anos) portadores de comorbidades, o Acip recomenda esquema combinado com VPC13 e VPP23, como mostra o Quadro 3.

A SBIIm e a Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia (SBGG) recomendam a vacinação rotineira de maiores de 60 anos com VPC13, seguida de VPP23 entre seis e 12 meses após. Para aqueles que já receberam uma dose de VPP23, respeitar o intervalo de um ano para aplicar a VPC13 e agendar uma segunda dose de VPP23 para cinco anos após a primeira VPP23. Para aqueles já vacinados com duas doses de VPP23, recomenda-se respeitar o intervalo de um ano entre a última dose de VPP23 e a dose de VPC13. Se a segunda dose de VPP23 foi aplicada antes dos 65 anos, está indicada uma terceira com intervalo mínimo de cinco anos.

A VPC13 está licenciada no Brasil para maiores de 50 anos. Fica a critério médico seu uso rotineiro em pacientes com menos de 60 anos que não apresentem comorbidades.

Para pessoas de todas as idades integrantes dos grupos de risco, a SBIIm recomenda o uso de VPC13 e VPP23 no esquema sequencial, com intervalo de dois meses entre elas.

A vacina VPC10 está disponível na rede pública, na rotina dos postos, para menores de 2 anos. A VPP23, VPC10 e a VPC13 estão



DoStarphotoclub / Andrey Popov

disponíveis em serviços privados para crianças, adolescentes, adultos e idosos com recomendação para essas vacinas.

**A VPP23 está disponível nos Cries para maiores de 2 anos, e a VPC10 para menores de 5 anos nas seguintes situações:**

- ▶ HIV/Aids;
- ▶ asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas;
- ▶ pneumopatias crônicas, exceto asma;
- ▶ asma grave em uso de corticoide em dose imunossupressora;
- ▶ cardiopatias crônicas;
- ▶ nefropatias crônicas/hemodiálise/síndrome nefrótica;
- ▶ transplantados de órgãos sólidos ou medula óssea;
- ▶ imunodeficiência devido a câncer ou imunossupressão terapêutica;
- ▶ *diabetes mellitus*;
- ▶ fístula liquórica;
- ▶ fibrose cística (mucoviscidose);
- ▶ doenças neurológicas crônicas incapacitantes;
- ▶ implante de cóclea;
- ▶ trissomias;
- ▶ imunodeficiências congênitas;
- ▶ doenças de depósito;
- ▶ crianças menores de 1 ano de idade nascidas com menos de 35 semanas de gestação e submetidas à assistência respiratória (CPAP ou ventilação mecânica).

QUADRO 3 – Condições médicas ou outras indicações para a administração de VPC13 e indicações para a VPP23: administração e revacinação para adultos com idade ≥ 19 anos<sup>1</sup> – por grupo de risco, segundo o Acip, EUA, 2012

GRUPO DE RISCO	CONDIÇÃO MÉDICA SUBJACENTE	VPC13	VPP23	
		Recomendada	Recomendada	Revacinação cinco anos após a primeira dose
<b>Pessoas imunocompetentes</b>	Doença cardíaca crônica <sup>2</sup>		✓	
	Doença pulmonar crônica <sup>3</sup>		✓	
	<i>Diabetes mellitus</i>		✓	
	Fístula liquórica	✓	✓	
	Implante coclear	✓	✓	
	Alcoolismo		✓	
	Doença hepática crônica, cirrose		✓	
	Tabagismo		✓	
<b>Pessoas com asplenia anatômica ou funcional</b>	Doença falciforme / outra hemoglobinopatia	✓	✓	✓
	Asplenia congênita ou adquirida	✓	✓	✓
<b>Pessoas imunocomprometidas</b>	Imunodeficiência congênita ou adquirida <sup>4</sup>	✓	✓	✓
	Infecção por HIV	✓	✓	✓
	Insuficiência renal crônica	✓	✓	✓
	Síndrome nefrótica	✓	✓	✓
	Leucemia	✓	✓	✓
	Linfoma	✓	✓	✓
	Doença de Hodgkin	✓	✓	✓
	Malignidade generalizada	✓	✓	✓
	Imunossupressão medicamentosa*	✓	✓	✓
	Transplantes de órgãos sólidos	✓	✓	✓
	Mieloma múltiplo	✓	✓	✓

1. O Acip definiu em recente reunião a recomendação de uma dose da VPC13 seguida de uma dose da VPP23 para todas as pessoas a partir de 65 anos de idade.

2. Incluindo insuficiência cardíaca congestiva e cardiomiopatias, excluindo a hipertensão.

3. Incluindo doença pulmonar obstrutiva crônica, enfisema e asma.

4. Incluindo imunodeficiências humorais, celulares, deficiências de complemento (especialmente C1, C2, C3 e C4), deficiências e transtornos fagocíticos (excluindo doença granulomatosa crônica).

\* Doenças que necessitam de tratamento com drogas imunossupressoras, incluindo corticosteroides sistêmicos de longo prazo e radioterapia.

## HEPATITE A

É a mais comum dentre as hepatites virais e sua distribuição é mundial, com incidência superior a 1,5 mil casos/ano. No entanto, sua frequência é muito mais elevada nos países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento e, mesmo nesses, tem grande variabilidade regional. Em Manaus, por exemplo, foi encontrada positividade sorológica de 93% na população em geral. Já no Rio de Janeiro e Porto Alegre, esse índice foi de 55%. Com o passar dos anos, têm caído a prevalência e a incidência dessa doença, em particular nas regiões com melhores condições sanitárias. Isso significa um aumento da suscetibilidade da população adulta no país, faixa etária em que a doença pode se manifestar de forma mais grave.

A hepatite A tem evolução limitada, não levando a cronificação, embora possa apresentar, em especial em adultos, evolução bastante prolongada, chegando a meses. Nas crianças, a maioria dos casos é assintomática. Porém, em adultos e idosos pode ter curso grave, com formas colestáticas muito sintomáticas e até evolução fulminante – o que também pode ocorrer em crianças. Felizmente rara, é responsável pela taxa de mortalidade de 0,01% no global das infecções.

### Vacina oferecida pelo PNI

- ▶ Hepatite A – uma dose para crianças de 12 meses até 23 meses e 29 dias.

### Vacinas disponíveis nas clínicas privadas

- ▶ Hepatite A.
- ▶ Hepatite A conjugada com a hepatite B.

### Considerações

A vacina hepatite A é inativada e, portanto, segura, mesmo em pacientes imunodeprimidos e gestantes, sendo recomendada em duas doses com intervalo de seis a 12 meses entre elas, na rotina, para crianças aos 12 e 18 meses de idade.

Para crianças a partir de 12 meses de idade não vacinadas para hepatite B no primeiro ano de vida, a vacina combinada hepatites A e B pode ser considerada para substituir a vacinação isolada (duas doses: esquema 0 e 6 meses) para menores de 16 anos.

## HEPATITE B

Cerca de 45% da população mundial vivem em áreas em que a prevalência de infecção crônica pelo vírus da hepatite B (VHB) é alta (mais de 8% HbsAg positivo); 5% da população mundial têm hepatite B crônica, e ocorrem por ano cerca de 500 mil mortes relacionadas à doença.

Apesar dos avanços na terapia antiviral, apenas uma minoria dos pacientes com hepatite B crônica apresentará resposta sustentada ao tratamento.

### Vacina oferecida pelo PNI

- ▶ Hepatite B – disponível para pessoas de todas as idades.

### Vacinas disponíveis nas clínicas privadas

- ▶ Hepatite B – disponível para todas as idades a partir do nascimento.
- ▶ Hepatite A e B (veja o tópico “Hepatite A”).

A vacina hepatite B é inativada e, portanto, segura, mesmo em pacientes imunodeprimidos e em gestantes.

## FEBRE AMARELA

Em suas formas mais graves, a febre amarela pode chegar à letalidade de 40% a 50%, sendo maior em crianças de baixa idade e idosos. A OMS calcula que ocorram cerca de 200 mil casos anuais e 30 mil óbitos pela doença, por ano, em todo o mundo.

Existem dois ciclos de transmissão: o urbano e o silvestre. Na América do Sul, o ciclo predominante é o segundo, com esporádicos relatos de forma urbana na Bolívia e no Paraguai. No Brasil, há mais de 60 anos não tem havido registro de febre amarela urbana (erradicada em 1942), mas há o risco potencial de retorno em regiões em que existe o mosquito da dengue, o *Aedes aegypti*, também transmissor de febre amarela, bem como de outro mosquito de crescente importância, o *Aedes albopictus*. Na atualidade, a doença em nosso país somente ocorre por meio de seu ciclo silvestre, com transmissão pelos mosquitos dos gêneros *Haemagogus* e *Sabethes*.

A vacina febre amarela é composta de vírus vivo atenuado, de alta imunogenicidade (ao redor de 97%), oferece proteção prolongada e, em geral, segura. No entanto, desde 2001 têm ocorrido raros relatos de eventos adversos fatais, resultantes da visceralização do vírus vacinal. Nos Estados Unidos observou-se maior risco em idosos (risco de 0,1 caso/100 mil doses aplicadas nos menores de 60 anos e 1,8 caso/100 mil doses aplicadas nos maiores de 60 anos), fato este não verificado no Brasil. Todos os casos relatados ocorreram após a primeira dose da vacina.

Está indicada para residentes em área de risco, conforme classificação do Ministério da Saúde, e viajantes que se deslocam para esses locais. O uso dessa vacina em situações especiais de saúde deve ser individualizado, levando em conta o risco-benefício, a epidemiologia do local de residência, o nível de imunossupressão e o destino no caso dos viajantes. A decisão de vacinar deve ser tomada em conjunto com o médico assistente.

Em adultos e idosos, a hepatite A pode ter curso grave, com formas colestáticas muito sintomáticas e até evolução fulminante.

Apesar de a OMS recomendar dose única, sem necessidade de reforços, o Ministério da Saúde, no Brasil, recomenda duas doses durante a vida, com intervalo mínimo de dez anos para quem reside em áreas com recomendação da vacina. Para crianças que residem nessas áreas, a recomendação é fazer uma dose aos 9 meses de idade e outra aos 4 anos, visto a possibilidade de falha vacinal primária.

Esta vacina é contraindicada na gravidez, mas seu uso pode ser indicado após ponderação do risco/benefício da vacinação das gestantes:

1. não antes vacinadas e que residem em áreas de grande risco de febre amarela;
2. que vão se deslocar para região de risco da doença, na impossibilidade total de se evitar a viagem durante a gravidez. Gestantes que viajam para países que exigem o Certificado Internacional de Vacinação e Profilaxia (CIVP) devem ser isentadas da vacinação, caso o destino não seja de alto risco para a doença.

A vacina febre amarela está contraindicada para lactantes até que o bebê complete 6 meses de vida. Se de fato for necessária a vacinação nesses casos, deve-se suspender o aleitamento materno por 15 a 28 dias após a imunização.

### **Vacina oferecida pelo PNI e disponível nas clínicas privadas**

- ▶ Febre amarela – indicada para todos os que vivem ou se deslocam para áreas de risco da doença.

## **HERPES ZÓSTER**

Licenciada e disponibilizada no Brasil em 2014, a vacina para a prevenção do herpes zóster e suas complicações contém vírus vivos atenuados, com 14 vezes mais antígenos do que a vacina varicela do mesmo fabricante.

Está licenciada para uso em indivíduos a partir de 50 anos de idade. A aplicação é em geral bem tolerada, sendo os eventos adversos restritos basicamente às reações transitórias no local de aplicação e de pequena intensidade, como dor, prurido e eritema.

Seu uso deve ser evitado em pacientes com imunodepressão grave medicamentosa ou causada por doença. Porém, pode ser indicada em pessoas com imunodepressão leve (pacientes em uso de baixas doses de metotrexate, corticoides sistêmicos em baixas doses, HIV com CD4 acima de 200, entre outras situações). Pacientes com doenças crônicas podem ser vacinados, exceto nas situações de imunossupressão citadas acima e se estiverem fazendo uso de agentes biológicos.

### **Vacina disponível nas clínicas privadas**

- ▶ Herpes zóster – indicada a partir dos 60 anos.

O papilomavírus humano acomete homens e mulheres e os tipos oncogênicos estão presentes em 99,7% dos casos de câncer do colo do útero; 90% dos casos de câncer de ânus; 64% dos casos de câncer de boca; e 40% dos casos de câncer de pênis. Os tipos 16 e 18 são os mais frequentemente relacionados com os cânceres associados ao HPV, nas diversas localizações. As verrugas genitais são causadas pelos tipos não oncogênicos, sendo os tipos 6 e 11 responsáveis por 90% dos casos.

