

ASMA, ALERGIA

GUIA DE IMUNIZAÇÃO SBIm/ASBAI

E IMUNODEFICIÊNCIAS



ASBAI
Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia

SBIm
SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES

2020-2021

GUIA DE IMUNIZAÇÃO SBI^m/ASBAI – ASMA, ALERGIA E IMUNODEFICIÊNCIAS 2020-2021

Diretoria da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBI^m)

Presidente

Juarez Cunha

Vice-Presidente

Isabella Ballalai

1º Secretário

Renato Kfourri

2º Secretário

Guido Levi

Presidente da Comissão Técnica de Revisão dos Calendários Vacinais

Mônica Levi

1ª Tesoureira

Mayra Moura

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 e
Ana Karolina B. B. Marinho – ASBAI
Isabella Ballalai, Mônica Levi e Renato Kfourri – SBI^m

Autores

SBI^m

Isabella Ballalai, Mônica Levi, Renato Kfourri
e Mônica de Araújo Álvares da Silva

ASBAI

Albertina Varandas Capelo, Ana Karolina Barreto
Berselli Marinho, Cláudia França Cavalcante Valente,
Ekaterini Simões Goudouris, Fátima Rodrigues
Fernandes, Fernanda Mariz, Lorena de Castro Diniz,
Mônica de Araújo Álvares da Silva, Priscila Geller Wolf

Revisores da 2ª edição

Ana Karolina B. B. Marinho e Fátima Rodrigues
(ASBAI), Claudia França Cavalcante Valente (ASBAI/
SBI^m) e Renato Kfourri (SBI^m)

Diretoria da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI)

Presidente

Flávio Sano

1º Vice-Presidente

Emanuel Savio Cavalcanti Sarinho

2º Vice-Presidente

Fábio Chigres Kuschnir

Diretora Secretária

Fatima Rodrigues Fernandes

Diretora Secretária Adjunta

Alexandra Sayuri Watanabe

Diretor Financeiro

Gustavo Falbo Wandalsen

Diretor Financeiro Adjunto

Marcelo Vivolo Aun

Diretor Científico

Dirceu Solé

Diretora Científica Adjunta

Ekaterini Simões Goudouris

Diretor de Relações Internacionais

Nelson Augusto Rosário Filho

Diretor de Ética e Defesa Profissional

Antonio Carlos Bilo

Diretor de Educação Médica a Distância

Luis Felipe Chiaverini Ensina

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 Silvia Fittipaldi

COPIDESQUE E REVISÃO Sonia Cardoso

Sumário

Apresentação	03
Princípios básicos em imunizações	04
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 pós-exposição	13
Considerações sobre as doenças imunopreveníveis e vacinas	14
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 b (Hib)	26
Influenza	27
Poliomielite	28
Rotavírus	28
Sarampo, caxumba e rubéola	29
Tuberculose	30
Varicela	30
Reações de hipersensibilidade aos constituintes das vacinas	32
Tipos de reações de hipersensibilidade	34
Conduta diante de suspeita de reações imediatas graves a vacinas	41
Reações de hipersensibilidade a soros homólogos e heterólogos	42
Como identificar e tratar uma reação anafilática	45
Vacinação de asmáticos	50
Importância das infecções na asma	50
Vacinação do paciente com imunodeficiência	56
ANEXO: Vacinas especialmente recomendadas para indivíduos com imunodeficiências primárias	64

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

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 (SBIIm) e a Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) elaboraram em 2015 este guia, agora em edição atualizada. 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 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, são parâmetros essenciais para a avaliar a eficácia de uma vacina no longo prazo.

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, BCG e dengue.

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 vacinas atenuadas (ver Quadro 1)

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

PRODUTO / INDICAÇÃO	DOSE	INTERVALO RECOMENDADO PARA ADMINISTRAÇÃO DAS VACINAS ¹
IG Tétano	250 unidades (10 mg IgG/kg) IM	três meses
IG Hepatite A		
- Profilaxia de contato	0,02 mL/kg (3,3 mg IgG/kg) IM	três meses
- Viagens internacionais	0,06 mL/kg (10 mg IgG/kg) IM	
IG Hepatite B (IGHB)	0,06 mL/kg (10 mg IgG/kg) IM	três meses
IG Raiva (IGR)	20 IU/kg (22 mg IgG/kg) IM	quatro meses
IG Varicela	125 unidades/10 kg (60-200 mg IgG/kg) IM, máximo 625 unidades	cinco meses
IG Sarampo profilaxia		
- Contato comum (ex: não imunocomprometido)	0,25 mL/kg (40 mg IgG/kg) IM	cinco meses
- Contato imunocomprometido	0,5 mL/kg (80 mg IgG/kg) IM	seis meses
Transfusão de sangue		
- Hemácias lavadas	10 mL/kg (quase sem IgG/kg) IV	Nenhum
- Hemácias adicionadas de salina-adenina	10 mL/kg (10 mg IgG/kg) IV	três meses
- Concentrado de hemácias (hematócrito 65%) ²	10 mL/kg (60 mg IgG/kg) IV	seis meses
- Sangue total (hematócrito 35%-50%) ²	10 mL/kg (80-100 mg IgG/kg) IV	seis meses
- Produtos de plasma/ plaquetas	10 mL/kg (160 mg IgG/kg) IV	sete meses

(Cont.)

PRODUTO / INDICAÇÃO	DOSE	INTERVALO RECOMENDADO PARA ADMINISTRAÇÃO DAS VACINAS ¹
IGIV		
- Terapia de reposição para imunodeficiências ³	300-400 mg/kg IV	oito meses
- Tratamento de púrpura trombocitopênica imune	400 mg/kg IV	oito meses
- Tratamento de púrpura trombocitopênica imune	1.000 mg/kg IV	dez meses
- Doença de Kawasaki	2 g/kg IV	11 meses
- Profilaxia pós-exposição para varicela	400 mg/kg IV	oito meses
Anticorpo monoclonal para o vírus sincicial respiratório⁴	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 assintomáticas ou com sintomas leves do vírus da imunodeficiência humana (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. Acesso em 2014 ago 06.

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 e a febre tifoide.

7. Vacinas conjugadas (polissacarídeo conjugado à proteína): aquelas em que os componentes polissacarídicos são combinados quimicamente 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 transdução 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 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 horas.

As vacinas conjugadas induzem níveis elevados de anticorpos de alta afinidade que proporcionam proteção coletiva.

- ▶ 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.

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

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.

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

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 recomençar 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.

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.

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.** Em crianças menores de 2 anos de idade, a aplicação simultânea das vacinas febre amarela e triplice viral (sarampo, caxumba e rubéola) pode provocar interferência imunológica, levando a menor resposta da vacina febre amarela, rubéola e 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.

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. Neste caso, o indivíduo deverá ser encaminhado ao alergista/imunologista para avaliar a pertinência da associação causal com a vacina e definir a conduta.
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 pós-exposição

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. Imunologia celular e molecular. 9 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019.

Ballalai 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 e crianças 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. No período entre 2010 e 2014, foram notificados 72.901 casos suspeitos de coqueluche. Destes, 31% (22.426) foram confirmados. A partir de 2015, observa-se uma redução do número de casos e a incidência da doença passou de 4,2 casos/100 mil habitantes, em 2014, para 1,01 casos/100 mil habitantes em 2018. 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 uma efetiva proteção, indica-se aplicar nas gestantes a vacina tríplice bacteriana acelular do tipo adulto, após a 20ª semana de gestação – idealmente pelo menos quatro semanas antes do parto. Esta imunização deverá ser repetida a cada gravidez e 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 e profissionais da saúde.
- ▶ Dupla bacteriana do tipo adulto (dT), para maiores de 7 anos, em todas as faixas etárias.

Vacinas disponíveis nos serviços privados de vacinação

- ▶ 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 meningococemia. 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 em 1970 era de 2,1 casos/100 mil habitantes, chegou a atingir em 1974 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.

Vacinas oferecidas pelo PNI

- ▶ Vacina meningocócica C conjugada – disponível na rotina para crianças menores de 5 anos de idade. Nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE), é oferecida a pessoas de todas as faixas etárias que integram os grupos de maior risco (pessoas com doenças crônicas, imunocomprometidos etc.), uma dose a cada cinco anos.
- ▶ Vacina meningocócica conjugada quadrivalente ACWY – disponível para adolescentes de 11 a 12 anos de idade. Nos CRIE, é oferecida para pessoas com hemoglobinúria paroxística noturna.

Vacinas disponíveis nos serviços privados de vacinação

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

Considerações

Para crianças e adolescentes, recomenda-se o uso preferencial, sempre que possível, das vacinas 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 líquido.

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 5 anos de idade.
- ▶ Vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente (VPP23) – nos CRIE, para grupos de maior risco de complicações.
- ▶ A vacina pneumocócica conjugada 13-valente (VPC13) está disponível nos CRIE para maiores de 5 anos nas seguintes situações:
 - HIV/Aids;
 - transplantados de órgãos sólidos ou células-tronco hematopoiéticas;
 - oncológicos.

Vacinas disponíveis nos serviços privados de vacinação

- ▶ 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% dos 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%.

De acordo com uma metanálise (Cochrane) que avaliou estudos randomizados e observacionais envolvendo várias vacinas polissacarídicas (de dois a 23 sorotipos), a efetividade na prevenção de doença invasiva foi estimada em 82%.

Dos cinco estudos randomizados, 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%.