A transmissão do HPV é essencialmente sexual. Apesar de o uso de preservativos ser fundamental como método de barreira para gravidez e prevenção de muitas doenças sexualmente transmissíveis (DSTs), não é medida isolada segura para prevenir a infecção pelo HPV, já que esse vírus é transmitido através do contato pele com pele infectada ou pele com mucosa, sem haver necessidade de penetração. Além disso, muitas vezes o vírus não está alojado na região genital coberta pelo preservativo. Por isso, estima-se que seu uso consiga impedir cerca de 70% a 80% das infecções pelo HPV.

Estudos mostraram que a contaminação dos adolescentes após o início da atividade sexual é precoce, sendo que 25% a 30% apresentam lesão por HPV já no primeiro ano após o “debut sexual”.

Para que a vacinação atinja seu maior potencial benéfico, o ideal é que seja feita o mais precocemente possível, antes do contato com o HPV, ou seja, a partir dos 9 anos de idade. No entanto, mulheres mais velhas ou já infectadas também se beneficiam da vacinação, assim como o sexo masculino pode ser beneficiado.

### **Vacina oferecida pelo PNI**

- ▶ HPV6,11,16,18 – para meninas de 9 a 13 anos no esquema estendido: 0-6-60 meses.

### **Vacinas disponíveis nas clínicas privadas**

- ▶ HPV6,11,16,18 (a mesma oferecida pelo PNI) – contém VLPs dos tipos 6, 11, 16, 18 com esquema de doses 0-2-6 meses, licenciada para meninas, meninos e jovens de 9 a 26 anos de idade e mulheres de até 45 anos.
- ▶ HPV16,18 – contém VLPs dos tipos 16 e 18 com esquema de doses 0-1-6 meses, licenciada para meninas e mulheres a partir dos 9 anos de idade sem idade superior limite.

As vacinas HPV são inativadas, portanto seguras, e não estão contraindicadas para imunodeprimidos.

## HAEMOPHILUS INFLUENZAE DO TIPO b (Hib)

O *Haemophilus influenzae* do tipo b (Hib) é um importante causador de doenças graves em crianças pequenas e determinados grupos de risco. Antes da adoção da vacinação rotineira de crianças menores de 5 anos, o Hib era o responsável pela maioria das formas graves de pneumonias e meningites bacterianas nesse grupo.

Algumas condições, tanto em crianças como em adultos, são consideradas fatores de risco para doença invasiva pelo Hib:

- ▶ imunodeficiências – em especial as deficiências de subclasse de IgG2;
- ▶ imunossupressão devido a drogas ou câncer;
- ▶ asplenia anatômica ou funcional;
- ▶ HIV;
- ▶ transplante de medula óssea ou de órgãos sólidos;
- ▶ doenças crônicas como: desordens reumatológicas, nefropatias, pneumopatias, cardiopatias e *diabetes mellitus*.

O Hib é causador de doença invasiva, em particular a meningite, mas também sepse, pneumonia, epiglote, celulite, artrite séptica, osteomielite e pericardite. A meningite por Hib pode resultar em sequelas auditivas ou neurológicas em 15% a 30% dos sobreviventes e apresenta taxa de letalidade de 2% a 5% mesmo com tratamento adequado.

A vacina Hib é inativada e bastante imunogênica, inclusive em pacientes de alto risco para a doença invasiva, como os portadores de doença falciforme, asplenia, leucemia e HIV, de acordo com o estágio da doença.

### Vacina oferecida pelo PNI

- ▶ Quíntupla (difteria, tétano, pertussis, Hib e hepatite B) – para crianças entre 2 e 6 meses. Nos Cries, está disponível para portadores de pneumopatias crônicas e outros grupos de alto risco com menos de 20 anos de idade.

### Vacinas disponíveis nas clínicas privadas

- ▶ Opções nas formas isolada e combinada com outras vacinas, para todas as faixas etárias, a partir de 6 semanas de vida.

# INFLUENZA

A influenza, ou gripe, é causada por vírus da família *Orthomyxoviridae*, classificado em três tipos distintos: *Mixovirus influenza* A, B e C, sendo que apenas os tipos A e B têm relevância clínica em humanos.

A síndrome gripal clássica é caracterizada por início abrupto dos sintomas, com febre alta, calafrios, cefaleia, tosse seca, mialgia, fadiga e anorexia. Em geral, tem evolução benigna e autolimitada de poucos dias. Porém, é possível a ocorrência de complicações, que são mais comuns em extremos de idade e indivíduos com algumas condições clínicas, como doença crônica pulmonar, cardiopatias, doença metabólica crônica, imunodeficiência ou imunodepressão, gravidez, doença renal crônica e hemoglobinopatias. As complicações pulmonares mais comuns são as pneumonias virais primárias e as pneumonias bacterianas secundárias, sobretudo a pneumonia pneumocócica.

## Vacina oferecida pelo PNI

- ▶ Influenza trivalente – para menores de 5 anos, maiores de 60 anos e pessoas de todas as idades portadoras de comorbidades, gestantes e puérperas e outros grupos considerados de risco, tais como: população carcerária e indígenas.

## Vacina disponível nas clínicas privadas

- ▶ Influenza trivalente – para todas as faixas etárias a partir dos 6 meses de vida.
- ▶ Influenza quadrivalente – para todas as faixas etárias a partir dos 6 meses de vida.

## Considerações

No Brasil, as vacinas disponíveis são constituídas de vírus inativados e fragmentados (portanto, sem risco de infectar o paciente):

- ▶ trivalentes – com três cepas virais: dois subtipos A – H1N1 e H3N2 – e um subtipo de B, conforme orientação anual da OMS;
- ▶ quadrivalentes – contendo uma segunda variante da cepa B.

Em adultos jovens saudáveis, a eficácia da vacina influenza é de cerca de 70% a 90%. A detecção de anticorpos protetores ocorre, em geral, cerca de duas semanas após a vacinação, e o pico máximo do título de anticorpos é atingido de quatro a seis semanas após a imunização. A duração da proteção é de cerca de um ano.

Em idosos, estima-se eficácia na prevenção de doença respiratória aguda de cerca de 60%. No entanto, os reais benefícios da vacina estão na capacidade de prevenir a pneumonia viral primária ou bacteriana secundária, a hospitalização e a morte.

## POLIOMIELITE

Doença muito infecciosa e potencialmente fatal, a poliomielite é causada pelo poliovírus (sorotipos 1, 2 e 3). São considerados fatores de risco para complicações, como as formas paralíticas: as imunodeficiências primárias e secundárias; gravidez; pacientes amigdalectomizados, dentre outros. O último caso da doença no Brasil ocorreu em 1989.

Existem dois tipos de vacina poliomielite no Brasil, sendo uma oral de poliovírus vivos atenuados (VOP) e outra injetável de poliovírus inativados (VIP). Ambas são trivalentes, contendo os sorotipos 1, 2 e 3.

As vacinas são seguras, muito imunogênicas e efetivas na prevenção. Porém, a VOP, por ser de vírus vivo atenuado, pode raras vezes desenvolver a poliomielite paralítica derivada da vacina em quem a recebe, com a mesma apresentação clínica, gravidade e letalidade da doença causada pelo vírus selvagem – esta pode ocorrer associada à primeira dose em um caso para cada 750 mil vacinados ou nos seus contactantes. A VIP não apresenta risco de disseminação do poliovírus vacinal.

### Vacina oferecida pelo PNI

- ▶ VOP – para crianças com mais de 6 meses.
- ▶ VIP – para as primeiras duas doses no primeiro ano de vida.

**OBS:** Ambas são oferecidas na forma isolada. Os Cries também disponibilizam a VIP para situações de imunossupressão.

### Vacina disponível nas clínicas privadas

- ▶ VIP – disponível na forma combinada com diversas outras vacinas, para crianças e adultos.

## ROTAVÍRUS

O rotavírus é a causa mais comum de doença diarreica grave em lactentes e crianças pequenas em todo o mundo. Acredita-se que até os 5 anos de idade, virtualmente todas as crianças, independentemente do nível socioeconômico, das condições sanitárias e de higiene do seu país, tenham sido infectadas pelo rotavírus. Pacientes em situações de imunodepressão apresentam formas mais graves e prolongadas da doença, e com maior mortalidade.

Existem duas vacinas disponíveis, ambas de vírus vivos atenuados, administradas por via oral a partir dos 2 meses de vida. Uma é de rotavírus de origem humana, monovalente e com um único sorotipo: o G1P[8]. A outra se origina de um reagrupamento genético de rotavírus bovino-humano e é pentavalente – contém cinco sorotipos, G1, G2, G3, G4 e P8.

Ambas são seguras e apresentam efetividade de 85% a 98% na prevenção das formas graves dessa infecção.

### Vacina oferecida pelo PNI

- ▶ Rotavírus monovalente.

### Vacinas disponíveis nas clínicas privadas

- ▶ Rotavírus pentavalente.
- ▶ Rotavírus monovalente.

## SARAMPO, CAXUMBA E RUBÉOLA

**Sarampo** – Trata-se de doença infecciosa aguda, causada por um vírus RNA chamado *Morbillivirus*, da família *Paramyxoviridae*, com potencial para gerar adoecimento grave. É transmissível e muito contagiosa.

A OMS estima que ainda ocorram, por ano, cerca de 20 milhões de casos e 197 mil mortes por sarampo no mundo, sobretudo entre as crianças menores de 5 anos de idade. Mais da metade destes óbitos foi registrada na Índia, de 2000 a 2007. Com as campanhas de vacinação pelo mundo, houve redução de 74% das mortes por esta virose.

No Brasil, os poucos casos que ocorriam eram ditos importados, com cepas detectadas provenientes de outros países. Em 2013/14, observou-se a reintrodução da circulação do vírus no país por importação de casos e presença de grupamentos populacionais de suscetíveis. As estratégias de vacinação em massa são fundamentais para conter a doença entre nós.

**Caxumba** – A doença é causada por um vírus específico pertencente à categoria da família *Paramyxoviridae*. A parotidite infecciosa costuma apresentar-se sob a forma de surtos, que hoje acometem mais adolescentes e adultos jovens. Estima-se que, na ausência de imunização, 85% dos adultos poderão ter a doença, sendo que 1/3 dos infectados não apresentará sintomas. No entanto, a doença tende a ser mais grave em adultos. A época do ano em que ocorre a maior parte dos casos é no fim do inverno e na primavera.

**Rubéola** – É uma doença exantemática aguda, causada por um vírus pertencente ao gênero *Rubivirus*, da família *Togaviridae*. Apresenta alta contagiosidade, acometendo, sobretudo, crianças em idade escolar. Tem curso benigno, muitas vezes subclínico ou assintomático, com manifestações clínicas leves e raras complicações. Sua importância epidemiológica está relacionada à síndrome da rubéola congênita (SRC), quando a infecção ocorre durante a gestação e causa complicações importantes, com abortos, natimortos e malformações congênitas. Em 2015, a OMS declarou a rubéola e

a SRC erradicadas das Américas, feito este obtido graças a extensos programas de vacinação em todos os países do continente.

### **Vacina oferecida pelo PNI e disponível nas clínicas privadas**

- ▶ Tríplice viral – indicada a partir dos 12 meses de vida.

### **Considerações**

Esta vacina é atenuada e contém cepas vacinais de sarampo, caxumba e rubéola, portanto, contraindicada em imunodeprimidos e gestantes. É considerado protegido o indivíduo que recebeu, durante a vida, duas doses, acima de 1 ano de idade, com intervalo mínimo de um mês entre elas.

## **TUBERCULOSE**

A doença ainda é um grave problema de saúde no mundo. Em 2012, perto de 8,6 milhões de pessoas desenvolveram tuberculose (13% destes eram HIV positivo), e 1,3 milhão morreram da doença, segundo dados da OMS.

A relação entre tuberculose e a infecção pelo HIV e o aumento do *Mycobacterium bovis* multirresistente aumentaram o interesse pela vacina BCG.

### **Vacina oferecida pelo PNI e disponível nas clínicas privadas**

- ▶ BCG – desenvolvida em 1921 é a única vacina disponível. Tem importância na prevenção das formas graves de tuberculose, como a meningite e a forma miliar (disseminada). É uma vacina de bacilos vivos atenuados de *Mycobacterium bovis*. São necessárias novas vacinas mais eficazes.

## **VARICELA**

Causada pelo vírus varicela zóster (VVZ), é doença muito contagiosa, com taxa de ataque que varia de 61% a 100% para os contactantes domiciliares. Caracteriza-se por um período prodromico de um a dois dias, com febre e mal-estar geral, seguido pelo surgimento das lesões de pele com características progressivas: mácula, pápula, vesícula e crosta.

Na maioria dos casos, a doença é autolimitada, com duração de dez a 14 dias. Mas o VVZ pode levar a manifestações extracutâneas, como pneumonia, encefalite, ataxia cerebelar, artrite, hepatite, glomerulonefrite e pericardite.

A complicação mais frequente é a infecção secundária das lesões de pele, podendo levar a formas sistêmicas graves. Na gestação, pode causar lesão no sistema nervoso central do feto, levando a manifestações no recém-nascido, como catarata, cegueira e retardo mental – a síndrome da varicela congênita.