Já um 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 pessoas de qualquer idade.

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.

Um 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.

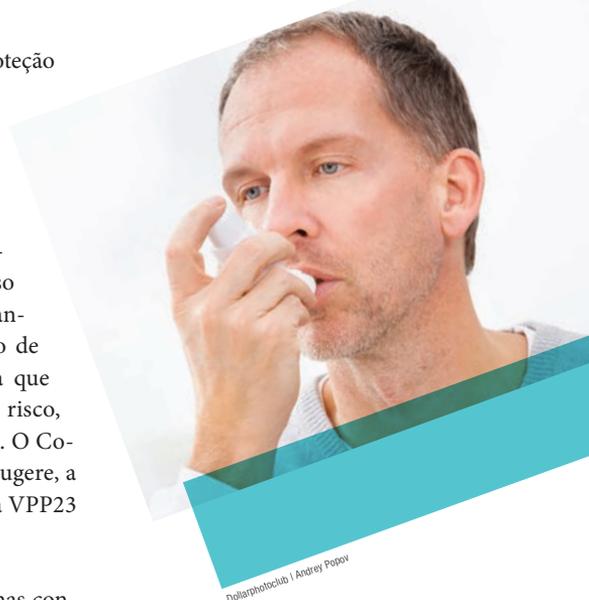
Embora persistam algumas controvérsias, a VPP23 fornece proteção para a infecção pneumocócica invasiva de 50% a 80% em adultos, e sua indicação se mantém para imunocomprometidos.

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 Centro de Prevenção e Controle de Doenças (CDC/EUA) 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, sugere, a critério médico, 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 algumas condições clínicas, o Acip recomenda esquema combinado com VPC13 e VPP23, como mostra o Quadro 3.

A SBIm, a ASBAI 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.

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



Dollarphotoclub / Andrey Popov

A vacina VPC10 está disponível na rede pública, na rotina das Unidades Básicas de Saúde (UBS), para menores de 5 anos e a VPC13 nos CRIE para crianças e adultos maiores de 5 anos, vivendo com HIV/Aids, transplantados de órgãos sólidos e de células-tronco hematopoiéticas (medula óssea), bem como pacientes oncológicos.

A VPP23 está disponível nos CRIE 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 células-tronco hematopoiéticas;
- ▶ imunodeficiência devido a câncer ou imunossupressão terapêutica;
- ▶ *diabetes mellitus*;
- ▶ fístula líquórica;
- ▶ 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).

A VPC13 está disponível nos CRIE para maiores de 5 anos nas seguintes situações:

- ▶ HIV/Aids;
- ▶ Transplantados de órgãos sólidos ou células-tronco hematopoiéticas;
- ▶ Oncológicos.

QUADRO 3 – Recomendações Acip para a vacina pneumocócica conjugada 13-valente (VPC13) e vacina pneumocócica 23-valente polissacarídica (VPP23) entre adultos com idade ≥19 anos*

Grupo de risco	Condição médica subjacente	VPC13 para ≥19 anos	VPP23 ¹ para pessoas com idade entre 19–64 anos
Pessoas imunocompetentes	Alcoolismo	Não recomendada	1 dose
	Doença crônica do coração ²		
	Doença hepática crônica		
	Doença pulmonar crônica ³		
	Tabagismo		
	<i>Diabetes mellitus</i>		
	Implante coclear	1 dose	1 dose ≥ 8 semanas após VPC13
Pessoas imunocomprometidas	Vazamento de líquido cefalorraquidiano	1 dose	2 doses, primeira dose ≥ 8 semanas depois da VPC13 e segunda dose ≥ 5 anos depois da primeira dose de VPP23
	Asplenia congênita adquirida		
	Doença falciforme / outras hemoglobinopatias		
	Insuficiência renal crônica		
	Imunodeficiências congênitas ou adquiridas ⁴		
	Malignidade generalizada		
	Infecção por HIV		
	Doença de Hodgkin		
	Imunossupressão medicamentosa ⁵		
	Leucemia		
	Linfoma		
	Mieloma múltiplo		
	Síndrome nefrótica		
Transplante de órgão sólido			

1 - Refere-se apenas a adultos de 19 a 64 anos. Todos os adultos com idade ≥ 65 anos devem receber uma dose de VPP23 ≥ cinco anos após qualquer dose de VPP23, independentemente de história prévia de vacinação com vacina pneumocócica. Nenhuma dose adicional de VPP23 deve ser aplicada após a dose administrada na idade ≥ 65 anos.

2 - Inclui insuficiência cardíaca congestiva e cardiomiopatias.

3 - Inclui doença pulmonar obstrutiva crônica, enfisema e asma.

4 - Inclui deficiências humorais (linfócitos B ou T), deficiências de complemento (particularmente deficiências de C1, C2, C3 e C4) e distúrbios fagocíticos (excluindo doença granulomatosa crônica).

5 - Doenças que requerem tratamento com medicamentos imunossupressores, incluindo corticosteroides sistêmicos de longo prazo e radioterapia.

Fonte: Centro de Prevenção e Controle de Doenças - CDC. https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/68/wr/mm6846a5.htm#T1_down [Tabela 1] Último acesso: 2020 ago 28.

* Veja na página 19 as recomendações ampliadas da SBIm, ASBAI e SBGG.

HEPATITE A

É a mais comum dentre as hepatites virais e sua distribuição é mundial. 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 cronicidade, 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 nos serviços privados de vacinação

- ▶ Hepatite A.
- ▶ Hepatite A combinada 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, adolescentes e adultos não vacinados para hepatite B, a vacina combinada hepatite A e B pode ser considerada para substituir a vacinação isolada (duas doses: esquema 0 e 6 meses).

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.

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

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 nos serviços privados de vacinação

- ▶ 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 *Aedes aegypti*, também transmissor de dengue, 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 tão claro no Brasil. Todos os casos relatados ocorreram após a primeira dose da vacina.

Está indicada, pelo Ministério da Saúde, para toda a população brasileira. 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 abril de 2017, o Brasil adotou o esquema vacinal de dose única durante toda a vida, medida que está de acordo com as recomendações da Organização Mundial de Saúde (OMS). Em 2019 o PNI passou a recomendar a vacinação em todo o território nacional, e, para crianças menores de 5 anos, o esquema de duas doses, em função de uma menor resposta imune nesta idade.

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 da lactante nesses casos, deve-se suspender o aleitamento materno por dez dias após a imunização.

Vacina oferecida pelo PNI e disponível nos serviços privados de vacinação

- 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 nos serviços privados de vacinação

- 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 infecções sexualmente transmissíveis (IST), 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 é precoce: já no primeiro ano após o início da atividade sexual, de 25% a 30% apresentam infecção pelo HPV.

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

- ▶ HPV 6,11,16,18 – para meninas de 9 a 14 anos e meninos de 11 a 14 anos no esquema de duas doses: 0-6 meses. Para pessoas de ambos os sexos vivendo com HIV/Aids, transplantadas ou em tratamento oncológico a vacina está disponível para a faixa etária de 9-26 anos, no esquema de três doses: 0-2-6 meses.

Vacinas disponíveis nos serviços privados de vacinação

- ▶ HPV6,11,16,18 (a mesma oferecida pelo PNI) – contém VLPs dos tipos 6, 11, 16, 18. Esquema de duas doses 0-6 meses para meninos e meninas de 9 a 15 anos de idade. Para meninos e homens de 15 a 26 anos, o esquema é de três doses (0-2-6 meses); o mesmo para meninas e mulheres de 15 a 45 anos.
- ▶ HPV16,18 – contém VLPs dos tipos 16 e 18. O esquema é de duas doses (0-6 meses) para adolescentes de ambos os sexos de 9 a 15 anos de idade. Para indivíduos acima de 15 anos, sem limite superior de idade, o esquema é de três doses (0-2-6 meses).

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

HAEMOPHILUS INFLUENZAE b (Hib)

O *Haemophilus influenzae* 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 CRIE, está disponível para portadores de pneumopatias crônicas e outros grupos de alto risco.

Vacinas disponíveis nos serviços privados de vacinação

- ▶ 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 6 anos, maiores de 55 anos e pessoas de todas as idades portadoras de comorbidades, gestantes e puérperas e outros grupos considerados de risco, tais como: população carcerária, profissionais da saúde e indígenas.

Vacina disponível nos serviços privados de vacinação

- ▶ 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 detecção de anticorpos protetores ocorre, em geral, cerca de duas semanas após a vacinação, e o pico máximo dos títulos de anticorpos é atingido de quatro a seis semanas após a imunização. A proteção dura cerca de seis meses.

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: uma oral de poliovírus vivos atenuados (VOP), bivalente, contendo os poliovírus 1 e 3; e outra injetável, de poliovírus inativados (VIP), trivalente, contendo os sorotipos 1, 2 e 3.

Porém, a VOP, por ser de vírus vivo atenuado, pode raramente levar à poliomielite paralítica derivada da vacina, em quem a recebe ou ainda em indivíduos da comunidade, 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 contatos frequentes da pessoa vacinada. A VIP não apresenta risco de disseminação do poliovírus vacinal.

Vacinas oferecidas pelo PNI

- ▶ VOP – para crianças nas doses de reforço aos 15 meses e aos 4 anos.
- ▶ VIP – para crianças no esquema primário aos 2, 4 e 6 meses de idade.

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

Vacina disponível nos serviços privados de vacinação

- ▶ 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 nos serviços privados de vacinação

- ▶ 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.