Em imunocomprometidos a doença é mais grave e evolui muitas vezes de forma disseminada e com maior risco de complicações.

### **Vacina oferecida pelo PNI e disponível nas clínicas privadas**

- ▶ Varicela – nos postos de saúde exclusivamente aos 15 meses de idade;
- ▶ na rede privada, para crianças a partir de 12 meses, adolescentes e adultos.

### **Considerações**

Esta vacina é composta de vírus vivos atenuados. Pode ser usada para controle de surtos em ambientes hospitalares ou em escolas, e em comunicantes suscetíveis imunocompetentes acima de 9 meses de vida.

A imunoglobulina hiperimune para varicela (IGHVAZ) está disponível nos Cries e pode ser usada até 96 horas após o contato com a doença para evitar o desenvolvimento de sua forma grave nos seguintes casos:

1. Quando tiver havido contato significativo com o vírus varicela zóster, isto é:
  - a) contato domiciliar contínuo: permanência junto com o doente durante pelo menos uma hora em ambiente fechado;
  - b) contato hospitalar: pessoas internadas no mesmo quarto do doente ou que tenham mantido com ele contato direto prolongado, de pelo menos uma hora.
2. Quando o suscetível apresenta risco especial de varicela grave, isto é:
  - a) crianças ou adultos imunodeprimidos;
  - b) grávidas;
  - c) recém-nascidos de mães nas quais a varicela apareceu nos cinco últimos dias de gestação ou até 48 horas depois do parto;
  - d) recém-nascidos prematuros com 28 ou mais semanas de idade gestacional, cuja mãe nunca teve varicela;
  - e) recém-nascidos prematuros, com menos de 28 semanas de gestação (ou com menos de 1.000 g ao nascimento), independentemente de história materna de varicela.

# REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE AOS CONSTITUINTES DAS VACINAS

As vacinas são reconhecidas como uma das conquistas de maior impacto em Saúde Pública do século passado, reduzindo de modo significativo a morbidade e mortalidade associadas a grande número de doenças infecciosas. No entanto, em casos raros, as vacinas podem causar doença ou eventos adversos pós-vacinação (EAPV).

Em um estudo nacional publicado em 2005, de 157 casos de eventos adversos a vacinas, as reações de hipersensibilidade corresponderam a 13,4% dos casos de reações sistêmicas.

## **Eventos adversos pós-vacinação**

- ▶ EAPV é qualquer ocorrência clínica indesejável em indivíduo que tenha recebido algum imunobiológico.
- ▶ Trata-se de evento associado de forma temporal ao uso da vacina e que nem sempre tem relação causal com ela.
- ▶ A maioria dos eventos são locais e sistêmicos leves, por isso as ações de vigilância são voltadas para os eventos moderados e graves.

Uma situação prejudicial ao sucesso dos programas de imunização pode ganhar vulto quando as pessoas deixam de temer a doença-alvo e, por outro lado, passam a temer os eventos adversos das vacinas. Assim, a opinião negativa sobre as vacinas pode reduzir as coberturas vacinais e o sucesso do Programa Nacional de Imunizações (PNI).

Para minimizar essa distorção é preciso que os relatos dos eventos adversos pós-vacinais sejam apreciados em uma perspectiva adequada, como instrumento de busca de qualidade dos programas de imunização, sabendo-se que por vezes consistem em associações temporais em que a vacina, na maioria das vezes, não é a responsável. A grande frequência de quadros infecciosos e de natureza alérgica na população, bem como os quadros neurológicos que eclodem com ou sem vacinação, tornam inevitáveis essas associações temporais, principalmente em crianças.



Apesar de o principal componente de uma vacina ser o antígeno da doença infecciosa, responsável por induzir a produção de anticorpos protetores, existem constituintes adicionais que variam conforme o fabricante e o processo de fabricação da vacina e que têm o potencial de produzir eventos adversos. São eles:

- ▶ solvente, que pode ser apenas água estéril contendo ou não pequenas quantidades dos constituintes biológicos em que são produzidas as vacinas (proteínas, células dos meios de cultura);
- ▶ conservantes, antibióticos e estabilizadores que evitam invasões bacterianas ou que dão estabilidade ao antígeno;
- ▶ adjuvantes, em geral, compostos à base de hidróxido de alumínio, que aumentam a resposta imunológica do indivíduo vacinado.

**As reações às vacinas podem ser classificadas segundo o agente causal, como:**

- ▶ algum componente do agente infeccioso;
- ▶ adjuvantes (ex.: hidróxido de alumínio);
- ▶ estabilizadores (ex.: gelatina);
- ▶ conservantes (ex.: timerosal);
- ▶ antibióticos (ex.: neomicina);
- ▶ um meio de cultivo biológico (ex.: células de embrião de galinha).

Essa grande diversidade de possíveis agentes causais, aliada à variedade das técnicas de produção, de fabricantes e componentes, torna difícil a comparação dos estudos sobre alergia às vacinas e a determinação exata dos riscos de reações alérgicas. Fatores regionais também concorrem para isso, uma vez que os calendários de vacinação e a composição das vacinas variam nos diferentes países, além de existirem ainda características genéticas populacionais, que podem predispor e influenciar na frequência dos eventos adversos.

## Tipos de reações de hipersensibilidade

As reações de hipersensibilidade podem ser desencadeadas por diferentes mecanismos.

**REAÇÕES TIPO I** – Mediadas pela imunoglobulina E, surgem em geral alguns minutos após a aplicação da vacina; são mais frequentes em indivíduos alérgicos; podem ocorrer após qualquer vacina ou imunoglobulina heteróloga ou homóloga e serem ocasionadas por diferentes antígenos:

- ▶ meios de cultivo biológico (ex.: proteínas do ovo);
- ▶ estabilizadores (ex.: gelatina);
- ▶ conservantes (ex.: timerosal);
- ▶ antimicrobianos (ex.: neomicina);
- ▶ adjuvantes (sais de alumínio);
- ▶ antígenos bacterianos (toxóide tetânico);
- ▶ proteínas do látex da borracha natural (presentes no frasco da vacina).

### Sintomas mais comuns das reações tipo I

- ▶ Urticária
- ▶ Angioedema
- ▶ Congestão nasal
- ▶ Tosse
- ▶ Estridor
- ▶ Sibilos
- ▶ Vômitos
- ▶ Dor abdominal
- ▶ Diarreia
- ▶ Hipotensão

O quadro mais temido é a anafilaxia, com manifestações em dois ou mais órgãos, em função do risco de morte associado a este evento. Entretanto, estudos epidemiológicos apontam para uma incidência rara destas reações, com risco de 0,65 a 1,53 caso por milhão de doses.

Embora mais raras, podem ocorrer outras reações de hipersensibilidade mais tardias. São elas:

**REAÇÕES TIPO II** – Decorrentes da fixação de anticorpos às células do paciente, as manifestações de hipersensibilidade do tipo II dependem da célula-alvo envolvida. Anticorpos específicos são necessários para iniciar essa forma de reação citotóxica, mas, em contraste com as reações do tipo I, são das classes IgG ou IgM (por exemplo: Síndrome de Guillain Barré).

**REAÇÕES TIPO III** – Causadas por imunocomplexos (ex.: fenômeno de Arthus, doença do soro, artrite). Caracterizam-se pela formação de complexos imunes em portadores de um número muito elevado de anticorpos contra o antígeno vacinal, levando a uma inflamação local causada por uma vasculite de pequenos vasos da pele.

Estas reações, quando localizadas no sítio de aplicação de vacinas ou soros, caracterizam o fenômeno de Arthus. Manifestam-se por dor, calor, tumefação e rubor em diferentes intensidades, podendo estender-se e afetar todo o membro.

Nas formas graves, o infiltrado inflamatório dos tecidos profundos causa hemorragia e necrose tecidual. Naqueles com exposição prévia ao antígeno, a reação tem início após duas horas, com resposta máxima após quatro a dez horas e, naqueles sem exposição prévia, a reação ocorre duas a três semanas após. O quadro é autolimitado, quase sempre benigno e evolui para resolução espontânea em alguns dias.

Podem ser utilizadas compressas frias locais. Nos casos mais graves, prescrevem-se anti-histamínicos e/ou anti-inflamatórios não esteroidais sistêmicos. Sua ocorrência não contraindica doses subsequentes da vacina, mas indica a precaução de adiar a próxima dose para um intervalo de tempo maior, como dez anos para as vacinas difteria e tétano.

O fenômeno de Arthus pode ocorrer após numerosas doses das vacinas difteria e tétano. Porém, estudos recentes demonstram que a associação com a vacina coqueluche não aumenta o risco desta ocorrência, o que embasa a recomendação atual de aplicar a vacina dTpa após qualquer intervalo de tempo da vacina dT ou TT. Esta reação, quando generalizada, caracteriza a doença do soro, que pode ocorrer associada também ao uso de soros heterólogos.

**REAÇÕES TIPO IV** – São resultantes da hipersensibilidade tardia mediada por células T CD4 e CD8. Um exemplo é a dermatite de contato no local da injeção, causada por adjuvantes como timerosal ou alumínio, que não contraindicam futuras doses. Muito mais raramente, podem ocasionar síndromes cutâneas mais graves como a Síndrome de Stevens Johnson.

### Reações alérgicas às proteínas do ovo

Algumas vacinas são cultivadas em material derivado de ovos embrionados. Como exemplo, citamos a gripe e a febre amarela. A vacina sarampo ou a SCR (sarampo, caxumba e rubéola) é cultivada em fibroblastos de frango. A quantidade de proteína do ovo é desprezível e, portanto, vários estudos demonstram a segurança do uso desta vacina mesmo em pacientes alérgicos ao ovo.

Em relação à vacina influenza, o cultivo é realizado em fluido alantoide de ovos embrionados de galinha, podendo a quantidade de proteínas do ovo variar de 0,2 µg/mL a 42 µg/mL. Observou-se que as vacinas com maior conteúdo destas proteínas teriam mais probabilidade de ocasionar eventos adversos. Hoje, a quantidade de proteínas de ovo nas vacinas comercializadas é menor que 1,2 µg/mL.

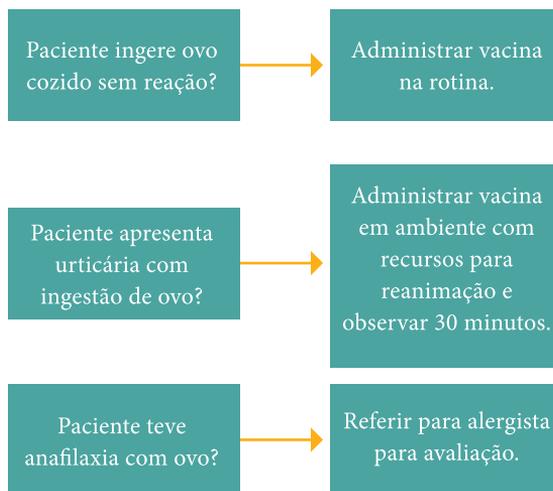
Nos últimos anos, em função da ampliação do uso da vacina influenza, vários estudos procuraram estabelecer critérios de segurança.

Em uma revisão que analisou sete estudos, incluindo 1.600 pacientes entre 2010 e 2012, a vacina trivalente para influenza não ocasionou nenhuma reação grave em pacientes alérgicos ao ovo – como desconforto respiratório ou hipotensão. Observou-se baixa taxa de reações menores, incluindo urticária e sibilos, que foram equivalentes entre alérgicos e não alérgicos ao ovo.

Nessa mesma revisão, avaliou-se a segurança em pacientes com alergia grave ao ovo. Dentre eles, 185 tinham histórico de anafilaxia e apresentaram boa tolerância à vacina. Observou-se, também, que a taxa de reações foi a mesma em pacientes com testes negativos ou positivos, bem como nos pacientes em que a administração da vacina foi fracionada ou dada de forma integral.

Dessa forma, tais estudos sugerem que a vacina influenza pode ser administrada a pacientes alérgicos ao ovo e que o teste cutâneo com a vacina não está recomendado, pois não é preditivo de reações. Também não é necessária a aplicação em doses fracionadas. Portanto, a conduta recomendada é a aplicação da vacina em dose total, com a assistência médica adequada e em ambiente preparado para socorro de possível anafilaxia. Recomenda-se observar o paciente por 30 minutos e utilizar vacinas com conteúdo de ovoalbumina menor que 0,7 mcg/0,5 mL.

### Precauções na administração de vacina para influenza em indivíduos alérgicos ao ovo



Em relação à vacina febre amarela, ocorre o cultivo em ovos embrionados de galinha, com a permanência de maior quantidade de proteínas. Foram relatados casos de erupção cutânea, urticária, broncoespasmo e reações anafiláticas, inclusive com choque, após a aplicação da vacina.