Desde a década de 1960 contamos com uma vacina altamente eficaz contra o sarampo. Seu uso em campanhas na grande maioria dos países possibilitou uma expressiva redução dos óbitos por esta virose. Apesar dessa conquista, a OMS estima que ainda ocorram, por ano, cerca de 140 mil mortes no mundo, sobretudo entre as crianças menores de 5 anos de idade.

No Brasil, os poucos casos que ocorriam eram “importados”, com cepas provenientes de outros países. Em 2017/2018, observou-se a reintrodução da circulação do vírus no país por importação de casos e presença de agrupamentos populacionais de suscetíveis, fato que culminou na perda da certificação de eliminação do sarampo obtida em 2016. As estratégias de vacinação em massa, portanto, 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 final 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, podendo causar complicações importantes, como 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.

Vacinas oferecidas pelo PNI e disponíveis nos serviços privados de vacinação

PNI

- ▶ Tríplice viral – contendo os componentes sarampo, caxumba e rubéola. Indicada a partir dos 12 meses de vida. Em situações de surto, pode ser recomendada uma dose aos 6 meses.
- ▶ Tetraviral – contendo os componentes sarampo, caxumba, rubéola e varicela. Indicada aos 15 meses de vida.

Serviços privados de vacinação

- ▶ Vacinas tríplice e tetraviral para crianças, adolescentes e adultos acima de 1 ano de idade.

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 2017, perto de 10 milhões de pessoas desenvolveram tuberculose e 1,6 milhão morreram da doença, sendo que 300 mil viviam com HIV.

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 nos serviços privados de vacinação

- ▶ 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% entre as pessoas que vivem no mesmo domicílio. 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.

Vacinas oferecidas pelo PNI e disponíveis nos serviços privados de vacinação

PNI

- ▶ Tetraviral (SCRV - sarampo, caxumba, rubéola e varicela) – uma dose aos 15 meses de idade;
- ▶ Varicela – uma dose aos 4 anos de idade.

Serviços privados

- ▶ Tríplice viral, varicela e tetraviral (SCRV), para crianças, 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 CRIE e pode ser usada até 96 horas após o contato com a doença 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.

A administração deve ser realizada 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.

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 provocadas pelos seguintes componentes vacinais:

- ▶ antígenos microbianos;
- ▶ 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 com maior frequência após doses subsequentes das vacinas difteria, tétano e influenza. 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 principalmente 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.

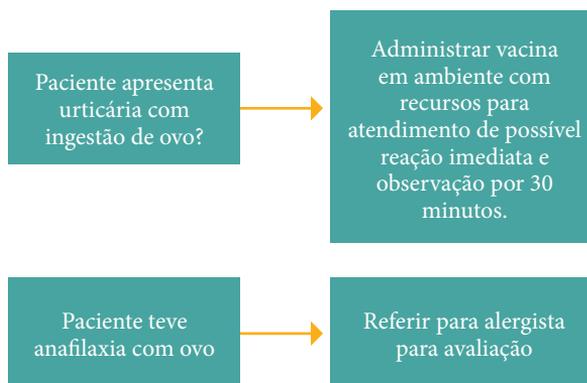
Em relação à vacina influenza, o cultivo é realizado em fluido alantoide de ovos embrionados de galinha, podendo a quantidade de proteínas do ovo variar de 0,2 µg/mL a 42 µg/mL. Observou-se que as vacinas com maior conteúdo destas proteínas teriam mais probabilidade de ocasionar eventos adversos. Hoje,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

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 alimento.

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.

FIGURA 1 – Precauções na administração de vacina para influenza em indivíduos alérgicos ao ovo

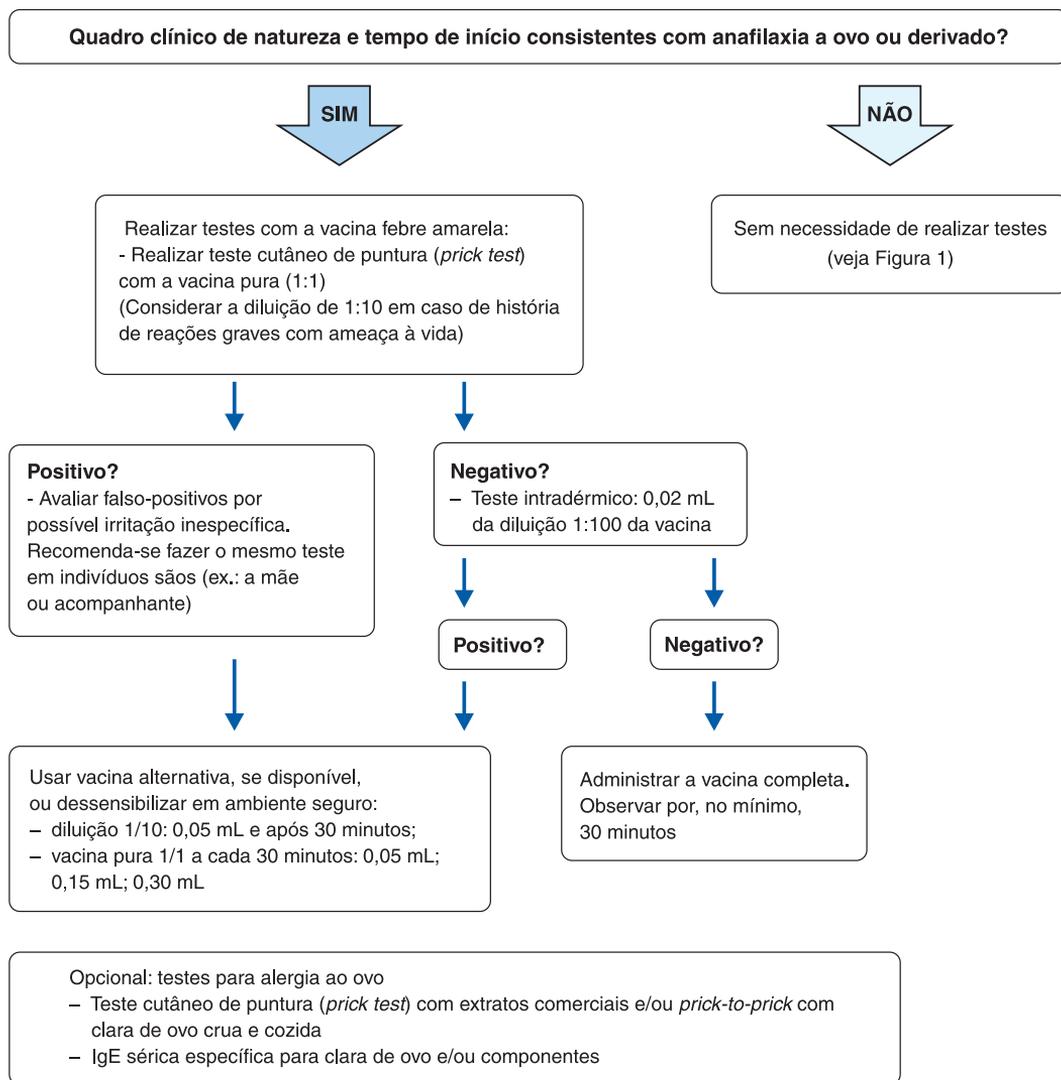


Em relação à vacina febre amarela, ocorre o cultivo em ovos embrionados de galinha, com a permanência de maior quantidade de proteínas. Foram relatados casos de erupção cutânea, urticária, broncoespasmo e reações anafiláticas, inclusive com choque, após a aplicação da vacina.

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.

Segue abaixo, na Figura 2, o protocolo para avaliação de risco em pacientes alérgicos graves ao ovo com indicação para vacinação contra a febre amarela.

FIGURA 2 – Protocolo para avaliação de risco em pacientes alérgicos graves ao ovo e com indicação de vacina febre amarela.



Fonte: Marinho AKBB, Ouricuri AL, Valente CFC, et al. Yellow fever vaccine: adverse reactions and at-risk populations Arq Asma Alerg Imunol, v. 1, n. 1, p. 245-56. Acesso em 2017 jun 28.

Reações alérgicas ao leite

As proteínas do leite são usadas como estabilizantes nas vacinas acelulares difteria, tétano e coqueluche, que podem conter quantidades mínimas (nanogramas) de caseína bovina. A anafilaxia a estas vacinas é rara e muitas vezes atribuída a componentes toxoides. Deve-se continuar a prática padrão para a vacinação D'TaP em todas as crianças. Recomenda-se cautela, na administração de doses de reforço em crianças com alergia ao leite de vaca (ALV) muito sensíveis.

Em 2014 foram documentados alguns casos de crianças com ALV que tiveram anafilaxia após receberem a vacina tríplice viral do fabricante Serum Institute of India. Após a investigação, observou-se que o imunizante continha traços de lactoalbumina, o que levou o Ministério da Saúde a orientar o uso de outra marca da tríplice viral nessas crianças. Na impossibilidade, deve-se adiar a vacinação.

Em relação a vacina rotavírus, não há estudos publicados que demonstrem aumento ou desencadeamento de ALV em crianças que receberam esta vacina. Lactentes que apresentam quadro clínico desse tipo de alergia, com doença diarreica moderada ou grave e/ou vômitos, devem ter a aplicação da vacina adiada até a recuperação.

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 tiossalicílico.

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 ti-

merosal 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 contraindicação absoluta para a vacinação.

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 influenzae* 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 a 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, pode auxiliar no diagnóstico, embora não existam extratos padronizados de gelatina para realização de teste cutâneo. A IgE específica para gelatina pode ser utilizada como auxílio diagnóstico, mas um resultado negativo não exclui alergia.

Mais recentemente, a sensibilidade à galactose-alfa-1,3 galactose (alfa-gal) surgiu como uma causa de alergia a carne vermelha que está ligada de modo causal a picadas de carrapato. A sensibilidade alfa-gal geralmente apresenta anafilaxia tardia (três a seis horas) após a ingestão de carne vermelha, com menor grau de reatividade ao leite e gelatina. Um estudo recente identificou anafilaxia induzida por vacina associada à alergia à alfa-gal em um paciente de 63 anos minutos após receber a imunização com vírus varicela zóster. Os autores alertam que vacinas com maior teor de gelatina (MMR e vírus varicela zóster) podem representar um risco nesses pacientes, principalmente por causa da administração parenteral.

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* cujas proteínas têm o potencial de desencadear reações alérgicas, inclusive anafiláticas, sobretudo em certos grupos de risco, que incluem:

- ▶ pacientes com diagnóstico 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.

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

Reações alérgicas a antimicrobianos

Os antimicrobianos encontrados em algumas vacinas são: neomicina, estreptomina, 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.

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, reco-

menda-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 da vacina poderá ser realizada em única etapa.

Dessensibilização: busca provocar tolerância possibilitando concluir a imunização, quando esta for necessária. Serão realizadas doses progressivas da vacina com intervalo de 15 minutos entre elas:

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

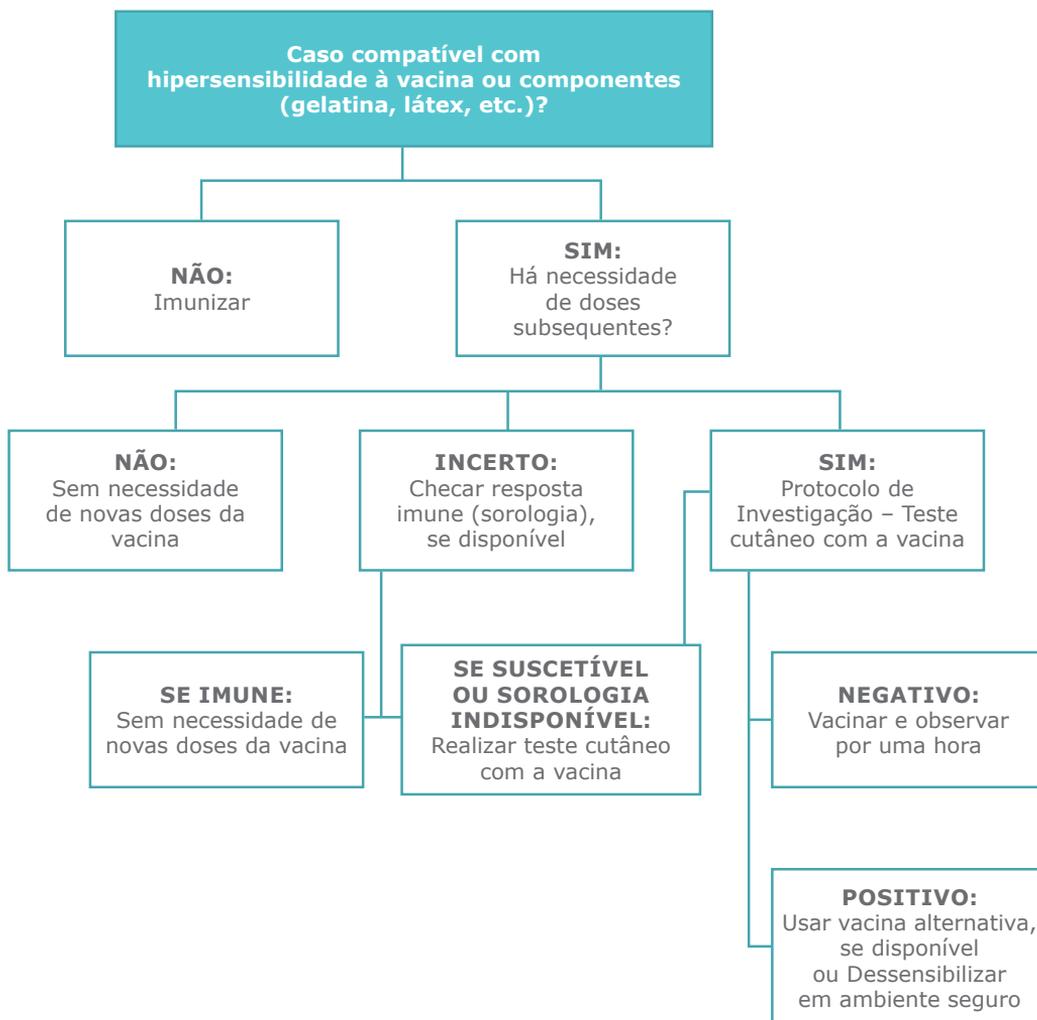
Em caso de suspeita de reação sistêmica grave a um componente de uma vacina, é preciso avaliar, em primeiro lugar, a necessidade de administração da vacina. Se a administração estiver indicada, podemos fazer a investigação a partir da dosagem de IgE específica ou testes cutâneos para a substância em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

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.

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.

Figura 3 – Algoritmo para condução dos casos suspeitos de reação de hipersensibilidade a vacinas



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 tóxico ou sistêmico para aliviar prurido e reação local, ou analgésico, para dores articulares.

Conclusão

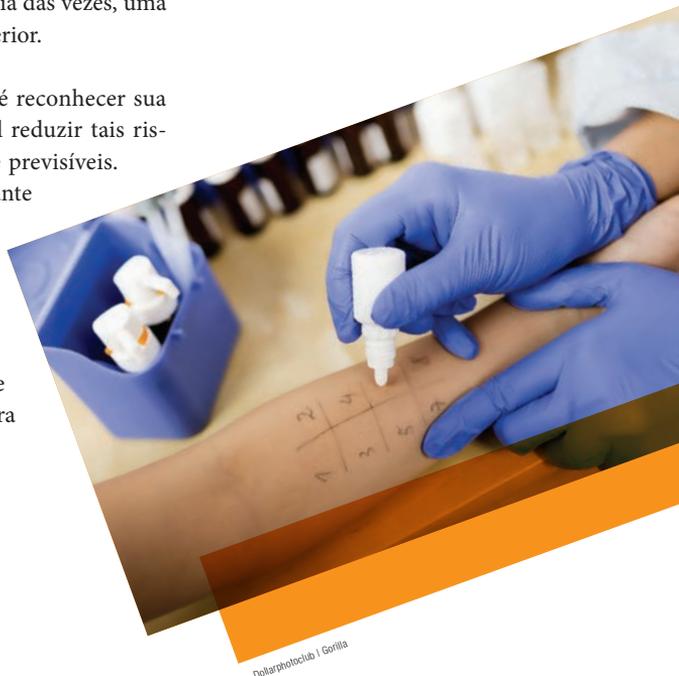
São raríssimos os eventos adversos anafiláticos que constituem contraindicações absolutas para a administração de doses futuras de vacinas ou soros – grande parte de tais reações não impede a sequência da imunização.

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 dez 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 enzima conversora da angiotensina (ECA), inibidores da monoamina oxidase (MAO) e antidepressivos.

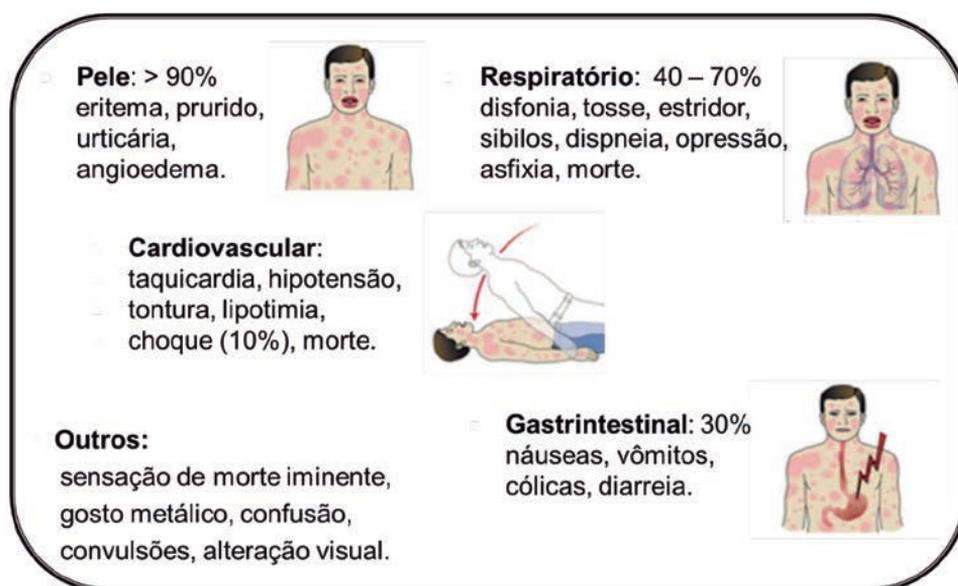
Após a fase aguda, pode ocorrer uma fase tardia, após seis a 12 horas, com o reaparecimento dos sintomas. Portanto, os pacientes devem permanecer supervisionados na unidade de saúde por pelo menos 12 horas.