Em estudo que avaliou a incidência de reações adversas após 1.534.170 doses de vacinas aplicadas, entre 2000 e 2006, observou-se

uma taxa de anafilaxia de 1,8 por 100 mil doses (VAERS). Os sintomas ocorreram na primeira hora após administração, principalmente em pacientes jovens. Recomenda-se, portanto, que diante de casos de alergia prévia grave, seja realizado teste com a vacina.

### **Reações alérgicas a conservantes: timerosal**

Tem havido interesse crescente em caracterizar a porção da molécula de timerosal responsável pela reação de hipersensibilidade. Um estudo realizado com 175 pacientes concluiu que a alergia a este conservante se deve ou ao mercúrio ou ao ácido tiosalicílico.

O timerosal contém etilmercúrio, utilizado desde 1930 como aditivo para produtos biológicos e vacinas, com o intuito de prevenir a contaminação por bactérias e fungos. É também encontrado nas soluções para lentes de contato, colírios oculares e auriculares e em antissépticos cutâneos. A prevalência da hipersensibilidade varia de 1% a 26% e é mais frequente em países em que os antissépticos contendo mercúrio são utilizados em larga escala.

As vacinas contendo timerosal são aquelas inativas e que possuem a formulação multidoso. Salienta-se, no entanto, que nenhuma das vacinas de vírus vivos contém esse conservante e que há, para todas as vacinas, alternativas sem ele.

Em 1999, a Academia Americana de Pediatria (AAP) recomendou a eliminação completa do timerosal nas vacinas (ou, ao menos, sua diminuição) em vista do risco teórico de intoxicação pelo mercúrio. No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), em resolução federal n. 528, de 17/04/2001, proibiu a utilização de compostos mercuriais como conservantes em medicamentos e antissépticos, permitindo a manutenção apenas em vacinas.

Outra resolução (RDC n. 162, de 11/09/2001) liberou o uso de timerosal em produtos para a área dos olhos. No entanto, se as vacinas sem timerosal não estiverem disponíveis, a vacinação deve ser efetuada assim mesmo, uma vez que o risco de infecções ultrapassa o risco hipotético de intoxicação pelo mercúrio. Apesar da alta prevalência de hipersensibilidade de contato, esse conservante tem um perfil de segurança excelente, existindo apenas raros casos relatados de eczema generalizado e urticária, não havendo nenhum caso descrito de anafilaxia atribuído a esse composto.

Os indivíduos alérgicos ao timerosal costumam tolerar sua presença nas vacinas, existindo reações locais ligeiras apenas em 1% a 20% dos casos. Assim, a hipersensibilidade a tal composto não constitui contra-indicação absoluta para a vacinação.

### **Reações alérgicas a antimicrobianos**

Os antimicrobianos encontrados em algumas vacinas são: neomicina, estreptomicina, polimixina B e tetraciclina. Nenhuma das vacinas comercializadas hoje contém penicilina, sulfamidas ou seus derivados.

A história prévia de reação **anafilática** a um antibiótico constitui contraindicação absoluta à administração de vacinas contendo esse antibiótico, não sendo recomendada a realização de testes cutâneos nesses indivíduos. Também não foi proposto qualquer protocolo de indução de tolerância.

A neomicina é o antibiótico mais associado a reações adversas nas vacinas. Está presente na tríplice viral, poliomielite inativada (VIP), poliomielite oral (VOP) e na varicela, em quantidades de cerca de 25 µg/dose, quatro vezes inferior à necessária para desencadear uma resposta cutânea alérgica de contato.

A dermatite de contato à neomicina existe em cerca de 1% da população e não constitui contraindicação à imunização com vacinas contendo neomicina. No entanto, alguns indivíduos alérgicos à neomicina podem desenvolver uma reação de hipersensibilidade tardia local de leve intensidade nas 48 a 96 horas após a administração da mesma.

### Reações a sais de alumínio

Os sais de alumínio (hidróxido de alumínio e fosfato de alumínio) são muito utilizados como adjuvantes, em particular nas vacinas DTPa/DTP, hepatite A, hepatite B, *Haemophilus influenza* do tipo b e HPV. Têm o papel de identificar a liberação do antígeno da vacina e aumentar a resposta inflamatória local, a fim de atrair células imunomoduladoras para o local da injeção.

A preocupação em relação aos sais de alumínio nas vacinas advém do fato de estes estarem associados a reações locais, não havendo nenhum caso descrito de anafilaxia associada.

De modo ocasional, são encontrados nódulos subcutâneos, contendo cristais de alumínio no local da injeção, em especial quando a administração é subcutânea, podendo persistir por semanas ou meses. Em casos raros, esses nódulos associam-se a dor e prurido e podem durar anos, sendo necessária nessa situação, a excisão cirúrgica.

### Reações alérgicas a antígenos vacinais

Embora a maioria das reações de hipersensibilidade às vacinas ocorra pelos aditivos, o próprio antígeno vacinal pode, em raros casos, ser o agente causal. O toxoide tetânico é uma vacina segura e eficaz, constituída pela toxina tetânica tratada com formaldeído. No entanto, estão descritas reações locais em 13% dos casos e reações sistêmicas em 0,2% das administrações. As reações locais surgem, em 50% a 85% dos casos, entre duas a oito horas após a administração. Alguns autores sugerem a hipótese da hiperimunização como causa destas reações adversas, uma vez que se correlacionam com o número de imunizações prévias e o título de anticorpos protetores.

As reações sistêmicas em geral não são mediadas por IgE, mas já foram descritos raros casos de anafilaxia com testes cutâneos e dosagem de IgE específica positivos para o toxoide tetânico.

Apesar de estar contraindicada a imunização com a antitetânica em indivíduos com história de anafilaxia à vacina, têm sido efetuados, com sucesso, testes cutâneos e protocolos de indução de tolerância nestes doentes, após discussão do caso entre os especialistas envolvidos.

### Reação alérgica a gelatina

A gelatina é usada no preparo de muitos alimentos e formulações farmacêuticas, graças às suas propriedades espessantes, obtidas por meio do tratamento físico-químico do colágeno, sobretudo os de origem bovina e suína. Como estabilizadora, é encontrada na formulação de várias vacinas (influenza, varicela, tríplice viral, pertussis, poliomielite, raiva, febre tifoide, febre amarela, rotavírus, lyme e cólera).

A quantidade de colágeno nas vacinas varia de 250 mcg/0,5 mL a 15.000 mcg/0,5 mL. Há muitos estudos sobre os mecanismos envolvidos nas reações alérgicas à gelatina que podem ser não imunológicos ou imunológicos (mediado por IgE), pois, em 1993, Kelso e cols. detectaram anticorpos da classe IgE específicos nesse produto.

A gelatina contida nos alimentos e vacinas pode ser a causa da sensibilização prévia nas crianças que desenvolvem reações alérgicas após receberem vacina com esse tipo de estabilizante, sugerindo a possibilidade de uma reação cruzada entre as diferentes fontes do produto. Porém, parece não haver reatividade cruzada entre gelatina de mamíferos e de peixe. As manifestações podem ser imediatas, com sintomas de anafilaxia de vários graus, ou não imediatas, pois é um antígeno que estimula o linfócito T, produzindo sintomas cutâneos locais ou generalizados como rash, eritema, angioedema e urticária. Uma história de hipersensibilidade a alimentos contendo gelatina, associada ao teste cutâneo positivo, suporta o diagnóstico.

Contudo, uma história de reação associada a alimento não é essencial, e é aconselhável um teste cutâneo com a vacina que será utilizada. A hipersensibilidade a gelatina não é uma contraindicação absoluta de vacinas que a contenham e pode ser manejada com produtos alternativos (livres desse estabilizante) ou com procedimentos de dessensibilização sob condições controladas, quando não houver a opção anterior.

### Reações alérgicas ao látex

O látex é derivado da árvore *Hevea brasiliensis* e as proteínas desse vegetal têm o potencial de desencadear reações alérgicas, inclusive anafiláticas, sobretudo em certos grupos de risco, que incluem:

- ▶ pacientes portadores de espinha bífida e outras malformações urogenitais;
- ▶ pacientes expostos a múltiplas cirurgias;
- ▶ profissionais da Saúde;
- ▶ profissionais do setor de limpeza e de indústrias de manufatura da borracha. Embora raro, os pacientes com anafilaxia pelo látex podem apresentar reações com a exposição a injeções cujas agulhas tenham penetrado algum tampão de borracha ou quando a seringa possui êmbolo de borracha. Um estudo

demonstrou a prevalência de 28 casos em uma série de 160 mil eventos adversos reportados.

Portanto, em pacientes com conhecida hipersensibilidade ao látex, recomenda-se antes da vacinação sempre checar em bula a presença desse componente.

## Conduta diante de suspeita de reações imediatas graves a vacinas

Reações locais leves e sintomas constitucionais, como febre, são comuns após vacinação e não contraindicam doses futuras. Reação de hipersensibilidade tardia causada por constituintes das vacinas e caracterizada por um nódulo no local da aplicação é rara e também não contraindica doses subsequentes.

Nos pacientes que sofreram reação prévia suspeita de anafilaxia e que não são sabidamente alérgicos a algum componente da vacina, recomenda-se realizar o protocolo de investigação em ambiente hospitalar, com acompanhamento do médico alergista, conforme descrito na sequência:

**Teste cutâneo de puntura (prick) com a vacina em questão (1:10 – pura):** se positivo, avaliar falsos positivos pela possibilidade de irritação inespecífica. Recomenda-se fazer o mesmo teste em indivíduos sãos. Se for negativo: realizar teste intradérmico.

**Teste intradérmico:** 0,02 mL da diluição 1:100 da vacina. Se for positivo, indica-se a administração gradativa da vacina (dessensibilização); e se for negativo, a administração é segura.

**Dessensibilização:** busca provocar tolerância possibilitando concluir a imunização, quando esta for necessária. Deve ser realizada em ambiente hospitalar, com observação rigorosa e retaguarda para emergência. Aplica-se a vacina em doses progressivas, com intervalos de 15 minutos e diluições sucessivas (protocolo AAP – American Academy of Pediatrics):

- ▶ Iniciar com diluição 1/10: 0,05 mL.
- ▶ Continuar com vacina pura: 0,05 mL; 0,10 mL; 0,15 mL; 0,20 mL (total 0,5 mL).

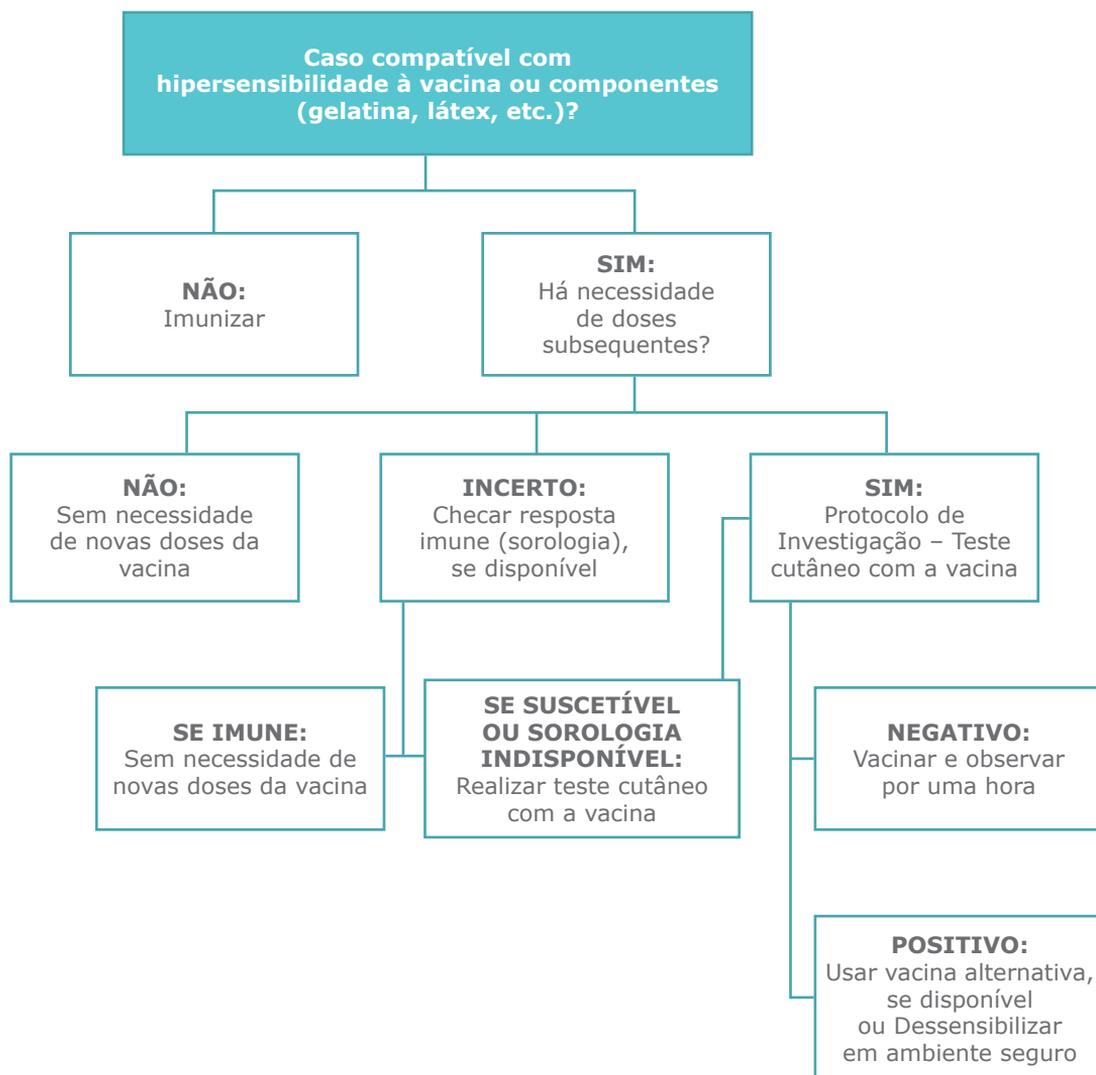
Em caso de suspeita de reação sistêmica grave a um componente de uma vacina, é preciso avaliar, em primeiro lugar, a necessidade de administração da vacina. Se a administração estiver indicada, podemos fazer a investigação a partir da dosagem de IgE específica ou testes cutâneos para a substância em questão (por exemplo: proteínas do ovo, leite ou gelatina).