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.: dispneia, 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).

Figura 4 – Quadro clínico da anafilaxia



Fonte: Simons FER, Arduoso LRF, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al. World Allergy Organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol. 2011;127(3):587-93.

- 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: intubação orotraqueal (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: Noradrenalina: 0,01 a 3 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 O₂;
- ▶ material para punção venosa e administração de fluidos;
- ▶ laringoscópio e cânulas de diferentes tamanhos;
- ▶ máscara facial ou laríngea/Ambu;
- ▶ desfibrilador automático.

Bibliografia consultada

Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Imunologia celular e molecular*. 9 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019.

American Academy of Pediatrics. Hypersensitivity Reactions After Immunization. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. *Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018:52-4.

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.

Bergfors E, Hermansson G, Kronander UN, Falk L, Valter L, Trollfors B. How common are long-lasting, intensely itching vaccination granulomas and contact allergy to aluminium induced by currently used pediatric vaccines? A prospective cohort study. *Eur J Pediatr* 2014; 173:1297307.

Brasil. Ministério da Saúde. Nota informativa sobre vacinação contra o sarampo: Crianças ainda devem ser vacinadas contra sarampo e poliomielite em 2015. [acesso em 2020 set 20]. Disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/noticias/svs/16091-estados-que-nao-atingiram-meta-devem-continuar-vacinando>.

Brasil. Ministério da Saúde. Manual de Vigilância Epidemiológica dos Eventos Adversos Pós-Vacinação. Anvisa – Sistema de Informação da Vigilância Eventos Adversos Pós-Vacinação (SI-EAPV). [Acesso em: 2020 set 20]. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_epidemiologica_eventos_adversos_pos_vacinacao.pdf.

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

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

Committee on Infectious Diseases. Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2017–2018. *Pediatrics* 2017;140:e20172550.

Dreskin SC, Halsey NA, Kelso JM, Wood RA, Hummell DS, Edwards KM, et al. International Consensus (ICON): allergic reactions to vaccines. *World Allergy Organ J* 2016; 9(1):32.

Echeverría-Zudaire L, Ortigosa del Castillo L, Alonso-Lebrero E, Álvarez-García FJ, Cortés-Álvarez N, García-Sánchez N, et al. Documento de consenso sobre la actitud ante un niño con una reacción alérgica tras la vacunación o alergia a componentes vacunales. *An Pediatr (Barc)*. 2015. [acesso em 2015 mar 30]. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2014.11.002>.

Esposito S, Gasparinia C, Martelli A, Zengab A, Tremolati E, Varin E, et al. Safe administration of an inactivated virosomal adjuvanted influenza vaccine in asthmatic children with egg allergy. *Vaccine*. 2008; 26:4664-8.

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(17-18):2349-53.

Frank MM, Hester CG. Immune Complex-Mediated Diseases. In: Adkinson NF, Bochner BS, Burks AW, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF et al. *Middleton's Allergy Principles and Practice*. 8 ed. Philadelphia: Elsevier; 2013. Kaaber K, Nielsen AO, Veien NK. Vaccination granulomas and aluminium allergy: course and prognostic factors. *Contact Dermatitis*. 1992;26:304-6.

Glanz JM, Newcomer SR, Hambidge SJ, Daley MF, Narwaney KJ, Xu S, et al. Safety of trivalent Inactivated Influenza vaccine in children aged 24 to 59 months in the Vaccine Safety Datalink. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2011;165(8):749-55. doi:10.1001/archpediatrics.2011.112

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

Kelso JM, Greenhawt MJ. Adverse Reactions to Vaccines for Infections Diseases. In: Adkinson NF, Bochner BS, Burks AW, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF et al. *Middleton's Allergy Principles and Practice.* 8 ed. Philadelphia: Elsevier; 2013.

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 et al. Adverse event reports following yellow fever vaccination. *Vaccine.* 2008; 26(48):6077-82.

Linhaires AA, Cleonice M, Justino A, Solé D, Fernandes FR, Sarinho E, Cocco R, et al. Nota técnica conjunta SBIm/ASBAI/SBP - 08/02/2017. Vacina rotavírus. [acesso em 2020 set 20.] Disponível em: <https://sbim.org.br/images/files/nota-sbim-asbai-sbprotavirus08022017-v2.pdf>

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. *Bol Inform GPEDC.* 1995 (7): 16-19.

Marinho AKBB, Ouricuri AL, Valente CFC, et al. Vacina contra a febre amarela: reações adversas e populações de risco. *Arq Asma Alerg Immunol.* 2017;1(3):245-56.

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

McNeil MM, DeStefano F. Vaccine-associated hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 141(2):463-72.

Ministério da Saúde. Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação. 3 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Novadzki IM, Rowimunopatol. 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.* 1996; 98(6):P1058-61.

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

Stone CA, Hemler JA, Commins SP, Schuyler AJ, Phillips EJ, Peebles RS, et al. Anaphylaxis after zoster vaccine: Implicating alpha-gal allergy as a possible mechanism. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139(5):1710-3.

Wood RA, Berger M, Dreskin SC, Setse R, Engler RJM, Dekker CL, et al. 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 causadas 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 anti-

ral nos asmáticos. Estudos sobre a produção de citocinas e nas células mononucleares evidenciaram alteração na produção de IFN- α e IFN- γ 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. Em 2018 foi registrada maior circulação de VSR e parainfluenza entre crianças menores de 10 anos de idade. Entre os indivíduos acima de 10 anos, predominou a circulação dos vírus influenza A/H1N1 e influenza A/H3N2.

Naquele mesmo ano, a rede de vigilância de influenza no Brasil registrou 35.564 casos de síndrome respiratória aguda grave (SRAG) e 5.278 óbitos – destes, 1.381 causados pelo vírus influenza.

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.



Dollarphotoclub / Zsolnai Gergely

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.

Nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE), 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*.

Estudos mostram uma perda da proteção vacinal para coqueluche após quatro a 12 anos. Portanto, devido ao maior risco de complicações, os asmáticos devem preferencialmente receber reforço vacinal a cada dez anos com a dTpa ao invés de dT.

QUADRO 4 – Vacinas especialmente recomendadas para indivíduos asmáticos

Todo indivíduo deve estar em dia com as vacinas recomendadas pela SBIm, de acordo com o calendário vacinal para sua faixa etária.

VACINAS	ESQUEMAS/RECOMENDAÇÕES	DISPONIBILIDADE NOS CRIE ¹ e/ou UBS ²
Influenza	<ul style="list-style-type: none"> Desde que disponível, a vacina influenza quadrivalente (4V) é preferível à vacina influenza trivalente (3V), por conferir maior cobertura das cepas circulantes. Na impossibilidade de uso da vacina 4V, utilizar a vacina 3V. Recomendar a partir dos 6 meses de idade, de acordo com calendários SBIm para cada faixa etária. 	<p>SIM – nas UBS e nos CRIE: Vacina 3V</p> <p>NÃO – Vacina 4V</p>
Pneumocócicas conjugadas (VPC10 ou VPC13)	<ul style="list-style-type: none"> Sempre que possível, utilizar a VPC13. Crianças: vacinar o mais precocemente possível a partir dos 2 meses de idade (número de doses dependerá da idade em que iniciar a vacinação). Ver <i>Calendário de vacinação SBIm criança</i>. Crianças não vacinadas anteriormente com a VPC13, mesmo que adequadamente vacinadas com a VPC10, iniciando entre 12 e 71 meses: duas doses de VPC13 com intervalo de dois meses. Crianças a partir dos 6 anos, adolescentes, adultos e idosos não vacinados com VPC13: uma dose de VPC13. 	<p>SIM – nas UBS e nos CRIE: VPC10 para menores de 5 anos. Para menores de 6 meses são disponibilizadas três doses e reforço após 12 meses de idade (esquema 3 + 1)</p> <p>NÃO – VPC13</p>
Pneumocócica polissacarídica 23-valente (VPP23)	A partir dos 2 anos de idade: duas doses com intervalo de cinco anos entre elas. Se a segunda dose de VPP23 foi aplicada antes de 60 anos de idade, uma terceira dose está recomendada após essa idade, com intervalo mínimo de cinco anos da última dose.	SIM – nos CRIE: duas doses
<p>Observações para esquema sequencial VPC13 e VPP23</p> <p>1. Sempre iniciar o esquema com a vacina conjugada (VPC13), seguida pela aplicação da vacina VPP23, respeitando o intervalo mínimo de dois meses entre elas.</p> <p>2. Para indivíduos que já receberam a VPP23 e não anteriormente vacinados com VPC13, recomenda-se um intervalo de 12 meses para a aplicação de VPC13 e de cinco anos para a aplicação da segunda dose da VPP23, com intervalo mínimo de dois meses entre as vacinas conjugada e polissacarídica.</p>		
Tríplice bacteriana (DTPw ou DTPa) ³ OU Tríplice bacteriana do tipo adulto (dTpa) e suas combinações	<ul style="list-style-type: none"> Recomendar de acordo com os calendários SBIm para cada faixa etária. É preferível o uso da vacina tríplice bacteriana acelular (e suas combinações), visto ser menos reatogênica que a vacina de células inteiras. 	<p>SIM – nas UBS: DTPw para menores de 7 anos e dTpa para gestantes e puérperas</p> <p>SIM – nos CRIE: DTPa para menores de 2 anos e menores de 7 anos com risco de descompensação em vigência de febre</p>
Herpes zóster	<ul style="list-style-type: none"> Especialmente recomendada para os cardiopatas com risco aumentado para vasculopatias. Uma dose para maiores de 50 anos de idade. 	NÃO

¹ A disponibilidade segue as normas contidas no Manual dos CRIE (Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais), disponível em: <http://portal.arquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/dezembro/11/manual-centros-referencia-imunobiologicos-especiais-5ed.pdf>

² Unidade Básica de Saúde.