Doanaphotoclub / Gorilla

No caso de serem documentadas dosagens de IgE específica e/ou testes cutâneos negativos, recomenda-se realizar prova de provocação oral, com vistas à exclusão do diagnóstico (por exemplo para alérgeno alimentar), realizando-se, em caso de negatividade da mesma, a vacinação da forma habitual. No caso dos testes cutâneos e/ou dosagens de IgE específicas e/ou prova de provocação oral serem positivos, deve ser administrada uma marca de vacina sem este agente. Se não estiver disponível, deve-se proceder a vacinação em hospital, com os meios adequados para tratar uma reação anafilática.

### Algoritmo para condução dos casos suspeitos de reação de hipersensibilidade a vacinas



## Reações de hipersensibilidade a soros homólogos e heterólogos

A imunização passiva pode ser natural (passagem transplacentária de anticorpos da mãe para o feto) e artificial. A imunização passiva artificial pode ser homóloga, pela administração de imunoglobulinas humanas hiperimunes, obtidas de doadores selecionados com alto título sérico de anticorpos contra determinada doença, como o tétano, a hepatite B, a raiva e a varicela – diferente da imunoglobulina padrão que confere proteção menos específica.

A imunização passiva artificial heteróloga é feita com soro de animais, em geral equinos, o que implica risco aumentado de reações de hipersensibilidade.

### As reações às imunoglobulinas hiperimunes humanas podem ser:

- ▶ locais: eritema, edema e dor de intensidade leve. São as mais comuns.
- ▶ sistêmicas: febre, sintomas gastrintestinais, mal-estar, cefaleia e exantema – são mais raras.
- ▶ alérgicas: anafilaxia é rara.

As reações aos soros heterólogos são mais usuais. É necessário considerar a possibilidade da ocorrência de anafilaxia e doença do soro. Na história do paciente é importante a avaliação de atopia, de uso anterior de soros heterólogos e o contato frequente com animais. Quando possível, sempre preferir o uso de imunoglobulina humana hiperimune.

As reações aos soros podem ser:

- ▶ imediatas: em geral, ocorrem de 30 minutos a duas horas após – sugere-se manter o paciente em observação por seis a 24 horas;
- ▶ precoces: nas primeiras 24 horas após a administração;
- ▶ tardias: em geral seis a 12 dias após.

A doença do soro (reação tipo III de hipersensibilidade) caracteriza-se por astenia, mialgia, dores articulares, exantema, vasculite e nefrite. A reação de Arthus é uma reação do tipo III localizada, com um processo inflamatório no local da administração do imunobiológico, e é consequência de múltiplas doses da vacina ou do soro aplicado. Caracteriza-se por eritema, edema, endureção e petéquias duas a 12 horas depois da aplicação da injeção.

Quando estiver indicada a administração de soro heterólogo, deve-se tomar precauções quanto à anafilaxia, procurando realizar a aplicação deste biológico em ambiente hospitalar, com disponibilidade de equipe, material e medicações indicados para possível ressuscitação. O passo a passo inclui:

1. puncionar a veia e instalar soro fisiológico a 0,9%;
2. controlar sinais vitais antes, durante e após a infusão do soro;
3. iniciar com gotejamento lento (15 a 20 gotas por minuto) em Y com soro fisiológico;
4. supervisão médica contínua;
5. manter o paciente em observação por pelo menos duas horas após.

**OBS.:** *O teste de sensibilidade cutâneo prévio foi excluído pela Organização Mundial de Saúde.*

Se houver reação ao soro equino, em caso de nova indicação do imunobiológico, usar imunoglobulina humana. Na impossibilidade, fazer pré-medicação e acompanhar o paciente por, no mínimo, dez dias.

Na reação de hipersensibilidade do tipo III, a conduta vai depender da quantidade de imunocomplexos formados. Pode ser indicado o uso de corticoide tópico ou sistêmico para aliviar prurido e reação local, ou analgésico, para dores articulares.

## Conclusão

São raríssimos os eventos adversos anafiláticos que constituem contraindicações absolutas para a administração de doses futuras de vacinas ou soros – grande parte de tais reações não impede a sequência da imunização.

Os doentes que sofreram uma reação alérgica grave ou outra reação adversa séria devem ser avaliados por um alergista/imunologista. Pacientes com problemas de saúde preexistentes que possam predispor a reações adversas a vacinas também podem se beneficiar dessa avaliação.

Em todos os casos de reações graves a vacinas, deve-se, idealmente, fazer um esforço para determinar o agente causal, o que inclui uma discussão entre os especialistas envolvidos. Na maioria das vezes, uma análise risco-benefício favorecerá a imunização posterior.

O primeiro passo para a solução de um problema é reconhecer sua existência e entender sua dimensão. Não é possível reduzir tais riscos a zero, mas é possível torná-los identificáveis e previsíveis. Não é tarefa fácil, mas é necessária e prioritária diante da importância da imunização para o controle de muitas doenças.

Para melhor entendimento desta dimensão em nosso meio é também de fundamental importância que os profissionais da Saúde se condicionem a registrar e notificar todos os eventos adversos, contribuindo para ampliar o conhecimento sobre este problema.

## Como identificar e tratar uma reação anafilática

A anafilaxia é uma reação de hipersensibilidade sistêmica, que progride com rapidez e é potencialmente fatal, envolvendo vários órgãos (ao menos dois):

- ▶ **pele e mucosa:** é o acometimento mais frequente e ocorre em mais de 90% dos casos com eritema, prurido, urticária e angioedema;
- ▶ **trato respiratório:** ocorre em 40% a 70% dos casos, com dispnéia, tosse, estridor, sibilos, dispnéia, opressão, asfixia, morte;
- ▶ **trato digestório:** acomete em 30% dos casos, com náuseas, vômitos, cólicas e diarreias;
- ▶ **sistema cardiovascular:** taquicardia, hipotensão, tontura, lipotímia, choque (10%) e morte;
- ▶ **sistema nervoso:** síncope, convulsões, coma.

A incidência estimada da anafilaxia é de 10 a 20 casos por 100 mil pessoas por ano, com observação de tendência a aumento desta entidade nas últimas décadas. Com vacinas, esta incidência é ainda mais baixa – cerca de um caso por milhão de doses.

A rapidez do tratamento é fator fundamental para a recuperação do paciente, sendo o atraso na administração de adrenalina identificado como um fator relacionado ao desfecho desfavorável.

Outros fatores que podem impactar de modo negativo o resultado são: o uso de doses ou vias de administração inadequadas (subcutânea, por exemplo); e o uso concomitante de outros medicamentos como betabloqueadores, inibidores da ECA, inibidores da MAO e antidepressivos.

Após a fase aguda, pode ocorrer uma fase tardia, após seis a 12 horas, com o reaparecimento dos sintomas. Portanto, os pacientes devem permanecer supervisionados na unidade de saúde por pelo menos 12 horas.

### Critérios diagnósticos de anafilaxia

A anafilaxia é muito provável quando for preenchido qualquer um dos três critérios a seguir:

- 1) Doença de início agudo (minutos a várias horas), com envolvimento da pele, tecido mucoso ou ambos (ex.: urticária generalizada, prurido ou rubor facial, edema de lábios, língua e úvula) e pelo menos um dos seguintes sintomas:
  - a) comprometimento respiratório (ex.: dispnéia, sibilância, broncoespasmo, estridor, redução do pico de fluxo expiratório/PFE, hipoxemia);
  - b) redução da pressão arterial ou sintomas associados de disfunção terminal de órgão (ex.: hipotonia, colapso, síncope, incontinência).

- 2) Dois ou mais dos seguintes sintomas que ocorrem logo após a exposição a *provável alérgeno* para determinado paciente (minutos ou várias horas):
- envolvimento de pele/mucosa (urticária generalizada, prurido e rubor, edema de lábios, língua e úvula);
  - comprometimento respiratório (dispneia, sibilância, broncoespasmo, estridor, redução do PFE, hipoxemia);
  - redução da pressão sanguínea ou sintomas associados (ex.: hipotonia [colapso], síncope, incontinência);
  - sintomas gastrointestinais persistentes (ex.: cólicas abdominais, vômitos).
- 3) Redução da pressão sanguínea após exposição a *alérgeno conhecido* para determinado paciente (minutos ou várias horas):
- lactentes e crianças: pressão sistólica baixa (idade específica) ou queda maior do que 30% do seu basal;
  - adultos: pressão sistólica abaixo de 90 mmHg ou queda maior do que 30% do seu basal.

#### Condutas prioritárias diante de um caso de anafilaxia

- avaliar A-B-C: vias aéreas, respiração, circulação;
- adrenalina: a via adequada para tratamento da anafilaxia é intramuscular (músculo vastolateral da coxa) e a dose: 0,3-0,5 mL da diluição 1:1000 (0,01 mg/kg em crianças – máximo 0,3 mL). Repetir a cada 5-15 minutos, se necessário.

#### Medidas sequenciais

- colocar o paciente em decúbito dorsal horizontal com as pernas elevadas;
- manter vias aéreas pérvias: IOT ou traqueostomia, se necessário;
- oxigênio: 6-8 litros/min;
- expansão de volume: SF 0,9% 20 mL/kg IV rápido, ou coloides para hipotensão grave;
- difenidramina: 50 mg IV ou 1,0 mg/kg/dose;
- nebulização com salbutamol (2,5-5,0 mg);
- drogas vasoativas: Dopamina: 2-20 mcg/kg/min;
- glucagon: 1-5 mg/dose (indicado se o paciente está em uso de betabloqueador);
- metilprednisolona: 1-2 mg/kg em 24 horas (previne a fase tardia da reação bifásica).

#### Materiais necessários para tratamento da anafilaxia

- ▶ estetoscópio e esfigmomanômetro;
- ▶ torniquetes, seringas, agulhas;
- ▶ equipamento para suplementar O<sub>2</sub>;
- ▶ material para punção venosa e administração de fluidos;
- ▶ laringoscópio e cânulas de diferentes tamanhos;
- ▶ máscara facial ou laríngea/ambu;
- ▶ desfibrilador automático.

## Bibliografia consultada

---

American Academy of Pediatrics. In: Peter G, Ed. 1997 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 24th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics Publications 1997:32-3.

American Academy of Pediatrics. Active and passive immunization. In: Pickering LK, editor. 2000 Red book: report of the committee on infectious diseases. 25th ed. Elk Grove Village (IL): American Academy of Pediatrics Publications 2003:46-9.

Ball R, Ball LK, Wise RP, Braun MM, Beeler JA, Salive ME. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis after vaccination: reports to the vaccine adverse event reporting system. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20(2):219-23.

Carey AB, Meltzer EO. Diagnosis and desensitization in tetanus vaccine hypersensitivity. *Ann Allergy* 1992;69:336-8.

Cogné M, Ballet JJ, Schmitt C, et al. Total and IgE antibody levels following booster immunization with aluminium absorbed and non absorbed tetanus toxoid in humans. *Ann Allergy* 1985; 54:148-51.

Echeverría Zudaire L, et al. Documento de consenso sobre la actitud ante un niño con una reacción alérgica tras la vacunación o alergia a componentes vacunales. *AnPediatr (Barc)*, 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2014.11.002>. Acesso em 30/03/15.

Esposito S, Gasparinia C, Martelli A, Zengab A, Tremolati E, Varina E, Marsegliac GL, Fiocchi A, Principi N. Safe administration of an inactivated virosomal adjuvanted influenza vaccine in asthmatic children with egg allergy. *Vaccine* 2008; 26:4664-4668.

Fernandes GC, Camacho LAB, Carvalho MS. Surveillance system of vaccine adverse events and local data analysis – the experience in a middle-sized city in Brazil, 1999–2001. *Vaccine* 2005; 23:2349–2353.

Frank MM, Hester CG. Immune Complex-Mediated Diseases. In: Adkinson NF and col. *Middleton's Allergy Principles and Practice*. 8 ed. Philadelphia: Elsevier; 2014.

Gruber C, Niggeman B. A 99 Vaccination granulomas and aluminium allergy: course and prognostic factors. *Contact Dermatitis* 1992;26:304-6.

Kelso JM, Greenhawt MJ. Adverse Reactions to Vaccines for Infections Diseases. In: Adkinson NF and col. *Middleton's Allergy Principles and Practice*. 8 ed. Philadelphia: Elsevier; 2014.

Kelso JM, Greenhawt MJ, Li JT, et al. Adverse reactions to vaccines practice parameter 2012 update. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130(1):25-43.

Kelso JM. Administration of influenza vaccines to patients with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:800-2.

Kelso JM. Safety of influenza vaccines. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012, 12:383–8.

Lindsey NP, Schroeder BA, Miller ER, Braun MM, Hinckley AF, Marano N, Slade BA, Barnett ED, Brunette GW, Horan K, Staples JE, Kozarsky PE, Hayes EB. Adverse event reports following yellow fever vaccination. *Vaccine* 2008; 26:6077–6082.

Manual de Vigilância Epidemiológica dos Eventos Adversos Pós-Vacinação. Anvisa – Sistema de Informação da Vigilância Eventos Adversos Pós-Vacinação (SI-EAPV). Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/b8267b8047457ad687a6d73fbc4c6735/manual\\_pos\\_vacina.pdf](http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/b8267b8047457ad687a6d73fbc4c6735/manual_pos_vacina.pdf). Acesso em 30/03/15.

Madaan A, Maddox DE. Vaccine allergy: diagnosis and management. *Immunol Allergy Clin North Am* 2003; 23:555-88.

Margarida G, Americo F, Saudade G. Hipersensibilidade ao timerosal. Caracterização da porção sensibilizante. *Clínica de Dermatologia do Hospital Universitário de Coimbra* 1995; 16-18.

Martin BL, Nelson MR, Hershey JN, Engler RJM. Adverse Reactions to Vaccines. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003; 24:263-75.

Ministério da Saúde. Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação. 3 ed., 2014.

Novadzki I, Rosario N. Reações adversas a gelatina em imunobiológicos. *Rev. Bras. Alergia Imunopatol* 2006; 29(1):2-8.

Sakaguchi M, Nakayama T, Inoye S. Food Allergy to gelatina in children with systemic immediate-type reactions including anaphylaxis to vaccines. *J. Allergy Clin Immunology* 1999; 96:286-90.

Schafer T, Enders F, Przybilla B. Sensitization to thimerosal and previous vaccination. *Contact Dermatitis* 1995;32:114-6.

Wood RA, Berger M, Dreskin SC, Setse R, Engler RJM, Dekker CL, Halsey NA, the Hypersensitivity Working Group of the Clinical Immunization Safety Assessment (CISA) Network. An Algorithm for Treatment of Patients with Hypersensitivity Reactions after Vaccines. *Pediatrics* 2008; 122:e771–e777.

# VACINAÇÃO DE ASMÁTICOS

## Importância das infecções na asma

A asma é a doença pulmonar crônica mais prevalente nas crianças e nos adultos jovens. As crises que provoca representam alto custo para os serviços de saúde e respondem por um terço do absenteísmo escolar. Outro aspecto que chama a atenção é que as taxas de hospitalização são mais altas entre pessoas de baixa condição socioeconômica do que nas pessoas de maior renda.

As infecções virais do trato respiratório são doenças frequentes e auto-limitadas. Mas, para os asmáticos ou pessoas com fatores de risco para asma, podem acarretar a expressão ou perda do controle da doença. Novas evidências mostram que infecções por rinovírus nos lactentes sibilantes são o maior fator de risco para desenvolvimento de asma aos 6 anos de idade.

O estudo Coast (*Childhood Origins of Asthma*) iniciado em 1998 com 289 crianças determinou a relação entre infecções respiratórias nos primeiros anos de vida e o desenvolvimento de asma. Avaliando a persistência da sibilância aos 3 e 6 anos de idade, verificou-se um risco maior de se ter o diagnóstico da doença aos 6 anos naqueles lactentes sibilantes que haviam tido contato com rinovírus.

Dela Bianca ressalta que entre os fatores ambientais de risco para sibilância e asma na infância estão o tabagismo de familiares e outros contatos (crianças fumantes passivas) e as infecções do trato respiratório superior e inferior causados por vírus.

As crises de asma estão relacionadas com infecções respiratórias virais em todas as idades, sendo rinovírus humano, vírus sincicial respiratório (VSR), metapneumovírus, parainfluenza, coronavírus, adenovírus e influenza os vírus mais frequentemente isolados.

Como e sobre que condições a infecção respiratória induz à crise ou ao desenvolvimento da asma são questões que necessitam de mais investigação. Uma das evidências são anormalidades na resposta antiviral nos asmáticos. Estudos sobre a produção de citocinas e nas células

mononucleares evidenciaram alteração na produção de IFN- $\alpha$  e IFN- $\gamma$  pelas células mononucleares na asma e também que células epiteliais do trato respiratório podem ter resposta diminuída ao interferon. O esclarecimento destes mecanismos na patogênese poderia tornar o tratamento mais efetivo.

## Influenza

O sistema de vigilância epidemiológica do Ministério da Saúde para Influenza (Sivep-Gripe) faz o monitoramento dos atendimentos por Síndrome Gripal em unidades sentinelas no Brasil. São colhidas amostras de secreção de nasofaringe e pesquisados os vírus: Influenza sazonal A e B; Parainfluenza 1, 2 e 3; Adenovírus e VSR. Dados de 2013 mostravam que 76% das amostras colhidas em crianças até 2 anos de idade eram positivas para VSR e nos adultos cerca de 50% positivas para Influenza A e 20% para Influenza B.

Todos os anos ocorrem epidemias de influenza no inverno e, a intervalos variáveis de dez a 40 anos, ocorrem pandemias, como consequência de mutações *shift* (grandes variações antigênicas) no vírus Influenza. A primeira pandemia do século XXI ocorreu em 2009-2010 e, segundo dados do CDC (Centers of Disease Control and Prevention), a asma foi a comorbidade mais encontrada nos pacientes hospitalizados por Influenza H1N1 nos Estados Unidos.

O risco de internação para os asmáticos foi quatro a cinco vezes maior do que na população em geral. Durante a pandemia, um trabalho avaliou a vacina monovalente H1N1 como segura e imunogênica em 390 asmáticos com gravidade de leve/moderada a grave. A segurança da vacina influenza inativada já havia sido avaliada em 2.032 pacientes asmáticos, crianças e adultos, inclusive naqueles com asma grave. A lição aprendida é que a melhor forma de se preparar para uma pandemia é realizando o controle interpandêmico.

Entre os vírus respiratórios que podem ter associação com a asma, apenas o Influenza pode ser prevenido com vacinas.

## Pneumococo

A doença pneumocócica invasiva (DPI) é definida pelo isolamento do *S. pneumoniae* em algum local, em geral estéril. As infecções são mais graves e comuns em pacientes portadores de doenças crônicas. A asma, só há pouco tempo foi considerada fator de risco para a infecção pneumocócica. E na maioria dos países a prevenção com vacinas pneumocócicas está recomendada somente em crianças asmáticas menores de 71 meses e em uso de altas doses de corticoide.

A primeira avaliação do risco de infecção pneumocócica nos asmáticos foi em 2005, por Talbot e cols. Foi realizado um estudo de caso/controle

com pessoas de 2 a 49 anos e os asmáticos tiveram risco pelo menos duas vezes maior de desenvolver DPI do que os controles. Além disso, demonstrou-se que entre as 313 amostras que foram sorotipadas, 178 (56,9%) dos sorotipos encontrados estavam contidos na vacina conjugada 7-valente, e 91 (29,1%) dos sorotipos adicionais a estes estavam presentes apenas na vacina polissacarídica 23-valente (86% de cobertura dos sorotipos das amostras analisadas). Portanto, encontrou-se um elevado percentual de infecções imunopreveníveis.

O aumento do risco de infecções pneumocócicas na asma é justificável pelas alterações encontradas nas vias aéreas, como deposição de colágeno, hiperplasia de células de Goblet, aumento na secreção de muco e alteração do *clearance* mucociliar. As drogas usadas no tratamento da asma persistente também podem facilitar a colonização bacteriana das vias aéreas.

Dados sugerem que a vacinação pneumocócica dos asmáticos reduziria o risco de DPI. Alguns comitês nacionais de imunização indicam vacinação pneumocócica para doença crônica pulmonar, mas a asma só está incluída se for asma grave, em uso de corticoide oral em doses imunossupressoras. Entretanto, um estudo canadense, que avaliou o custo/benefício da vacinação contra o pneumococo em pacientes asmáticos, concluiu ser válida a recomendação dessa vacina para todos os asmáticos.

A relação de vacinas pneumocócicas licenciadas no Brasil você encontra em “Considerações sobre as doenças imunopreveníveis e vacinas” (p.14).

Nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (Cries), pacientes com asma persistente moderada ou grave estão incluídos no grupo de risco para a doença pneumocócica e, para eles, está disponível o esquema vacinal iniciando-se com VPC10, se menor do que 5 anos de idade, seguido da VPP23 para maiores de 2 anos, com intervalo mínimo de oito semanas e um reforço com a VPP23 cinco anos após. Para os maiores de 2 anos que receberam VPC10 ou VPC13, recomenda-se apenas VPP23.

Para os pacientes não vacinados desse grupo, independentemente da idade, a SBIIm recomenda que seja, sempre que possível, preferida a VPC13 (seguida da VPP23 para os maiores de 2 anos), mesmo que haja registro de aplicação prévia da VPC10.

## Coqueluche

Apesar das altas coberturas vacinais, a coqueluche continua sendo um problema de Saúde Pública. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que em 2008 ocorreram 16 milhões de casos no mundo, com 19.500 mortes de crianças causadas pela doença.

Em 2010, ocorreu uma epidemia de coqueluche nos EUA, sendo relatados mais de nove mil casos suspeitos, 809 hospitalizações e dez mortes na Califórnia, num total de 41.880 casos em todo o país. O enfoque na vacinação das gestantes e no reforço vacinal dos adolescentes e adultos é medida que pode controlar a doença e prevenir os casos graves nos lactentes.

Em 2005, com o aumento do número de registros de coqueluche nos EUA (ao todo foram 18.057 ocorrências), foi realizado um estudo de caso-controle com base populacional em que se encontrou uma associação entre asma e coqueluche, sendo considerados os asmáticos como grupo de risco para infecção por *Bordetella pertussis*.

## Bibliografia

---

Ambrose CS & Levin MJ. The rationale for quadrivalent influenza vaccines. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2012;8:1,81-88.

Brasil. Ministério da Saúde. Disponível em: [www.saude.gov.br/sivep-gripe](http://www.saude.gov.br/sivep-gripe). Acesso em 24/04/2013.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância à Saúde. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais. 3 ed. Brasília, 2006.

Busse WW, Lemanske Jr RF, Gern JE. The role of virus respiratory infections in asthma and asthma exacerbations. *Lancet* 2010; 376:826-834.

Busse WW, Peters SP, Fenton JM et al. Vaccination of patients with mild and severe asthma with a 2009 pandemic H1N1 influenza virus vaccine. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(1):130-137.

Capili CR, Hettinger A, Rigelman-Hedberg N, Fink L, Boyce T, Lahr B, Juhn YJ. Increased risk of pertussis in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129:957-63.

Carvalho AP de, Pereira EMC. Acellular pertussis vaccine for adolescents. *J Pediatr (Rio J)*. 2006; 82 (3 Supl): S15-24.

Castro M, Dozor A, Fish J et al. The safety of inactivated influenza vaccine in adults and children with asthma. *N Engl J Med* 2001; 21:1529-1536.

Dela Bianca AC, Wandalsen GF, Solé D. Lactente sibilante: prevalência e fatores de risco. *Rev. bras. alerg. imunopatol* 2010;33(2):43-50.

Esposito S, Musio A, Principi N. Pediatric asthma and pneumococcal vaccination. *Vaccine* 2013; 31: 5015-5019.

Glezen WP. Asthma, influenza and vaccination. *J. Allergy Clin Immunol* 2006; 118:199-206.

Glezen WP, Greenberg SB, Atmar RL, Piedra PA, Couch R. Impact of respiratory virus infections on persons with chronic underlying conditions. *JAMA* 2000; 283: 499-505.

Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Papas TE et al. Wheezing rhinovirus in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178:1123-9.

Okapuu JM, Chétrit E, Lefebvre B, Quach C. How many individuals with asthma need to be vaccinated to prevent one case of pneumococcal invasive disease? *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2014; 25 (3):147-150.