³ Tríplice bacteriana (DTPw ou DTPa) na criança ver *Calendário de vacinação SBIm criança*.

Fonte: *Calendários de vacinação SBIm pacientes especiais 2020-2021* (v. 17/09/2020)

Bibliografia

Ambrose CS, Levin MJ. The rationale for quadrivalent influenza vaccines. *Hum Vaccin Immunother*. 2012;8(1):81-8.

Brasil. Ministério da Saúde. Informe técnico. 21ª campanha nacional de vacinação contra o influenza. [acesso em 2020 set 20]. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/fevereiro/28/Informe-Cp-Influenza-28-02-2019-final.pdf>

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância à Saúde. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais. 4 ed, 2014.

Busse WW, Lemanske Jr RF, Gern JE. The role of virus respiratory infections in asthma and asthma exacerbations. *Lancet*. 2010; 376:826-34.

Busse WW, Peters SP, Fenton JM, Mitchell H, Bleecker ER, Castro M, 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):130-7.

Capili CR, Hettinger A, Rigelman-Hedberg N, Fink L, Boyce T, Lahr B, Young JJ. Increased risk of pertussis in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129(4):957-63.

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

Castro M, Dozor A, Fish J, Irvin C, Scharf S, Scheipeter ME, et al. The safety of inactivated influenza vaccine in adults and children with asthma. *N Engl J Med*. 2001;21:1529-36.

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

Esposito S, Musio A, Principi N. Pediatric asthma and pneumococcal vaccination. *Vaccine*. 2013;31(44):5015-19.

Glezen WP, Greenberg SB, Atmar RL, Piedra PA, Couch R. Impact of respiratory virus infections on persons with chronic underlying conditions. *JAMA*. 2000; 283(4):499-505.

Glezen WP. Asthma, influenza and vaccination. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(6):P1199-206.

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

Okapuu JM, Chétrit E, Lefebevre 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):147-50.

Talbot TR, Hartert TV, Mitchel E, Halasa NB, Arbogast PG, Poehling KA, et al. Asthma as a risk factor for invasive pneumococcal disease. *N Engl J Med*. 2005;352(20):2082-90.

Von Konig CHW, Halperin S, Riffelmann M, Guiso N. *Pertussis* of adults and infants. *Lancet Infect Dis*. 2002;2(12):744-50.

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

World Health Organization. Weekly epidemiological record. *Pertussis* Vaccines: WHO position paper. 2010; 85:385-400. [acesso em 2012 nov 25]. Disponível em: <https://www.who.int/wer/2010/wer8540/en/>.

VACINAÇÃO DO PACIENTE COM IMUNODEFICIÊNCIA

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. Por meio da imunização do próprio indivíduo e/ou seus contatos frequentes é possível protegê-los das infecções imunopreveníveis ou, pelo menos, reduzir 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 contra-indicações ao uso de determinados imunobiológicos, quanto ao esquema de doses. Isso significa que algumas vacinas podem ser contra-indicadas, outras indicadas com critérios diferenciados e outras, ainda, indicadas em maior número de doses, nos pacientes e/ou em seus conviventes.

Dois aspectos devem sempre ser considerados ao indicar imunizações nesse grupo de pacientes: segurança e eficácia. É importante frisar que muitas das recomendações apresentadas baseiam-se em relatos de casos e riscos teóricos, uma vez que não há extensos estudos de segurança e eficácia para todas as vacinas ou tipos de erros inatos da imunidade.

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.

As vacinas vivas atenuadas implicam suprimir risco de transmissão dos vírus vacinais, que podem, em indivíduos imunocomprometidos, causar graves eventos adversos. Portanto, cuidados especiais devem ser tomados na indicação para os contatos próximos e, principalmente, para os pacientes, dependendo do tipo e grau de comprometimento da imunidade.

Vacinas indicadas ou contraindicadas em pessoas que convivem com indivíduos imunodeficientes

Para reduzir o risco de transmissão, recomenda-se as vacinas SCR, dTpa, influenza e varicela aos contatos domiciliares de pessoas imunodeprimidas.

Os profissionais da saúde, independentemente da área de atuação e do status imunológico de seus pacientes, devem estar com todas as vacinas atualizadas, conforme recomendações da NR32. A vacinação contra a hepatite B e a realização de sorologia após o término do esquema de doses são obrigatórias.

- ▶ A vacina oral poliomielite (VOP) está contraindicada para pessoas que convivem com imunocomprometidos, 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 conviventes devem receber a vacina inativada poliomielite (VIP).
- ▶ As crianças que convivem com pessoas imunocomprometidas devem receber a vacina oral rotavírus, uma vez que o benefício de proteger o contactante da infecção pelo vírus selvagem é superior ao possível risco de doença pelo vírus vacinal. Adultos com imunodeficiências primárias devem evitar trocar as fraldas de crianças que receberam a vacina rotavírus por até quatro semanas.
- ▶ As vacinas atenuadas febre amarela, tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola), varicela e herpes zóster mostraram-se seguras para aplicação naqueles que mantêm contato frequente com imunocomprometidos.
- ▶ Em caso de erupção após a aplicação da vacina varicela, deve-se evitar o contato com os indivíduos imunocomprometidos por uma semana, pelo risco teórico de transmissão do vírus vacinal.

O Quadro 5 resume os cuidados com a vacinação de vírus vivos e atenuados em contactantes de pacientes com comprometimento imunológico.

QUADRO 5 - Vacinas de vírus vivos em contatos frequentes de indivíduos imunodeprimidos

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

Fonte 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 2014 mai 15.

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.
- ▶ Para os pacientes com suspeita de imunodeficiências combinadas, ou seja, com defeitos de células T e B, todas as vacinas inativadas podem ser administradas como parte da avaliação da resposta imune, quando isso se fizer necessário, mas habitualmente não há resposta apropriada. Todas as vacinas vivas e atenuadas, virais ou bacterianas, estão contraindicadas.
- ▶ Na síndrome de Di George, assim como em outros defeitos de células T e B associados a síndromes, devemos considerar o grau de comprometimento imunológico. Pacientes com contagem de células TCD4 ≥ 500 células/mm³, células T CD8 ≥ 200 células/mm³ e resposta normal de linfoproliferação a mitógenos ou T CD4 > 25% devem receber, além das vacinas inativadas, as vacinas SCR e varicela.
- ▶ Nos casos de deficiência de anticorpos com comprometimento importante da resposta humoral, tal como na imunodeficiência comum variável, não devem ser administradas as vacinas vivas, sobretudo a vacina atenuada poliomielite. Nesses casos, estão especialmente indicadas as vacinas influenza e pneumococos.
- ▶ Pacientes com defeitos mais leves na produção de anticorpos, como o de produção de anticorpos dirigidos a antígenos polisacarídicos, devem receber todas as vacinas recomendadas pelo calendário vacinal. Entretanto, aqueles com deficiência seletiva de IgA não devem receber a vacina oral poliomielite (VOP) ou BCG. A vacina FA deve ser considerada em situações de elevado risco epidemiológico.
- ▶ Pacientes com deficiências de fagócitos, incluindo a doença granulomatosa crônica (DGC), deficiência de adesão leucocitária (LAD) e síndrome de Chédiak-Higashi, não devem receber a vacina BCG. Não foram relatados casos de infecção por vacinas virais vivas devendo-se avaliar o risco epidemiológico. A vacina febre amarela está contraindicada em pacientes com LAD.
- ▶ Em relação às deficiências do eixo IFN-gama/IL12, as vacinas bacterianas são contraindicadas – em especial a BCG, pelo risco de disseminação do bacilo vacinal, ocasionando doença grave. Vacinas de vírus vivos e atenuados aparentemente são seguras e eficazes.
- ▶ Pacientes com desordens do sistema do complemento não representam contraindicações em relação às vacinas. Para estes estão indicadas doses repetidas de vacinas pneumococos, Hib e meningococos, além de influenza.
- ▶ Não há restrições de uso de vacinas em pacientes com erros inatos da imunidade com desregulação imune.
- ▶ O uso de vacinas em pacientes com doenças autoinflamatórias ainda é motivo de controvérsias. A princípio, não haveria ris-

co de infecção pelas vacinas vivas e atenuadas, nem prejuízo da resposta às diferentes vacinas. Entretanto, há relatos de desencadeamento de inflamação local ou sistêmica após imunizações, não somente em pacientes com Síndrome de Hiper IgD. Mais estudos são necessários sobre a resposta vacinal e o desencadeamento de sintomas nesse grupo.

- ▶ Pacientes com fenocópias de erros inatos da imunidade apresentam as mesmas restrições que os defeitos que mimetizam. Por exemplo: aqueles com autoanticorpos contra IFN- γ (interferon gama) se comportam como os defeitos de suscetibilidade a micobactérias e não devem receber vacinas vivas e atenuadas.
- ▶ Pacientes em uso de corticoides são considerados imunossuprimidos 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.
- ▶ Pacientes em reposição de imunoglobulinas não costumam apresentar resposta às vacinas. Entretanto, nem sempre os produtos recebidos apresentam concentrações apropriadas de anticorpos para alguns agentes, tal como vírus da influenza ou raiva. Assim sendo, quando há risco epidemiológico relevante, o uso de algumas vacinas está indicado, ainda que a resposta seja duvidosa e desde que não haja riscos de efeitos adversos.

No Quadro 6 encontra-se um resumo das indicações e contraindicações das vacinas de acordo com o tipo de defeito imunológico.

Sarampo, caxumba, rubéola e varicela

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

Estão contraindicadas em pacientes com defeitos combinados de células T e B, associados ou não a síndromes. Em defeitos humorais sem alteração da imunidade celular, essas vacinas são provavelmente seguras, ainda que de eficácia duvidosa.

Herpes zóster

A vacina para 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 metotrexato, anti-TNF, corticoides sistêmicos, assim como em pacientes HIV+ em fase de reconstituição imunológica com células T CD4 \geq 200 células/mm³).

Febre amarela

A vacina febre amarela está contraindicada em indivíduos com defeitos combinados de células T e B (leves ou graves), defeitos humorais (graves), LAD e defeitos de imunidade inata associados a infecções virais invasivas/graves. Pacientes com defeitos humorais mais leves, tal como na deficiência seletiva de IgA, a vacina pode ser indicada diante de elevado risco epidemiológico. Pacientes com desregulação imune, doenças autoinflamatórias, fenocópias de imunodeficiências, doença granulomatosa crônica, neutropenia e defeitos de imunidade inata com infecções por bactérias podem receber essa vacina.

Deve-se avaliar o risco/benefício em casos de exposição inevitável ao vírus amarelo em pacientes HIV+ adultos assintomáticos e que tenham contagem de células CD4 ≥ 200 células/mm³. 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.

BCG

As complicações da vacina BCG são um grande problema em pacientes com imunodeficiência combinada grave (IDCG), podendo haver infecção disseminada pelo *Mycobacterium bovis* com pior prognóstico, mesmo quando há diagnóstico e tratamento adequado (transplante de células-tronco hematopoiéticas) precoces.

Além das reações graves a essa vacina na IDCG, defeitos de fagócitos e defeitos do eixo IFNGIL12, outras reações têm sido descritas em novos erros inatos da imunidade, tais como ganho de função de STAT1, APDS tipo 1 e 2 e deficiência de GATA2.

Para as IDCG e agamaglobulinemia existem testes de triagem neonatal (TREC e KREC) cuja implementação na rotina das redes públicas e privadas, associada à aplicação dessa vacina apenas após resultado da triagem, é fundamental para evitar as complicações quase sempre fatais nesses pacientes.

Para outros defeitos, tal como a doença granulomatosa crônica, ainda não estão disponíveis testes de triagem. Portanto, em caso de história familiar positiva, a vacina BCG deve idealmente ser postergada até que o diagnóstico seja descartado.

RAIVA

Em caso de exposição de risco, a vacina antirrábica deve ser feita mesmo na presença de erro inato da imunidade. Única exceção são os defeitos combinados de células T e B graves. Em caso de reposição de imunoglobulina ou defeitos importantes na produção de anticorpos, o paciente deve receber a imunoglobulina específica.

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 cuidado especial em pacientes com comprometimento do sistema imunológico.

As populações gravemente imunocomprometidas são consideradas de risco para o uso de vacinas de patógenos vivos atenuados (vírus e bactérias), pela possibilidade de disseminação do microrganismo atenuado envolvido, infecção grave ou até mesmo fatal.

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, tanto no sentido de contraindicar algumas vacinas vivas atenuadas, como no sentido de indicar outras vacinas na tentativa de ampliar a proteção dos pacientes imunocomprometidos.

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, particularmente quando existe a suspeita de uma imunodeficiência primária.

QUADRO 6 – Erros inatos da imunidade e vacinas

TIPO DE IMUNODEFICIÊNCIA	EXEMPLO DE DOENÇA	VACINAS CONTRAINDICADAS	VACINAS PERMITIDAS / INDICADAS	OBSERVAÇÕES
Humoral defeito grave	<ul style="list-style-type: none"> • Agamaglobulinemia • IDCV 	<ul style="list-style-type: none"> • VOP • BCG • FA 	<ul style="list-style-type: none"> • Influenza • Pneumococos • Meningococos <p>Considerar varicela e tríplice viral se resposta celular adequada e risco</p>	Efetividade das vacinas é discutível se depender apenas de imunidade humoral. A imunoglobulina IV interfere na resposta imune à vacina sarampo e possivelmente à vacina varicela.
Humoral defeito leve	<ul style="list-style-type: none"> • Deficiência seletiva de IgA • Deficiência de ACS polissacarídeos • Hipogamaglobulinemia transitória da infância 	<ul style="list-style-type: none"> • VOP • BCG 	<ul style="list-style-type: none"> • Influenza • Pneumococos • Meningococos • Hib 	Todas as vacinas parecem ser efetivas. Vacina FA: avaliar risco.
Combinada T e B defeitos completos	<ul style="list-style-type: none"> • IDCG • DiGeorge completa 	Todas as vacinas vivas	<ul style="list-style-type: none"> • Pneumococos • Hib 	Todas as vacinas inativadas provavelmente não são efetivas.
Combinada T e B defeitos parciais	<ul style="list-style-type: none"> • WAS • AT • DiGeorge parcial 	Todas as vacinas vivas, mas considerar tríplice viral e varicela se não há grande comprometimento celular	<ul style="list-style-type: none"> • Influenza • Pneumococos • Meningococos • Hib 	Resposta às vacinas depende do grau de comprometimento imunológico.
Defeitos de imunidade inata	Deficiência de IFNGR1 ou IFNGR2	Todas as vacinas bacterianas vivas	<ul style="list-style-type: none"> • Influenza • Pneumococos 	Vacinas inativadas e virais atenuadas parecem seguras e efetivas.
	Defeitos com infecções virais invasivas	<i>Vacinas de vírus vivos e atenuados</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Influenza 	
Defeitos de fagócitos	<ul style="list-style-type: none"> • Defeitos com infecções bacterianas invasivas 	Nenhuma	<ul style="list-style-type: none"> • Influenza • Pneumococos • Meningococos • Hib 	
	<ul style="list-style-type: none"> • Neutropenia • DGC 	<i>Todas as vacinas bacterianas vivas</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Influenza • Pneumococos 	Vacinas inativadas e virais atenuadas parecem seguras e efetivas.
	<ul style="list-style-type: none"> • LAD • Defeitos de grânulos citotóxicos 	<i>Vacinas FA e bacterianas vivas</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Influenza • Pneumococos 	Vacinas inativadas e virais atenuadas (exceto FA) parecem seguras e efetivas.
Defeitos do complemento	Defeitos da via clássica; da via alternativa	Nenhuma	<ul style="list-style-type: none"> • Influenza • Pneumococos • Meningococos • Hib 	Reforços a cada cinco anos para vacinas contra bactérias encapsuladas.

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

Bibliografia

- Bonilla FA. Update: vaccines in primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Feb;141(2):474-81. doi:10.1016/j.jaci.2017.12.980. Epub 2017 Dec 27
- Boršo D, Löbermann M, Fritzsche C, Hemmer C, Führer A, Zettl U, et al. Vaccinations 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.
- Galal NM, Meshaal S, ElHawary R, Nasr E, Bassiouni L, Ashghar H, et al. Poliovirus excretion following vaccination with live poliovirus vaccine in patients with primary immunodeficiency disorders: clinicians' perspectives in the endgame plan for polio eradication. *BMC Res Notes*. 2018;11(1):717.
- Gardulf A, Abolhassani H, Gustafson R, Eriksson LE, Hammarstrom L. Predictive markers for humoral influenza vaccine response in patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(6):P1922-31.e2.
- Goldacker S, Draeger R, Warnatz K, Huzly D, Salzer U, Thiel J, et al. Active vaccination in patients with common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Immunol*. 2007 Sep;124(3):294-303. Epub 2007 Jun 29.
- Jaeger VK, Hoffman HM, van der Poll T, Tilson H, Seibert J, Speziale A, et al. Safety of vaccinations in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: a prospective registry based study. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(9):1484-91.
- Marciano BE, Huang CY, Joshi G, Rezaei N, Carvalho BC, Allwood Z, et al. BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency: Complications, risks, and vaccination policies. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:1142-8.
- Martire B, Azzari C, Badolato R, Canessa C, Cirillo E, Gallo V, et al. Vaccination in immunocompromised host: Recommendations of Italian Primary Immunodeficiency Network Centers (IPINET). *Vaccine*. 2018;36(24):3541-54.
- Mazzucchelli JT, Bonfim C, Castro GG, Condino-Neto AA, Costa NM, Cunha L, et al. Severe combined immunodeficiency in Brazil: management, prognosis, and BCG-associated complications. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014;24(3):184-91.
- Nunes-Santos CJ, Rosenzweig SD. Bacille Calmette-Guerin complications in newly described primary immunodeficiency diseases: 2010-2017. *Front Immunol*. 2018;9:1423.
- Principi N, Esposito S. Vaccine use in primary immunodeficiency disorders. *Vaccine*. 2014;32(30):3725-31.
- Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014; 58(3):309-18.
- Shearer WT, Fleisher TA, Buckley RH, Ballas Z, Ballow M, Blaese RM, et al. Recommendations for live viral and bacterial vaccines in immunodeficient patients and their close contacts. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(4):961-6.
- Signa S, Cerinic CM, Toniolo E, Bustaffa M, D'alessandro M, Volpi S, et al. Op0260 Vaccination safety and coverage in an italian cohort of autoinflammatory diseases. [Oral Presentations]. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019 Jun 14;78:211.
- Sobh A, Bonilla FA. Vaccination in primary immunodeficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(6):1066-75.
- Sociedade Brasileira de Imunizações. Calendários de vacinação SBIm pacientes especiais – 2020-2021. [acesso em 2020 set 28]. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/calendarios/calend-sbim-pacientes-especiais-v2.pdf>
- Sorensen RU, Wall LA. Influenza immunization in patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(6):1759-61.
- Trimble R, Atkins J, Quigg TC, Burns CC, Wallace GS, Thomas M, et al. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis and BCG-osis in an immigrant child with severe combined immunodeficiency syndrome – Texas, 2013. *MMWR*. 2014;63(33):721-4.

ANEXO: 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 CRIE* e/ou UBS**
VACINAS ESPECIALMENTE RECOMENDADAS		
Influenza	<ul style="list-style-type: none"> Desde que disponível, a vacina influenza quadrivalente (4V) é preferível à vacina influenza trivalente (3V), por conferir maior cobertura das cepas circulantes. Na impossibilidade de uso da vacina 4V, utilizar a vacina 3V. Recomendar a partir dos 6 meses de idade, de acordo com calendários SBIm para cada faixa etária. 	<p>SIM – nas UBS e nos CRIE: Vacina 3V</p> <p>NÃO – Vacina 4V</p>
Pneumocócicas conjugadas (VPC10 ou VPC13)	<ul style="list-style-type: none"> Crianças: vacinar o mais precocemente possível a partir dos 2 meses de idade (número de doses dependerá da idade em que iniciar a vacinação). Ver <i>Calendário de vacinação SBIm criança</i>. Crianças não vacinadas anteriormente com a VPC13, mesmo que adequadamente vacinadas com a VPC10: iniciando entre 12 e 71 meses – duas doses de VPC13 com intervalo de dois meses. Crianças a partir de 6 anos, adolescentes, adultos e idosos não vacinados com VPC13: uma dose de VPC13. 	<p>SIM – nas UBS e nos CRIE: VPC10 para menores de 5 anos</p> <p>NÃO – VPC13</p>
Pneumocócica polissacarídica 23-valente (VPP23)	Duas doses com intervalo de cinco anos entre elas. Se a segunda dose de VPP23 foi aplicada antes de 60 anos de idade, uma terceira dose está recomendada após essa idade, com intervalo mínimo de cinco anos da última dose.	SIM – nos CRIE: duas doses
Observações para esquema sequencial VPC13 e VPP23		
<p>1. Sempre iniciar esquema com a vacina conjugada (VPC13), seguida pela aplicação da vacina VPP23, respeitando o intervalo mínimo de dois meses entre elas.</p> <p>2. Para indivíduos que já receberam a VPP23 e não anteriormente vacinados com VPC13, recomenda-se um intervalo de 12 meses para a aplicação de VPC13 e de cinco anos para a aplicação da segunda dose da VPP23, com intervalo mínimo de dois meses entre as vacinas conjugada e polissacarídica.</p>		
Haemophilus influenzae b	<ul style="list-style-type: none"> Para menores de 5 anos: ver <i>Calendário de vacinação SBIm criança</i>. Para crianças maiores de 1 ano, adolescentes e adultos não vacinados: duas doses com intervalo de dois meses entre elas. Para anteriormente vacinados mas que não receberam dose de reforço após os 12 meses de idade: uma dose. 	<p>SIM – nas UBS para menores de 5 anos</p> <p>SIM – nos CRIE</p>
Meningocócicas conjugadas (MenC ou MenACWY)	<ul style="list-style-type: none"> Sempre que possível, usar a vacina meningocócica conjugada ACWY. Para crianças com mais de 1 ano, adolescentes e adultos nunca vacinados: duas doses com intervalo de dois meses. Após primovacinação: uma dose de reforço a cada cinco anos. 	<p>SIM – nos CRIE: MenC, duas doses. Reforço a cada cinco anos</p> <p>SIM – nas UBS: MenC para menores de 5 anos e MenACWY para adolescentes de 11 e 12 anos</p>
Meningocócica B	<ul style="list-style-type: none"> Crianças e adolescentes: recomendar de acordo com calendários SBIm para cada faixa etária. Adultos até 50 anos: duas doses com intervalo de um a dois meses entre elas. Acima desta faixa etária o uso é off label. Nos casos de deficiência do complemento, recomenda-se uma dose de reforço um ano após o fim do esquema de doses básico para cada faixa etária. Além disso, revacinar a cada dois ou três anos. 	NÃO
Hepatite A	Recomendar de acordo com calendários SBIm para cada faixa etária.	<p>SIM – nos CRIE: duas doses</p> <p>SIM – nas UBS: dose única para menores de 5 anos</p>

Hepatite B	<ul style="list-style-type: none"> Quatro doses: 0 - 1 - 2 - 6 meses, com o dobro do volume recomendado para a faixa etária. Necessário solicitar a sorologia para hepatite B de 30 a 60 dias após a última dose do esquema. Considera-se imunizado se Anti HBs = ou >10 UI/mL. Se sorologia negativa, repetir o esquema vacinal de quatro doses uma única vez. 	SIM – nos CRIE
HPV	<ul style="list-style-type: none"> Três doses: 0 - 1 a 2 - 6 meses. Esquema de três doses é obrigatório para imunossuprimidos, mesmo entre 9 e 14 anos. Dois vacinas estão disponíveis no Brasil: HPV4, licenciada para meninas e mulheres de 9 a 45 anos de idade e meninos e homens de 9 a 26 anos; e HPV2, licenciada para ambos os sexos a partir dos 9 anos de idade. 	SIM – nas UBS: HPV4, duas doses para meninas de 9 a 14 anos e para meninos de 11 a 14 anos
Pólio inativada	<ul style="list-style-type: none"> Recomendar de acordo com o <i>Calendário de vacinação SBIm criança</i>. Para maiores de 1 ano não vacinados: três doses com intervalo de dois meses entre elas (mínimo de 30 dias). 	SIM – nas UBS e nos CRIE

CONSIDERAÇÕES SOBRE O USO DE OUTRAS VACINAS RECOMENDADAS NOS CALENDÁRIOS PARA CADA FAIXA ETÁRIA

Rotavírus	Na ausência de deficiência da imunidade celular, combinada (celular e humoral) ou ainda de imunossupressão grave, recomendar de acordo com calendários SBIm para cada faixa etária.	
Febre amarela	Na ausência de deficiência da imunidade celular, combinada (celular e humoral) ou ainda de imunossupressão grave, recomendar de acordo com calendários SBIm para cada faixa etária.	
SCR e SCR-V***	Na ausência de deficiência da imunidade celular, combinada (celular e humoral) ou ainda de imunossupressão grave, recomendar de acordo com calendários SBIm para cada faixa etária.	
Varicela	Na ausência de deficiência da imunidade celular, combinada (celular e humoral) ou ainda de imunossupressão grave, recomendar de acordo com calendários SBIm para cada faixa etária.	
Herpes zóster	Na ausência de deficiência da imunidade celular, combinada (celular e humoral) ou ainda de imunossupressão grave, recomendar de acordo com calendários SBIm para cada faixa etária.	
Tríplice bacteriana (DTPw ou DTPa) e suas combinações, OU tríplice bacteriana do tipo adulto (dTpa e dTpa-VIP) OU dupla adulto (dT)	Recomendar de acordo com calendários SBIm para cada faixa etária.	<p>SIM – nas UBS: DTPw para menores de 7 anos</p> <p>SIM – nas UBS: dTpa para gestantes e puérperas</p>

VACINAS CONTRAINDICADAS

Em vigência de deficiência da imunidade celular, combinada (celular e humoral) ou ainda de imunossupressão grave, as vacinas vivas atenuadas estão contraindicadas: BCG, rotavírus, pólio oral (VOP), febre amarela, SCR, SCR-V, varicela, herpes zóster e dengue. A VOP deve ser substituída pela vacina polio inativada (VIP).
Se paciente moderadamente imunocomprometido, avaliar parâmetros clínicos e risco epidemiológico para tomada de decisão para a recomendação das vacinas febre amarela, SCR, SCR-V, varicela e herpes zóster.

VACINAÇÃO DE CONVIVENTES DOMICILIARES

É altamente recomendada e deve seguir os calendários de vacinação para cada faixa etária. Os CRIE disponibilizam as vacinas influenza, varicela e SCR para conviventes suscetíveis de pacientes imunodeprimidos. A vacina pólio oral (VOP) está contraindicada para conviventes de pessoas imunodeprimidas – quando recomendada proteção para essa doença, deve ser substituída pela vacina polio inativada (VIP).

*A disponibilidade segue as normas contidas no Manual dos CRIE (Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais), disponível em:

<http://portal.arquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/dezembro/11/manual-centros-referencia-imunobiologicos-especiais-5ed.pdf>

** Unidade Básica de Saúde

*** SCR (sarampo, caxumba e rubéola) e SCR-V (sarampo, caxumba, rubéola e varicela)

Fonte: *Calendários de vacinação SBIm pacientes especiais 2020-2021* (v. 17/09/2020)

Edição digital.
Outubro de 2020.

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