Talbot TR, Hartert TV, Mitchel E et al. Asthma as a risk factor for invasive pneumococcal disease. *N Engl J Med* 2005; 352:2082-2090.

Von Konig CHW, Halperin S, Riffelmann M, Guiso N. Pertussis of adults and infants. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 744-50.

Winter K, Harriman K, Zipprich J, Schechter R, Talarico J, Watt J, Chavez G. California Pertussis Epidemics 2010. *J Pediatr* 2012; 161:1091-6.

World Health Organization. Weekly epidemiological record. Pertussis Vaccines: WHO position paper.2010; 85:385-400. Disponível em: [www.who.int/wer](http://www.who.int/wer). Acesso em 25/11/12.

# VACINAÇÃO DO PACIENTE COM IMUNODEFICIÊNCIA PRIMÁRIA

Pacientes com comprometimento do sistema imunológico, tanto por imunodeficiências primárias como secundárias, incluindo a infecção por HIV ou uso de drogas imunossupressoras, apresentam risco aumentado de infecções, e estas, quando ocorrem, são potencialmente mais graves. A imunização se faz necessária para protegê-los das infecções imunopreveníveis ou, pelo menos, diminuir o risco de complicações mais graves e o óbito.

As imunodeficiências constituem um espectro amplo e heterogêneo de doenças que cursam em graus variáveis de comprometimento do sistema imunológico. A depender do grau desse comprometimento, as vacinas poderão ter suas recomendações alteradas em relação ao uso habitual para imunocompetentes, tanto em relação às indicações e contraindicações ao uso de determinados imunobiológicos, quanto ao esquema de doses.

As vacinas *inativadas* podem ser administradas com segurança em população imunocomprometida. Dependendo do grau de imunossupressão, a resposta humoral poderá ser inferior à indicada para proteção adequada e doses extras poderão ser necessárias.

Recomenda-se a vacinação de contactantes domiciliares de imunodeprimidos, e também dos profissionais da Saúde que têm contato direto com esses pacientes, com as vacinas SCR, dTpa, influenza e varicela, a fim de reduzir o risco de transmissão de doenças.

Os profissionais da Saúde devem estar com todas as vacinas atualizadas, conforme recomendações da NR32, independentemente da área de atuação e do status imunológico de seus pacientes. A vacina hepatite B e a realização de sorologia após o término do esquema de doses são obrigatórias para todos dessa categoria profissional.

No entanto, é preciso estar atento aos cuidados na indicação de vacinas vivas atenuadas para contactantes em função do risco de transmissão dos vírus vacinais, pois estes podem, em imunocomprometidos, causar eventos adversos graves.

## Vacinas indicadas ou contraindicadas em contactantes de indivíduos imunodeficientes

- ▶ A vacina oral poliomielite (VOP) está contraindicada para os contactantes de imunodeprimidos, pelo risco de transmissão do vírus vacinal e o possível desenvolvimento de poliomielite nesses pacientes. Após a administração da VOP, já foi detectada excreção viral nas fezes por até cinco semanas. Portanto, os contactantes devem receber a vacina inativada poliomielite (VIP).
- ▶ As crianças que têm contato domiciliar com pessoas imunodeficientes devem receber a vacina oral rotavírus, uma vez que o benefício de proteger o contactante do vírus selvagem é superior ao possível risco de doença pelo vírus vacinal.
- ▶ As vacinas atenuadas febre amarela, tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola), varicela e herpes zóster mostraram-se seguras para aplicação em contactantes de imunodeprimidos. Em caso de erupção pós-aplicação da vacina varicela, deve-se evitar o contato por uma semana, pelo risco teórico de transmissão do vírus vacinal.

O Quadro 4 resume os cuidados com a vacinação de contactantes de imunodeprimidos.

**QUADRO 4 – Vacinas de vírus vivos em contactantes de indivíduos imunodeprimidos**

VACINAS PERMITIDAS	VACINA CONTRAINDICADA	VACINAS COM CUIDADO ESPECIAL
Sarampo, caxumba, rubéola (SCR)	–	Herpes zóster
Rotavírus	–	–
Febre amarela	–	–

Adaptada de: “tab 8, in: 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host”, disponível em <http://cid.oxfordjournals.org/content/58/3/e44.full.pdf+html>. Acesso em 15/05/14.

## Contraindicações e precauções

- ▶ De modo geral, as vacinas de patógenos vivos (vírus e bactérias) atenuados são contraindicadas. No entanto, dependendo do risco de o paciente adoecer devido à infecção natural, e levando também em consideração o grau de imunossupressão, estas vacinas poderão ser recomendadas após análise criteriosa e individualizada.

- ▶ As contraindicações de vacinas em portadores de imunodeficiências primárias vão depender do compartimento do sistema imunológico envolvido. Um exemplo são as desordens do complemento. Elas não representam contraindicações em relação às vacinas (ver Quadros 5 e 6).
- ▶ Pacientes com deficiência de fagócitos, incluindo doença granulomatosa crônica (DGC), deficiência de adesão leucocitária e síndrome de Chediak-Higashi não devem receber a vacina BCG. Também são contraindicadas as vacinas virais vivas.
- ▶ Pacientes com predomínio de deficiência de anticorpos polisacarídicos e IgA, por exemplo, devem receber todas as vacinas recomendadas pelo calendário vacinal, porém, aqueles com deficiência de IgA não devem receber a vacina oral poliomielite (VOP).
- ▶ Nos casos de deficiência de anticorpos com maior comprometimento da resposta humoral e/ou associação de imunodeficiência celular, não devem ser administradas as vacinas vivas, sobretudo a vacina atenuada poliomielite.
- ▶ Em relação às deficiências do eixo IFN-gama/IL12, as vacinas bacterianas e virais vivas são contraindicadas, em especial a BCG, pelo risco da disseminação do bacilo vacinal ocasionar doença grave.
- ▶ Para os pacientes com suspeita de imunodeficiências combinadas, todas as vacinas inativadas podem ser administradas como parte da avaliação da resposta imune antes do início da terapia de imunoglobulina. As vacinas vivas estão contraindicadas.
- ▶ Na síndrome de Di George devemos considerar o status imunológico. Pacientes com contagem de células T CD4  $\geq 500$  cél/mm<sup>3</sup>, células T CD8  $\geq 200$  cél/mm<sup>3</sup> e resposta normal de linfoproliferação a mitógenos devem receber também as vacinas SCR e varicela.
- ▶ Pacientes em uso de corticoides são considerados com potencial de imunossupressão quando fazem uso de altas doses de prednisona (dose  $\geq 20$  mg/dia ou  $\geq 2$  mg/kg/dia ou equivalente) por período maior que 14 dias. Nesse caso, deve-se evitar a administração de vacinas vivas atenuadas por até um mês após a interrupção do tratamento.

## BCG

No Brasil, o diagnóstico de imunodeficiência combinada grave (IDCG) melhorou na última década no que se refere ao número de casos e idade em que o diagnóstico ocorre. No entanto, a mortalidade por esta doença permanece elevada. As complicações da vacina BCG são um grande problema em pacientes com comprometimento grave do sistema imunológico, podendo haver disseminação do *Mycobacterium bovis* e fatalidade nesta população. Por isso, a pesquisa detalhada da história de casos familiares de reação à BCG constitui importante ferramenta preventiva e sinal de alerta para IDCG, enquanto ainda não dispomos, em nosso meio, de um método de triagem neonatal desse tipo de imunodeficiência para todos os recém-nascidos.

## Sarampo, caxumba, rubéola e varicela

As vacinas sarampo, caxumba, rubéola e varicela não devem ser administradas em indivíduos imunocomprometidos graves, como os portadores de doenças hematológicas, tumores, imunodeficiências congênitas, em uso de imunossuppressores e pacientes com HIV/Aids que tenham contagem de células CD4 em níveis muito baixos.

## Herpes zóster

A vacina herpes zóster é contraindicada em indivíduos com comprometimento da imunidade celular, tuberculose ativa não tratada e em gestantes. Contudo, o CDC (Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos) orienta que o uso pode ser considerado em pacientes com imunodepressão leve (em uso de baixas doses de Methotrexate, Anti-TNF, corticoides sistêmicos, assim como em pacientes HIV+ em fase de reconstrução imunológica com células T CD4  $\geq 200$  cél/mm<sup>3</sup>) (ver Quadro 5).

## Febre amarela

A vacina febre amarela está contraindicada em indivíduos imunodeprimidos. Deve-se avaliar o risco/benefício em casos de exposição inevitável ao vírus amarílico em pacientes HIV+ adultos assintomáticos e que tenham contagem de células CD4  $\geq 200$  cél/mm<sup>3</sup>. Em crianças infectadas pelo HIV e assintomáticas, com idade maior que 9 meses e até 5 anos, deve-se considerar a contagem de células T CD4  $\geq 15\%$  para análise de risco/benefício da vacinação.

## Conclusões

O desenvolvimento de imunizações para infecções ocasionadas por vírus e bactérias representa o maior avanço de saúde para a humanidade. Apesar dos benefícios indiscutíveis das imunizações rotineiras para a população em geral, faz-se necessário maior cuidado nessas práticas em pacientes com comprometimento do sistema imunológico, seja humoral ou celular. As populações gravemente imunocomprometidas são consideradas em risco quando administradas vacinas de patógenos vivos atenuados (vírus e bactérias), pela possibilidade de disseminação do microrganismo atenuado envolvido, com potencial infecção grave ou até mesmo fatal. Nos quadros 5, 6 e 7 encontram-se as recomendações da SBIm/ASBAI para o esquema de imunizações de pacientes com imunodeficiências primárias e a disponibilidade destas vacinas.

Os contactantes diretos (familiares, vizinhos, professores) são vetores potenciais de vírus vacinais, podendo existir transmissão horizontal da infecção para crianças ou adultos imunodeficientes. Por esse motivo, tal grupo necessita de orientação diferenciada quanto à vacinação.

Atenção especial deve ser dada à imunização com BCG em pacientes com imunodeficiência combinada grave, devido ao risco de morte por infecção disseminada causada pelo *Mycobacterium bovis*. Portanto, enquanto não for disponibilizada uma vacina mais segura e eficaz contra a tuberculose, o adiamento da vacina BCG deve ser considerado na suspeita de imunodeficiência primária.

**QUADRO 5 – Recomendações para vacinação do imunodeficiente primário**

IMUNODEFICIÊNCIA	EXEMPLO	VACINAS CONTRAINDICADAS	VACINAS PERMITIDAS	OBSERVAÇÕES
<b>Humoral</b> Deficiência grave de anticorpos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agamaglobulinemia ligada ao X.</li> <li>• IDCV.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VOP.</li> <li>• BCG.</li> <li>• Febre tifoide (oral viva).</li> <li>• Febre amarela.</li> </ul>	Considerar vacina varicela em imunodeficiência humoral isolada.	Efetividade das vacinas é discutível se depender apenas de imunidade humoral. A imunoglobulina endovenosa interfere na resposta imune à vacina sarampo e possivelmente à vacina varicela.
<b>Humoral</b> Deficiência leve de anticorpos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deficiência seletiva de IgA.</li> <li>• Deficiência de anticorpos antipolisacarídicos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VOP.</li> <li>• BCG.</li> <li>• Febre amarela.</li> <li>• Outras vacinas vivas parecem ser seguras.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pneumococo.</li> <li>• Hib.</li> </ul>	Todas as vacinas parecem ser efetivas.
<b>Combinada</b> Defeitos completos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IDCG.</li> <li>• Síndrome de Di George completa.</li> </ul>	Todas as vacinas vivas.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pneumococo.</li> </ul>	Vacinas provavelmente não efetivas.
<b>Combinada</b> Defeitos parciais	Síndrome de Di George parcial, síndrome de Wiskott-Aldrich, ataxia-telangectasia.	Todas as vacinas vivas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pneumococo.</li> <li>• Meningococo.</li> <li>• Hib.</li> </ul>	Efetividade das vacinas depende do grau de imunossupressão.
Defeito Eixo IL-12, 23 / IFN- $\gamma$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deficiência de IFN-<math>\gamma</math>R1 ou IFN-<math>\gamma</math>R2.</li> <li>• Deficiência STAT-1.</li> </ul>	Todas as vacinas bacterianas vivas.	–	Não há dados sobre uso de vacinas virais atenuadas. Recomenda-se atenção.
<b>Deficiência de fagócitos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doença granulomatosa crônica.</li> </ul>	Vacinas bacterianas vivas atenuadas.	–	Vacinas inativadas e virais atenuadas parecem ser seguras e efetivas.
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deficiência de adesão leucocitária.</li> <li>• Deficiência de MPO.</li> </ul>	Vacinas virais e bacterianas vivas.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pneumococo.</li> </ul>	Vacinas inativadas e virais atenuadas parecem ser seguras e efetivas.
<b>Deficiência de complemento</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deficiência via clássica.</li> <li>• Deficiência via alternativa.</li> <li>• Deficiência de properdina.</li> </ul>	Nenhuma.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pneumococo.</li> <li>• Meningococo.</li> <li>• Hib.</li> </ul>	Vacinação meningocócica: duas doses de meningocócica C conjugada nos menores 1 ano e reforços a cada cinco anos com meningocócica conjugada quadrivalente.

IDCV – Imunodeficiência comum variável; VOP – Vacina oral poliomielite; IDCG – Imunodeficiência combinada grave; Deficiência de MPO – Deficiência de mieloperoxidase.

## QUADRO 6 – Recomendações para imunização de crianças e adolescentes com imunodeficiências primárias

CATEGORIA	EXEMPLOS DA IMUNODEFICIÊNCIA ESPECÍFICA	CONTRAINDICAÇÕES VACINAIS	EFICÁCIA
Células B- (humoral)	Deficiência grave de anticorpos (ex.: agamaglobulinemia ligada ao X e imunodeficiência comum variável).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vírus Influenza atenuado.</li> <li>• Febre amarela.</li> <li>• Possivelmente sarampo.</li> <li>• Não há dados para varicela ou rotavírus.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Variável de acordo com a resposta humoral individual.</li> </ul>
Células B- (humoral)	Deficiência menos grave de anticorpos (ex.: deficiência seletiva de IgA e de subclasses de IgG).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Febre amarela.</li> <li>• BCG.</li> <li>• Outras vacinas de patógenos vivos atenuados parecem ser seguras, mas requerem cuidados.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Todas as vacinas são teoricamente eficazes.</li> <li>• A resposta imune pode ser atenuada.</li> <li>• Vacinas pneumocócica e Hib são recomendadas.</li> </ul>
Células T- (mediada por células e humoral)	Defeitos completos (ex.: IDCG, Di George completa).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Todas as vacinas de patógenos vivos atenuados.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Todas as vacinas são provavelmente ineficazes.</li> <li>• Vacinas pneumocócica e Hib são recomendadas.</li> </ul>
Células T (celular e humoral)	IDCG submetido a transplante de células hematopoiéticas.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vacinas de vírus e bactérias vivas atenuadas, dependendo do status imune.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eficácia dependendo do grau de imunossupressão.</li> <li>• Vacinas pneumocócica, meningocócica e Hib são recomendadas.</li> </ul>
Células T (celular e humoral)	Defeitos parciais (ex.: a maioria dos pacientes com Di George, Wiskott-Aldrich, ataxia-telangiectasia).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BCG e vacina para febre tifoide.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eficácia depende do grau de imunossupressão.</li> <li>• Considerar Hib se não tiver sido feita na infância.</li> </ul>
Complemento	Deficiência de componentes do complemento, deficiência de properdina, deficiência do fator B.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nenhuma.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Todas as vacinas são provavelmente eficazes.</li> <li>• Vacinas pneumocócica e meningocócica são recomendadas.</li> </ul>
Função fagocítica	Doença granulomatosa crônica (DGC), defeitos de adesão leucocitária, deficiência de mieloperoxidase.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vacinas de bactérias vivas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Todas as vacinas inativadas são consideradas seguras e provavelmente eficazes.</li> </ul>
Defeitos da via IFN- $\gamma$ /IL-12	Doença infecciosa ocasionada por vacina BCG.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BCG.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Há poucos dados de infecção induzida por vacinas de patógenos vivos atenuados sem ser a BCG.</li> </ul>

BCG – *Bacillus Calmette-Guerin*; Hib – *Haemophilus influenzae* tipo b; IDCG – *Imunodeficiência combinada grave*.

## QUADRO 7 – Vacinas especialmente recomendadas para indivíduos com imunodeficiências primárias

Todo indivíduo deve estar em dia com as vacinas do calendário vacinal para sua faixa etária, recomendado pela SBIm. As recomendações nesta tabela levam em consideração aquelas vacinas especialmente indicadas para o grupo com risco aumentado para a infecção e/ou suas complicações.

VACINAS	ESQUEMAS/RECOMENDAÇÕES	DISPONIBILIDADE NOS CRIES*
Poliomielite inativada (VIP)	<ul style="list-style-type: none"> <li>A partir de 2 meses, aos 2, 4 e 6 meses e reforços entre 12 e 15 meses e aos 5 anos de idade.</li> <li>Crianças não vacinadas, adolescentes e adultos: três doses com intervalo de dois meses.</li> </ul>	SIM
Rotavírus	<ul style="list-style-type: none"> <li>Duas ou três doses, de acordo com o fabricante (ver <i>Calendário de vacinação SBIm criança</i>).</li> <li>Contraindicada em imunodeficiência combinada grave.</li> </ul>	NÃO
Pneumocóccas conjugadas (VPC10 ou VPC13)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Para menores de 5 anos: esquema padrão de vacinação por faixa etária, conforme <i>Calendário de vacinação SBIm criança</i>.</li> <li>Crianças entre 2 e 5 anos com esquema completo com VPC10 podem se beneficiar de uma dose adicional de VPC13 para ampliar a proteção, respeitando intervalo mínimo de dois meses da última dose.</li> <li>Crianças entre 2 e 5 anos, não vacinadas anteriormente: duas doses de VPC13 com intervalo de dois meses entre elas.</li> <li>Crianças a partir de 6 anos, adolescentes e adultos: uma dose de VPC13.</li> </ul>	SIM - VPC10 para menores de 5 anos NÃO - VPC13
Pneumocócica 23V (VPP23)	Duas doses com intervalo de cinco anos entre elas.	SIM
<p>1. Sempre preferir VPC13 (entre 18 e 49 anos, indicação fora de bula).                  2. Iniciar esquema com vacina conjugada, seguida pela aplicação da vacina VPP23, respeitando intervalo mínimo de dois meses entre as vacinas.                  3. Para indivíduos que já receberam a VPP23, não vacinados com VPC13, recomenda-se o intervalo mínimo de um ano para a aplicação de VPC13 e de cinco anos para a aplicação da segunda dose da VPP23, com intervalo mínimo de dois meses entre a vacina conjugada e a polissacarídica.                  4. Se a segunda dose de VPP23 foi aplicada antes de 65 anos de idade, uma terceira dose está recomendada após esta idade, com intervalo mínimo de cinco anos da última dose.</p>		
Meningocócicas conjugadas (MenC ou MenACWY)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Para crianças a partir de 2 meses de idade, adolescentes e adultos: ver <i>Calendários de vacinação SBIm</i> para cada faixa etária.</li> <li>Crianças a partir de 1 ano, adolescentes e adultos: duas doses com intervalo de dois meses.</li> <li>Uma dose de reforço a cada cinco anos.</li> <li>A partir de 1 ano, preferir a vacina meningocócica ACWY.</li> </ul>	SIM - MenC com uma só dose de reforço NÃO - MenACWY
Meningocócica B	<ul style="list-style-type: none"> <li>A partir de 2 meses de idade: três doses, aos 3, 5 e 7 meses e reforço entre 12 e 15 meses.</li> <li>Crianças entre 12 meses e 10 anos de idade, não vacinadas: duas doses com intervalo de dois meses entre elas.</li> <li>Adolescentes e adultos: duas doses com intervalo de um mês.</li> </ul>	NÃO
Influenza	<ul style="list-style-type: none"> <li>Primovacinação de crianças entre 6 e 35 meses de idade: duas doses de 0,25 mL com intervalo de quatro semanas; entre 3 e 8 anos de idade: 0,5 mL com intervalo de quatro semanas.</li> <li>A partir de 9 anos: uma dose anual de 0,5 mL.</li> </ul>	SIM
Hepatite A	Duas doses: 0 - 6 meses.	SIM
Hepatite B	Quatro doses: 0 - 1 - 2 - 6 meses, com o dobro da dose recomendada para a faixa etária.	SIM
Hepatite A e B	<ul style="list-style-type: none"> <li>Para menores de 16 anos: duas doses: 0 - 6 meses.</li> <li>A partir de 16 anos: três doses: 0 - 1 - 6 meses.</li> <li>Pode substituir as vacinas isoladas, complementando com doses da vacina hepatite B, para manter o dobro da dose recomendada para hepatite B conforme faixa etária.</li> </ul>	NÃO
Necessário solicitar a sorologia para hepatite B um a dois meses após a quarta dose. Considera-se imunizado se Anti HBs = ou > 10 UI/mL. Se sorologia negativa, repetir o esquema vacinal com o dobro da dose.		
Varicela	<ul style="list-style-type: none"> <li>Para menores de 13 anos: duas doses com intervalo de três meses entre elas.</li> <li>A partir de 13 anos: duas doses com intervalo de um mês entre elas.</li> </ul>	SIM
<p>1. Em situações de risco – surto ou exposição domiciliar – a primeira dose pode ser aplicada aos 9 meses de idade. Mais duas doses ainda serão necessárias a partir de 1 ano de idade.                  2. A vacina quádrupla viral (combinação da vacina varicela com a vacina tríplice viral) é uma opção para menores de 12 anos. Na primeira dose, associou-se a maior frequência de eventos adversos quando comparada à aplicação das vacinas em injeções separadas.                  3. Contraindicada em caso de deficiência combinada da imunidade celular ou celular e humoral e na imunossupressão grave.</p>		
Herpes zóster	A partir dos 50 anos: uma dose, na ausência de imunossupressão.	NÃO
<i>Haemophilus influenzae b</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Para menores de 1 ano: ver <i>Calendário de vacinação SBIm criança</i>.</li> <li>Para maiores de 1 ano, adolescentes e adultos: duas doses com intervalo de quatro a oito semanas.</li> </ul>	SIM, para menores de 19 anos
HPV	Três doses: 0 - 1 a 2 - 6 meses.	NÃO

\*A disponibilidade segue as normas contidas no Manual dos Cries, disponível em [http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_centro\\_referencia\\_imunobiologicos.pdf](http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/manual_centro_referencia_imunobiologicos.pdf)

## Bibliografia

---

Boršo D, Löbermann M, Fritzsche C, Hemmer C, Führer A, Zettl U, Reisinger EC. Vaccination in patients with immunodeficiency or immunosuppressive therapy. *Dtsch Med Wochenschr.* 2013 Jan;138(4):145-50. doi: 10.1055/s-0032-1327401. Epub 2013 Jan 15.

Center for Disease Control and Prevention. General recommendations on Immunization recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011; 60 (RR-2): 1-64.

Goldacker S, Draeger R, Warnatz K, Huzly D, Salzer U, Thiel J, Eibel H, Schlesier M, Peter HH. Active vaccination in patients with common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Immunol.* 2007 Sep;124(3):294-303. Epub 2007 Jun 29.

Marciano BE, Huang CY, Joshi G, Rezaei N, Carvalho BC, et al. BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency: Complications, risks, and vaccination policies. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1142-8.

Mazzucchelli JT, Bonfim C, Castro GG, Condino-Neto AA, Costa NM, Cunha L, Dantas EO, Dantas VM, de Moraes-Pinto MI, Fernandes JF, Goes HC, Goudouris E, Grumach AS, Guirau LM, Kuntze G, Mallozzi MC, Monteiro FP, Moraes LS, Nudelman V, Pinto JA, Rizzo MC, Porto-Neto AC, Roxo-Junior P, Ruiz M, RulloVE, Seber A, Takano OA, Tavares FS, Toledo E, Vilela MM, Costa-Carvalho BT. Severe combined immunodeficiency in Brazil: management, prognosis, and BCG-associated complications. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2014;24(3):184-91.

Rubin, L. G. 2013 IDSA Clinical practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. *Infectious Diseases Society of America*, 2014; 58(3)309-318.

Shearer WT, Fleisher T A, et al. Recommendations for live viral and bacterial vaccines in immunodeficient patients and their close contacts. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:961-6.

Sociedade Brasileira de Imunizações. Guias de vacinação, 2013. Disponível no site: <http://www.svim.org.br/wp-content/uploads/2013/10/calendários-SBIM-2013-2014>. Acesso em 10/06/2014.

Trimble R, Atkins J, Quigg TC, Burns CC, Wallace GS, Thomas M, Mangla AT, Infante AJ. Vaccine-Associated Paralytic Poliomyelitis and BCG-osis in an Immigrant Child with Severe Combined immunodeficiency Syndrome. *Center for Disease Control and Prevention MMWR, ACIP* 2014. 63 (33), 721-724.



As infecções estão entre as principais causas de morbidade e mortalidade nos imunodeficientes e também em pacientes alérgicos. Conscientes da importância da vacinação e na diminuição da ocorrência e nas complicações e óbitos por doenças infecciosas, a Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm) e a Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) se uniram para a elaboração deste Guia. O objetivo é contribuir para a orientação dos profissionais que atendem esta especialidade, visando ao adequado manejo do paciente alérgico e com imunodeficiências, no que diz respeito às imunizações.



**ASBAI**  
Associação Brasileira de  
Alergia e Imunologia



SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES