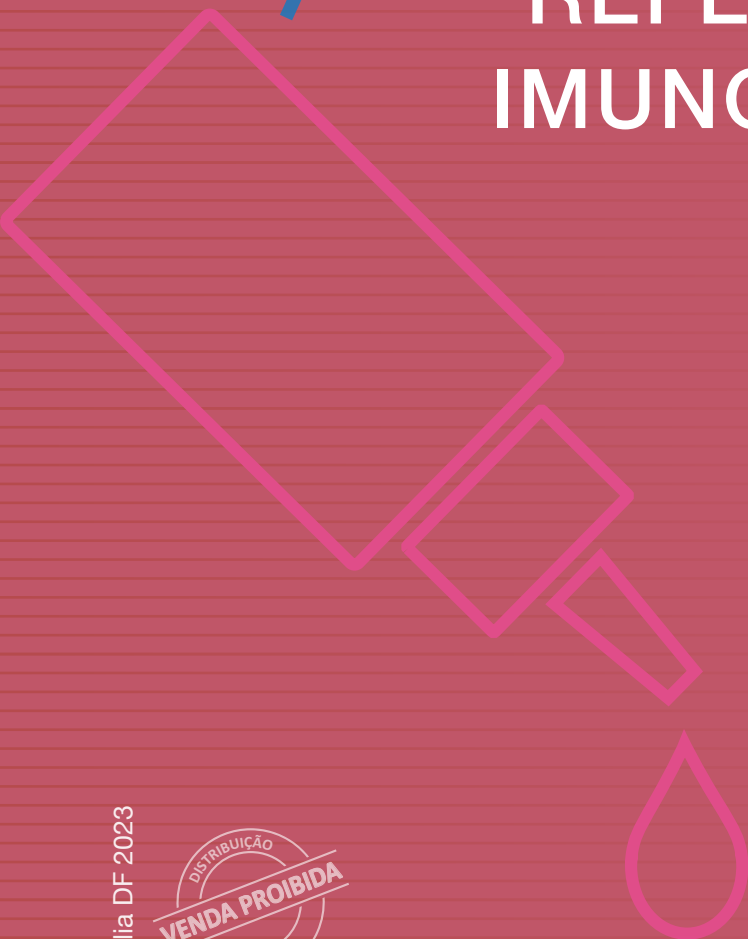
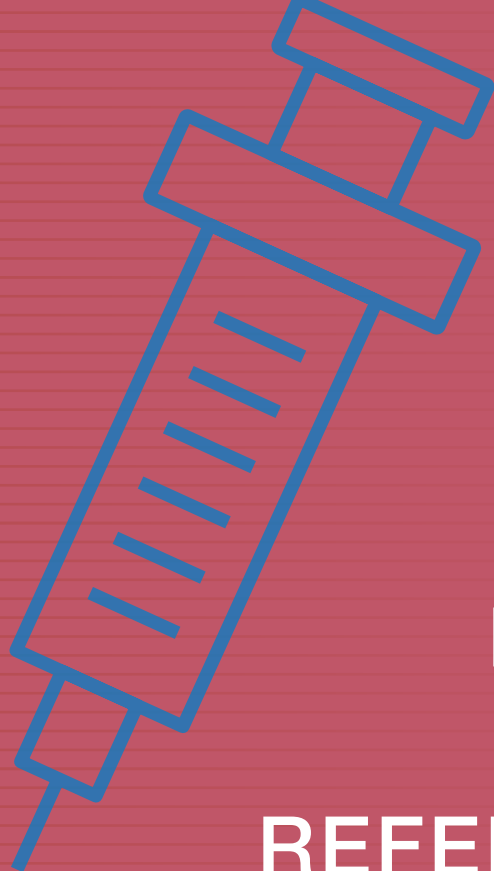


# MANUAL DOS CENTROS DE REFERÊNCIA PARA IMUNOBIOLOGICOS ESPECIAIS

6ª edição



MINISTÉRIO DA SAÚDE  
Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente  
Departamento de Imunizações e Doenças Imunopreveníveis

# MANUAL DOS CENTROS DE REFERÊNCIA PARA IMUNOBIOLOGICOS ESPECIAIS

6ª edição

Brasília DF 2023



2013 Ministério da Saúde.



Esta obra é disponibilizada nos termos da Licença Creative Commons – Atribuição – Não Comercial – Compartilhamento pela mesma licença 4.0 Internacional. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.

A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada, na íntegra, na Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde: [bvms.saude.gov.br](http://bvms.saude.gov.br).

Tiragem: 6ª edição – 2023 – 40.000 exemplares

*Elaboração, distribuição e informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE  
Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente  
Departamento de Imunizações e Doenças Imunopreveníveis  
SRTVN, quadra 701, via W 5 Norte, lote D, Edifício PO 700,  
6º andar  
CEP: 70719-040 – Brasília/DF  
Tel.: (61) 3315-6128  
Site: [www.saude.gov.br/svs](http://www.saude.gov.br/svs)  
E-mail: [pni.gestao@saude.gov.br](mailto:pni.gestao@saude.gov.br)

*Ministra da Saúde:*  
Nisia Trindade

*Secretária de Vigilância em Saúde e Ambiente:*  
Ethel Maciel

*Coordenação:*  
Ernesto Isaac Montenegro Renoiner – Cgici/DPNI/SVSA/MS

*Revisão textual:*  
Tânia Cristina de Mattos Barros Petraglia  
(Crie Myrtes Amorelli Gonzaga – Rio de Janeiro/RJ)

*Revisão técnica:*  
Ana Paula Neves Burian (Crie – Espírito Santo)  
Ernesto Isaac Montenegro Renoiner (Cgici/DPNI)  
Jacy Amaral Freire de Andrade (Crie – Salvador/BA – UFBA)

Lily Yin Weckx (Crie – São Paulo/SP – Unifesp)  
Marta Heloisa Lopes (Crie – São Paulo/SP –  
Hospital das Clínicas)  
Maria Angela Wanderley Rocha (Crie – Pernambuco)  
Rafaela Borges Rolim Barbosa (Crie – Salvador/BA – UFBA)  
Solange Dourado de Andrade (Crie – Manaus/AM)  
Tânia Cristina de Mattos Barros Petraglia (Crie MAG  
– Rio de Janeiro/RJ)

*Colaboração:*  
Ana Karolina Barreto Berselli Marinho (SP)  
Ana Goretti Kalume Maranhão (Cgici/DPNI)  
Ana Marli C. Sartori (SP)  
Victor Bertolo Gomes Porto (DF)  
Carlos Edson Hott (GI/DPNI)

*Projeto gráfico e capa:*  
Fred Lobo – Editorial Nucom/SVSA

*Diagramação:*  
Sabrina Lopes – Editorial Nucom/SVSA

*Normalização:*  
Daniel Pereira Rosa – Editora MS/CGDI

*Revisão textual:*  
Tamires Felipe Alcântara – Editora MS/CGDI

Impresso no Brasil / Printed in Brazil

Ficha Catalográfica

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Imunizações e Doenças Imunopreveníveis.  
Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, Departamento de Imunizações e Doenças Imunopreveníveis, Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações.  
– 6. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2023.

176 p. : il.

Modo de acesso: World Wide Web:

[http://bvms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_centros\\_referencia\\_imunobiologicos\\_6ed.pdf](http://bvms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_centros_referencia_imunobiologicos_6ed.pdf)

ISBN 978-65-5993-501-7

1. Imunização. 2. Centros de referência. 3. Imunobiológicos. I. Título.

CDU 616.36

Catálogo na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS – OS 2023/0291

*Título para indexação:*

Handbook of the Reference Centers for Special Immunobiologicals

## **Dedicatória e agradecimentos**

Dedicamos este Manual ao estimado Dr. Reinaldo de Menezes Martins e ao Dr. Gerson Zanetta de Lima, nossos eternos mestres e que já não se encontram entre nós, pelos ensinamentos que farão parte de nossas vidas e pela paciência em nos conduzir durante a produção e as revisões deste documento.

Este Manual, na sua 6ª edição, fundamenta-se em publicações, documentos, informações e contribuições de muitos profissionais com expertise em vacinologia, em especial sobre pacientes com comorbidades. Enumerá-los seria impossível e correríamos o risco de omissões, até imperdoáveis.

Nesse sentido, o Departamento do Programa Nacional de Imunizações expressa seu reconhecimento e agradece o empenho e as contribuições de todos os colaboradores desta edição, bem como das edições anteriores, a toda a equipe técnica desta Coordenação-Geral e a todas as instituições parceiras, acadêmicas ou não, pela anuência quanto à participação desses profissionais.



## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1</b>	Variáveis importantes na triagem da vacinação de imunodeprimidos	40
<b>Quadro 2</b>	Situações de alto e baixo grau de imunodepressão	41
<b>Quadro 3</b>	Vacinas recomendadas para pacientes oncológicos submetidos à quimioterapia, à radioterapia ou a outros fármacos imunossupressores e pessoas que convivem com esses pacientes	63
<b>Quadro 4</b>	Vacinas para candidatos e receptores de transplantes de órgãos sólidos, pessoas que convivem com transplantados e doadores cadastrados em programa de transplante	65
<b>Quadro 5</b>	Vacinas recomendadas para pacientes com imunodeficiência devido à imunodepressão terapêutica e pessoas que convivem com esses pacientes	70
<b>Quadro 6</b>	Condições de imunodepressão nas quais a vacina febre amarela pode ser considerada após avaliação médica	71
<b>Quadro 7</b>	Situações especiais nas quais a vacina febre amarela pode ser administrada	72
<b>Quadro 8</b>	Vacinas destinadas a pessoas com condições clínicas que cursam com suscetibilidade aumentada a infecções de natureza variada	78
<b>Quadro 9</b>	Vacina hepatite B em suscetíveis de outros grupos especiais	107
<b>Quadro 10</b>	Esquemas de vacinação com vacinas meningocócicas conjugadas em situações de risco para doença meningocócica, em pessoas a partir dos 12 meses de idade	127
<b>Quadro 11</b>	Esquema de vacinação antipneumocócica com VPC10 e VPP23 para crianças menores de 5 anos de idade contempladas nas indicações de 9 a 19	132
<b>Quadro 11.1</b>	Esquema de vacinação antipneumocócica com VPC13 e VPP23 para crianças menores de 5 anos de idade contempladas nas indicações de 1 a 8	133
<b>Quadro 12</b>	Esquema recomendado para transição de vacina VPC10 para VPC13, conforme número de doses de VPC10 previamente recebidos nas indicações de 1 a 8	133
<b>Quadro 13</b>	Esquema inicial de vacinação com VPC13 e VPP23 para crianças a partir de 5 anos de idade, adolescentes e adultos, segundo situação de risco	134
<b>Quadro 14</b>	Conduas prioritárias e medidas sequenciais diante de um caso de anafilaxia	155
<b>Quadro 15</b>	Medicamentos para o tratamento de anafilaxia, dosagem e via de administração	156
<b>Quadro 16</b>	Conservação dos imunobiológicos especiais: vacinas	162
<b>Quadro 17</b>	Conservação dos imunobiológicos especiais: imunoglobulinas	163

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	Comparação entre vacinas e imunoglobulinas	30
<b>Tabela 2</b>	Comparação entre vacinas vivas atenuadas e vacinas não vivas	32
<b>Tabela 3</b>	Correlatos ou pressupostos sorológicos de proteção	34
<b>Tabela 4</b>	Uso simultâneo ou sequencial de duas ou mais vacinas e/ou imunoglobulinas	35
<b>Tabela 5</b>	Doses e intervalos sugeridos entre a administração de produtos contendo imunoglobulinas e vacinas virais vivas atenuadas injetáveis	36
<b>Tabela 6</b>	Eficácia e riscos das vacinas/imunoglobulinas em pessoas imunocompetentes e imunodeprimidas	42
<b>Tabela 7</b>	Esquema vacinal pré-exposição para profissionais de saúde	51
<b>Tabela 8</b>	Recomendações para profilaxia de hepatite B após exposição ocupacional a material biológico	51
<b>Tabela 9</b>	Vacinas indicadas nos Crie para pessoas com imunodeficiências primárias ou erros inatos da imunidade	57
<b>Tabela 10</b>	Categorias imunológicas conforme percentual de LT CD4+ e idade	58
<b>Tabela 11</b>	Esquema vacinal para crianças e adolescentes de 0 a 19 anos expostos/infectados pelo HIV	59
<b>Tabela 12</b>	Esquema vacinal para adultos vivendo com HIV/aids	60
<b>Tabela 13</b>	Indicação de vacina febre amarela conforme categoria imunológica	62
<b>Tabela 14</b>	Esquema sugerido para reiniciar vacinação para transplantados de células-tronco hematopoiéticas (TCTH)	67
<b>Tabela 15</b>	Intervalos de visitas sugeridos para revacinação após transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH)	68
<b>Tabela 16</b>	Esquema de vacinação contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	97
<b>Tabela 17</b>	Interpretação da sorologia da hepatite B e indicação de vacina	104
<b>Tabela 18</b>	Esquemas da vacina influenza inativada, conforme as diversas idades	121

## LISTA DE SIGLAS

AAP - Academia Americana de Pediatria

Ac - Anticorpos

ACIP - Advisory Committee on Immunization Practices (Comitê Assessor de Práticas de Imunização, dos Estados Unidos)

Anvisa - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AgHBe - Antígeno "e" do vírus da hepatite B. O anticorpo é anti-HBe

AgHBs - Antígeno de superfície do vírus da hepatite B. O anticorpo é anti-HBs

Aids - Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

Ambu - *Artificial manual breathing unit* (aparelho manual de reanimação respiratória)

Anti-HBe - Ver AgHBe

Anti-HBs - Ver AgHBs

BCG - Bacilo de Calmette-Guérin, usado como vacina contra a tuberculose

CD4 - Glicoproteína da membrana celular dos linfócitos TH

CD8 - Glicoproteína da membrana celular dos linfócitos TC

CDC - Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos

Cifavi - Comitê Interinstitucional de Farmacovigilância de Vacinas e outros Imunobiológicos

Cgici - Coordenação-Geral de Incorporação Científica e Imunizações

Crie - Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais

CRM 197 - Mutante não tóxico da toxina diftérica

Ctai - Comitê Técnico Assessor de Imunizações, do Programa Nacional de Imunizações

DECH - Doença do enxerto contra o hospedeiro

DHC - Doença hepática crônica

Dpoc - Doença pulmonar obstrutiva crônica

DPNI - Departamento do Programa Nacional de Imunizações

DT - Vacina adsorvida difteria e tétano infantil

dT - Vacina adsorvida difteria e tétano adulto

DTP - Vacina adsorvida difteria, tétano e *pertussis*

DTPa - Vacina adsorvida difteria, tétano e *pertussis* (acelular infantil)

dTpa - Vacina adsorvida difteria, tétano e *pertussis* (acelular adulto)

DVP - Derivação ventrículo-peritoneal

EAPV - Evento adverso pós-vacinação

Esavi - Eventos supostamente atribuídos à vacinação ou imunização



ELISA - *Enzyme-linked immunosorbent assay* (ensaio de imunoabsorção enzimática)

EL.U - Unidades ELISA de antígeno da vacina de hepatite A

EUA - Estados Unidos da América do Norte

FA - Vacina febre amarela

TNF - Fator de necrose tumoral

GP - Glicoproteína

HA - Vacina hepatite A

HB - Vacina hepatite B

Hexa acelular - (DTPa/Hib/HB/VIP)

Hib - Vacina *Haemophilus influenzae* tipo b

HIV - Vírus da imunodeficiência humana

HLA - Antígenos de histocompatibilidade humana

HPN - Hemoglobinúria paroxística noturna

HPV- Vacina HPV

HPV4 - Vacina HPV 6,11,16,18

Ig - Imunoglobulina

IgA - Imunoglobulina A

IgD - Imunoglobulina D

IgE - Imunoglobulina E

IgG - Imunoglobulina G

IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 - Subclasses da imunoglobulina G

IGHAHB - Imunoglobulina humana anti-hepatite B

IGHAR - Imunoglobulina humana antirrábica

IGHAT- Imunoglobulina humana antitetânica

IGHAVZ - Imunoglobulina humana antivaricela

IgM - Imunoglobulina M

IM - Intramuscular

INF - Vacina influenza (inativada)

INF3 - Vacina influenza trivalente (inativada)

IRA - Infecção respiratória aguda

IV - Intravenoso

LT CD4+ - Linfócitos TH com receptor de membrana CD4+

LT CD8+ - Linfócitos TH com receptor de membrana CD8+

MHC - Complexo maior de histocompatibilidade

MHC-I ou II – Complexo maior de histocompatibilidade de classes I ou II  
MMWR – *Morbidity and Mortality Weekly Report*, publicação do CDC  
MenC ou Meningo C – Vacina meningocócica C (conjugada)  
MenACWY – Vacina meningocócica ACWY (conjugada)  
MS – Ministério da Saúde  
NK – Células “*natural killer*”  
Nt – Neutralizantes  
OMS ou WHO – Organização Mundial da Saúde  
OPA – Atividade opsonofagocitária  
Opas ou OPS – Organização Pan-Americana da Saúde  
Penta – Vacina combinada DTP + HB + Hib  
VPP23 – Vacina pneumocócica 23-valente (de polissacarídeos)  
VPC10 – Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada)  
VPC13 – Vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)  
PVDV – Poliovírus derivado de vacina  
PVHA – Pessoas vivendo com HIV/aids  
DPNI – Departamento do Programa Nacional de Imunizações  
Penta aceluar – vacina combinada DTPa/HB/VIP  
PPD – Derivado proteico purificado extraído de culturas do bacilo da tuberculose, com que se realiza o teste tuberculínico  
PRP – Polirribosil-ribitol-fosfato, que constitui a cápsula do *Haemophilus influenzae* tipo b  
PRP-OMP – Hib com o PRP conjugado à proteína da membrana externa do meningococo do grupo B  
PRP-HbOC – Hib com o PRP conjugado ao CRM 197  
PRP-T – Hib com o PRP conjugado ao toxoide tetânico  
QT – Quimioterapia  
RN – Recém-nascido  
SAT – Soro antitetânico  
SBP – Sociedade Brasileira de Pediatria  
SBlm – Sociedade Brasileira em Imunizações  
SBV – Suporte básico de vida  
SC – Subcutâneo  
SLIPE – Sociedade Latino-Americana de Infectologia Pediátrica  
SVSA – Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente  
TCTH – Transplante de células-tronco hematopoiéticas

TC - Linfócito T citotóxico  
TH - Linfócito T auxiliar (*helper*)  
Tetra - Vacina DTP + Hib  
TT - Toxoide tetânico  
UBS - Unidade Básica de Saúde  
UFP - Unidades formadoras de placas  
UI - Unidades internacionais  
UTI - Unidade de Tratamento Intensivo  
VHA - Vírus da hepatite A  
VHB - Vírus da hepatite B  
VHC - Vírus da hepatite C  
VIP - Vacina poliomielite 1, 2, 3 inativada, injetável  
VOP - Vacina poliomielite 1, 3 atenuada, oral  
VORH - Vacina rotavírus humano, oral  
VZ - Vacina varicela  
VVZ - Vírus varicela-zóster  
WHO - World Health Organization  
WPV - Poliovírus selvagem 1, 2 e 3 (WPV1, WPV2 e WPV3)

# SUMÁRIO

<b>APRESENTAÇÃO</b>	<b>17</b>
<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>19</b>
<b>RESUMO DAS INDICAÇÕES</b>	<b>21</b>
Resumo das indicações dos Crie, por imunobiológico	21
<b>PARTE 1 GERAL</b>	<b>27</b>
<b>1 Conceitos básicos em imunizações</b>	<b>29</b>
1.1 Avaliação da resposta imune às vacinas	33
1.2 Intervalos das vacinações entre si e em relação a outros imunobiológicos	34
1.3 Considerações gerais em situações clínicas especiais	36
<b>2 Situações que podem alterar a resposta imune</b>	<b>39</b>
2.1 Imunizações no paciente imunocompetente e no imunodeprimido	39
2.2 Vacinas vivas em indivíduos imunodeprimidos	44
<b>PARTE 2 INDICAÇÕES DOS IMUNOBIOLÓGICOS DOS CRIE</b>	<b>47</b>
<b>3 Pessoas imunocompetentes elegíveis para o uso de imunobiológicos especiais nos Crie</b>	<b>49</b>
3.1 Pessoas imunocompetentes	49
3.2 Recém-nascidos	54
<b>4 Pessoas imunodeprimidas elegíveis para uso de imunobiológicos especiais nos Crie</b>	<b>57</b>
4.1 Imunodeficiências primárias ou erros inatos da imunidade	57
4.2 Imunodeficiência adquirida – HIV/aids	58
4.3 Imunodeficiências devidas ao câncer	62
4.4 Transplantes de órgãos sólidos	64
4.5 Transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH)	66
4.6 Imunodeficiências decorrentes de imunodepressão terapêutica	68
4.7 Vacinação contra febre amarela em situações especiais	71
4.8 Revacinação pós-quimioterapia	72
<b>5 Pessoas com outras condições associadas a risco que necessitam de imunobiológicos especiais</b>	<b>77</b>
5.1 Asplenia anatômica ou funcional, hemoglobinopatias, doenças de depósito e outras condições associadas à disfunção esplênica	77
5.2 Outras condições clínicas crônicas de risco	77

<b>PARTE 3 OS IMUNOBIOLOGICOS DOS CRIE</b>	<b>81</b>
<b>6 Vacina adsorvida difteria e tétano infantil (dupla infantil – DT)</b>	<b>83</b>
6.1 Considerações gerais	83
6.2 Composição e apresentação	83
6.3 Dose e via de administração, conservação e validade	83
6.4 Eficácia	83
6.5 Esquemas	83
6.6 Indicações	83
6.7 Contraindicações	83
6.8 Eventos adversos	83
<b>7 Vacinas adsorvidas difteria, tétano e <i>pertussis</i> acelular infantil e adulto (DTPa e dTpa) e/ou vacinas combinadas Penta acelular e Hexa acelular</b>	<b>85</b>
7.1 Considerações gerais	85
7.2 Composição e apresentação	86
7.3 Doses, via de administração, conservação e validade	87
7.4 Eficácia das vacinas adsorvidas com <i>pertussis</i> acelulares	87
7.5 Esquemas	88
7.6 Indicações	88
7.7 Contraindicações	89
7.8 Eventos adversos	89
<b>8 Imunoglobulina humana antitetânica (IGHAT)</b>	<b>93</b>
8.1 Considerações gerais	93
8.2 Composição e apresentação	93
8.3 Doses, via de administração, conservação e validade	93
8.4 Eficácia	93
8.5 Esquemas	93
8.6 Indicações	93
8.7 Contraindicações	94
8.8 Eventos adversos	94
<b>9 Vacina <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (conjugada) – Hib</b>	<b>95</b>
9.1 Considerações gerais	95
9.2 Composição e apresentação	96
9.3 Doses, via de administração, conservação e validade	96
9.4 Eficácia	96
9.5 Esquemas	96
9.6 Indicações	97
9.7 Contraindicações	97
9.8 Eventos adversos	97

<b>10 Vacina hepatite A (HA)</b>	<b>99</b>
10.1 Considerações gerais	99
10.2 Composição e apresentação	99
10.3 Doses, via de administração, conservação e validade	99
10.4 Eficácia e imunogenicidade	100
10.5 Esquemas	100
10.6 Indicações	101
10.7 Contraindicações	101
10.8 Eventos adversos	101
<b>11 Vacina hepatite B recombinante (HB) e imunoglobulina humana anti-hepatite B (IGHAHB)</b>	<b>103</b>
11.1 Considerações gerais	103
11.2 Composição e apresentação	104
11.3 Doses, via de administração, conservação e validade	104
11.4 Eficácia	105
11.5 Esquemas	105
11.6 Indicações	105
11.7 Contraindicações	106
11.8 Eventos adversos	107
<b>12 Vacina HPV4 recombinante (6, 11, 16 e 18)</b>	<b>111</b>
12.1 Considerações gerais	111
12.2 Composição e apresentação	111
12.3 Doses, via de administração, conservação e validade	111
12.4 Eficácia	112
12.5 Esquemas	112
12.6 Indicações	112
12.7 Contraindicações	113
12.8 Precauções	113
12.9 Eventos adversos	113
<b>13 Imunoglobulina humana antirrábica (IGHAR)</b>	<b>115</b>
13.1 Considerações gerais	115
13.2 Composição e apresentação	115
13.3 Doses, via de administração, conservação e validade	115
13.4 Eficácia	115
13.5 Esquemas	116
13.6 Indicações	116
13.7 Contraindicações	116
13.8 Eventos adversos	116

<b>14 Vacina influenza inativada (INF3) – “Vacina contra gripe”</b>	<b>119</b>
14.1 Considerações gerais	119
14.2 Composição e apresentação	120
14.3 Doses, via de administração, conservação e validade	120
14.4 Eficácia	120
14.5 Esquemas	121
14.6 Indicações	121
14.7 Contraindicações	122
14.8 Precauções	122
14.9 Eventos adversos	122
<b>15 Vacina meningocócica C conjugada (MenC) e vacina meningocócica ACWY conjugada (MenACWY)</b>	<b>125</b>
15.1 Considerações gerais	125
15.2 Composição e apresentação	126
15.3 Dose e via de administração, conservação e validade	126
15.4 Eficácia	126
15.5 Esquemas	126
15.6 Indicações e esquemas	127
15.7 Contraindicações	127
15.8 Eventos adversos	127
<b>16 Vacina pneumocócica polissacarídica (VPP23) e conjugada (VPC10 e VPC13)</b>	<b>129</b>
16.1 Considerações gerais	129
16.2 Composição e apresentação	130
16.3 Doses, via de administração, conservação e validade	130
16.4 Eficácia	131
16.5 Esquemas	132
16.6 Indicações	134
16.7 Contraindicações	135
16.8 Eventos adversos	135
<b>17 Vacina poliomielite 1, 2 e 3 inativada (VIP)</b>	<b>139</b>
17.1 Considerações gerais	139
17.2 Composição e apresentação	140
17.3 Doses, via de administração, conservação e validade	140
17.4 Eficácia	140
17.5 Esquemas	140
17.6 Indicações	140
17.7 Contraindicações	140
17.8 Eventos adversos	141

<b>18 Vacina varicela (VZ) e imunoglobulina humana antivariçela-zóster (IGHAVZ)</b>	<b>143</b>
18.1 Considerações gerais	143
18.2 Composição e apresentação	143
18.3 Doses, via de administração, conservação e validade	144
18.4 Eficácia	144
18.5 Esquemas	145
18.6 Indicações	145
18.7 Contraindicações	146
18.8 Eventos adversos	147
<b>PARTE 4 OS CRIE E OS EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAÇÃO</b>	<b>151</b>
<b>19 Os Crie e os eventos adversos pós-vacinação</b>	<b>153</b>
19.1 Materiais necessários para tratamento da anafilaxia e que devem estar contidos nos carrinhos de emergência	154
<b>PARTE 5 ASPECTOS ADMINISTRATIVOS E GERENCIAIS DOS CRIE</b>	<b>159</b>
<b>20 Conservação e manipulação dos imunobiológicos especiais</b>	<b>161</b>
<b>21 Normas administrativas dos Crie</b>	<b>165</b>
21.1 Considerações gerais	165
21.2 Norma legal	166
21.3 Gerenciamento de informações nos Crie	167
<b>GLOSSÁRIO</b>	<b>169</b>





## APRESENTAÇÃO

**Em 2023, o Departamento de Imunizações e Doenças Imunopreveníveis (DPNI) comemorará 50 anos do Programa Nacional de Imunizações (PNI),** uma história de sucesso e ainda com muitos desafios. Um dos sucessos desse Programa foi a criação dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais, os Crie, em 1993, centros constituídos de infraestrutura e logística específicas, destinados ao atendimento de indivíduos portadores de quadros clínicos especiais. Nesse contexto, a Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA), do Ministério da Saúde (MS), publica a 6ª edição do Manual dos Crie, contendo as normas e condutas relativas à oferta de produtos imunobiológicos nesses centros.

O PNI é considerado como política pública eficiente, reconhecida nacional e internacionalmente e fortalecida por seguir os princípios básicos de universalidade e equidade do Sistema Único de Saúde (SUS).

A universalidade da atenção é garantida pela oferta de 47 imunobiológicos para todos os grupos selecionados, nos 5.570 municípios, nas mais de 38 mil salas de vacinas distribuídas em todo o País.

A equidade do cuidado é assegurada pelas estratégias de rotinas e campanhas de vacinação que ampliam a oferta de vacinas, não somente do ponto de vista territorial, mas, sobretudo, populacional, alcançando os grupos-alvo dos calendários de vacinação que hoje abrangem todos os ciclos da vida (crianças, adolescentes, adultos e idosos) - incluindo, ainda, as vacinas disponíveis para grupos com condições clínicas especiais nos Crie.

Assim, além de atender às diretrizes do SUS, o presente documento propicia a disseminação de informações adequadas para todas as esferas, contribuindo de forma importante para a segurança da oferta dos imunobiológicos a pessoas que apresentam suscetibilidade aumentada a doenças ou riscos de complicações para si ou para outros.

Nesse sentido, espera-se sua ampla utilização como fonte de consulta para os profissionais de saúde, que no seu cotidiano precisam referenciar pessoas para esses centros de forma adequada e, especialmente, para aqueles que atuam nesses serviços de referência. Pretende-se, do mesmo modo, que este manual sirva de base para os processos de formação, atualização e aprimoramento no âmbito do SUS.



## INTRODUÇÃO

**A oferta de imunobiológicos para as pessoas que apresentam contra-indicação** à utilização dos produtos disponíveis na rede pública de saúde é uma das atribuições do PNI. Dessa forma, ao apoiar a instalação dos Crie, o Programa contribui para o fortalecimento dos princípios da universalidade e equidade do SUS.

Nessa perspectiva, é importante destacar que algumas vacinas, antes ofertadas somente nesses Centros de Referência, vêm sendo gradativamente introduzidas na rotina dos serviços de saúde, como a meningite C, a pneumocócica conjugada 10-valente, a varicela, a hepatite A e a difteria, tétano e *pertussis* acelular para gestantes e profissionais de toda a rede do SUS.

Esta 6ª edição do *Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais* mantém a estrutura das publicações anteriores: cinco partes, um glossário e um anexo contendo a relação dos Crie em funcionamento no País em 2023, além de tabelas e quadros referidos no corpo do documento.

**A Parte 1** faz uma síntese conceitual de aspectos importantes relacionados à imunologia e situações que podem alterar a resposta imune, especificamente no tocante aos imunobiológicos especiais no paciente imunocompetente ou imunodeprimido, abordando, ainda, a questão do intervalo entre doses dos produtos ofertados nos Crie e, entre estes, e os disponíveis na rede de serviços do SUS.

**A Parte 2** trata das indicações dos imunobiológicos oferecidos nos Crie, especificando os usuários elegíveis para uso de imunobiológicos especiais, considerando, além dos imunocompetentes e imunodeprimidos, aquelas pessoas que apresentam outras condições de risco e outros grupos especiais que devem ser atendidos na rede de serviços de saúde.

**A Parte 3** aborda de forma detalhada cada um dos produtos disponíveis nos Crie, descrevendo para os 21 imunobiológicos, entre outros aspectos: a composição e a apresentação; a dose – via de administração, conservação e validade; o esquema básico e reforço; a indicação, as contra-indicações e os eventos adversos associados temporalmente a cada produto.

**A Parte 4** faz referência à responsabilidade dos Crie como o serviço do SUS ao qual cabe o atendimento dos casos de eventos adversos graves pós-vacinação, o que pressupõe a necessidade de suporte hospitalar e laboratorial.

**A Parte 5** aborda aspectos de ordem administrativa e gerencial necessários ao funcionamento desses Centros de Referência.

Observa-se, a partir dessa síntese, que o presente manual é um instrumental básico para os profissionais que trabalham nos Crie e, do mesmo modo, de grande utilidade para um enorme contingente de trabalhadores, que no cotidiano se defrontam com situações de risco que exigem decisões oportunas e adequadas quanto ao encaminhamento e/ou à indicação do imunobiológico apropriado àquela pessoa ou situação.



## RESUMO DAS INDICAÇÕES

### Resumo das indicações dos Crie, por imunobiológico

#### 1 Vacina adsorvida difteria e tétano infantil (dupla infantil - DT)

Encefalopatia nos sete dias subsequentes à administração de dose anterior das vacinas Penta de células inteiras (DTP + Hib + HB), DTP, DTPa, Penta acelular (DTPa + Hib + VIP) e Hexa acelular (DTPa + Hib + HB + VIP).

#### 2 Vacina adsorvida difteria, tétano e *pertussis* acelular (DTPa), Penta acelular (DTPa/Hib/VIP) e Hexa acelular (DTPa/Hib/HB/VIP):

1. Após os seguintes eventos adversos graves ocorridos com a aplicação da vacina adsorvida difteria, tétano e *pertussis* (DTP) ou com a vacina adsorvida difteria, tétano, *pertussis*, hepatite B e *Haemophilus influenzae* tipo b (Penta de células inteiras):
  - a. Convulsão febril ou afebril nas primeiras 72 horas após a vacinação.
  - b. Episódio hipotônico-hiporresponsivo (EHH) nas primeiras 48 horas após a vacinação.
2. Para crianças que apresentem risco aumentado de desenvolvimento de eventos graves à vacina adsorvida difteria, tétano e *pertussis* (DTP) ou à vacina adsorvida difteria, tétano, *pertussis*, hepatite B e *Haemophilus influenzae* tipo b (Penta de células inteiras):
  - a. Doença convulsiva crônica.
  - b. Cardiopatias ou pneumopatias crônicas com risco de descompensação em vigência de febre.
  - c. Doenças neurológicas crônicas incapacitantes.
  - d. Bebês que ainda permaneçam internados na unidade neonatal por ocasião da idade de vacinação.
  - e. Bebês prematuros nascidos com menos de 33 semanas (até 32 semanas e 6 dias) ou com menos de 1.500 gramas de peso ao nascimento.

3. Preferencialmente, nas seguintes situações de imunodepressão:

- a. Pacientes oncológicos com doença em atividade ou até alta médica.
- b. Pacientes com doenças imunomediadas que necessitem de imunodepressão terapêutica.
- c. Transplantados de órgãos sólidos (TOS).
- d. Transplantados de células-tronco hematopoiéticas (TCTH).

#### 3 Vacina adsorvida difteria, tétano e *pertussis* acelular adulto (dTpa)

1. Gestantes a partir de 20 semanas de gestação e puérperas até 45 dias.
2. Todos os trabalhadores de saúde, principalmente os que atuam em maternidades e em unidades de internação neonatal (UTI/UCI convencional e UCI Canguru) e aqueles com maior contato com recém-nascidos (RNs), tais como fisioterapeutas e estagiários da área da saúde.
3. Transplantados de células tronco-hematopoiéticas (TCTH).

Para gestantes, puérperas e trabalhadores de saúde, essa vacina (dTpa) está disponível na rede de saúde. Nos Crie, poderá ser aplicada, nas indicações preconizadas, quando o paciente receber outras vacinas especiais.

#### 4 Imunoglobulina humana antitetânica (IGHAT)

1. Indivíduos que apresentaram algum tipo de hipersensibilidade quando da utilização de qualquer soro heterólogo (antitetânico, antirrábico, antidiftérico, antiofídico etc.).
2. Indivíduos imunodeprimidos, nas indicações de imunoprofilaxia contra o tétano, mesmo que vacinados. Os imunodeprimidos deverão receber sempre a IGHAT no lugar do soro antitetânico (SAT), em razão da meia-vida maior dos anticorpos.

3. RN em situações de risco para tétano cujas mães sejam desconhecidas ou não tenham sido adequadamente vacinadas.
4. RN prematuros com lesões potencialmente tetanogênicas, independentemente da história vacinal da mãe.

### 5 Vacina *Haemophilus influenzae* tipo b (conjugada) - Hib

1. Nas indicações de substituição de Penta de células inteiras por DTP acelular + Hib + HB, quando necessário.
2. Transplantados de células-tronco hematopoiéticas (TCTH).
3. Transplantados de órgãos sólidos (TOS).
4. Pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA).
5. Pacientes oncológicos com doença em atividade ou até alta médica.
6. Imunodepressão terapêutica.
7. Imunodeficiências primárias ou erro inato da imunidade.
8. Fístula líquórica e derivação ventrículo-peritoneal (DVP).
9. Implante coclear.
10. Hemoglobinopatias.
11. Asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas.

**OBSERVAÇÃO:** em crianças menores de 7 anos, nas indicações de substituição da vacina Penta de células inteiras, caso não estejam disponíveis vacinas combinadas acelulares contendo Hib.

### 6 Vacina hepatite A (HA)

Nas seguintes condições, se suscetíveis:

1. Hepatopatias crônicas de qualquer etiologia, inclusive portadores do vírus da hepatite C (VHC).
2. Portadores crônicos do VHB.
3. Coagulopatias.
4. Pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA)
5. Imunodepressão terapêutica ou por doença imunodepressora.

6. Doenças de depósito.
7. Fibrose cística (mucoviscidose).
8. Trissomias.
9. Candidatos a transplante de órgão sólido, cadastrados em programas de transplantes.
10. Transplantados de órgão sólido (TOS).
11. Transplantados de células-tronco hematopoiéticas (TCTH).
12. Doadores de órgão sólido ou de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), cadastrados em programas de transplantes.
13. Hemoglobinopatias.
14. Asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas.

### 7 Vacina hepatite B recombinante (HB) e imunoglobulina humana anti-hepatite B (IGHAHB)

#### Vacina HB para indivíduos suscetíveis:

Os pacientes suscetíveis ao VHB pertencentes a grupos especiais devem ser vacinados contra hepatite B nos Crie, caso já não o tenham sido em outros serviços, em virtude da vacinação universal adotada pelo País. O **Quadro 9** apresenta as doses e esquemas para os pacientes renais crônicos e hemodialisados e para as demais condições. Para os esquemas e doses PVHA em menores de 19 anos, consultar a Tabela 11, e para maiores de 19 anos, a Tabela 12.

#### Imunoglobulina humana anti-hepatite B para indivíduos suscetíveis:

1. Prevenção da infecção perinatal pelo vírus da hepatite B (ver capítulo 3, item 3.2).
2. Vítimas de acidentes com material biológico positivo ou fortemente suspeito de infecção por VHB.
3. Comunicantes sexuais de casos agudos de hepatite B (ver capítulo 3, item 3.1.1).
4. Vítimas de violência sexual (ver capítulo 3, item 3.1.1).
5. Imunodeprimidos após exposição de risco, mesmo que previamente vacinados.

### Imunoprofilaxia pós-exposição

Aplicar vacina e imunoglobulina, dentro das indicações deste manual.

1. Prevenção da infecção perinatal pelo vírus da hepatite B.
2. Vítimas de acidentes com material biológico positivo ou fortemente suspeito de infecção por VHB.
3. Comunicantes sexuais de casos agudos de hepatite B.
4. Vítimas de violência sexual.
5. Imunodeprimidos após exposição de risco, mesmo que previamente vacinados.

### 8 Vacina HPV4 (6, 11, 16 e 18)

1. Na rotina para meninos e meninas de 9 a 14 anos que tenham indicação de vacinação nos Crie e que não sejam imunocomprometidos: Exemplos: cardiopatas, pneumopatas, portadores de fístula liquórica, entre outros.
2. Pessoas com imunodeficiência primária ou erro inato da imunidade, de 9 a 45 anos, não vacinadas ou que receberam esquema incompleto de vacinação.
3. Pessoas em uso de drogas imunossupressoras de 9 a 45 anos.
4. Pessoas vivendo com HIV/aids de 9 a 45 anos de idade.
5. Transplantados de órgãos sólidos de 9 a 45 anos de idade.
6. Transplante de células tronco-hematopoiéticas (TCTH): de 9 a 45 anos de idade.
7. Pacientes oncológicos com doença em atividade ou até alta médica: de 9 a 45 anos de idade.

**OBSERVAÇÃO:** a vacina HPV4 não está contemplada nas indicações do Crie para pacientes com NIC 1, 2 ou 3.

### 9 Imunoglobulina humana antirrábica (IGHAR)

1. Pessoas que tem contato frequente com equídeos ou que tenham feito uso prévio de soro heterólogo, preferencialmente utilizar imunoglobulina humana.
2. Indivíduos que apresentaram algum tipo de hipersensibilidade a qualquer soro heterólogo.
3. Indivíduos imunocomprometidos, nas indicações de imunoprofilaxia contra raiva, mesmo que vacinados, nas situações de pós-exposição de risco, conforme descrito no *Guia de Vigilância em Saúde* do Ministério da Saúde.

### 10 Vacina influenza inativada (INF3) - "Vacina contra gripe"

1. Pessoas vivendo com HIV/aids.
2. Transplantados de órgãos sólidos (TOS).
3. Transplantados de células-tronco hematopoiéticas (TCTH).
4. Doadores de órgãos sólidos e de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) devidamente cadastrados nos programas de doação.
5. Imunodeficiências primárias ou erro inato da imunidade.
6. Pacientes oncológicos com doença em atividade ou até alta médica.
7. Pessoas em uso de drogas imunossupressoras.
8. Comunicantes domiciliares de imunodeprimidos.
9. Trabalhadores de saúde.
10. Cardiopatias crônicas.
11. Pneumopatias crônicas.
12. Asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas.
13. Diabetes.
14. Fibrose cística.
15. Trissomias.
16. Implante coclear.
17. Doenças neurológicas crônicas incapacitantes.
18. Usuários crônicos de ácido acetilsalicílico.
19. Nefropatia crônica/síndrome nefrótica.
20. Asma.
21. Hepatopatias crônicas.
22. Obesidade grau III.
23. Fístula liquórica e derivação ventrículo-peritoneal (DVP).



## 11 Vacina meningocócica C conjugada (MenC) e vacina meningocócica ACWY conjugada (MenACWY)

### Vacina MenC

1. Pessoas em uso de drogas imunossupressoras.
2. Paciente oncológico com doença em atividade ou até alta médica.
3. Fístula liquórica e derivação ventrículo-peritoneal (DVP).
4. Implante coclear.
5. Trissomias.
6. Doenças de depósito.
7. Hepatopatia crônica.
8. Doença neurológica incapacitante.

### Vacina MenACWY

1. Asplenia anatômica e funcional, doença falciforme e talassemias.
2. Deficiência de complemento e frações.
3. Terapia com inibidor de complemento.
4. Pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA)
5. Imunodeficiências primárias ou erro inato da imunidade.
6. Transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH).
7. Transplante de órgãos sólidos (TOS).
8. Microbiologista rotineiramente exposto a isolamento de *Neisseria meningitidis*.

## 12 Vacina pneumocócica polissacarídica (VPP23) e conjugada (VPC10 e VPC13)

A vacina VPC13 seguida da vacina VPP 23 está indicada nas seguintes condições:

1. Pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA).
2. Pacientes oncológicos com doença em atividade ou até alta médica.
3. Transplantados de órgãos sólidos (TOS).
4. Transplantados de células-tronco hematopoiéticas (TCTH).
5. Asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas.
6. Imunodeficiências primárias ou erro inato da imunidade.

7. Fibrose cística (mucoviscidose).
8. Fístula liquórica e derivação ventrículo peritoneal (DVP).

A vacina VPC10 seguida da vacina VPP 23 está indicada para crianças até 59 meses de idade nas condições enumeradas a seguir. A vacina VPP 23 está indicada para crianças a partir de 2 anos de idade, adolescentes e adultos, segundo as situações de risco enumeradas abaixo:

9. Imunodeficiência devido à imunodepressão terapêutica.
10. Implante coclear.
11. Nefropatias crônicas/hemodiálise/síndrome nefrótica.
12. Pneumopatias crônicas, exceto asma intermitente ou persistente leve.
13. Asma persistente moderada ou grave.
14. Cardiopatias crônicas.
15. Hepatopatias crônicas.
16. Doenças neurológicas crônicas incapacitantes.
17. Trissomias.
18. Diabetes.
19. Doenças de depósito.

**OBSERVAÇÃO:** nos casos de esplenectomia eletiva, a vacina deve ser aplicada pelo menos duas semanas antes da cirurgia. Em casos de quimioterapia (QT), a vacina deve ser aplicada preferencialmente 15 dias antes do início da QT.

**ATENÇÃO:** a VPP23 não está disponível nos Crie para investigação diagnóstica de imunodeficiências.

## 13 Vacina poliomielite 1, 2 e 3 inativada (VIP)

1. Crianças imunodeprimidas com deficiência imunológica congênita ou adquirida não vacinadas ou que receberam esquema incompleto de vacinação contra poliomielite.
2. Crianças que estejam em contato domiciliar ou hospitalar com pessoa imunodeprimida.

3. Transplantados de células-tronco hematopoiéticas (TCTH).
4. Crianças com história de paralisia flácida associada à vacina, após dose anterior de vacina oral poliomielite (VOP).

**OBSERVAÇÃO:** adultos imunodeprimidos, se houver indicação de vacinação contra a poliomielite, de acordo com normas do DPNI.

#### 14 Vacina varicela (VZ) e imunoglobulina humana antivariçela-zóster (IGHVZ)

##### Vacinação pré-exposição em suscetíveis:

1. Pessoas imunocompetentes de grupos especiais de risco (profissionais de saúde, cuidadores e familiares), suscetíveis à doença, que estejam em convívio domiciliar ou hospitalar com pacientes imunodeprimidos.
2. Crianças a partir de 9 meses de idade imunocompetentes e suscetíveis à doença, no momento da internação, em que haja caso de varicela.
3. Candidatos a transplante de órgãos sólidos, suscetíveis à doença, até pelo menos quatro semanas antes do procedimento, desde que não estejam imunodeprimidos.
4. Pacientes com nefropatias crônicas.
5. Pacientes com síndrome nefrótica.
6. Doadores de órgãos sólidos e de células-tronco hematopoiéticas (TCTH).
7. Transplantados de células-tronco hematopoiéticas (TCTH): para pacientes transplantados há 24 meses ou mais, sendo contraíndicadas quando houver doença enxerto versus hospedeiro.
8. PVHA suscetíveis à varicela, a depender da condição imunológica (LT CD4+)
9. Pacientes com deficiência isolada de imunidade humoral (com imunidade celular preservada).
10. Pacientes com doenças dermatológicas graves, tais como: ictiose, epidermólise bolhosa, psoríase, dermatite atópica grave e outras assemelhadas.
11. Indivíduos em uso crônico de ácido acetilsalicílico (suspender uso por seis semanas após a vacinação).
12. Indivíduos com asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas.
13. Pacientes com trissomias.

##### Vacina pós-exposição

A vacina é indicada para controle de surto em ambiente hospitalar, creches e escolas que atendam crianças menores de 7 anos, para os comunicantes suscetíveis imunocompetentes, a partir de 9 meses de idade, até 120 horas (5 dias) após o contato.

##### Imunoglobulina pós-exposição

Deve ser utilizada até 96 horas após o contato, desde que atendidas as três condições seguintes: suscetibilidade, contato significativo e condição especial de risco, conforme definidas abaixo:

1. O comunicante deve ser suscetível:
  - a. Pessoas imunocompetentes e imunodeprimidas sem história bem definida da doença e/ou de vacinação anterior.
  - b. Pessoas com imunodepressão celular grave, independentemente de história anterior de varicela.
2. Deve ter havido contato significativo com o vírus varicela-zóster (VVZ):
  - 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.
3. O suscetível deve ser pessoa com risco especial de desenvolver varicela grave:
  - a. Crianças ou adultos imunodeprimidos.
  - b. Menores de 9 meses em contato hospitalar com VVZ.
  - c. Gestantes.
  - d. RN de mães nas quais o início da varicela ocorreu nos cinco últimos dias de gestação ou até 48 horas depois do parto.
  - e. RN prematuros, com 28 ou mais semanas de gestação, cuja mãe nunca teve varicela.
  - f. RN prematuros, com menos de 28 semanas de gestação (ou com menos de 1.000 g ao nascimento), independentemente de história materna de varicela.



**PARTE 1**

**GERAL**



## Conceitos básicos em imunizações

A primeira barreira às infecções é constituída por barreiras físico-químico-enzimáticas e por mecanismos anatômicos e fisiológicos, como a integridade dos tecidos e o funcionamento adequado do coração, pulmões, rins e sistema nervoso. Além disso, alterações metabólicas e nutricionais podem ter repercussão importante na defesa contra infecções.

O sistema imune coevoluiu com os micróbios ao longo de milhões de anos. Os patógenos desenvolveram uma série de mecanismos de escape, e o sistema imune se utiliza de muitos recursos para combatê-los. Como nenhum desses recursos é suficiente para todas as situações, há uma redundância no sistema imune, que trabalha como um conjunto articulado e sequencial.

A imunidade pode ser inata ou adquirida. A imunidade inata é exercida por polimorfonucleares, macrófagos, células "natural killer", células dendríticas e interferons.

A imunidade adquirida é específica e resulta do contato do microrganismo patogênico com o sistema imune, que produz anticorpos e células específicas para combater o patógeno.

Há uma estreita colaboração entre a imunidade inata e a adquirida. A imunidade inata direciona precocemente a resposta adquirida para o braço humoral ou celular, pela ação de citocinas. A maneira como os antígenos são apresentados ao sistema imune também orienta a resposta imune. Os braços celular e humoral agem em conjunto.

Os anticorpos podem eliminar patógenos na corrente sanguínea, evitando, assim, a disseminação da infecção aos tecidos. A resposta celular, citotóxica, atua em células já infectadas. O complemento, em conjunto com os anticorpos, contribui para

a opsonização e destruição de patógenos, especialmente as bactérias encapsuladas, como meningococos, pneumococos e *Haemophilus influenzae* do tipo b. O baço também é muito importante ao filtrar bactérias encapsuladas do sangue e promover a destruição destas.

A vacinação é o procedimento que mimetiza a imunidade resultante das infecções, porém utilizando vacinas, produtos que contêm microrganismos atenuados, inativados, ou apenas pequenas partes deles. A ideia é simular a infecção, mas com produtos com mínima reatogenicidade em relação à infecção natural.

A imunização é o objetivo da vacinação, ou seja, conferir ao indivíduo vacinado imunidade contra determinada(s) doença(s) por meio da administração do imunobiológico que propiciará a proteção. Portanto o conceito de vacinação é o ato de vacinar, e imunização é a aquisição de proteção imunológica contra uma doença, geralmente infecciosa. A imunização pode ser ativa e passiva. A imunização ativa ocorre quando o próprio sistema imune do indivíduo, ao entrar em contato com uma substância estranha ao organismo (antígeno), responde produzindo anticorpos e células imunes (linfócitos T). Os dois meios de adquirir imunidade ativa ocorrem ao se contrair uma doença infecciosa e por meio da vacinação. Em geral, esse tipo de imunidade dura por vários anos e, às vezes, por toda a vida, ao contrário da imunização passiva, que é induzida pela administração de anticorpos contra uma infecção específica. Os anticorpos colhidos dos humanos são chamados imunoglobulinas; e os dos animais, soros. A imunização passiva permanece apenas algumas semanas.

A imunização passiva pode ser adquirida de forma natural ou artificial. A imunização passiva natural é aquela conferida ao recém-nascido por meio da

passagem transplacentária de anticorpos da classe imunoglobulina G (IgG). Esses anticorpos protegem contra determinadas infecções bacterianas e virais e refletem a experiência imunológica materna. Essa proteção diminui gradualmente ao longo dos primeiros meses de vida e desaparece até os 15 meses de idade. Por outro lado, a proteção intestinal do recém-nascido e do lactente depende de imunoglobulina A (IgA) secretora. Anticorpos da classe IgA não atravessam a placenta, mas estão presentes no leite materno, especialmente no colostro.

A imunização passiva artificial pode ser heteróloga, conferida por transfusão de anticorpos obtidos do plasma de animais previamente vacinados, geralmente equinos, ou homóloga, conferida por transfusão de anticorpos obtidos do plasma de seres humanos. A imunoglobulina humana (homóloga) é extraída de voluntários, sendo muito menos reatogênica que os soros (heteróloga).

A imunoglobulina humana normal (padrão ou *standard*), obtida de doadores não selecionados, tem espectro de proteção maior, pois inclui anticorpos capazes de proteger contra mais de uma doença. Entretanto, em virtude da baixa concentração desses anticorpos, são poucas as doenças infecciosas que podem ser evitadas por intermédio de seu uso (exemplos: sarampo, hepatite A) e, devido à existência de vacinas contra essas doenças, o uso desse tipo de imunoglobulina tem sido cada vez menos frequente.

As imunoglobulinas humanas específicas são direcionadas especialmente para a proteção contra determinados microrganismos ou toxinas, causadores de doenças tais como tétano, hepatite B, raiva e varicela. São obtidas de doadores humanos selecionados, que apresentam alto título sérico de anticorpos contra a doença específica – geralmente, pessoas recentemente vacinadas contra as doenças que se deseja prevenir.

As imunoglobulinas de uso médico são constituídas basicamente por IgG e, em circunstâncias habituais, têm sua concentração sérica reduzida à metade (meia-vida) em 21 a 28 dias, sendo a duração da proteção variável.

O indivíduo que recebe soros pode produzir anticorpos contra essas proteínas estranhas, determinando risco significativo (de aproximadamente 1:40 mil doses para os soros modernos) de reações alérgicas (anafilaxia) ou de hipersensibilidade, com depósito de complexos imunes (doença do soro). As imunoglobulinas humanas só excepcionalmente provocam reações de hipersensibilidade.

As vacinas, em princípio, são muito superiores às imunoglobulinas, mesmo as específicas, como se pode verificar na Tabela 1. Entretanto a principal vantagem das imunoglobulinas é a rapidez da proteção por elas conferida.

**Tabela 1** Comparação entre vacinas e imunoglobulinas

PROPRIEDADE	VACINA	IMUNOGLOBULINA
Duração da proteção	Longa	Transitória
Proteção após aplicação	Geralmente após duas semanas	Imediata
Eliminação de portadores sãos	Possível	Impossível
Eradicação de doenças	Possível	Impossível

Fonte: DPNI/SVSA/MS.

Muitas vezes, a indicação de imunização passiva decorre de falha no cumprimento do calendário vacinal de rotina, como após ferimentos (tétano) ou acidentes por instrumentos perfurocortantes em hospitais e clínicas (hepatite B).

A imunização passiva pode prejudicar a eficácia da imunização ativa, às vezes durante muitos meses. Contudo, em certas situações de alto risco, indica-se a imunização ativa e passiva simultaneamente (por exemplo, em determinados casos de risco de infecção pelo vírus da raiva).

As vacinas podem ser vivas ou inativadas (não vivas). As vacinas vivas são constituídas de microrganismos atenuados, obtidos pela seleção de cepas naturais (selvagens), e atenuados por passagens em meios de cultura especiais (por exemplo, vacinas caxumba, febre amarela, poliomielite oral, rotavírus, rubéola, sarampo e varicela). Como provocam infecção similar à natural, têm, em geral, grande capacidade protetora, conferem imunidade em longo prazo e são utilizadas em menor número de doses que as vacinas inativadas. Isso se deve à replicação dos vírus no organismo receptor, ativando potentes respostas imunes humorais e celulares. Quando administradas por via mucosa (mucosa digestiva, no caso da vacina poliomielite atenuada e da vacina rotavírus), induzem imunidade secretora na porta de entrada natural. A desvantagem é o risco de provocarem eventos adversos em virtude de virulência residual, como no caso das vacinas febre amarela, caxumba e poliomielite. Também podem causar doença em pacientes com imunodepressão grave.

#### **As vacinas inativadas são obtidas de diversos modos:**

1. Microrganismos inteiros inativados por meios físicos ou químicos, geralmente o formaldeído, de tal modo que perdem sua capacidade infecciosa, mas mantêm suas propriedades imunogênicas protetoras. Exemplos: vacina celular contra a coqueluche e vacina poliomielite (inativada).
2. Produtos tóxicos dos microrganismos, também inativados. Exemplos: vacinas adsorvida difteria e tétano.

3. Vacinas de subunidades ou de fragmentos de microrganismos. Exemplo: alguns tipos de vacina influenza.
4. Vacinas obtidas por meio da identificação dos componentes dos microrganismos, responsáveis tanto pela agressão infecciosa quanto pela proteção. Os componentes potencialmente tóxicos são inativados, como a vacina adsorvida *pertussis* acelular.
5. Vacinas obtidas por engenharia genética. Exemplo: vacina recombinante hepatite B e papilomavírus.
6. Vacinas constituídas por polissacarídeos extraídos da cápsula de microrganismos invasivos, como o pneumococo e o meningococo. Por não estimularem imunidade celular, timo-dependente, não protegem crianças com menos de 2 anos de idade e a sua proteção é de curta duração. Induzem pouca ou nenhuma memória imunológica; isto é, a imunidade, em geral, não aumenta com a repetição das doses. É o caso das vacinas polissacarídicas não conjugadas contra o pneumococo e os meningococos A, C, W, Y.
7. Vacinas conjugadas, em que os componentes polissacarídicos são conjugados a proteínas, criando-se um complexo antigênico capaz de provocar respostas imunológicas timo-dependentes. Exemplo: vacinas conjugadas *Haemophilus influenzae* tipo b, vacina conjugada pneumococo e vacina conjugada meningococos de tipos A, C, W e Y.
8. Vacinas obtidas por vacinologia reversa, como a vacina meningocócica B.

Cabe esclarecer, entretanto, que muitas das vacinas inativadas são imunógenos potentes e conferem proteção de longa duração.



**Tabela 2** Comparação entre vacinas vivas atenuadas e vacinas não vivas

CARACTERÍSTICA	VACINA VIVA ATENUADA	VACINA NÃO VIVA
Produção	Seleção de microrganismos de baixa virulência: o patógeno é cultivado sob condições adversas em meios de cultura para atenuação.	Os patógenos virulentos são inativados por tratamento químico, físico ou manipulação genética, ou utilizam-se componentes imunogênicos deles extraídos.
Necessidade de reforços	Em geral, a repetição das doses visa cobrir falhas da vacinação anterior; a imunidade, uma vez induzida, é de longa duração.	Vários reforços para induzir e manter imunidade.
Tipo de imunidade induzida	Humoral e celular.	Principalmente humoral.
Administração por via oral ou respiratória	Possível (por exemplo, VOP ou vacina viva de influenza em spray nasal).	Via parenteral.
Imunidade de mucosa	Sim.	Pouca ou nenhuma.
Estabilidade	Menos estável.	Mais estável.
Transmissão do agente vacinal aos comunicantes não vacinados	Possível.	Não.
Riscos para imunodeprimidos	Sim.	Não.
Tendência de reversão à virulência	Pode reverter.	Não reverte.

Fonte: modificada de Goldsby, 2006.

Outro conceito importante é a diferença entre as vacinas combinadas e as conjugadas. Vacinas combinadas são associações de antígenos independentes em uma mesma composição farmacológica. As vacinas combinadas são utilizadas há muito tempo no calendário infantil e adulto, a exemplo da tríplice bacteriana (vacina adsorvida difteria, tétano e *pertussis*), Penta (vacina adsorvida difteria, tétano, *pertussis*, *Haemophilus influenzae* tipo b conjugada e hepatite B recombinante), Penta acelular (DTPa/Hib/VIP), Hexa acelular (DTPa/Hib/HB/VIP), vacina tríplice acelular tipo infantil e tipo adulto (vacinas adsorvidas difteria tétano e *pertussis* acelular e acelular adulto, respectivamente), das duplas infantil e adulto (vacinas adsorvidas difteria e tétano infantil e adulto, respectivamente), da oral contra poliovírus tipos 1 e 3 (vacina poliomielite 1 e 3 atenuada), da dupla viral (vacina sarampo, rubéola), da tríplice viral (vacina sarampo, caxumba, rubéola) e da tetraviral (sarampo, caxumba, rubéola e varicela).

Com o desenvolvimento de novas vacinas para o controle de doenças infecciosas, é cada vez maior o número de imunobiológicos utilizados no Calendário Nacional de Vacinação. Isso demanda

aplicações simultâneas de diversas vacinas em locais anatômicos diferentes, a maioria delas por injeções. Superados os problemas relativos à produção de combinações dessas vacinas, sem aumento de eventos adversos pós-vacinais e com eficácia conservada para os antígenos individuais, as vantagens dessas combinações são muitas: maior aceitação pelos familiares, menor possibilidade de erro humano (evitam falhas programáticas) e redução de custos operacionais.

Nas combinações de vacinas utilizadas atualmente, não há interferência significativa na resposta aos diferentes componentes, sendo mantida a resposta imune individual a cada antígeno. Além disso, não se evidencia aumento de eventos adversos quando comparadas à aplicação de vacinas monovalentes.

Vacinas diferentes não podem ser misturadas na mesma seringa.

É importante salientar que não há evidência científica de que o sistema imune se sobrecarregue com a administração simultânea de múltiplas vacinas, sendo segura e eficaz, portanto, a utilização tanto

de vacinas combinadas quanto a administração simultânea de vacinas.

Vacinas conjugadas são aquelas nas quais antígenos polissacarídicos sofrem mudança química pela associação com proteínas, levando à mudança no tipo de resposta imune ao antígeno, originalmente timo-independente, passando a timo-dependente. Exemplos são as vacinas conjugadas pneumocócicas, meningocócicas e *Haemophilus influenzae* tipo b. Essa mudança proporciona maior imunogenicidade, havendo resposta de memória com doses repetidas. Além da proteção direta do vacinado, as vacinas conjugadas apresentam importante vantagem no controle das doenças por levar à proteção de rebanho: ao reduzirem o estado de portador sadio, por meio da imunidade de mucosa, protegem as pessoas não vacinadas à medida que as vacinadas deixam de transmitir a bactéria. Proteínas usadas para a conjugação (toxóide tetânico, toxina diftérica avirulenta, proteína de membrana externa de meningococo) estão presentes em mínimas concentrações e não conferem proteção contra as respectivas doenças. As vacinas conjugadas podem ser combinadas a outras vacinas, como é o caso da vacina Penta (vacina adsorvida difteria, tétano, *pertussis*, *Haemophilus influenzae* tipo b conjugada e hepatite B recombinante).

## 1.1 Avaliação da resposta imune às vacinas

A resposta imune específica pode ser de natureza humoral (anticorpos) ou de natureza celular, mediante a produção de linfócitos T CD4+ auxiliares (“*helper*”) e de linfócitos T CD8+ (LT CD8+) citotóxicos específicos. A imunidade celular é mais difícil de avaliar e medir do que a imunidade humoral.

A resposta imune celular inclui a liberação de citocinas cuja avaliação agrega informações sobre a natureza da vacina e sua forma de atuação, mas envolve métodos complexos de análise, ainda não suficientemente padronizados.

Por essas razões, a avaliação habitual da resposta imune se dá pela medição de anticorpos, utilizando diversas técnicas, entre as quais a medida de anticorpos bactericidas mediada por complemento, o ensaio de imunoabsorção enzimática

(ELISA), métodos de neutralização e a inibição da hemaglutinação.

Os testes que medem anticorpos bactericidas e os métodos de neutralização são considerados padrão-ouro, mas são trabalhosos e nem sempre bem padronizados. Por isso, quando se dispõe de um método ELISA que se correlaciona bem com proteção, como é o caso do ELISA para sarampo e rubéola, este é em geral o preferido.

O método de escolha para a avaliação de anticorpos é vacina-específico. Por exemplo, nas vacinas meningocócicas, anticorpos pela técnica de ELISA têm baixa correlação com proteção, e o teste-padrão é a medida de anticorpos bactericidas mediada por complemento. No caso da febre amarela, o teste de neutralização é o preferido.

O BCG não tem um marcador sorológico de proteção, e a vacina é utilizada pelos seus resultados na prevenção da meningite tuberculosa e da tuberculose miliar.

Por falta de marcadores sorológicos de proteção, as vacinas de rotavírus e papilomavírus (HPV) foram licenciadas por meio de grandes estudos de eficácia.

Os marcadores sorológicos de proteção confiáveis, isto é, que estão associados à proteção contra a doença, são chamados correlatos de proteção (ou correlato mecanístico de proteção, segundo Plotkin e Gilbert). Quando o marcador sorológico de proteção ainda não foi estabelecido de maneira confiável, mas é um indicador de proteção, ele é denominado pressuposto de proteção (correlato não mecanístico de proteção). É o caso da vacina *pertussis*. No caso da vacina febre amarela, foram propostos vários pontos de corte para soropositividade, mas não há certeza sobre o nível protetor de anticorpos neutralizantes; a OMS propõe o LNI – *log neutralization index* –, mas esse método não é utilizado habitualmente. A maioria dos pesquisadores utiliza o ponto de corte para o teste de neutralização de 1/10 para indicar soropositividade à febre amarela, mas esse não é um correlato de proteção, e sim um pressuposto. Alguns correlatos ou pressupostos sorológicos de proteção após a vacinação constam na Tabela 3.

**Tabela 3** Correlatos ou pressupostos sorológicos de proteção

VACINA	FUNÇÃO IMUNE	NÍVEL PROTETOR
Difteria	Ac Nt da toxina	0,01-0,1 UI/mL
Hib conjugada	Ac ELISA	0,15 ng/mL
Hepatite B	Ac ELISA	≥10 mUI/mL
Sarampo	Ac ELISA	≥120 mUI/mL
Meningococo	Bactericida	≥1:4
Pneumococo conjugada*	Ac ELISA	0,20-0,35 µg/mL
Polio inativada	Ac Nt	≥1:8
Polio viva	Ac Nt	≥1:8
Raiva	Ac Nt	≥0,5 UI
Rubéola	Ac ELISA	≥10-15 UI/mL
Tétano	Ac Nt da toxina	0,01-0,1 UI/mL
Varicela	ELISA GP	≥5 U/mL

Fonte: Plotkin e Gilbert, 2018, modificado.

\* Para doença invasiva, em crianças.

Legenda: Ac - anticorpos; Nt - neutralizantes; GP - glicoproteína.

## 1.2 Intervalos das vacinações entre si e em relação a outros imunobiológicos

A resposta imune às vacinas depende de uma série de fatores, como tipo de antígeno, conservação dos imunobiológicos, genética, idade e estado imunológico do receptor. Sempre que possível, um esquema de vacinação deve ser realizado segundo o intervalo de tempo recomendado entre as doses da vacina, nunca menor que o intervalo de tempo mínimo especificado para cada vacina.

Doses de vacinas administradas até quatro dias antes do intervalo mínimo ou da idade mínima indicada para vacinação são consideradas válidas. Se a primeira dose de uma série é administrada mais de quatro (≥5) dias antes da idade mínima recomendada, a dose deve ser repetida adiante ou após a data em que a criança alcance a idade mínima recomendada para essa vacinação.

Como regra geral, todas as vacinas recomendadas rotineiramente podem ser aplicadas no mesmo dia, com duas exceções:

1. As vacinas virais vivas atenuadas sarampo, caxumba e rubéola, quando possível, não devem ser aplicadas simultaneamente à vacina febre amarela, na primovacinação, em crianças menores de 2 anos de idade.
2. As vacinas pneumocócicas conjugadas VPC10 (Pneumo 10) ou a vacina conjugada VPC13 (Pneumo 13) e a pneumocócica polissacarídica VPP23 (Pneumo 23) não devem ser aplicadas simultaneamente e devem ser utilizadas com pelo menos oito semanas de intervalo entre elas.

O intervalo mínimo entre as vacinas virais atenuadas parenterais (tríplice viral, varicela), caso não sejam aplicadas simultaneamente, deve ser de 30 dias. No caso da vacina febre amarela, excepcionalmente, o intervalo mínimo pode ser de 15 dias. É importante levar em consideração o intervalo de tempo entre a aplicação de dois imunobiológicos, quando há necessidade de utilizá-los. Ver Tabela 4.

**Tabela 4** Uso simultâneo ou sequencial de duas ou mais vacinas e/ou imunoglobulinas

PRIMEIRA APLICAÇÃO	SEGUNDA APLICAÇÃO
Viral atenuada parenteral	Viral atenuada parenteral – aplicação simultânea ou aguardar 30 dias*
Viral inativada	Viral inativada – qualquer intervalo
Viral inativada	Viral atenuada – qualquer intervalo
IMUNOBOLÓGICO	IMUNOBOLÓGICO
Viral atenuada parenteral	Imunoglobulina – após duas semanas
Viral inativada	Imunoglobulina – qualquer intervalo
Imunoglobulina	Viral inativada – qualquer intervalo
Imunoglobulina	Viral atenuada parenteral – intervalos variáveis

Fonte: modificado da American Academy of Pediatrics, 2021.

\* Excepcionalmente, em áreas remotas ou de difícil acesso, a vacina febre amarela pode ser aplicada com intervalo de 15 dias.

No caso da administração de imunoglobulina após a vacina atenuada antes do período recomendado, a vacina deve ser reaplicada depois de transcorrido o período estimado de inibição imune induzido pela imunoglobulina.

Em algumas situações, a imunização ativa e passiva com imunoglobulinas específicas pode ser realizada simultaneamente, mas em sítios anatômicos dife-

rentes, como em determinados casos de profilaxia do tétano, raiva e hepatite B.

Como a imunização passiva (utilização de imunoglobulinas) pode interferir na resposta imune às vacinas atenuadas, recomendam-se intervalos de tempos diferentes entre produtos contendo imunoglobulinas e vacinas virais atenuadas (Tabela 5).

**Tabela 5** Doses e intervalos sugeridos entre a administração de produtos contendo imunoglobulinas e vacinas virais vivas atenuadas injetáveis

IMUNOGLOBULINAS HUMANAS ESPECÍFICAS ADMINISTRADAS POR VIA IM		
IMUNOBIOLOGICOS	DOSE HABITUAL	INTERVALO (MESES)
Imunoglobulina humana antitetânica	250 UI (10 mg de IgG/kg)	3
Imunoglobulina humana anti-hepatite B	0,06 mL/kg (10 mg de IgG/kg)	3
Imunoglobulina humana antirrábica	20 UI/kg (22 mg de IgG/kg)	4
Imunoglobulina humana antivariçela-zóster	125 UI/10 kg – máximo 625 UI	5
SANGUE E HEMODERIVADOS		
PRODUTOS	DOSE HABITUAL	INTERVALO (MESES)
Hemácias lavadas	10 mL/kg (quase sem IgG)	0
Concentrado de hemácias	10 mL/kg (20-60 mg de IgG/kg)	5
Sangue total	10 mL/kg (80-100 mg de IgG/kg)	6
Plasma ou plaquetas	10 mL/kg (160 mg de IgG/kg)	7
Imunoglobulina intravenosa (reposição)	300 mg a 400 mg de IgG/kg	8
Imunoglobulina intravenosa (terapêutica*)	1.000 mg de IgG/kg	10
Imunoglobulina intravenosa (terapêutica*)	1.600 a 2.000 mg de IgG/kg	11
Imunoglobulina intramuscular (profilática**)	0,5 mL/kg peso	6

Fonte: elaboração própria com modificações de American Academy of Pediatrics, 2021\* e Gastañaduy et al., 2018\*\*.

### 1.3 Considerações gerais em situações clínicas especiais

Doenças leves não contraindicam imunização ativa. Nos casos de febre com temperatura axilar maior ou igual a 37,8°C, a vacinação deve ser adiada, a não ser que a condição epidemiológica ou a situação de risco pessoal torne a vacina necessária.

Pessoas com história de reação anafilática sistêmica após ingestão de ovo (urticária generalizada, hipotensão e/ou obstrução de vias aéreas superiores ou inferiores comprovadas) devem ser vacinadas com precauções, em unidade capacitada para atendimento de emergência.

Em caso de alergia grave a outros componentes vacinais, tais como antibióticos, gelatina (estabilizante de algumas vacinas virais, como varicela, tríplice viral e tetraviral), deve-se fazer triagem médica antes da vacina. Não é indicado teste cutâneo para avaliação.

Reações alérgicas de tipo tardio, que ocorram após 48 a 96 horas da vacinação, não representam risco de vida e não contraindicam o uso das vacinas.

Produtos que contêm mercúrio (timerosal) raramente provocam reação de hipersensibilidade, geralmente do tipo local e tardia. A vacinação não é contraindicada nessas situações.

Crianças prematuras ou de baixo peso podem ter seu esquema vacinal modificado, conforme recomendado na parte específica deste manual.

Pacientes com síndromes hemorrágicas devem receber vacinas após uso dos fatores de coagulação indicados para cada caso, devendo-se dar preferência para vacinas combinadas e pela via subcutânea, sempre que possível. Logo após a aplicação, fazer compressa de gelo no local.

Eventos adversos após doses anteriores do imunobiológico devem ser examinados caso a caso quanto à contraindicação de dose subsequente, à modificação do esquema vacinal ou ao uso de imunobiológico substitutivo, menos reatogênico.

Doses de reforço após período de imunodepressão medicamentosa precisam ser discutidas de forma individualizada.

## Referências

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Simultaneous administration of multiple vaccines. *In: KIMBERLIN, D. W. et al. (ed.). Red book: report of the Committee on Infectious Diseases.* 32. ed. Itasca: AAP, 2021.

GASTAÑADUY, P. A. *et al.* Public health responses during measles outbreaks in elimination settings: Strategies and challenges. **Hum. Vaccin. Immunother**, [S. l.], v. 14, n. 9, p. 2222-2238, 2018.

GOLDSBY, R. A. *et al.* **Immunology.** 6. ed. New York: Unknown Binding, 2006.

PLOTKIN, S. A.; GILBERT, P. Correlates of protection. *In: PLOTKIN, S. A. et al. (ed.). Vaccines.* 7. ed. Philadelphia: Elsevier, 2018.

## Bibliografia

ABAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Cellular and molecular immunology.** Philadelphia: Elsevier, 2021.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução RDC nº 63, de 28 de dezembro de 2012. Dispõe sobre as regras utilizadas para a nomenclatura das Denominações Comuns Brasileiras – DCB. **Diário Oficial da União**, Brasília, v. 251, Seção 2, 2012. p. 248-249.

CARVALHO, B. T. C.; PINTO, M. I. M. Bases da resposta imune à vacinação. *In: FARHAT, C. K. et al. (ed.). Imunizações, fundamentos e prática.* 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2008. p. 24-33.

MURTHY, N. *et al.* Advisory Committee on Immunization Practices Recommended

Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older – United States, 2022. **MMWR**, v. 71, n. 7, p. 71-77, 2022.

MALE, D. *et al.* **Immunology.** 9. ed. London: Elsevier, 2020.

MOURA, M. M.; SILVA, L. J.; KFOURI, R. A. Bases imunológicas das imunizações. *In: AMATO NETO, V. (ed.). Atualizações, orientações e sugestões sobre imunizações.* São Paulo: Segmento Farma, 2011. p. 57-62.

SEALE, A.; FINN, A. What is the best way to use conjugate vaccines? **Curr. Opin. Infect. Dis.**, [S. l.], v. 24, p. 219-224, 2011.

SIEGRIST, C. A. Vaccine Immunology. *In: PLOTKIN, S. A. et al. (ed.). Vaccines.* 7. ed. Philadelphia: Elsevier, 2018.



## Situações que podem alterar a resposta imune

### 2.1 Imunizações no paciente imunocompetente e no imunodeprimido

A enorme variação genética na população implica diferentes capacidades de resposta a antígenos diversos, podendo o indivíduo revelar-se incompetente para responder a um determinado estímulo antigênico ao qual a maior parte das pessoas responde satisfatoriamente. Essa é uma das razões pelas quais nenhuma vacina confere 100% de proteção.

Variações da capacidade de resposta imune são esperadas na população geral. A via de administração, o esquema vacinal e a experiência imunológica anterior são todos fatores que podem influenciar a resposta imune de indivíduos imunocompetentes, como já demonstrado na literatura.

A idade também constitui um fator importante em relação à resposta imune e precisa ser considerada em algumas situações. Recém-nascidos e lactentes apresentam imaturidade do sistema imune e não devem receber antígenos polissacarídicos antes de 2 anos de idade; recém-nascidos de gestantes que utilizam drogas modificadoras da resposta imune não devem fazer uso de vacina BCG, antígeno vivo atenuado, pois nascem imunodeprimidos, sendo necessário aguardar a metabolização da droga em seu organismo para receberem essa vacina.

Na faixa etária dos idosos, acima de 60 anos, a imunossenescência representa fator importante na diminuição da resposta imune a vacinas, sobretudo quando associada a comorbidades comuns nessa época da vida, como diabetes mellitus e outras alterações metabólicas e neoplasias. Os avanços tecnológicos têm favorecido maior sobrevivência, com isso, maior engajamento dos indivíduos imunodeprimidos, idosos ou não, em atividades ocupacionais e de lazer, o que os torna mais expostos a doenças imunopreveníveis.

**Imunodeprimidos** são, neste manual, aqueles que se distinguem da população geral por incapacidade de resposta a inúmeros estímulos antigênicos ou infecciosos, o que os torna mais suscetíveis a apresentar infecções das mais variadas naturezas, geralmente com maior gravidade que na população geral, bem como a responder de forma menos eficiente a estímulos vacinais. Condições clínicas como asplenia, câncer, transplantes, doenças inflamatórias crônicas, infecção por HIV, e outras, com frequência induzem alterações qualitativas, quantitativas e na persistência da resposta imune, quer seja frente à infecção natural ou às vacinas, deixando esses indivíduos mais vulneráveis a infecções que a população geral. O grau de imunodepressão que apresentam é determinante para essas respostas. Por outro lado, mesmo com resposta imune menos robusta, tais indivíduos podem se beneficiar com a imunização. A literatura tem mostrado cada vez mais a importância de doses de reforço após o período de imunodepressão em algumas condições clínicas, na tentativa de fortalecer a resposta imune.

De modo geral, os indivíduos imunodeprimidos respondem melhor a antígenos já previamente conhecidos pelo sistema imune, quando vacinados na situação de imunodepressão, do que quando vacinados com antígenos novos, não conhecidos pelo sistema imune. Além disso, muitas condições crônicas, a exemplo de neoplasias e síndromes metabólicas, apresentam estado inflamatório contínuo quando estão em atividade, o que também pode interferir na resposta vacinal, que primariamente se constitui em uma resposta inflamatória. As variáveis mais importantes a serem analisadas na triagem do indivíduo imunodeprimido constam no Quadro 1.



### Quadro 1 Variáveis importantes na triagem da vacinação de imunodeprimidos

VARIÁVEIS IMPORTANTES NA TRIAGEM DA VACINAÇÃO DE IMUNODEPRIMIDOS
Idade
Vacinas anteriormente recebidas
Risco/benefício da vacinação x risco epidemiológico
Identificação da doença de base e seu mecanismo imunossupressor
Mecanismo de ação das drogas imunossupressoras utilizadas
Tempo de doença e tempo de tratamento
Necessidade de reforços
Identificar se a avaliação é pré, durante ou pós a imunodepressão
Avaliar outras medidas de profilaxia que possam ser associadas ou mesmo substituir a vacinação

Fonte: adaptada de Rubin, 2014.

Portanto uma triagem cuidadosa é importante para evitar oportunidades perdidas, proteger os indivíduos imunodeprimidos e, ao mesmo tempo, escolher os imunobiológicos mais adequados para cada situação.

A imunodepressão classifica-se em: **primária ou congênita** (deficiência combinada da imunidade celular e humoral, deficiência de IgA, deficiência do complemento etc.); e **secundária ou adquirida** (HIV/aids, quimioterapia para câncer, uso de corticoide em doses imunossupressoras etc.). A imunodepressão secundária é a mais frequente.

Diante de um indivíduo imunodeprimido, é comum o profissional de saúde se questionar sobre o grau de imunodepressão que ele apresenta. Para uma imunodepressão ser classificada como leve ou grave, é necessário considerar algumas variáveis, como a situação clínica de base, os mecanismos envolvidos na sua fisiopatologia e a medicação utilizada (considerando dose, tempo e mecanismo de ação), avaliando se a imunodepressão é temporária ou permanente. Dessa forma, a utilização das vacinas e/ou imunoglobulinas pode ser planejada com imunobiológicos apropriados para cada situação de risco.

Nas situações de imunodepressão programada, como transplante de órgãos sólidos, quimioterapia, esplenectomia eletiva, uso de drogas modificadoras da resposta imune em doenças inflamatórias intes-

tinais e outras, a imunização com antígenos não vivos deve ser realizada pelo menos duas semanas antes do início da imunossupressão; em relação aos antígenos vivos, a imunização deve ser realizada pelo menos quatro semanas antes da imunossupressão.

Quando se utilizam vacinas ou imunoglobulinas, quer se trate de indivíduo imunocompetente ou de imunodeprimido, há sempre um risco de evento adverso. No indivíduo imunodeprimido, além da possibilidade de um evento adverso, também pode acontecer falta de resposta ou mesmo resposta parcial, com benefício para o indivíduo. O risco de eventos adversos é mínimo para as vacinas licenciadas, quando estas são aplicadas em pessoas imunocompetentes. Em indivíduos imunodeprimidos, o risco praticamente não aumenta para vacinas não vivas, mas é bastante variável para vacinas vivas atenuadas.

Em relação às vacinas vivas atenuadas, estas só devem ser utilizadas em indivíduos imunodeprimidos se houver experiência na literatura que autorize esse uso, e quando a situação epidemiológica indicar que o risco da doença natural e suas complicações claramente excedam os riscos das complicações vacinais para aquele tipo de imunodepressão. Três situações podem ocorrer quando se utilizam vacinas vivas em imunodeprimidos: **falta de resposta adequada; resposta parcial, porém protetora; e risco de evento adverso pós-vacinação.**

Em situações de grave imunodepressão, como em cirróticos crônicos descompensados, fase avançada da doença em PVHA etc., a resposta imune às vacinas é menor do que nas fases mais iniciais dessas condições clínicas. Por outro lado, em algumas situações de imunodepressão, a utilização de vacinas vivas atenuadas é indicada, pois o risco de adoecer pela infecção pode ser maior que o risco de evento adverso, a exemplo da utilização de vacina BCG em crianças expostas ao HIV, desnutrição grave e PVHA expostas ao risco de doenças como sarampo, rubéola, varicela e febre amarela.

Contudo as recomendações acerca da utilização de vacinas vivas atenuadas em imunodeprimidos não são uniformes. A análise cuidadosa do risco da vacina versus o risco da infecção natural, bem como a disponibilidade de outros meios de proteção em caso de risco iminente de infecção natural, deve orientar a decisão de usar ou não uma vacina viva em uma pessoa imunodeprimida. Esses riscos devem ser discutidos e a decisão final sempre compartilhada com o indivíduo imunodeprimido ou seu responsável.

Além disso, é muito importante adotar também a estratégia de vacinar aquelas **pessoas que convivem** com imunodeprimidos, de modo a diminuir o risco de contágio. Familiares, pessoas de

convívio próximo e profissionais de saúde devem ter seus calendários atualizados, chamando atenção para as vacinas contra sarampo, caxumba, rubéola, varicela e influenza, segundo orientações do Crie. A imunização contra a poliomielite, quando indicada, deve ser feita com a vacina de vírus inativados, devido à possibilidade de transmissão do vírus atenuado do vacinado para o imunodeprimido.

Estudos de segurança, imunogenicidade e eficácia/efetividade de vacinas em imunodeprimidos são escassos. Os estudos de eficácia vacinal, que levam em conta indicadores tais como marcadores sorológicos ou outras provas laboratoriais, são geralmente realizados em pessoas imunocompetentes. O mesmo nível de anticorpos definido como protetor para pessoas híginas pode não ser adequado para pessoas imunodeprimidas.

Existem diferentes graus de imunodepressão, como mostra o Quadro 2.

Passamos, a seguir, a examinar sucintamente os imunobiológicos dos Crie e sua eficácia em pessoas imunocompetentes e imunodeprimidas (Tabela 6). Para maior detalhamento, consultar os capítulos específicos sobre cada vacina e grupos de indivíduos elegíveis para vacinação nos Crie.

## Quadro 2 Situações de alto e baixo grau de imunodepressão

ALTO GRAU	BAIXO GRAU
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doenças associadas à imunodeficiência primária</li> <li>• Quimioterapia para câncer</li> <li>• Período de até dois meses pós transplante de órgão sólido (variável)</li> <li>• PVHA adolescentes e adultos com LT CD4+ &lt;200 cél./mm<sup>3</sup> e lactentes e crianças: variável de acordo com LT CD4+ (vide Tabela 10)</li> <li>• Corticoide em doses ≥ 20 mg/dia (ou &gt; 2 mg/Kg/dia em menores de 10 Kg) de prednisona ou equivalente por ≥ 14 dias</li> <li>• Drogas modificadoras da resposta imune</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PVHA* adolescentes e adultos assintomáticos com LT CD4+ ≥ 350 cél./mm<sup>3</sup> e lactentes e crianças: variável de acordo com LT CD4+ (vide Tabela 10)</li> <li>• Corticoide em doses menores que as definidas para alto grau por mais de 14 dias ou dias alternados</li> <li>• Metotrexato em doses 0,4 mg/Kg/semana</li> <li>• Azatioprina ≤ 3 mg/Kg/dia</li> <li>• 6-mercaptopurina ≤ 1,5 mg/Kg/dia</li> </ul>

Fonte: adaptado de Rubin, 2014 e Centers for Disease Control and Prevention, 2014.

\* Pessoas vivendo com HIV/aids.

**Tabela 6** Eficácia e riscos das vacinas/imunoglobulinas em pessoas imunocompetentes e imunodeprimidas

VACINA/IMUNOGLOBULINA	EFICÁCIA EM IMUNOCOMPETENTES	EFICÁCIA EM IMUNODEPRIMIDOS
VIP: vacina poliomielite 1, 2 e 3 inativada	<p>Imunidade sérica:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 doses – 95%</li> <li>• 3 doses – 99% a 100%</li> </ul> <p>Imunidade de mucosa: &lt; que a obtida com a vacina poliomielite oral atenuada</p>	<p>Resposta igual ou inferior em relação à população geral na dependência do grau de imunossupressão. Maioria dos estudos em PVHA.</p>
HB: vacina hepatite B recombinante	<p>Imunidade sérica (títulos de anti-HBs <math>\geq 10</math> mUI/mL):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 3</math> doses – 90% em adultos</li> <li>• <math>\geq 3</math> doses – 95% em lactentes</li> </ul> <p>Menor resposta em obesidade, tabagismo, estresse, alcoolismo, haptoglobina 2-2 Não há resposta em alguns haplotipos HLA</p>	<p>Imunidade sérica (títulos de anti-HBs <math>\geq 10</math> mUI/mL):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepatopatia terminal: 44% a 54%</li> <li>• Hemodiálise/IRA: 50% a 88%</li> <li>• Infecção por HIV: 24% a 43%</li> <li>• QT em crianças: 67%</li> <li>• QT em adultos: 73%</li> <li>• Idade avançada: 46%</li> </ul>
IGHAHB: imunoglobulina anti-hepatite B	<p>Eficaz na proteção de transmissão vertical, acidentes percutâneos, relações sexuais de risco, quando utilizada concomitantemente com a vacina.</p>	<p>Eficaz na proteção de transmissão vertical, acidentes percutâneos, relações sexuais de risco, quando utilizada concomitantemente com a vacina.</p>
HA: vacina adsorvida hepatite A (vírus inativados da hepatite A)	<p>Imunidade sérica:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 dose – 94% em maiores de 2 anos</li> <li>• 2 doses – 100% em maiores de 2 anos</li> </ul> <p>Resposta inferior em lactentes menores de 1 ano, por interferência de anticorpos maternos.</p>	<p>Soroconversão variável em PVHA e menores títulos em hepatopatas graves e outras situações de imunodepressão.</p>
VZ: vacina varicela atenuada	<p>Imunidade sérica:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 dose – 97% entre 1 e 12 anos de idade.</li> <li>• 1 dose – 80% em maiores de 13 anos de idade.</li> <li>• 2 doses – 99% em maiores de 13 anos de idade.</li> </ul> <p>Proteção de comunicantes quando aplicada até 120 horas após contato com a doença. Proteção aparentemente duradoura.</p>	<p>Imunidade sérica:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 dose – 89% em leucêmicos em remissão</li> <li>• 2 doses – 93% em leucêmicos em remissão</li> <li>• 76% de soroconversão em crianças hemodialisadas.</li> <li>• Não vacinar pacientes com déficit de imunidade celular.</li> </ul>
IGHVZ: imunoglobulina humana antivariçela-zóster	<p>Eficaz se aplicada até 96 horas após a exposição. Indicada para gestantes suscetíveis em qualquer fase da gravidez e recém-nascidos, em determinadas situações.</p>	<p>Reduz a gravidade das manifestações da varicela, mas a prevenção da doença não é total. Deve ser aplicada o mais precocemente possível, preferencialmente nas primeiras 24 a 48 horas após a exposição. Indicação preventiva e não terapêutica.</p>
INF3: vacina influenza inativada	<p>Eficácia contra cepas homólogas varia conforme a idade – 70% a 90% em menores de 65 anos.</p>	<p>Eficácia diminuída.</p>

continua

VACINA/IMUNOGLOBULINA	EFICÁCIA EM IMUNOCOMPETENTES	EFICÁCIA EM IMUNODEPRIMIDOS
VPP23: vacina pneumocócica 23-valente polissacarídica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Resposta variável conforme o sorotipo e a idade.</li> <li>• 80% – adultos jovens.</li> <li>• Menor que 65% – maiores de 65 anos. Ineficaz – menores de 2 anos de idade.</li> </ul>	Resposta diminuída em pacientes imunodeprimidos, variando conforme o tipo de imunocomprometimento.
VPC10: vacina pneumocócica 10-valente conjugada	Imunogênica após 6 semanas de vida em crianças <5 anos.	Poucos estudos de imunogenicidade desta vacina em imunodeprimidos.
VPC13: vacina pneumocócica 13-valente conjugada	Imunogênica após 6 semanas de vida.	Estudos de imunogenicidade mostram boa resposta em imunodeprimidos.
Hib: vacina <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b conjugada	Altamente imunogênica após 6 semanas de vida e com elevada proteção para as doenças invasivas por <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b.	Imunogênica em PVHA, crianças com boa resposta à Tarv.
DTPa: vacina adsorvida difteria, tétano e <i>pertussis</i> acelular infantil	Menos imunogênica do que a vacina celular para o componente <i>pertussis</i> .	Poucos estudos de imunogenicidade desta vacina em imunodeprimidos.
dTpa: vacina adsorvida difteria, tétano e <i>pertussis</i> acelular adulto	Imunogênica em adultos incluindo gestantes.	Poucos estudos de imunogenicidade desta vacina em imunodeprimidos.
DT: vacina adsorvida difteria e tétano infantil	Semelhante à obtida com a DTP, com relação a difteria e tétano.	Poucos estudos de imunogenicidade desta vacina em imunodeprimidos
IGHAT: imunoglobulina humana antitetânica	Eficaz se aplicada conforme esquema de profilaxia preconizado.	Eficaz se aplicada conforme esquema de profilaxia preconizado.
MenC: vacina meningocócica C conjugada	Vacina altamente imunogênica após 6 semanas de vida.	Imunogenicidade diminuída.
HPV4: vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante)	Boa imunogenicidade entre 9 e <15 anos com esquema reduzido de duas doses	Imunogenicidade diminuída, utilizar sempre esquema de três doses.
IGHAR: imunoglobulina humana antirrábica	Efetiva se usada pós-exposição conforme Normas Técnicas de Profilaxia da Raiva/MS/SVSA	Indicar imunoglobulina independentemente do estado vacinal.

Fonte: DPNI/SVSA/MS.

## 2.2 Vacinas vivas em indivíduos imunodeprimidos

Algumas vezes a avaliação do risco versus benefício justifica a aplicação de vacinas vivas em indivíduos imunodeprimidos. Contudo tal situação exige uma avaliação cuidadosa pelo médico do Crie, em comum acordo com o médico assistente do paciente, sendo necessário haver concordância do paciente sobre os riscos da utilização da vacina na sua situação clínica. Alguns aspectos devem ser ressaltados antes da vacinação nessa situação:

1. Triagem conforme o Quadro 1, chamando a atenção, sobretudo, para o entendimento dos mecanismos que levam à imunodepressão naquele indivíduo especificamente.
2. Verificação do tempo de replicação do agente vacinal e do tempo de ação da medicação imunossupressora ou da atividade da doença, para conciliar a aplicação da vacina no período de menor risco para o indivíduo.
3. Na situação de imunodepressão programada, em geral, o tempo entre a aplicação de uma vacina viva e o início das medicações é de quatro semanas.

É muito importante que o indivíduo imunodeprimido seja esclarecido acerca da possibilidade da ocorrência de um evento supostamente atribuível à vacinação ou imunização (Esavi) para que possa ser atendido precocemente pelo profissional de saúde do Crie ou de uma Unidade Básica de Saúde (UBS).

Exemplo de situações em que se aplicam vacinas atenuadas em indivíduos potencialmente ou comprovadamente imunodeprimidos:

- Crianças expostas ao HIV devem receber vacina BCG, em função da situação epidemiológica do Brasil.
- Crianças expostas ao HIV devem receber vacina oral de rotavírus humano na idade prevista no Calendário Nacional de Vacinação.
- Em situações de risco de exposição à febre amarela (viagem ou moradia em área de circulação viral) e em áreas de epizootia confirmada para febre amarela, adultos, crianças acima de 6 meses de idade e gestantes podem ser vacinados.
- Crianças e adultos, incluindo gestantes em qualquer idade gestacional, que irão se deslocar para área de circulação do vírus selvagem da poliomielite ou outros vírus derivados do poliovírus em circulação no local devem utilizar preferencialmente a vacina vírus inativado da poliomielite (VIP).
- PVHA, crianças e adultos, devem usar vacina tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola) e de varicela, conforme grau de imunodepressão já bem estabelecido na literatura.
- Na situação de doenças inflamatórias intestinais, reumatológicas ou outras condições de utilização dos biológicos, para aplicação de vacina viva atenuada é necessário observar intervalo entre a suspensão ou reintrodução do medicamento e a vacinação. Esse intervalo pode ser variável.
- Indivíduos imunodeprimidos com frequência utilizam múltiplas medicações. Deve-se suspender medicação antiviral, a exemplo de aciclovir e outros, 24 horas antes até 14 dias após utilização de vacina com antígeno atenuado do vírus varicela.
- Em gestantes imunodeprimidas, é necessário avaliar cuidadosamente as indicações e contra-indicações das vacinas atenuadas.
- Corticoide de uso tópico, inalatório ou intra-articular e dose de reposição não contraindicam vacinas atenuadas.
- Os conviventes dos indivíduos imunodeprimidos, incluindo os profissionais de saúde, devem se vacinar mesmo com antígenos atenuados, mantendo seu calendário vacinal atualizado, com o objetivo de proteger essas pessoas. Para prevenção de poliomielite, preferencialmente indicar VIP. Contudo, se um convivente desenvolve exantema vesicular após a vacina para varicela, não deve ter contato direto com o indivíduo imunodeprimido enquanto durarem as lesões (7 a 25 dias).

## Referências

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Revised Surveillance Case Definition for HIV- United States. **MMWR. Recommendations and Reports**, v.63, n. 3, 2014.

RUBIN, L. G. *et al.* 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. **Clinical Infectious Diseases**, [S. l.], v. 58, n. 3, p. 309-18, 2014.

## Bibliografia

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Simultaneous administration of multiple vaccines. *In*: KIMBERLIN, D. W. *et al.* (ed.). **Red book**: report of the Committee on Infectious Diseases. 32. ed. Itasca: AAP, 2021.

MILLE, E. *et al.* General Best Practice Guidance for Immunization. *In*: CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **The Pink Book**: Course Textbook. 14. ed. [S. l.]: CDC, 2021.

CHINEN, J.; KLINE, M. K.; SHEAFER, W. Primary immunodeficiency. *In*: FEIGIN, R. D. *et al.* **Textbook of pediatric infectious diseases**. 5. ed. Philadelphia: Saunders, 2004. p. 967-982.

CRANE, H. M. *et al.* Optimal Timing of Routine Vaccination in HIV-Infected Persons. **Current HIV/AIDS Reports**, [S. l.], v. 6, p. 93-99, 2009.

KERNÉIS, S. *et al.* Long-term Immune Responses to Vaccination in HIV-Infected Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Clinical Infectious Diseases**, [S. l.], v. 58, n. 8, p. 1130-9, 2014.

KUCHAR, E.; MISKIEWICZ, K.; KARLIKOWSKA, M. A review of guidance on immunizations in persons with defective or deficient splenic function. **British Journal of Hematology**, [S. l.], v. 171, p. 683-694, 2015.

LARA, A. N. *et al.* Long-term protection after hepatitis B vaccination in people living with HIV. **Vaccine**, [S. l.], v. 35, p. 4155-4161, 2017.

LEISE, M. D.; TALWALKAR, J. A. Immunization in Chronic Liver Disease: What Should Be Done and What is The Evidence. **Current Gastroenterology Reports**, [S. l.], v. 15, p. 300- 307, 2013.

LJUNGMAN, P. Vaccination of immunocompromised hosts. *In*: PLOTKIN, S. A. *et al.* (ed.). **Vaccines**. 7. ed. Philadelphia: Elsevier, 2018. p. 1355-1369.

LOPES, M. H. Vacinação de imunodeprimidos. *In*: AMATO NETO, V. (ed.). **Atualizações, orientações e sugestões sobre imunizações**. São Paulo: Segmento Farma, 2011. p. 451-54.

LOPEZ, A. *et al.* Vaccination recommendations for the adult immunosuppressed patient: A systematic review and comprehensive field synopsis. **Journal of Autoimmunity**, [S. l.], v. 80, p. 10-27, 2017.

LJUNGMAN, P. Vaccination of immunocompromised patients. **Clinical Microbiology and Infection**, [S. l.], v. 18, Suppl. 5, p. 93-99, 2012.

PAPADOPOULOU, D.; SIPSAS, N. V. Comparison of national clinical practice guidelines and recommendation on vaccination of adult patients with autoimmune rheumatic diseases. **Rheumatol. Int.**, [S. l.], v. 34, p. 151-163, 2014.

STIEHM, E. R.; KELTR, M. A. Passive Immunization. *In*: FEIGN, R. D. *et al.* **Textbook of pediatric infectious diseases**. 5. ed. Philadelphia: Saunders, 2004. p. 3181-3220.

SUCCI, R. C. M. Vacinação do imunodeprimido. *In*: FARHAT, C. K. *et al.* (ed.). **Imunizações, fundamentos e prática**. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2008. p. 186-195.

SUTCLIFFE, C. G.; MOSS, W. J. Vaccination of human immunodeficiency virus-infected persons. *In*: PLOTKIN, S. A. *et al.* (ed.). **Vaccines**. 7. ed. Philadelphia: Elsevier, 2018. p. 1370-1381.



**PARTE 2**

# INDICAÇÕES DOS IMUNOBIOLÓGICOS DOS CRIE





## Pessoas imunocompetentes elegíveis para o uso de imunobiológicos especiais nos Crie

A adoção de uma política pública de imunizações deve levar em conta uma série de elementos, nem sempre claros para os profissionais de saúde que estão envolvidos com a prática do dia a dia de vacinação, tais como relevância epidemiológica das doenças, custo/efetividade das vacinas e disponibilidade dos imunobiológicos no mercado. Nem sempre um imunobiológico pode ser adotado para toda a população. Há subgrupos populacionais, entretanto, para quem alguns desses imunobiológicos representam benefícios indiscutíveis.

A seguir, descrevem-se os grupos de pessoas que apresentam condições que justificam a utilização dos imunobiológicos especiais disponíveis nos Crie, segundo normatização aprovada pelo PNI e apresentada neste manual.

### 3.1 Pessoas imunocompetentes

#### 3.1.1 Comunicantes suscetíveis de pacientes com doenças transmissíveis

O convívio com pacientes potencialmente infectantes representa risco para familiares e profissionais de saúde.

#### Hepatite B

##### Convívio contínuo domiciliar e sexual

Vacina hepatite B recombinante (HB) para pessoas suscetíveis (sorologia negativa) com convívio domiciliar e/ou parceria sexual de portadores do vírus da hepatite B (VHB).

##### Contato eventual ou exposição eventual não percutânea

1. Imunoglobulina humana anti-hepatite B (IGHAHB) e vacina hepatite B recombinante (HB) para pessoas presumidamente suscetíveis

(não vacinadas) expostas a portadores conhecidos ou potenciais do vírus da hepatite B (VHB) por agressão sexual, o mais precocemente possível, no máximo até 14 dias após a exposição.

2. Imunoglobulina humana anti-hepatite B (IGHAHB) e vacina hepatite B recombinante (HB) para pessoas suscetíveis com exposição sexual à pessoa com hepatite B aguda, até 14 dias após a exposição.
3. Exposição à material biológico: ver exposições ocupacionais a materiais biológicos (Tabela 8). Quando indicadas, tanto a vacina hepatite B recombinante (HB) quanto a imunoglobulina humana anti-hepatite B (IGHAHB) devem ser aplicadas dentro de sete dias após o acidente, preferencialmente nas primeiras 24 horas.

#### Varicela

##### Convívio hospitalar

Vacina varicela (VZ) para os imunocompetentes a partir de 9 meses de idade, presumidamente suscetíveis (sem história de varicela):

1. Que tenham apresentado contato hospitalar (face a face, de convívio no mesmo quarto ou no mesmo ambiente fechado por pelo menos uma hora) com caso infectante de varicela, o mais precocemente possível, no máximo em até 120 horas (5 dias) após a exposição; para menores de 9 meses de idade, imunocompetentes ou não, nas mesmas condições, utilizar imunoglobulina humana antivaricela-zóster (IGHVZ) em até 96 horas (4 dias) após o contato. A vacina varicela aplicada em menores de 12 meses de idade não é considerada dose válida.
2. No momento da internação em enfermaria em que haja caso de varicela; evitar a internação de menores de 1 ano e de imunodeprimidos nesses locais.

### 3.1.2 Pessoas que convivem com doentes imunodeprimidos

Com o advento da aids, da moderna terapia antineoplásica e imunodepressora para inúmeras doenças, dos transplantes de órgãos sólidos e de células tronco-hematopoiéticas, tem aumentado o número de pessoas imunodeprimidas que vivem bem por longos períodos. Uma das abordagens para melhorar a qualidade de vida dessas pessoas é vaciná-las com imunobiológicos das mais variadas naturezas. Entretanto, muitas vezes, essas pessoas não podem receber determinadas vacinas ou respondem insatisfatoriamente ao estímulo vacinal. Os indivíduos que convivem com essas pessoas, familiares ou profissionais de saúde, são fontes involuntárias de germes patogênicos, muitas vezes imunopreveníveis. Devem, portanto, ser vacinados convenientemente para diminuir os riscos de transmissão de doenças. Além das vacinas de rotina para a faixa etária, as seguintes vacinas devem ser administradas:

1. Vacina influenza inativada (INF3) anualmente.
2. Vacina varicela (VZ) nos suscetíveis a partir de 12 meses, em esquema de duas doses, independentemente da idade.
3. Substituição da vacina poliomielite atenuada (VOP) pela vacina poliomielite inativada (VIP) nas doses de reforço, em crianças.
4. Vacinas sarampo, caxumba e rubéola (tríplice viral) ou sarampo, caxumba, rubéola e varicela (tetra-viral) nos suscetíveis acima de 12 meses, duas doses, independentemente da idade.

### 3.1.3 Profissionais expostos a riscos

#### 3.1.3.1 Profissionais de saúde

Os trabalhadores de saúde estão sob risco constante de exposição às doenças contagiosas, muitas delas imunopreveníveis. A proteção desses profissionais por intermédio da vacinação é parte importante do controle e da prevenção de infecções para eles mesmos e para seus pacientes.

Considera-se que trabalhadores de saúde têm significativa probabilidade de contrair ou transmitir doenças como hepatite B, influenza, sarampo, caxumba, rubéola, varicela, tuberculose e doenças

por *Neisseriae meningitidis* (no caso dos microbiologistas rotineiramente expostos a isolamento desses germes), todas preveníveis por meio de vacinas. Para outras infecções, como hepatite C e HIV, até o momento não existem vacinas disponíveis, sendo sempre necessária a adoção de normas de segurança, além da profilaxia medicamentosa pós-exposição, no caso do HIV.

Os trabalhadores de saúde, além das vacinas preconizadas para adultos conforme o Calendário Nacional de Vacinação, podem receber nos Crie as vacinas influenza inativada (INF3), hepatite B recombinante (HB), varicela (VZ), para aqueles sem história prévia de doença ou vacinação, e duas doses de vacina sarampo, caxumba e rubéola (tríplice viral), independentemente da idade. A vacina meningocócica ACWY conjugada (MenACWY) é recomendada aos microbiologistas, como descrito acima, e a vacina tríplice acelular do adulto (dTpa) a todos os trabalhadores de saúde, principalmente médicos anestesistas, ginecologistas, neonatologistas, obstetras, pediatras, enfermeiros, técnicos e auxiliares de enfermagem, fisioterapeutas e estagiários da área de saúde. As vacinas hepatite B recombinante (HB) e influenza inativada (INF3) também estão disponíveis na **rede pública de saúde** para esses profissionais.

Profissionais em situação de risco para raiva devem fazer esquema pré-exposição com vacina raiva inativada de cultivo celular, também disponível nas Unidades Básicas de Saúde.

#### Hepatite B

A transmissão do VHB, após exposição a sangue ou líquidos corporais em hospitais, representa um risco importante para o profissional de saúde, variando de 6% a 30%, a depender da natureza dessas exposições. Esses profissionais podem ser vacinados contra a hepatite B sem fazer teste sorológico prévio. Recomenda-se a sorologia um a dois meses após a última dose do esquema vacinal, para verificar se houve resposta satisfatória à vacina (anti-HBs  $\geq 10$  mUI/mL), para todos esses profissionais.

Profissionais que já tiveram hepatite B estão imunes à reinfecção. Para profissionais soronegativos que só realizaram teste sorológico mais de seis meses após a série vacinal original, uma dose adicional de vacina

deve ser administrada e seguida de retestagem quatro a oito semanas depois. Se a sorologia for positiva, o profissional será considerado imune; se negativa, deverá completar o esquema com

mais duas doses de vacina. Os esquemas vacinais pré e pós-exposição encontram-se nas Tabelas 7 e 8, respectivamente.

**Tabela 7** Esquema vacinal pré-exposição para profissionais de saúde

SITUAÇÃO DO PROFISSIONAL	ESQUEMA VACINAL
1. Nunca vacinado, presumidamente suscetível	0/1/6 meses, dose habitual*
2. Sorologia (anti-HBs) negativa de um a dois meses após a terceira dose	Repetir esquema acima
3. Sorologia (anti-HBs) negativa um a dois meses após a terceira dose do segundo esquema	Não vacinar mais, considerar suscetível não respondedor; testar AgHBs para excluir portador crônico.
4. Sorologia (anti-HBs) negativa, seis meses ou mais após a terceira dose do primeiro esquema	Administrar uma dose e repetir a sorologia um mês depois. Caso positiva, considerar imune; caso negativa, completar o esquema, como no item 2.

Fonte: DPNI/SVSA/MS.

\*Toda dose administrada deve ser considerada, complementando-se o esquema em caso de interrupção, com intervalo mínimo de dois meses entre as doses.

**Tabela 8** Recomendações para profilaxia de hepatite B após exposição ocupacional a material biológico

SITUAÇÃO VACINAL E SOROLÓGICA DO PROFISSIONAL DE SAÚDE EXPOSTO	PACIENTE-FONTE		
	AGHBS POSITIVO	AGHBS NEGATIVO	AGHBS DESCONHECIDO OU NÃO TESTADO
<b>1. Não vacinado</b>	IGHAHB + iniciar vacinação	Iniciar vacinação	Iniciar vacinação <sup>1</sup>
<b>2. Com vacinação incompleta</b>	IGHAHB + completar vacinação	Completar vacinação	Completar vacinação <sup>1</sup>
<b>3. Previamente vacinado</b>			
Com resposta vacinal conhecida e adequada ( $\geq 10$ UI/mL)	Nenhuma medida específica	Nenhuma medida específica	Nenhuma medida específica
Sem resposta vacinal após a primeira série (três doses)	IGHAHB + primeira dose da vacina contra hepatite B ou IGHAB (2x) <sup>2</sup>	Iniciar nova série de vacina (três doses)	Iniciar nova série (três doses) <sup>1</sup>
Sem resposta vacinal após segunda série (seis doses)	IGHAHB (2x) <sup>2</sup>	Nenhuma medida específica	IGHAHB (2x) <sup>2</sup>

continua

conclusão

SITUAÇÃO VACINAL E SOROLÓGICA DO PROFISSIONAL DE SAÚDE EXPOSTO	PACIENTE-FONTE		
	AGHBS POSITIVO	AGHBS NEGATIVO	AGHBS DESCONHECIDO OU NÃO TESTADO
<b>4. Com resposta vacinal desconhecida</b>	Testar o profissional de saúde: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se anti-HBs <math>\geq 10</math> mUI/mL: nenhuma medida específica</li> <li>• Se anti-HBs <math>\leq 10</math> mUI/mL: IGHAHB + primeira dose da vacina hepatite B</li> </ul>	Testar o profissional de saúde: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se resposta vacinal adequada: nenhuma medida específica</li> <li>• Se resposta vacinal inadequada: fazer segunda série de vacinação</li> </ul>	Testar o profissional de saúde: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se resposta vacinal adequada: nenhuma medida específica</li> <li>• Se resposta vacinal inadequada: fazer segunda série de vacinação<sup>1</sup></li> </ul>

Fonte: DPNI/SVSA/MS.

<sup>1</sup>O uso associado de imunoglobulina hiperimune anti-hepatite B está indicado se o paciente-fonte tiver alto risco para infecção pelo VHB, como nos seguintes casos: usuários de drogas injetáveis; pacientes em programas de diálise; contatos domiciliares e sexuais de portadores de AgHBs; pessoas que fazem sexo com pessoas do mesmo sexo; heterossexuais com vários parceiros e relações sexuais desprotegidas; história prévia de infecções sexualmente transmissíveis; pacientes provenientes de áreas geográficas de alta endemicidade para hepatite B; indivíduos privados de liberdade e de instituições de atendimento a pacientes com deficiência mental.

<sup>2</sup>IGHAHB (2x): duas doses de imunoglobulina hiperimune para hepatite B com intervalo de um mês entre as doses. Essa opção deve ser indicada para aqueles que já receberam duas séries de três doses da vacina, mas não apresentaram resposta vacinal ou apresentem alergia grave à vacina.

## Varicela

Os trabalhadores de saúde que atuam na área assistencial, sem história de varicela ou com história duvidosa, devem receber a vacina, principalmente aqueles em contato com pacientes imunodeprimidos e os da área de pediatria. Na pós-exposição dos profissionais suscetíveis, também se indica a vacinação o mais precocemente possível, no máximo em até 120 horas após a exposição.

## Influenza

Todos os trabalhadores de saúde devem receber a vacina influenza inativada, principalmente os que estão em contato com pessoas idosas, imunodeprimidas ou pacientes com doenças crônicas de natureza cardiovascular ou pulmonar.

## Pertussis

Para a proteção do RN, além da indicação da vacina para as gestantes, é de fundamental importância a vacinação de todos os trabalhadores de saúde, principalmente médicos anestesiologistas, ginecologistas, neonatologistas, obstetras, pediatras, enfermeiros, técnicos e auxiliares de enfermagem, fisioterapeutas e estagiários da área de saúde que atuam em

maternidades e em unidades de internação neonatal (UTI/UCI convencional e UCI Canguru), atendendo recém-nascidos. Esses profissionais devem receber uma dose da vacina adsorvida difteria, tétano e *pertussis* acelular tipo adulto (dTpa), com um reforço a cada dez anos.

## Meningococo

Microbiologistas rotineiramente expostos a isolados de *Neisseria meningitidis* devem receber uma dose da vacina meningocócica ACWY conjugada. Se a exposição persistir, uma dose adicional deve ser dada a cada cinco anos.

### 3.1.4 Viajantes para áreas endêmicas para doenças imunopreveníveis

Viajantes para áreas endêmicas para doenças imunopreveníveis devem ser vacinados, preferencialmente, até 14 dias antes de empreenderem a viagem. As vacinas indicadas para os viajantes variam de acordo com as condições de acomodação e o destino da viagem. Algumas das vacinas recomendadas para essas situações estão disponíveis na rotina dos serviços públicos de saúde.

### 3.1.5 Pessoas que apresentaram eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização

O desenvolvimento de eventos adversos pós-vacinais graves justifica a interrupção do esquema vacinal ou a substituição do imunobiológico nos seguintes casos:

1. Eventos atribuíveis à vacina Penta de células inteiras (adsorvida difteria, tétano, *pertussis*, *Haemophilus influenzae* tipo b e hepatite B recombinante) ou tríplice bacteriana de células inteiras (adsorvida difteria, tétano, *pertussis* - DTP):
  - **Convulsões nas 72 horas pós-vacinação:** substituir por vacina adsorvida difteria, tétano, com componente *pertussis* acelular (DTPa), mais vacina *Haemophilus influenzae* tipo b conjugada, mais vacina hepatite B recombinante (Hexa, Penta acelular ou DTPa).
  - **Episódio hipotônico-hiporresponsivo nas 48 horas pós-vacinação:** substituir por vacina adsorvida difteria, tétano, com componente *pertussis* acelular (DTPa), mais vacina *Haemophilus influenzae* tipo b conjugada, mais vacina hepatite B recombinante (Hexa, Penta acelular ou DTPa).
  - **Encefalopatia nos primeiros sete dias pós-vacinação:** substituir por vacina adsorvida difteria e tétano infantil (DT) mais vacina *Haemophilus influenzae* tipo b conjugada, mais vacina hepatite B recombinante ou apenas por vacina DT, quando apropriado, conforme a idade.
2. Reações à vacina poliomielite 1, 3 atenuada (VOP), paralisias flácidas: substituir por vacina poliomielite 1, 2, 3 inativada (VIP).

### 3.1.6 Pessoas alérgicas a soros heterólogos

Pessoas que tenham apresentado manifestações urticariformes ou sistêmicas do tipo edema angio-neurótico ou hipotensão após soro heterólogo deverão receber imunoglobulinas nos seguintes casos:

1. Necessidade de uso de soro antitetânico: substituir por imunoglobulina humana antitetânica (IGHAT).
2. Necessidade de uso de soro antirrábico: substituir por imunoglobulina humana antirrábica (IGHAR).

### 3.1.7 Gestantes e nutrízes

Gestantes suscetíveis expostas à varicela ou com contato físico com herpes-zóster deverão receber imunoglobulina antivaricela-zóster nas primeiras 96 horas após o contato, em qualquer período da gravidez.

Gestantes suscetíveis expostas à hepatite B deverão ser tratadas com os esquemas habituais para pessoas expostas à hepatite B descritos neste manual (item 3.1.3.1 e Tabela 8), incluindo vacina e imunoglobulina, se necessário.

Gestantes com alto risco de exposição para febre amarela podem ser vacinadas em qualquer idade gestacional.

Nutrízes poderão receber quaisquer vacinas do PNI sem que necessitem interromper a amamentação. Recomenda-se o adiamento da vacina febre amarela para mulheres que estão amamentando, até que a criança complete 6 meses de vida; na impossibilidade de adiar a vacinação, recomenda-se evitar a amamentação até 10 dias após a vacinação.

### 3.1.8 Pessoas com doenças hemorrágicas

Os seguintes aspectos devem ser considerados em pessoas com doenças hemorrágicas:

1. Prevenção contra hepatites A e B.
2. Necessidade de proteção contra hemorragias secundárias à aplicação de injeções intramusculares. Avaliar cada caso, comparando o risco de hemorragia pelo imunobiológico com o risco de deixar de aplicá-lo. Para minimizar o risco de hematoma no local da aplicação da vacina, são recomendadas as seguintes orientações: aplicar gelo local antes e após a aplicação da vacina; usar agulha de menor calibre possível; fazer pressão firme por, pelo menos, dois minutos no local de aplicação, sem friccionar; dar preferência para grupos musculares mais robustos, a exemplo do vasto lateral da coxa. Se o fator VIII foi administrado entre 24 e 48 horas antes da vacina, a via intramuscular pode ser utilizada com mais segurança. Os pacientes com síndromes hemorrágicas devem, na medida do possível, receber vacinas combinadas para diminuir o número de injeções. A via subcutânea pode ser

usada alternativamente à via intramuscular para as vacinas hepatite B, hepatite A, VIP, influenza e pneumocócica 23-valente.

3. Necessidade de receber vacinas vivas após transfusão de sangue ou hemoderivados: observar o intervalo recomendado para administração dessas vacinas após transfusões (consultar Tabela 5).

### 3.2 Recém-nascidos

O recém-nascido (RN) a termo apresenta diferenças imunológicas em relação ao adulto, e essas diferenças estão acentuadas no pré-termo.

Os linfócitos T podem ser encontrados no sangue periférico a partir da 28ª semana de idade fetal, e permitem uma boa resposta celular no RN a termo. Por essa razão, a vacina BCG pode ser aplicada ao nascimento em todas as crianças com peso de nascimento igual ou maior que 2 kg.

A resposta a inúmeros estímulos antigênicos timo-dependentes pode ser detectada em crianças pré-termo. A resposta de crianças prematuras a doses múltiplas de vacina hepatite B, entretanto, pode ser menor que a observada em RN a termo e crianças maiores.

Embora o número de linfócitos B circulantes seja normal, problemas relacionados à fagocitose e à apresentação do antígeno diminuem a resposta humoral.

Crianças nascidas pré-termo (menores de 37 semanas de gestação) ou com baixo peso (menos de 2.500 gramas) muitas vezes desenvolvem problemas no período neonatal, requerem internações prolongadas em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal (Utin) e desenvolvem doença pulmonar crônica ou sequelas como encefalopatia crônica não evolutiva. Em virtude desses problemas, por precaução nem sempre justificada, muitas crianças ficam sem receber as vacinas necessárias e acabam expostas ao risco de adoecer. Por outro lado, o pré-termo apresenta peculiaridades do desenvolvimento imunológico que requerem observação especial e, eventualmente, imunobiológicos especiais.

Com o aumento da eficiência das Utin, há um número crescente de crianças pré-termo de idade gestacional menor que 33 semanas (32 semanas e 6 dias) ou 1.500 gramas sobrevivendo e necessitando de maiores cuidados em sua imunização.

#### 3.2.1 Imunobiológicos de uso eventual na unidade neonatal

##### Imunoglobulina humana anti-hepatite B (IGHAHB)

A imunoglobulina humana anti-hepatite B (IGHAHB) deve ser aplicada preferencialmente nas primeiras 12 a 24 horas de vida para RN de qualquer peso ou idade gestacional, filhos de mães AgHBs positivas. A dose da imunoglobulina é 0,5 mL, por via intramuscular, no músculo vasto lateral, e a vacina (HB) deverá ser aplicada simultaneamente, na dose de 0,5 mL, por via intramuscular no músculo vasto lateral do membro oposto. Quando a situação da mãe em relação ao vírus da hepatite B for desconhecida, deverá ser imediatamente aplicada a vacina hepatite B recombinante (HB), independentemente do peso ou da idade gestacional e, simultaneamente, solicitada a pesquisa de antígeno HBs (AgHBs) na mãe, indicando-se a imunoglobulina para o RN até o 7º dia de vida se o resultado for positivo.

##### Imunoglobulina humana antivaricela-zóster (IGHAVZ)

Está indicada nas seguintes situações:

1. Para o RN cuja mãe tenha apresentado quadro clínico de varicela nos cinco últimos dias de gestação ou até 48 horas depois do parto.
2. Para RN prematuros nascidos entre 28 semanas e 36 semanas de gestação expostos à varicela, quando a mãe tiver história negativa para varicela.
3. Para RN prematuros nascidos com menos de 28 semanas de gestação ou com menos de 1.000 gramas de peso expostos à varicela, independentemente da história materna de varicela.
  - A dose é de 125 UI por via IM.

##### Imunoglobulina humana antitetânica (IGHAT)

Está indicada na dose de 250 UI, por via IM, para:

1. RN que apresentem situação de risco para tétano, e cujas mães sejam desconhecidas ou com história vacinal desconhecida ou que não

tenham história vacinal que garanta proteção contra o tétano neonatal (vacina adsorvida difteria e tétano adulto com esquema de três doses ou reforço com dT ou dTpa há menos de cinco anos).

2. RN prematuros com lesões potencialmente tetanogênicas, independentemente da história vacinal da mãe.

### 3.2.2 Imunização do lactente que permanece internado na unidade neonatal

As vacinas do Programa Nacional de Imunizações poderão ser aplicadas na unidade neonatal se o RN atingir a idade cronológica apropriada para a vacinação, segundo o Calendário Nacional de Imunizações. Constitui exceção a vacina rotavírus atenuada.

A vacina adsorvida difteria, tétano e *pertussis* acelular (DTPa) ou outra vacina com o componente *pertussis* acelular, mais a vacina *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), a vacina hepatite B recombinante (HB) e a vacina poliomielite inativada (VIP) deverão ser usadas preferencialmente para essas crianças ainda internadas na unidade neonatal. Atualmente estão disponíveis também a vacina Penta acelular e a Hexa acelular. Ressaltamos a necessidade da aplicação de reforço com a vacina Hib para quem recebeu pelo menos uma dose da vacina DTPa combinada.

### 3.2.3 Imunização do prematuro ou baixo peso

A idade gestacional ou o peso de nascimento não são, isoladamente, indicativos de tolerância ou resposta imunológica adequada à vacinação. Espera-se menor resposta imunológica em crianças nascidas com menos de 1.500 gramas ou 29 semanas de gestação, mas a maioria dos prematuros produz resposta suficiente para proteção contra as doenças. Crianças nascidas com menos de 1.000 gramas podem apresentar mais episódios de apneia quando vacinadas com vacina adsorvida difteria, tétano e *pertussis* (DTP), mas isso acontece com menor frequência com a administração de vacina com o componente *pertussis* acelular. O uso simultâneo de múltiplas doses injetáveis também pode associar-se à apneia, devendo-se dar preferência à administração de menor número de injeções em cada visita.

Em crianças nascidas com menos de 1.500 gramas ou menos de 33 semanas (até 32 semanas e 6 dias) de idade gestacional, a vacina pode ser feita a partir de 2 meses de idade (mínimo de 1 mês e 15 dias), com o componente *pertussis*, acelular (Penta acelular e/ou Hexa acelular).

Em crianças nascidas com menos de 2.000 gramas ou 33 semanas de idade gestacional, é necessário administrar pelo menos quatro doses de vacina hepatite B recombinante. O atual esquema de vacinação contra a hepatite B já inclui quatro doses para todas as crianças (uma HB monovalente mais três nas vacinas combinadas), não sendo necessário o acréscimo de mais doses.

## Bibliografia

AGGARWAL, R.; RANJAN, P. Clinical review: preventing and treating hepatitis B infection. **BMJ**, [S. l.], v. 329, p. 1080-1086, 2004.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Simultaneous administration of multiple vaccines. In: KIMBERLIN, D. W. et al. (ed.). **Red book: report of the Committee on Infectious Diseases**. 32. ed. Itasca: American Academy of Pediatrics, 2021.

BALLALAI, I. Vacinação para exposição ocupacional. In: AMATO NETO, V. (ed.). **Atualizações, orientações e sugestões sobre imunizações**. São Paulo: Segmento Farma, 2011. p. 475-482.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Nota Técnica nº 05 /2010/CGPNI/DEVEP/SUSU/MS**. Recomendação da vacina febre amarela (VFA) atenuada em mulheres que estão amamentando. Brasília, DF: MS, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Recomendações para atendimento e acompanhamento de exposição ocupacional a material biológico: HIV e Hepatites B e C**. Brasília, DF: MS, 2004.

Brasil. Ministério da Saúde. **Manual Técnico para o Diagnóstico das Hepatites Virais**. Brasília, DF: MS, 2016.

GROHSKOPF, L. A. et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on



- Immunization Practices, United States, 2021-22 Influenza Season. **MMWR**, v. 70, n. 5, p. 1-28, 2021.
- MURTHY, N. *et al.* Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older – United States, 2022. **MMWR**, v. 71, n. 7, p. 71-77, 2022.
- PEARSON, M. L. *et al.* Influenza vaccinations of health care personnel: recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) and the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). **MMWR**, [S. l.], v. 55, n. RR-2, p. 1-16, 2006.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Immunization of health care workers: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). **MMWR Recomm. Rep.**, [S. l.], v. 46, n. RR-18, p. 1-42, 1997.
- WORKOWSKI, K. A. *et al.* Sexually transmitted diseases Treatment Guidelines, 2021. **MMWR**, v. 70, n. 4, p. 1-187, 2021.
- CONNERS, E. E. *et al.* Screening and Testing for Hepatitis B Virus Infection: CDC Recommendations – United States, 2023. **MMWR**, [S. l.], v. 72, n. 1, p. 1-25, 2023.
- SCHILLIE, S. *et al.* Prevention of Hepatitis B Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. **MMWR**, v. 67, n. 1, p. 1-31, 2018.
- HOU, J.; LIU, Z.; GU, F. Epidemiology and prevention of hepatitis B virus infection. **Int. J. Med. Sci.**, [S. l.], v. 2, n. 1, p. 50-57, 2005.
- KFOURI, R. A.; BRICKS, L. F. Vacinação de prematuros. *In:* AMATO NETO, V. (ed.). **Atualizações, orientações e sugestões sobre imunizações**. São Paulo: Segmento Farma, 2011. p. 455-464.
- LOPES, M. H. *et al.* Hepatitis B revaccinations for healthcare workers who are anti-HBs-negative after receiving a primary vaccination series. **R. Soc. Bras. Med. Trop.**, [S. l.], v. 45, n. 5, p. 639-342, 2012.
- MARQUES, H. H. S. Uso de imunoglobulinas e soros em doenças infecciosas. *In:* FARHAT, C. K. *et al.* (ed.). **Imunizações, fundamentos e prática**. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2008. p. 523-533.
- PIER-ANGELO, T.; LAZIER, L.; VERSACE, A. Hepatitis B virus and hepatitis C virus infections in children. **Curr. Opin. Infect. Dis.**, [S. l.], v. 18, p. 261-266, 2005.
- POLAND, G. A.; JACKOBSON, R. M. Prevention of hepatitis B with the hepatitis B vaccine. **NEJM**, [S. l.], v. 251, p. 2832-2838, 2004.
- POURCYROUS, M. *et al.* Primary immunizations of premature infants with gestational age <35 weeks: cardiorespiratory complications and C-reactive protein responses associated with administration of single and multiple separate vaccines simultaneously. **J. Pediatric.**, [S. l.], v. 15, n. 2, p. 167-172, 2007.
- RIBEIRO, J. G. L.; MIGOWSKI, E.; HAANWINCKEL, R. Z. Vacinas na proteção de profissionais de saúde. *In:* AMATO NETO, V. (ed.). **Atualizações, orientações e sugestões sobre imunizações**. São Paulo: Segmento Farma, 2011. p. 465-474.
- SARTORI, A. M. C.; LOPES, M. H. Vacinação do profissional de saúde. *In:* FARHAT, C. K. *et al.* (ed.). **Imunizações, fundamentos e prática**. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2008. p. 215-230.
- STIEHLM, E. R.; KELLER, M. A. Passive immunization. *In:* PLOTKIN, S. A.; ORENSTEIN, W. A.; OFFIT, P. (ed.). **Vaccines**. 7. ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 2018.
- UK HEALTH PROTECTION AGENCY. Immunoglobulin: when to use. From: Public Health England. Disponível em: <https://www.gov.uk/government/publications/immunoglobulin-when-to-use>.
- WEBER, D. J.; RUTALA, W. A. Vaccines for health care personnel. *In:* PLOTKIN, S. A. *et al.* (ed.). **Vaccines**. 7. ed. Philadelphia: Elsevier, 2018. p.1402-1419.
- ZIMMERMAN, R. K.; MIDDLETON, D. B.; SMITH, N. J. Vaccines for persons at high risk due to medical conditions, occupation, environment, or lifestyle. **J. Fam. Pract.**, [S. l.], v. 52, n. 1, p. 22-35, 2003.

## Pessoas imunodeprimidas elegíveis para uso de imunobiológicos especiais nos Crie

### 4.1 Imunodeficiências primárias ou erros inatos da imunidade

As imunodeficiências primárias, ou erros inatos da imunidade, são doenças incomuns. Podem ser classificadas em:

- Deficiências da imunidade humoral.
- Deficiências combinadas da imunidade celular e humoral.
- Deficiências do complemento.
- Deficiências da função fagocitária.

Essas imunodeficiências primárias compreendem ampla gama de apresentações. As deficiências isoladas da imunidade humoral, por exemplo, variam desde a falta de uma única subclasse de anticorpos até a ausência completa da produção de anticorpos. A segurança e a eficácia das vacinas variam conforme o tipo de imunodeficiência, e os Crie devem trabalhar junto à equipe de saúde que

acompanha esses pacientes para tomar a melhor decisão quanto ao esquema vacinal.

Como regra geral, vacinas de agentes vivos atenuados não devem ser administradas em pessoas com deficiências da imunidade celular. Vacinas de agentes vivos atenuados e não vivos podem ser utilizadas em pacientes com deficiências isoladas de imunoglobulinas. Os pacientes com deficiência de complemento devem receber as vacinas que protegem contra germes capsulados, pois as infecções por tais germes, particularmente a meningocócica, são de alto risco para esses pacientes. Pacientes com deficiência de fagocitose não devem receber vacinas bacterianas vivas, como a BCG, mas podem receber todas as demais vacinas.

Como já discutido anteriormente neste manual, atenção especial deve ser dada a pessoas que convivem com pacientes imunodeprimidos (ver Parte 2, item 3.1.2).

**Tabela 9** Vacinas indicadas nos Crie para pessoas com imunodeficiências primárias ou erros inatos da imunidade

IMUNODEFICIÊNCIA	VACINAS <sup>1</sup>
Deficiências combinadas da imunidade celular e humoral	Hib, VIP, VPC13 <sup>2</sup> , VPP23, MenACWY, INF3, HA, HPV4. Não usar vacinas de agentes vivos. Aplicar as demais vacinas não vivas da rotina do PNI, e avaliar a imunogenicidade sempre que possível.
Deficiências da imunidade humoral grave	Hib, VIP, VZ, VPC13 <sup>2</sup> , VPP23, MenACWY, INF3, HA, HPV4 e demais vacinas da rotina do PNI, exceto BCG.
Deficiência de IgA e de subclasses de imunoglobulinas	Hib, VIP, VZ, VPC13 <sup>2</sup> , VPP23, MenACWY, INF3, HA, HPV4 e demais vacinas da rotina do PNI.
Deficiências do complemento	Hib, VZ, VPC13 <sup>2</sup> , VPP23, MenACWY, INF3, HA, HPV4 e demais vacinas da rotina do PNI.
Deficiências da fagocitose: doença granulomatosa crônica	Hib, VPC13 <sup>2</sup> , VPP23, MenACWY, INF3, HA, HPV4 e demais vacinas de rotina do PNI, exceto BCG.

Fonte: modificada de American Academy of Pediatrics, 2021.

<sup>1</sup> Recomenda-se a aplicação dessas vacinas segundo o esquema básico indicado para cada uma delas, com posologia, número de doses e intervalos conforme idade.

<sup>2</sup> Pneumo 13-valente dentro das indicações descritas neste manual.

## 4.2 Imunodeficiência adquirida – HIV/aids

Os estudos sobre a segurança e a eficácia das vacinações em pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA) atualmente existentes não permitem, ainda, estabelecer condutas livres de controvérsias. As recomendações a seguir buscam atualizar normas já existentes e deverão ser atualizadas à medida que informações mais consistentes forem disponibilizadas.

Se, por um lado, essas pessoas precisam ter proteção especial contra as doenças evitáveis por vacinas, por outro lado as incógnitas sobre a eficácia e a segurança das vacinações nesses casos são muitas.

Fica também claro que, frente à infecção pelo HIV, há grande heterogeneidade de situações, desde imunocompetência no início da infecção até grave imunodeficiência, com a progressão da doença.

Crianças, adolescentes e adultos vivendo com HIV/aids, sem alterações imunológicas e sem sinais ou sintomas clínicos indicativos de imunodeficiência,

devem receber vacinas o mais precocemente possível. À medida que aumenta a imunodepressão, também aumenta o risco da aplicação de vacinas de agentes vivos atenuados, bem como a possibilidade de resposta imunológica insuficiente ou inadequada.

Se possível, deve-se adiar a administração de vacinas em pacientes sintomáticos ou com indicadores laboratoriais de imunodeficiência grave, até que um grau satisfatório de reconstrução imune seja obtido com o uso de terapia antirretroviral (Tarv), no intuito de melhorar a resposta vacinal e reduzir o risco de complicações pós-vacinais. A administração de vacinas vivas em pacientes imunodeprimidos deve ser condicionada à análise individual de risco-benefício e não deve ser realizada em casos de imunodepressão grave. Ver Tabela 10.

Indivíduos que convivem com PVHA atualmente devem receber vacina poliomielite 1, 2 e 3 inativada (VIP), quando indicado; vacina varicela, vacina sarampo, caxumba e rubéola, se suscetíveis; e vacina influenza inativada. Essa orientação também se aplica ao profissional de saúde e outros profissionais que cuidam de PVHA.

**Tabela 10** Categorias imunológicas conforme percentual de LT CD4+ e idade

CONTAGEM DE LT CD4+ EM CÉLULAS POR MM <sup>3</sup>			
ALTERAÇÃO IMUNOLÓGICA	IDADE		
	<12 MESES	1 A 5 ANOS	≥ 6 A 12 ANOS
Ausente (1)	≥1.500 (≥34%)	≥1.000 (≥30%)	≥500 (≥26%)
Moderada (2)	750-1.499 (26% a 33%)	500-999 (22% a 29%)	200-499 (14% a 25%)
Grave (3)	<750 (<26%)	<500 (<22%)	<200 (<14%)
	A PARTIR DE 13 ANOS		
Pequena ou ausente	≥350		
Moderada	Entre 200 e 350		
Grave	<200		

Fonte: modificado de Centers for Disease Control and Prevention, 2014.

**Tabela 11** Esquema vacinal para crianças e adolescentes de 0 a 19 anos expostos/infectados pelo HIV

IDADE (MESES/ANOS)	VACINA				
0 (RN)	BCG <sup>1</sup>	HB <sup>2</sup>			
2 meses	VIP <sup>3</sup>	Penta <sup>4</sup>	VPC13 <sup>5</sup>	Rota <sup>6</sup>	
3 meses	MenACWY <sup>7</sup>				
4 meses	VIP	Penta	VPC13	Rota	
5 meses	MenACWY				
6 meses	VIP	Penta	VPC13	INF3 <sup>8</sup>	
7 meses	INF3				
9 meses	FA <sup>9</sup>				
12 meses	SCR <sup>10</sup>	VPC13	VZ <sup>11</sup>	HA <sup>12</sup>	
15 meses	Penta	VIP	MenACWY <sup>7</sup>	SCR	VZ
18 meses	HA <sup>12</sup>				
24 meses	VPP23 <sup>13</sup>				
4 anos	DTP	VIP	FA		
6 anos	MenACWY				
7 anos	VPP23				
11 anos	MenACWY				
14 a 19 anos	dT	MenACWY			
9 a 19 anos	HPV4 <sup>14</sup>				

Fonte: DPNI/SVSA/MS.

<sup>1</sup>Vacina BCG, intradérmica: deve ser administrada ao nascimento ou o mais precocemente possível. Para as crianças que chegam aos serviços ainda não vacinadas, a vacina só deve ser indicada às assintomáticas e sem imunodepressão. Não se indica a revacinação, inclusive para comunicante domiciliar de hanseníase.

<sup>2</sup>Vacina hepatite B (HB): iniciar ao nascimento, preferencialmente nas primeiras 12 horas de vida. Se a mãe for AgHBs positiva, aplicar simultaneamente, em outro local, IGHAB, 0,5 mL IM. O esquema deve ser no dia 0 (ao nascimento, vacina monovalente), 2, 4, 6 e 15 meses (vacina pentavalente). Recomenda-se a realização de sorologia 30 a 60 dias após o término do esquema. Se anti-HBs <10 mUI/mL, repetir esquema de quatro doses com vacina hepatite B monovalente, com o dobro da dose. Essa conduta não se aplica a sorologias realizadas tardiamente (vide capítulo de HB). Para crianças não vacinadas previamente, usar o esquema de quatro doses de vacina hepatite B monovalente, com o dobro da dose. É indicada retestagem anual de anti-HBs para verificar se encontra-se em níveis protetores. Caso esteja abaixo de 10 mUI/mL, nova dose de reforço (com dose dobrada) deve ser aplicada e novamente checada a resposta vacinal após 30 a 60 dias.

<sup>3</sup>Vacina poliomielite inativada (VIP): três doses com intervalo de dois meses, iniciando aos 2 meses de idade, com o primeiro reforço aos 15 meses e o segundo entre 4 e 6 anos de idade. Contraindicada a VOP. A criança que conviva com pessoa imunodeprimida deve também receber a vacina inativada.

<sup>4</sup>Vacina Penta: vacina adsorvida difteria, tétano, *pertussis* celular, hepatite B e *Haemophilus influenzae* tipo b conjugada, aos 2, 4, 6 e 15 meses de idade. Vacina *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib): em maiores de 12 meses, nunca vacinados, aplicar duas doses, com intervalo de dois meses.

<sup>5</sup>Pneumo 13 (VPC13): para aqueles vacinados com o esquema completo da PVC10, aplicar duas doses da VPC13 com intervalo de oito semanas; para maiores de 5 anos, aplicar uma dose de PVC13.

<sup>6</sup>Vacina rotavírus humano atenuada (Rota): administrar duas doses da vacina aos 2 e 4 meses de idade. A primeira dose deve ser aplicada a partir de 1 mês e 15 dias até 3 meses e 15 dias de idade; a segunda, a partir de 3 meses e 15 dias até 7 meses e 29 dias de idade. As crianças expostas verticalmente ao HIV e as infectadas podem receber a vacina, bem como as crianças que convivem com imunodeprimidos.

<sup>7</sup>Vacina meningocócica ACWY conjugada (MenACWY): esquema de duas doses (3 e 5 meses), com reforço aos 15 meses. Para maiores de 12 meses não vacinados anteriormente, duas doses com intervalo de oito semanas. Aplicar uma dose de reforço a cada cinco anos da última dose recebida nos pacientes confirmados com HIV/aids.

<sup>8</sup>Vacina influenza inativada (INF3): deve ser aplicada a partir dos 6 meses de idade e repetida em dose única anual, levando em conta a sazonalidade da infecção. Utiliza-se dose de 0,25 mL até 35 meses de idade e, após essa idade, 0,5 mL. As crianças com menos de 9 anos de idade, ao receberem a vacina pela primeira vez, requerem duas doses, com intervalo de quatro a seis semanas.

<sup>9</sup>Vacina febre amarela (FA): não deve ser aplicada em crianças com imunodepressão grave (categoria imunológica 3). Ver Tabelas 10 e 13.

<sup>10</sup>Vacina sarampo, caxumba e rubéola (SCR): não deve ser aplicada em crianças com imunodepressão grave (categoria imunológica 3); uma segunda dose é recomendada com intervalo mínimo de quatro semanas.

<sup>11</sup>Vacina varicela (VZ): não deve ser aplicada em crianças com imunodepressão grave (categoria imunológica 3). Aplicar uma segunda dose, com intervalo mínimo de três meses, até 12 anos de idade. Para crianças a partir de 13 anos de idade, duas doses com intervalo mínimo de quatro semanas. Crianças vivendo com HIV não devem receber tetraviral.

<sup>12</sup>Vacina hepatite A (HA): indicada a partir de 12 meses de idade, em duas doses, com intervalo entre 6 e 12 meses.

<sup>13</sup>Pneumo 23-valente (VPP23): aplicar uma segunda dose cinco anos após a primeira dose.

<sup>14</sup>Vacina HPV (HPV4): está indicada para PVHA, homens e mulheres de 9 a 45 anos de idade, independentemente da contagem de LT-CD4+, em esquema de três doses, 0, 2 e 6 meses. Adolescentes que já tenham recebido as duas primeiras doses (0 e 6 meses) deverão receber a terceira dose com intervalo mínimo de três meses após a última dose.

Crianças expostas verticalmente ao HIV devem receber as vacinas indicadas nesse calendário até os 18 meses de idade. Após essa idade e excluída a infecção pelo HIV, devem seguir o esquema básico vacinal da criança, recomendado pelo PNI, à exceção de:

- **Pólio:** devem receber vacina inativada, VIP, durante todo o esquema, e reforços, por conviverem com pessoas com imunodeficiência.
- **Influenza:** devem receber anualmente a vacina, enquanto conviverem com pessoas com imunodeficiência.

Esse calendário deve ser adaptado às circunstâncias operacionais ou epidemiológicas, sempre que necessário.

**Tabela 12** Esquema vacinal para adultos vivendo com HIV/aids

VACINA	ESQUEMA
VPC13	Uma dose. Após intervalo de dois meses, aplicar Pneumo 23. No caso de vacinação anterior com Pneumo 23, aplicar uma dose de Pneumo 13 com intervalo de 12 meses entre as vacinas.
VPP23	Duas doses com intervalo de cinco anos, independentemente da idade. Observar um ano de intervalo entre a Pneumo 23 e a Pneumo 13.
Hib	Duas doses com intervalo de 8 a 12 semanas, independentemente da idade.
HB	Quatro doses, aos 0, 1, 2, 6 a 12 meses com o dobro da dose.
SCR	Aplicar duas doses para qualquer idade, observando a categoria imunológica (Tabela 10).
VZ	Aplicar duas doses, se susceptível. Observar a categoria imunológica (Tabela 10).
FA	Avaliar risco/benefício individual conforme situação imunológica e epidemiologia da região. Consultar Tabela 13.
INF3	Aplicar anualmente.

continua

conclusão

VACINA	ESQUEMA
HA	Se susceptível, aplicar duas doses com intervalo de 6 a 12 meses.
dT	<ul style="list-style-type: none"><li>• Três doses (0, 2, 4 meses) e reforço a cada dez anos.</li><li>• Gestantes: uma ou duas doses, em qualquer momento de gestação, se vacinação incompleta para tétano e difteria.</li></ul>
dTpa	Gestantes: aplicar uma dose de dTpa a cada gestação a partir da 20ª semana, independentemente de vacinação anterior.
HPV4	Três doses (0, 2 e 6 meses). <ul style="list-style-type: none"><li>• Homens: 9 a 45 anos de idade.</li><li>• Mulheres: 9 a 45 anos de idade.</li></ul>
MenACWY	Duas doses com intervalo de 8 a 12 semanas, e revacinar a cada cinco anos.

Fonte: DPNI/SVSA/MS.

### Vacina febre amarela em PVHA

A vacina febre amarela não tem eficácia e segurança estabelecidas para PVHA. Pode ser recomendada levando-se em consideração a condição imunológica do paciente e a situação epidemiológica local, conforme a Tabela 13. Para fins de vacinação, poderá ser utilizado o último exame de LT CD4+ (independentemente da data), desde que a carga viral atual (menos de seis meses) mantenha-se

indetectável. Nos casos em que não seja possível vacinar, deve-se orientar sobre os métodos alternativos para diminuir os riscos de exposição ao mosquito; a mesma orientação deve ser dada aos responsáveis no caso de crianças com alteração imunológica grave.

Lembrar que, além do risco de evento adverso grave, em pacientes imunodeprimidos a resposta à vacina poderá não ser satisfatória.

**Tabela 13** Indicação de vacina febre amarela conforme categoria imunológica

CATEGORIAS IMUNOLÓGICAS CONFORME LT CD4+ CRIANÇAS <13 ANOS			
LT CD4+	RISCO EPIDEMIOLÓGICO		
ALTERAÇÃO IMUNOLÓGICA (CONSULTAR TABELA 10)	ALTO	MÉDIO	BAIXO
Ausente	Indicar vacinação	Oferecer a vacina*	Não vacinar
Moderada	Oferecer a vacina*	Não vacinar	Não vacinar
Grave	Oferecer a vacina*	Não vacinar	Não vacinar

CATEGORIAS IMUNOLÓGICAS CONFORME LT CD4+ ADOLESCENTES >13 ANOS E ADULTOS			
CONTAGEM DE LT CD4+	RISCO EPIDEMIOLÓGICO		
ALTERAÇÃO IMUNOLÓGICA	ALTO	MÉDIO	BAIXO
>350	Indicar vacinação	Oferecer a vacina*	Não vacinar
200-350	Oferecer a vacina*	Não vacinar	Não vacinar
<200	Não vacinar	Não vacinar	Não vacinar

Fonte: modificado de São Paulo, 2011.

\* Oferecer a vacina: o médico deverá explicar ao paciente o risco/benefício, considerando a possibilidade de não resposta, a ocorrência de eventos adversos e o risco de doença.

### 4.3 Imunodeficiências devidas ao câncer

A imunização de pacientes imunodeprimidos e/ou que estão submetidos à terapia imunodepressora ainda constitui área incompleta e sujeita a controvérsias, razão pela qual as recomendações de vacinação desses indivíduos devem ser consideradas em diferentes perspectivas, levando-se em conta os pacientes, **a terapêutica a que estão submetidos e as pessoas com as quais convivem**. A orientação vacinal deve resultar de trabalho conjunto entre o médico assistente do paciente e os Crie, pois tanto o esquema vacinal como suas respectivas doses podem não seguir as recomendações habituais. O ideal é que o paciente tenha seu esquema vacinal atualizado, logo após o diagnóstico da neoplasia, antes da introdução da terapêutica imunodepressora. O esquema vacinal deverá ser atualizado, sempre que possível, até 14 dias antes do início da terapia imunodepressora.

Aspecto importante é a vacinação das pessoas que convivem com o paciente imunodeprimido, seja no domicílio ou no hospital, pois elas constituem

fonte importante de transmissão de várias doenças imunopreveníveis para esses pacientes.

A imunização passiva com imunoglobulinas deve ser considerada para situações de pós-exposição nos indivíduos suscetíveis, seguindo as orientações descritas nas seções específicas sobre imunoglobulinas.

Na imunodepressão secundária à quimioterapia, à radioterapia e a outros fármacos imunossuppressores para tratamento de câncer, a duração da condição de imunodepressão e o histórico vacinal são importantes para a avaliação do paciente. Preferencialmente, a vacinação não deve ocorrer durante o período máximo de imunodepressão, para que se obtenha melhor resposta imunológica e evite-se o risco de provocar doença pelo agente vacinal. As vacinas vivas não devem ser administradas durante esse período. Se houver necessidade, ditada por condições epidemiológicas, as vacinas inativadas podem ser utilizadas ainda durante o procedimento de quimioterapia, radioterapia ou outros fármacos imunossuppressores, tendo-se

o cuidado de repeti-las após o procedimento para assegurar resposta imune adequada. Nessa situação, o esquema vacinal também pode ser encurtado, se mais conveniente. Após três a seis meses de cessada a condição de imunodepressão, o paciente pode utilizar vacinas vivas, bacterianas ou virais, a depender de sua situação clínica. Essa condição praticamente exclui a vacinação contra rotavírus, devido à faixa etária restrita de sua indicação. Muitas vezes, conforme

a evolução clínica de um paciente imunodeprimido, o esquema vacinal programado pode sofrer mudanças importantes; daí a necessidade de um trabalho integrado entre os Crie e a equipe que assiste ao paciente.

O Quadro 3 apresenta um resumo das vacinas recomendadas para pacientes com neoplasias e pessoas que convivem com esses pacientes.

**Quadro 3** Vacinas recomendadas para pacientes oncológicos submetidos à quimioterapia, à radioterapia ou a outros fármacos imunossupressores e pessoas que convivem com esses pacientes<sup>1</sup>

VACINAS	PACIENTES		CONVIVENTE <sup>5</sup>
	ANTES DO TRATAMENTO	DURANTE O TRATAMENTO	
BCG	Não	Não	
DPT/DT/dT/DTPa, Penta acelular e Hexa acelular	Sim <sup>3</sup>	Sim <sup>3</sup>	
VOP	Não	Não	Não
VIP	Sim	Sim	Sim
HB	Sim	Sim	
SCR	Sim <sup>4</sup>	Não	Sim <sup>2</sup>
VZ	Sim <sup>4</sup> , se suscetível	Não	Sim, se suscetível
FA	Sim <sup>4</sup>	Não	
Hib	Sim	Sim	
INF3	Sim	Sim	Sim
HA	Sim	Sim	
MenC (2 doses)	Sim	Sim	
HPV4 (3 doses)	Sim (9 a 45 anos)	Sim (9 a 45 anos)	
VPC13/VPP23 (de acordo com a idade)	Sim	Sim	

Fonte: DPNI/SVSA/MS.

<sup>1</sup> Seguir, sempre que possível, os intervalos do calendário vacinal de rotina do PNI.

<sup>2</sup> De acordo com as normas de vacinação de rotina do PNI.

<sup>3</sup> Aplicar preferencialmente vacinas com componente *pertussis* acelular.

<sup>4</sup> Se não houver doença que contraindique o uso de vacinas vivas.

<sup>5</sup> Além das vacinas aqui recomendadas, aqueles que convivem com esses pacientes deverão receber as vacinas do calendário normal de vacinações do PNI, conforme sua idade. A vacinação contra rotavírus e tuberculose, devido à faixa etária restrita de indicação da Rota e da BCG-ID, dificilmente serão aplicáveis a esses indivíduos, mas não estão contraindicadas para os conviventes domiciliares de pacientes imunodeprimidos.



#### 4.4 Transplantes de órgãos sólidos

Os candidatos a receber transplantes de órgãos sólidos devem ter seus esquemas vacinais avaliados e atualizados. A necessidade de imunização para os candidatos a receptores de transplantes de órgãos sólidos é justificada pela atividade imunodepressora da doença de base (como é o caso, por exemplo, de pacientes com insuficiência renal crônica, pacientes com neoplasias) e porque serão submetidos à terapia imunodepressora após o transplante, para evitar a rejeição do órgão transplantado.

A vacinação do doador (desde que cadastrado em programa de transplante) deve ser considerada para que ele não constitua fonte de transmissão de doenças imunopreveníveis para o receptor. Sua vacinação deve ser orientada com antecedência suficiente para que os esquemas vacinais sejam realizados e possa ocorrer resposta imune efetiva antes do transplante, justificando, em algumas circunstâncias, o encurtamento do esquema vacinal, que deverá ser completado, se possível, até 14 dias antes do transplante.

A imunogenicidade e a eficácia da vacina hepatite B recombinante (HB) em pacientes imunodepri-

midos, assim como ocorre nos renais crônicos, são menores que nos indivíduos saudáveis. Doses maiores e/ou número aumentado de doses são necessários para indução de anticorpos em níveis protetores. Por esse motivo, são recomendadas quatro doses de vacina hepatite B recombinante (HB), com o dobro da dose habitual.

No caso dos candidatos a transplante de órgãos sólidos, devido à possibilidade de o transplante ocorrer a qualquer momento, podem ser utilizados esquemas mais curtos de vacinação contra hepatite B. Deve-se avaliar a necessidade de uso de dose dobrada, de acordo com a situação clínica de base.

A imunoglobulina humana anti-hepatite B (IGHAHB) para transplantados de fígado que sejam portadores de AgHbs está regulamentada pela Portaria n.º 86, de 5 de fevereiro de 2002, da Secretaria de Assistência à Saúde, e não é de responsabilidade dos Crie.

O Quadro 4 apresenta um resumo das vacinas indicadas para candidatos e receptores de transplantes de órgãos sólidos e aqueles que convivem com esses pacientes, bem como doadores de órgãos cadastrados em programas de transplantes.

**Quadro 4** Vacinas para candidatos e receptores de transplantes de órgãos sólidos, pessoas que convivem com transplantados e doadores cadastrados em programa de transplante<sup>1</sup>

VACINAS	PACIENTES		CONVÍVIO DOMICILIAR <sup>6</sup>	DOADOR
	ANTES DO TRANSPLANTE (CANDIDATO A RECEPTOR)	APÓS O TRANSPLANTE (TRANSPLANTADO)		
BCG	Não	Não		Não
DPT, DT, dT, DTPa, Penta acelular e Hexa acelular	Sim <sup>3</sup>	Sim <sup>3</sup>		Sim <sup>2</sup>
VOP	Não	Não	Não	Não
VIP	Sim <sup>2</sup>	Sim <sup>2</sup>	Sim	Sim <sup>2</sup>
HB	Sim	Sim		Sim <sup>2</sup>
SCR	Sim <sup>4</sup>	Não	Sim <sup>2</sup>	Sim <sup>2</sup>
VZ	Sim, se suscetível <sup>4</sup>	Não	Sim, se suscetível	Sim, se suscetível
Hib	Sim <sup>2</sup>	Sim <sup>2</sup>		Sim <sup>2</sup>
INF3	Sim	Sim	Sim	Sim
FA	Sim	Não		Sim <sup>2</sup>
HA	Sim, se suscetível <sup>4</sup>	Sim	Sim para conviventes de transplantados hepáticos, se suscetíveis	Sim, se suscetível
MenACWY (2 doses)	Sim	Sim		Sim <sup>2</sup>
HPV4 (3 doses)	Sim (9 a 45 anos)	Sim (9 a 45 anos)		Sim <sup>2</sup>
VPC13/VPP23 (de acordo com a idade <sup>5</sup> )	Sim	Sim		Não

Fonte: DPNI/SVSA/MS.

<sup>1</sup> Seguir, sempre que possível, os intervalos do calendário vacinal de rotina do PNI. Pessoas com vacinação anterior comprovada, ou história clínica, ou de imunidade, quando disponível, não necessitam ser vacinadas.

<sup>2</sup> Exclusivamente de acordo com as normas de vacinação de rotina do PNI.

<sup>3</sup> Aplicar preferencialmente vacinas com o componente *pertussis* acelular.

<sup>4</sup> Se não houver doença que contraindique o uso de vacinas vivas.

<sup>5</sup> Ver Quadros 11, 12 e 13.

<sup>6</sup> Além das vacinas aqui indicadas, aqueles que convivem com esses pacientes deverão receber as vacinas do calendário normal de vacinações do PNI, conforme sua idade. A vacinação contra rotavírus e tuberculose, devido à faixa etária restrita de indicação da VORH e da BCG-ID, dificilmente serão aplicáveis a esses indivíduos, mas não estão contraindicadas para os conviventes domiciliares de pacientes transplantados.

## 4.5 Transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH)

O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) é uma modalidade terapêutica com crescente número de indicações nas últimas décadas. O transplante é dito **autólogo** quando o doador e o receptor são a mesma pessoa. No transplante **alogênico**, seleciona-se um doador a partir da compatibilidade entre doador e receptor de antígenos do sistema HLA humano. No transplante **alogênico relacionado**, essa seleção é feita entre familiares do paciente e, em geral, um(a) irmão(ã) é selecionado. O transplante relacionado é dito **singênico** quando doador e receptor são gêmeos idênticos. No transplante **alogênico não relacionado**, a busca do doador é feita por meio dos Bancos de Medula Óssea nacional e internacional.

Independentemente do tipo de transplante, a célula-tronco hematopoiética é a responsável pela reconstituição do sistema imune do receptor pós-transplante.

A recomendação de vacinação pós-transplante não é diferente para receptores de transplante autólogo, alogênico ou singênico e, até o presente momento, não existem evidências na literatura que justifiquem modificações no programa de vacinação para os receptores de transplante de células-tronco hematopoiéticas.

A atualização do esquema de vacinação do doador (desde que cadastrado em programa de transplante) deve ser feita com antecedência suficiente para que possa ocorrer resposta imune efetiva antes do transplante. De maneira geral, o esquema vacinal deverá ser completado até 14 dias antes do transplante para vacinas inativadas e 30 dias antes para vacinas vivas. A finalidade de imunizar o doador é possibilitar imunidade na fase pós-transplante, até que o paciente tenha o seu sistema imune reconstituído. A imunidade do doador transferida para o receptor é de curta duração.

Estudos têm demonstrado que os TCTH, tanto alogênicos quanto autólogos, perdem a imunidade protetora no pós-transplante. Esses indivíduos devem ter seu esquema vacinal refeito.

Os protocolos de vacinação variam muito entre os diversos centros de transplante de células-tronco hematopoiéticas; por isso, é importante um trabalho integrado entre os Crie e as equipes que assistem os pacientes, como previamente enfatizado.

Os candidatos a transplante de células-tronco hematopoiéticas devem receber, quando possível, as vacinas recomendadas para sua condição clínica.

Existem vários esquemas vacinais pós-transplante de células-tronco hematopoiéticas, que devem ser adaptados, levando em conta a situação epidemiológica local. Na Tabela 14 podem-se consultar sugestões sobre as vacinas propostas e, na Tabela 15, os intervalos entre as visitas.

**Tabela 14** Esquema sugerido para reiniciar vacinação para transplantados de células-tronco hematopoiéticas (TCTH)<sup>1</sup>

VACINAS	NÚMERO DE DOSES	INTERVALOS SUGERIDOS ENTRE AS DOSES
Penta, DTP, DTPa, Penta acelular ou Hexa <sup>2</sup> , dTpa <sup>2</sup> , dT	3 doses mais uma dose de reforço a cada 10 anos com dT	Mínimo de 30 dias entre cada dose
Hib	3 doses	Mínimo de 30 dias entre cada dose
VIP	3 doses	Mínimo de 30 dias entre cada dose
HB	3 doses com dose simples	0, 1 e 6 meses
HA	2 doses	0 e 6 meses
SCR <sup>3</sup>	2 doses, primeira 12 a 24 meses após o transplante	30 a 60 dias entre cada dose
VPC13 <sup>4</sup>	3 doses	30 a 60 dias entre cada dose
VPP23	Para maiores de 2 anos de idade, 1 dose 12 meses após o transplante, seguida de outra dose após 5 anos	5 anos
VZ <sup>3</sup>	2 doses, primeira dose 24 meses após o transplante	<13 anos, 90 dias entre cada dose ≥13 anos, 30 dias entre cada dose
INF3	1 dose, ≥9 anos de idade 2 doses, <9 anos de idade na primovacinação pós-transplante	Anualmente
FA <sup>3</sup>	A partir de 24 meses após transplante 1 dose	
MenACWY <sup>4</sup>	2 doses	8 a 12 semanas entre cada dose
HPV4	3 doses, para indivíduos de 9 a 45 anos de idade	0, 2 e 6 meses

Fonte: DPNI/SVSA/MS.

<sup>1</sup> Reiniciar vacinação 3 a 12 meses após o transplante.

<sup>2</sup> Em <7 anos de idade, administrar preferencialmente vacinas com o componente *pertussis* acelular ou Hexa acelular se disponível. A partir de 7 anos de idade, administrar duas doses de dT e uma dose de dTpa.

<sup>3</sup> Contraindicadas em pacientes com doença enxerto contra hospedeiro (DECH) ou na vigência de terapêutica imunodepressora.

<sup>4</sup> Para crianças, seguir o esquema vacinal para a idade.

**OBSERVAÇÃO:** vacinas Covid - proceder a vacinação contra covid, independentemente do número de doses aplicadas anteriormente ao transplante, seguindo esquema preconizado para imunossuprimido no Plano Nacional Operacional do PNI, até os 24 meses após o transplante. Após esse prazo, seguirá apenas o esquema preconizado para idade, exceto se utilizar alguma medicação imunossupressora e/ou reação enxerto-hospedeiro e/ou recidiva da doença de base.

**Tabela 15** Intervalos de visitas sugeridos para revacinação após transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH)

N.º VISITA	TEMPO APÓS TCTH	INTERVALO ENTRE AS VISITAS	VACINAS
1	3 a 6 meses		dT (>7a) ou DTPa, Penta acelular ou Hexa (<7a), Hib, VIP
2	4 a 7 meses	30 dias	VPC13, HB, HA
3	5 a 8 meses	30 dias	dT, Hib, VIP
4	6 a 9 meses	30 dias	VPC13, HB, MenACWY
5	7 a 10 meses	30 dias	dTpa, Hib, VIP
6	8 a 11 meses	30 dias	VPC13, MenACWY, HPV4
7	10 a 13 meses	60 dias	HB, HA, HPV4
8	12 meses	60 dias	VPP23
	12 a 24 meses		SCR* – 2 doses com intervalo de 30 dias entre elas
9	14 a 17 meses	60 dias	HPV4
10	24 meses		VZ*, FA* com intervalo de 30 dias entre elas. Priorizar de acordo com a epidemiologia local. FA – 1 dose; varicela – 2 doses

Fonte:DPNI/SVSA/MS.

\*Contraindicadas em pacientes com doença enxerto contra hospedeiro (DECH) ou na vigência de terapêutica imunodepressora.

#### OBSERVAÇÕES:

- Vacina influenza anualmente, iniciando três a seis meses após o transplante. Número de doses de acordo com a idade. Menor de 9 anos, duas doses na primovacinação após o TCTH.
- Em <7 anos de idade, administrar preferencialmente vacinas com o componente *pertussis* acelular, se disponível. A partir de 7 anos de idade, administrar duas doses de dT e uma dose de dTpa.

## 4.6 Imunodeficiências decorrentes de imunodepressão terapêutica

Agentes imunomoduladores, tais como corticosteroides, drogas não esteroides que modificam a resposta imune e biológicos, constituem importante arsenal terapêutico para várias patologias, particularmente as doenças autoimunes e inflamatórias. A maioria desses agentes imunomoduladores causa algum grau de comprometimento imune, levando a risco aumentado de infecção. Idealmente, os pacientes devem ser avaliados e vacinados antes da introdução dessas medicações.

### 4.6.1 Imunodeficiência secundária a altas doses de medicação imunossupressora

#### 1. Corticoides

Os **corticosteroides** são considerados imunossupressores em dose  $\geq 2$  mg/kg/dia de prednisona ou seu equivalente para crianças com até 10 kg de peso, ou  $\geq 20$  mg/dia por 14 dias ou mais, para crianças maiores e adultos.

**OBSERVAÇÃO:** o uso de corticoide tópico, inalatório ou intra-articular não é considerado imunossupressor.

## 2. Imunossuppressores não biológicos (também conhecidos como DMARDS)

São consideradas altas doses:

- Metotrexato:  $\geq 0,4$  mg/kg/semana
- Ciclosporina:  $>2,5$  mg/kg/dia
- Tacrolimus: 0,1-0,2 mg/kg/dia
- Micofenolato de mofetila: 3 g/dia
- Azatioprina: 1-3 mg/kg/dia
- Ciclofosfamida: 0,5-2,0 mg/kg/dia
- Leflunomida: 0,25-0,5 mg/kg/dia
- 6-mercaptopurina: 1,5 mg/kg/dia

## 3. Agentes biológicos (qualquer dose é considerada imunossupressora)

- Infliximabe (anti-TNF alfa) e outros anti-TNF
- Rituximabe (anticélulas B)
- Abatacept (reduz ativação de células T)
- Tocilizumabe (anti-IL-6)
- Eculizumabe (reduz ativação do complemento)

O grau de imunodepressão varia com a droga, a dose e a duração do tratamento.

**OBSERVAÇÃO:** sulfassalazina e sulfato de hidroxiclороquina não são considerados fármacos imunossuppressores.

As crianças e os adultos submetidos à terapia imunodepressora deverão estar com o esquema vacinal recomendado para a idade atualizado, bem como os conviventes (Quadro 5). Após avaliação individual, os pacientes que não tiverem comprovação de vacinação prévia deverão ser vacinados, no mínimo, duas a quatro semanas antes do início da terapêutica imunodepressora. Se houver necessidade, ditada por condições epidemiológicas, as vacinas inativadas podem ser utilizadas, ainda durante o procedimento da terapia imunodepressora, tendo-se o cuidado de repeti-las após o procedimento, para assegurar resposta imune adequada. Nessa situação, o esquema vacinal também pode ser encurtado,

se mais conveniente. Além das vacinas de rotina recomendadas para a faixa etária, doses adicionais ou outras vacinas devem ser consideradas, como discutido a seguir.

**Vacinas de vírus ou bactérias vivas devem ser evitadas** em pacientes fazendo uso de drogas imunodepressoras.

Por segurança, as vacinas de vírus vivos devem ser administradas 14 a 30 dias antes da introdução e somente após três a seis meses do término da terapia imunodepressora. Podem ser administradas três meses após quimioterapia, mas pelo menos seis meses após terapêutica com anticorpos anticélulas B (rituximabe).

Pacientes recebendo corticoide podem ser vacinados um mês após a interrupção da droga.

Crianças nascidas de mães que utilizaram imunomoduladores durante os dois últimos trimestres da gestação devem ter a vacina BCG adiada para 6 a 12 meses de vida. Nessa situação, a vacina rotavírus não está contraindicada.

**Vacinas inativadas** devem ser administradas pelo menos 14 dias antes do início da terapia imunossupressora para assegurar a imunogenicidade.

Recomenda-se enfaticamente que pacientes que irão receber anti-TNF estejam vacinados para influenza, pneumococo, hepatite B, difteria e tétano.

Os pacientes suscetíveis à hepatite B deverão ser vacinados antes da introdução do rituximabe (anticélulas B), pois, se ocorrer infecção, há risco aumentado de complicação.

A terapêutica com eculizumabe não deve ser iniciada em doentes que não estejam vacinados contra *Neisseria meningitidis*, a menos que recebam tratamento profilático com antibióticos apropriados até duas semanas após a vacinação.

**Quadro 5** Vacinas recomendadas para pacientes com imunodeficiência devido à imunodepressão terapêutica\* e pessoas que convivem com esses pacientes<sup>1</sup>

VACINAS <sup>2</sup>	PACIENTES SUSCETÍVEIS		CONVIVENTE <sup>6</sup>
	ANTES DO TRATAMENTO	DURANTE O TRATAMENTO	
BCG	Não	Não	
DPT/DT/dT/DTPa, Penta acelular ou Hexa acelular	Sim <sup>3</sup>	Sim <sup>3</sup>	
VOP	Não	Não	Não
VIP	Sim <sup>2</sup>	Sim <sup>2</sup>	Sim <sup>2</sup>
HB	Sim	Sim	Sim
SCR	Sim <sup>4</sup>	Não	Sim <sup>2</sup>
VZ	Não <sup>5</sup>	Não <sup>5</sup>	Sim, se suscetível
FA	Ver item 4.7	Ver item 4.7	
Hib	Sim	Sim	
INF3	Sim	Sim	Sim
HA	Sim	Sim	
MenC	Sim	Sim	
HPV4	Sim, 9 a 45 anos <sup>2</sup>	Sim, 9 a 45 anos <sup>2</sup>	
VPC10/VPP23 (de acordo com a idade)	Sim	Sim	

Fonte: DPNI/SVSA/MS.

\*Artrite reumatoide, lúpus eritematoso, psoríase, doença de Crohn, retocolite ulcerativa e outras doenças relacionadas à desregulação da liberação de citocinas e aumento do fator de necrose tumoral (TNF).

<sup>1</sup> Seguir, sempre que possível, os intervalos do calendário vacinal de rotina do PNI.

<sup>2</sup> De acordo com as normas de vacinação do PNI.

<sup>3</sup> Aplicar preferencialmente DTPa ou Penta acelular ou Hexa acelular, se disponível.

<sup>4</sup> Recomenda-se aplicar a vacina sarampo, caxumba e rubéola 14 a 30 dias antes da introdução da terapia imunomoduladora.

<sup>5</sup> Não se considera o uso de imunomoduladores em baixa dosagem como contraindicação à vacinação contra a varicela. Considerar a situação individual do paciente.

<sup>6</sup> Além das vacinas aqui indicadas, aqueles que convivem com esses pacientes deverão receber as vacinas do Calendário Nacional de Vacinação do PNI, conforme sua idade. As vacinas contra rotavírus e tuberculose, devido à faixa etária restrita de indicação da VORH e da BCG-ID, dificilmente serão aplicáveis a esses indivíduos, mas não estão contraindicadas para os conviventes domiciliares desses pacientes.

## 4.7 Vacinação contra febre amarela em situações especiais

### 4.7.1 Vacina febre amarela em indivíduos imunodeprimidos

A vacina febre amarela, por ser uma vacina de vírus atenuado, é contraindicada para pacientes imunocomprometidos.

Em circunstâncias epidemiológicas especiais, de alto risco de exposição ao vírus da febre amarela (com casos e ou epizootias confirmadas), embora haja poucos dados na literatura, a vacinação pode ser considerada (ver Tabela 13). Quando indicada, recomenda-se não aplicar a vacina febre amarela concomitantemente com outras vacinas de vírus

vivos atenuados. Não há contraindicação da vacina febre amarela para conviventes de pacientes imunocomprometidos.

Em situações de alto risco de exposição ao vírus da febre amarela, a vacina pode ser administrada em alguns pacientes com grau não acentuado de imunodepressão, após avaliação médica (ver Quadros 6 e 7).

O uso de biológicos contraindica a vacina febre amarela. Em situações epidemiológicas de alto risco, a vacina pode ser administrada, na dependência da condição imunológica da doença de base, três meses após a suspensão da droga, e pelo menos seis meses após terapêutica com anticorpos anticélulas B (rituximabe).

**Quadro 6** Condições de imunodepressão nas quais a vacina febre amarela pode ser considerada após avaliação médica

CONDIÇÃO CLÍNICA	USO DA VACINA
<ul style="list-style-type: none"> <li>Leucemias agudas</li> <li>Linfoma de Hodgkin e não Hodgkin</li> </ul>	Após 6 meses da última quimioterapia/radioterapia.
Leucemia mieloide crônica	Para pacientes $\leq 70$ anos, estáveis sem insuficiência renal ou hepática, com leucócitos $> 1.000$ e neutrófilos $> 500$ cél./mm <sup>3</sup> .
Síndrome mieloproliferativa crônica	Vacinar se padrão laboratorial estável e neutrófilos $> 1.500$ cél./mm <sup>3</sup> .
Mieloma múltiplo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Para pacientes <math>\leq 70</math> anos transplantados há mais de 24 meses, estáveis.</li> <li>Para pacientes <math>\leq 70</math> anos sem transplante, após 12 meses da última quimioterapia/radioterapia.</li> </ul>
Tumores sólidos	<ul style="list-style-type: none"> <li>Até 30 dias antes do início da quimioterapia.</li> <li>Após 3 meses do final da quimioterapia.</li> <li>Após 3 meses do final da radioterapia.</li> <li>Após 6 meses da suspensão de biológicos.</li> </ul>
Transplante de células-tronco hematopoética	A partir de 24 meses após transplante, se não houver doença enxerto versus hospedeiro e/ou recaída da doença de base e/ou uso de imunossupressor.
Doença de Graves / tireoidite de Hashimoto / insuficiência adrenal congênita	Vacinar, se área de risco.
Doenças reumatológicas sem uso de imunodepressor	
Doença reumatológica em uso de uma droga imunodepressora <ul style="list-style-type: none"> <li>Metotrexate <math>\leq 20</math> mg/semana</li> <li>Leflunomida 0,25-0,5 mg/kg/dia</li> </ul>	Vacinar, se área de risco.

continua



conclusão

CONDIÇÃO CLÍNICA	USO DA VACINA
HIV/aids	Ver Tabela 13.
Terapia com corticoide	Vacinar em dose $\leq 2$ mg/kg/dia de prednisona ou seu equivalente, para crianças, ou $\leq 20$ mg/dia por menos de 14 dias.
Imunossupressores não biológicos (DMARDs)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Não vacinar.</li><li>• Em áreas de alto risco, avaliar caso a caso.</li></ul>

Fonte: DPNI/SVSA/MS.

#### Quadro 7 Situações especiais nas quais a vacina febre amarela pode ser administrada

CONDIÇÃO CLÍNICA	USO DA VACINA
Doença falciforme	Sem hidroxiureia – vacinar.
	Em uso de hidroxiureia – vacinar se neutrófilos $>1.500$ cél./mm <sup>3</sup> .
Gestantes	Vacinar em qualquer período gestacional, se alto risco de exposição ao vírus da febre amarela.
Lactantes (se amamentando criança <6 meses de idade)	Vacinar, se alto risco de exposição ao vírus da febre amarela, e suspender o aleitamento materno por 10 dias após a vacinação.

Fonte: DPNI/SVSA/MS.

## 4.8 Revacinação pós-quimioterapia

A revacinação após quimioterapia é um tema controverso, e os trabalhos ainda são muito limitados; porém alguns estudos em crianças reforçam a necessidade de revacinação para sarampo, caxumba, rubéola, difteria, tétano, Hib, poliomielite e hepatite B, pelo menos. Em um trabalho realizado com crianças portadoras de leucemia aguda, linfoma, tumor cerebral e tumores sólidos, constatou-se que 93% dos avaliados eram soronegativos para pelo menos uma dessas doenças imunopreveníveis citadas. Por outro lado, 46,8% delas eram soronegativas para sarampo, 36,2% para caxumba, 36,2% para rubéola, 46,8% para difteria, 61,7% para tétano, 17,1% para poliomielite, e 42,6% para Hib.

Em outro estudo com crianças tratadas para leucemia linfoblástica aguda, a soronegatividade era maior que 50% para difteria, tétano, poliomielite tipo 3, Hib e caxumba. Todas obtiveram boa resposta de anticorpos após dose de reforço.

Estudo recente endossa perda de proteção pós-quimioterapia, principalmente para *pertussis*.

As recomendações atuais, disponíveis na literatura, de revacinação do paciente oncológico, contemplam as seguintes situações: 1) revacinação de pacientes vacinados com vacinas inativadas durante quimio/radioterapia; 2) revacinação com vacinas de vírus vivos, após neoplasias hematológicas, para crianças sobreviventes.

Os indivíduos adultos que receberam quimioterapia para tratamento de neoplasias poderiam se beneficiar de doses de reforço de vacinas, entretanto ainda não há conduta definida para essa situação.

## Referências

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Simultaneous administration of multiple vaccines. In: KIMBERLIN, D. W. *et al.* (ed.). **Red book: report of the Committee on Infectious Diseases**. 32. ed. Itasca: American Academy of Pediatrics, 2021.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Revised Surveillance Case Definition for HIV – United States. **MMWR. Recommendations and Reports**, v.63, n. 3, 2014.

SÃO PAULO (Estado). Governo do Estado de São Paulo. Coordenadoria de Controle de Doenças. **Informe Técnico: Vacina contra febre amarela**. São Paulo: CCD, 2011. Disponível em: [https://saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/imunizacao/doc/if11\\_vac\\_famarela.pdf?attach=true](https://saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/imunizacao/doc/if11_vac_famarela.pdf?attach=true). Acesso em: 12 jul. 2023.

## Bibliografia

ANAFY, A. *et al.* Revaccination of children with acute lymphoblastic leukemia following completion of chemotherapy. **Pediatr Blood Cancer**, 2023; e30321.

AVELINO-SILVA, V. I. *et al.* Letter to the editor: yellow fever vaccine viremia following ablative BM suppression in AML. **Bone Marrow Transplant** [S. l.], v. 48, n. 7, p. 1008-1009, 2013.

BRASIL. Fundação Nacional de Saúde. **Recomendações para imunização ativa e passiva de doentes com neoplasias**. Brasília, DF: MS, 2002. 28 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Nota Informativa nº 94, 2017/CGPNI/DEVIT/SVS/MST**. Orientações e indicação de dose única da vacina febre amarela. Brasília, DF: MS, 2017. Disponível em: <http://www.vs.saude.ms.gov.br/wp-content/uploads/2018/01/NotaInformativa94-FA-DOSE-%C3%9ANICA.pdf>. Acesso em: 12 jul. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância à Saúde. Diretoria de Vigilância Epidemiológica. **Recomendações para terapia**

**antirretroviral em adultos infectados pelo HIV**. Brasília, DF: MS, 2008. 207 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância à Saúde. Diretoria de Vigilância Epidemiológica. **Recomendações para terapia antirretroviral em crianças e adolescentes infectados pelo HIV**. Brasília, DF: MS, 2010. 72 p. Supl. 1.

ATKINSON, W. L. *et al.* General recommendations on immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the American Academy of Family Physicians (AAFP). **MMWR**, v. 51, n. RR-2, p. 1-35, 2002.

CESARO, S. *et al.* Guidelines on Vaccinations in Paediatric Haematology and Oncology patients. **BioMed Research International**, [S. l.], v. 2014, p. 1-10, 29 abr. 2014.

CROCE, E. *et al.* Safety of live vaccinations on immunosuppressive therapy in patients with immune-mediated inflammatory diseases, solid organ transplantation or after bone-marrow transplantation: A systematic review of randomized trials, observational studies and case reports. **Vaccine**, [S. l.], v. 35, p. 1216-1226, 2017.

DINELLI, M. I. S. *et al.* Response to immunization in children born to renal transplant recipients using immunosuppressive drugs during gestation. **Vaccine**, [S. l.], v. 34, n. 4, p. 404-407, 20 jan. 2016.

DOHERTY, M. *et al.* Vaccination of special populations: Protecting the vulnerable. **Vaccine**, [S. l.], v. 34, p. 6681-6690, 2016.

GARCIA, I. F. G. *et al.* Protection against vaccine preventable diseases in children treated for acute lymphoblastic leukemia. **Pediatric Blood & Cancer**, [S. l.], v. 64, n. 2, p. 315-320, 2017.

GOYAL, A. *et al.* Screening and Vaccinations in Patients Requiring Systemic Immunosuppression: An Update for Dermatologists. **Am. J. Clin. Dermatol**, [S. l.], v. 16, p. 179-195, 2015.

- HARRIS, A. E. *et al.* Pretransplant vaccinations in allogeneic stem cell transplantation donors and recipients: an often-missed opportunity for immunoprotection? **Bone Marrow Transplantation**, [S. l.], v. 50, p. 899-903, 2015.
- HEIJSTEK, M. *et al.* EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. **Ann Rheum Dis.**, [S. l.], v. 70, n. 10, p. 1704-12, out. 2011.
- KANO, H. *et al.* Efficacy and safety of immunization for pre and post liver transplant children. **Transplantation**, [S. l.], v. 74, n. 4, p. 543-550, 2002.
- LIVOLTI, S. *et al.* Immune status and immune response to diphtheria-tetanus and polio vaccines in allogeneic bone marrow-transplanted thalassemic patients. **Bone Marrow Transplant**, [S. l.], v. 14, n. 2, p. 225-7, 1994.
- LJUNGMAN, P. Vaccination of immunocompromised hosts. *In*: PLOTKIN, S. A. *et al.* (ed.). **Vaccines**. 7. ed. Philadelphia: Elsevier, 2018. p. 1355-1369.
- LOPES, M. H. Imunização de imunodeprimidos. *In*: AMATO NETO, V. (ed.). **Atualizações, orientações e sugestões sobre imunizações**. São Paulo: Segmento Farma, 2011. p. 451-454.
- LOPES, M. H. Vacinação do paciente oncológico: intervalos ideais e necessidade de revacinação. *In*: KFOURI, R. Á.; LEVI, G. C. (org.). **Controvérsias em Imunizações 2020**. São Paulo: Segmento Farma Editores, 2021.
- LOPEZ, A. *et al.* Vaccination recommendations for the adult immunosuppressed patient: A systematic review and comprehensive field synopsis. **Journal of Autoimmunity**, [S. l.], v. 80, p. 10-27, 2017.
- MACHADO, C. M. *et al.* Early measles vaccination in bone marrow transplant recipients' recipients. **Bone Marrow Transplant**, [S. l.], v. 35, p. 787-791, 2005.
- MACHADO, C. M. Reimmunization after bone marrow transplantation: current recommendations and perspectives. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, [S. l.], v. 37, n. 1, p. 151-158, 2004.
- MACHADO, C. M. Reimmunization after hematopoietic stem cell transplantation. **Expert. Ver. Vaccines**, [S. l.], v. 4, n. 2, p. 219-228, 2005.
- MALLET, V. *et al.* Management of viral hepatitis in patients with haematological malignancy and in patients undergoing haemopoietic stem cell transplantation: recommendations of the 5th European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-5). **Lancet Infect. Dis.**, [S. l.], v. 16, p. 606-17, 2016.
- MOLRINE, D. C.; HIBBERD, P. L. Vaccines for transplant recipients. **Infect. Dis. Clin. North Am.**, [S. l.], v. 15, p. 273-305, 2001.
- MOSS, W. J.; SUTCLIFFE, C. G.; HALSEY, N. A. Vaccination of human immunodeficiency virus-infected persons. *In*: PLOTKIN, S. A.; ORENSTEIN, W. A.; OFFIT, P. (ed.). **Vaccines**. 7. ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 2018.
- PILEGGI, G. S. *et al.* Brazilian recommendations on the safety and effectiveness of the yellow fever vaccination in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases. **Adv. Rheumatol.**, [S. l.], v. 59, n. 1, p. 17, 29 abr. 2019.
- PINTO, M. V. *et al.* Immunisation of the immunocompromised child. **Journal of Infection**, [S. l.], v. 72, p. S13eS22, 2016.
- RAHIER, J. F. *et al.* Vaccinations in patients with immune-mediated inflammatory diseases. **Rheumatology**, [S. l.], v. 49, n. 10, p. 1815-1827, 2010.
- RANDI, B. A. *et al.* Measles, mumps and rubella vaccine 12 months after hematopoietic stem cell transplantation. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, v. 65, p. e21, 2023.
- SUCCI, R. C. M. Vacinação do imunodeprimido. *In*: FARHAT, C. K. *et al.* (ed.). **Imunizações, fundamentos e prática**. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2008. p. 186-202.

TOMBLYN, M. *et al.* Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. **Biol. Blood Marrow Transplant**, [S. l.], v. 15, n. 10, p. 1143-1238, 2009.

TOP, K. A. *et al.* Immunization practices in acute lymphocytic leukemia and post-hematopoietic stem cell transplant in Canadian Pediatric Hematology/Oncology centers. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, [S. l.], v. 12, n. 4, 931-936, 2016.

UNITED KINGDOM. Updates to Public Health England's Green Book chapter on live attenuated vaccines. Guidance about live vaccination of infants born to a mother who received immunosuppressive biological therapy during pregnancy. **Drug Safety Update**, [S. l.], v. 11, n. 4, Nov. 2017.

WEBER, D. J.; RUTALA, W. A. Immunization of immunocompromised persons. **Immunol. Allergy Clin. North. Am.**, [S. l.], v. 23, p. 605-634, 2003.

YAX, J. A.; FARNON, E. C.; CARY ENGLEBERG, N. Successful immunization of an allogeneic bone marrow transplant recipient with live, attenuated yellow fever vaccine. **Travel Med.**, [S. l.], v. 16, n. 5, p. 365-7, and 2009.



## Pessoas com outras condições associadas a risco que necessitam de imunobiológicos especiais

### 5.1 Asplenia anatômica ou funcional, hemoglobinopatias, doenças de depósito e outras condições associadas à disfunção esplênica

A anemia falciforme é a hemoglobinopatia mais prevalente no Brasil, sendo as complicações infecciosas bastante frequentes. Ocorre esplenomegalia evoluindo com trombose e infartos, atrofia e fibrose do baço (autoesplenectomia). Alterações da atividade fagocítica por alteração da via da properdina, alternativa do complemento, com deficiências de opsonização e degranulação, associadas aos episódios de vaso-oclusão, e com agressão esplênica persistente, levam à asplenia funcional, que se torna permanente por volta de 6 a 8 anos de idade.

A doença falciforme manifesta-se em pessoas homocigóticas para hemoglobina S, mas pode estar combinada com outras hemoglobinas anormais, levando a quadros de doença falciforme de gravidade variada (SC, S-talassemia).

Um maior consumo de zinco, comum nas anemias hemolíticas, pode ser responsável por deficiência de resposta do linfócito T.

Infecções graves por germes capsulados, principalmente *Haemophilus influenzae* tipo b, pneumococo e meningococo, são frequentes nesses pacientes.

Embora não haja problema de controle de infecções virais para esses indivíduos, a varicela pode representar importante fator para a invasão secundária de bactérias, com significativo aumento da morbimortalidade.

Crianças com anemias hemolíticas não devidas a hemoglobinopatias (esferocitose e assemelhados, anemias hemolíticas autoimunes) podem vir a sofrer esplenectomia eletiva como método de controle da hemólise.

Nos pacientes que serão submetidos à esplenectomia eletiva, a vacinação deverá preceder o procedimento cirúrgico pelo período mínimo de 14 dias. Os pacientes já esplenectomizados apresentam resposta melhor à vacinação a partir de 14 dias do ato cirúrgico, mas deve ser considerada a oportunidade de vacinar como prioritária na decisão de quando vacinar.

**OBSERVAÇÃO:** além das vacinas de rotina, esses pacientes necessitam de vacinas varicela, hepatite A, influenza inativada e contra germes capsulados: pneumococo, meningococo e *Haemophilus influenzae* tipo b.

### 5.2 Outras condições clínicas crônicas de risco

Várias condições médicas, congênicas ou adquiridas, levam ao aumento de suscetibilidade a infecções devido a alterações funcionais e/ou anatômicas, com repercussão na resposta imune, levando à incapacidade de barrar a invasão de germes patogênicos ou de efetuar sua remoção. O Quadro 8 apresenta essas condições e as vacinas indicadas.

**Quadro 8** Vacinas destinadas a pessoas com condições clínicas que cursam com suscetibilidade aumentada a infecções de natureza variada

CONDIÇÃO CLÍNICA	VACINAS A ACRESCENTAR/SUBSTITUIR NO ESQUEMA DE ROTINA
Trissomias (síndrome de Down e outras)	INF3, VPP23, VZ, HA, MenC
Pneumopatias crônicas: 1. Doença pulmonar crônica (Dpoc) 2. Pneumonite alveolar 3. Doença respiratória resultante de exposição ocupacional ou ambiental 4. Bronquiectasias 5. Bronquite crônica 6. Sarcoidose 7. Neurofibromatose de Wegener 8. Doença pulmonar crônica do lactente (antiga displasia broncopulmonar)	INF3, VPP23
Asma persistente moderada ou grave	INF3, VPP23
Fibrose cística	INF3, VPC13, VPP23, HA, HB
Cardiopatas crônicas	INF3, VPP23
Cardiopatía ou pneumopatia crônica em crianças com risco de descompensação precipitada por febre	DTPa, Penta acelular ou Hexa acelular <sup>1</sup>
Uso crônico de ácido acetilsalicílico	INF3, VZ (suspender aspirina por 6 semanas após vacina varicela)
Fístula liquórica	VPC13, VPP23, Hib, MenC, INF3
Derivação ventrículo peritoneal (DVP)	VPC13, VPP23, Hib, MenC, INF3
Hepatopatia crônica.	INF3, HA, HB, VPP23, MenC
Doenças de depósito tais como: Gaucher, Niemann-Pick, mucopolissacarídeos tipo I e II, glicogenoses	INF3, HA, HB, VPP23, MenC
Diabetes	INF3, VPP23
Nefropatia crônica/síndrome nefrótica	INF3, VPP23, VZ <sup>2</sup>
Doença neurológica crônica incapacitante	DTPa, Penta acelular, Hexa <sup>1</sup> INF3, VPP23, MenC
Doença convulsiva crônica	DTPa, Penta acelular e Hexa <sup>1</sup> , INF3
Implante coclear	INF3, VPP23, MenC, Hib
Doenças dermatológicas crônicas graves, tais como epidermólise bolhosa, psoríase, dermatite atópica grave, ictiose e outras, assemelhadas	VZ <sup>2</sup>
Coagulopatias	HA

Fonte: DPNI/SVSA/MS.

Nota: proceder à vacinação contra covid seguindo esquema preconizado pelo Plano Nacional Operacional do PNI e seguir o esquema preconizado para idade, exceto se a pessoa utilizar alguma medicação imunossupressora. Vacinas Covid devem ser recomendadas para comorbidade, com esquema de doses, de acordo com a recomendação do Plano Nacional Operacional do PNI.

<sup>1</sup>Em menores de 7 anos, aplicar as vacinas com o componente *pertussis* acelular.

<sup>2</sup>Se não houver condição que contraindique o uso de vacinas vivas.

## Bibliografia

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Simultaneous administration of multiple vaccines. *In*: KIMBERLIN, D. W. *et al.* (ed.). **Red book**: report of the Committee on Infectious Diseases. 32. ed. Itasca: American Academy of Pediatrics, 2021.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Committee on Infectious Diseases. Policy statement: recommendations for the prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate vaccine (Pneumovax), pneumococcal polysaccharide vaccines and antibiotic prophylaxis. **Pediatrics**, [S. l.], v. 106, n. 2, p. 362-366, 2000.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Committee on Infectious Diseases. Prevention and control of meningococcal disease: recommendations for use of meningococcal vaccines in pediatric patients. **Pediatrics**, [S. l.], v. 116, n. 2, p. 496-505, 2005.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Committee on Infectious Diseases. Varicella vaccine update. **Pediatrics**, [S. l.], v. 105, n. 1, p. 136-141, 2000.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 86, de 5 de fevereiro de 2002. Habilita Centro de Atenção Psicossocial para realizar procedimentos específicos previstos na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses e Próteses e Materiais Especiais do Sistema Único de Saúde (SUS). **Diário Oficial da União**, Brasília, Seção 1, 6 fev. 2002.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients. **MMWR Recomm. Rep.**, [S. l.], v. 50, n. RR-05, p. 1-43, 2001.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Pneumococcal vaccination for cochlear implants candidates and recipients: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). **MMWR**, [S. l.], v. 52, n. 31, p. 739-740, 2003.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Cochlear Implants and Vaccination Recommendations. [S. l.]: CDC, 2022 Disponível em: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/mening/public/dis-cochlear-faq-gen.html#:~:text=CDC%20recommends%20pneumococcal%20vaccination%20for%20adults%20with%20cochlear%20implants.,you%20should%20get%20these%20vaccine>. Acesso em: 12 jul. 2023.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Recommendations and reports: improving influenza, pneumococcal polysaccharide, and hepatitis B vaccination coverage among adults aged <65 years at high risk. **MMWR Recomm. Rep.**, [S. l.], v. 54, n. RR-05, p. 1-11, 2005.

DI NUZZO, D. V. P.; FONSECA, S. F. Anemia falciforme e infecções. **J. Pediatr.**, [S. l.], v. 80, p. 347-54, 2004.

LAUBE, G. F. *et al.* in children with chronic renal failure. **Pediatr. Nephrol**, [S. l.], v. 17, p. 638-642, 2002.

LJUNGMAN, P. Vaccination of immunocompromised hosts. *In*: PLOTKIN, S. *et al.* (ed.). **Vaccines**. 7. ed. Philadelphia: Elsevier, 2018.

LOPES, M. H. Imunização de imunodeprimidos. *In*: AMATO NETO, V. (ed.). **Atualizações, orientações e sugestões sobre imunizações**. São Paulo: Segmento Farma, 2011. p. 451-454.

PERSANTI, L. E. Immunologic defects and vaccination in patients with chronic renal failure. **Infect. Dis. Clin. North. Am.**, [S. l.], v. 15, p. 813-32, 2001.

ROSE, M. *et al.* Immunogenicity of pneumococcal vaccination of patients with cochlear implants. **J. Infect. Dis.**, [S. l.], v. 190, n. 3, p. 51-57, 2004.

SUCCI, R. C. M. Vacinação do imunodeprimido. *In*: FARHAT, C. K. *et al.* (ed.). **Imunizações, fundamentos e prática**. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2008. p. 186-202.





**PARTE 3**

# OS IMUNOBIOLOGÍCOS DOS CRIE



## Vacina adsorvida difteria e tétano infantil (dupla infantil – DT)

### 6.1 Considerações gerais

A vacina adsorvida difteria e tétano infantil (DT) é constituída pelos toxoides diftérico e tetânico, em concentrações similares às encontradas nas vacinas tríplexes celulares. Trata-se de vacina de uso extremamente restrito, destinada a crianças menores de 7 anos que não possam receber o componente *pertussis*, nem em sua forma celular nem em sua forma acelular.

### 6.2 Composição e apresentação

A vacina contém 10 Lf de toxoide tetânico e 10 Lf a 12 Lf de toxoide diftérico a cada 0,5 mL, precipitados pelo alumínio, além de timerosal como conservante de resíduos de formaldeído. Apresenta-se em frascos individuais ou com dez doses de vacina.

### 6.3 Dose e via de administração, conservação e validade

É indicada para crianças a partir de 2 meses a 6 anos, 11 meses e 29 dias. A dose é de 0,5 mL, e deve ser aplicada por via intramuscular (IM) profunda. Conservar entre +2°C e +8°C e não congelar. O prazo de validade indicado pelo fabricante deve ser rigorosamente respeitado.

### 6.4 Eficácia

A eficácia da DT é a mesma das vacinas DTP celular e DTPa para os componentes diftérico e tetânico.

### 6.5 Esquemas

A DT é utilizada em substituição às vacinas Penta de células inteiras (DTP + Hib + HB), DTP, DTPa, Penta acelular (DTPa + Hib + VIP) ou Hexa acelular (DTPa + Hib + HB + VIP) nos casos em que essas vacinas forem contraindicadas, sendo mantido o esquema de doses preconizado.

### 6.6 Indicações

Encefalopatia nos sete dias subsequentes à administração de dose anterior das vacinas Penta de células inteiras (DTP + Hib + HB), DTP, DTPa, Penta acelular (DTPa + Hib + VIP) e Hexa acelular (DTPa + Hib + HB + VIP).

### 6.7 Contraindicações

Reação anafilática anterior às vacinas Penta de células inteiras (DTP + Hib + HB), DTP, DTPa, Penta acelular (DTPa + Hib + VIP) e Hexa acelular (DTPa + Hib + HB + VIP) e à dose anterior de DT.

### 6.8 Eventos adversos

**Locais:** dor, rubor e endureção locais são frequentes. Nódulos subcutâneos e abscessos frios ou assépticos podem ocorrer, infrequentemente.

**Sistêmicos:** febre de até 38,5°C é relativamente frequente. Convulsões febris e episódios hipotônico-hiporresponsivos são relatados com frequência menor que os observados com a vacina DTP celular.

**Alérgicos:** anafilaxia é rara.

## Bibliografia

CAVALCANTE, N. J. F. Tétano. *In*: AMATO NETO, V. (ed.). **Atualizações, orientações e sugestões sobre imunizações**. São Paulo: Segmento Farma, 2011. p. 177-184.

KIMBERLIN, D. W. *et al.* (ed.). **Red book**: report of the Committee on Infectious Diseases. 32. ed. Itasca: American Academy of Pediatrics, 2021.

PIMENTEL, A. M.; ROCHA, M. A. W. Difteria. *In*: FARHAT, C. K. *et al.* (ed.). **Imunizações, fundamentos e prática**. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2008. p. 242-252.

ROCHA, M. A. W.; PIMENTEL, A. M. Tétano. *In*: FARHAT, C. K. *et al.* (ed.). **Imunizações, fundamentos e prática**. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2008. p.253-262.

ROPER, M. H. *et al.* Tetanus toxoid. *In*: PLOTKIN, S.A. *et al.* (ed.). **Vaccines**. 7. ed. Philadelphia: Elsevier, 2018.

TIWARI, T. S. P.; WHARTON, M. Diphtheria toxoid. *In*: PLOTKIN, S. A. *et al.* (ed.). **Vaccines**. 7. ed. Philadelphia: Elsevier, 2018.

WAGNER, N. H. C. V. Difteria. *In*: AMATO NETO, V. (ed.). **Atualizações, orientações e sugestões sobre imunizações**. São Paulo: Segmento Farma, 2011. p. 157-166.

## Vacinas adsorvidas difteria, tétano e *pertussis* acelular infantil e adulto (DTPa e dTpa) e/ou vacinas combinadas Penta acelular e Hexa acelular

### 7.1 Considerações gerais

A vacina adsorvida difteria, tétano e *pertussis* acelular (DTPa), de tipo infantil, contém antígenos contra difteria, tétano e coqueluche, esta última do tipo acelular.

Na rede pública brasileira, desde julho de 2012, a vacina utilizada habitualmente é a Penta de células inteiras, que contém a tríplice celular (DTP), cujo componente contra *pertussis* (coqueluche) é de bactérias inteiras, combinada com a vacina *Haemophilus influenzae* tipo b conjugada (Hib) e com a vacina hepatite B recombinante (HB).

A vacina adsorvida de difteria, tétano e *pertussis* acelular do adulto (dTpa) foi introduzida em novembro de 2014, no Calendário Nacional de Vacinação da gestante, como reforço ou complementação do esquema da vacina dupla adulta (difteria e tétano) com o objetivo de diminuir a incidência e a mortalidade por coqueluche nos recém-nascidos, ampliando posteriormente a indicação para puérperas, além de disponibilizada para os trabalhadores de saúde que atuavam principalmente em maternidades e em unidades de internação neonatal (UTI/UCI neonatal), reforçando as estratégias de controle já vigentes.

Em 2019, foi ampliada a indicação da dTpa para todos os trabalhadores de saúde e parceiros tradicionais, como dose complementar no esquema básico da dT, para aqueles sem histórico vacinal ou incompleto para difteria/tétano, e como dose de reforço a cada 10 anos.

O componente *pertussis* de células inteiras é o principal responsável por eventos adversos indesejáveis, tais como febre, choro e irritabilidade, além de outros potencialmente mais graves, como convulsões, episódio hipotônico-hiporresponsivo (EHH) e encefalopatia.

Em 2021, o Sistema Único de Saúde (SUS) introduziu as vacinas *pertussis* acelulares combinadas, Penta acelular (contra difteria, tétano, *pertussis* acelular, inativada contra a poliomielite e *Haemophilus influenzae* tipo b) e/ou Hexa acelular (contra difteria, tétano, *pertussis* acelular, inativada contra a poliomielite, *Haemophilus influenzae* tipo b e Hepatite B recombinante) em substituição à vacina DTPa nos Crie. O intuito dessa incorporação foi diminuir o número de injeções em um mesmo momento, reduzir a dor e o estresse nos bebês e nas crianças.

Em geral, as vacinas acelulares, quando combinadas com a vacina Hib, são menos imunogênicas contra esse último antígeno do que as vacinas celulares. Assim, ao utilizar pelo menos uma dose de vacina acelular combinada no esquema primário, é recomendada uma dose de reforço com Hib após 12 meses de idade.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) continua a preconizar a vacina tríplice bacteriana celular (DTP) como vacina de escolha para a maioria dos países, atestando sua eficácia e segurança. A Organização Pan-Americana da Saúde (Opas) tem a mesma recomendação para a América Latina.

O PNI ainda não inclui a vacina adsorvida difteria, tétano e *pertussis* acelular (DTPa, Penta acelular ou Hexa acelular) no calendário de rotina, em vista dos seguintes aspectos:

- a. Na maioria dos estudos, as vacinas acelulares não são mais eficazes que as vacinas *pertussis* celulares na prevenção da coqueluche em todas as suas formas clínicas.
- b. Em geral, as vacinas acelulares, quando combinadas com a vacina Hib, são menos imunogênicas contra esse último antígeno do que as vacinas celulares.
- c. O Brasil possui tecnologia para produção da vacina adsorvida difteria, tétano e *pertussis* (DTP) de células inteiras.
- d. O custo das vacinas acelulares é muito maior.

Diante disso, a vacina Penta acelular ou Hexa acelular e a DTPa estão disponíveis nos Crie, nas indicações específicas até a idade de 6 anos, 11 meses e 29 dias. A partir dessa idade, a literatura recomenda a vacina adsorvida difteria, tétano e *pertussis* acelular adulto (dTpa).

## 7.2 Composição e apresentação

### 7.2.1 Vacina adsorvida difteria, tétano e *pertussis* acelular (DTPa)

Existem atualmente vários tipos de vacinas acelulares contra coqueluche, produzidas por diversos laboratórios. Todas contêm toxina *pertussis*, componente essencial, com adição variável de outros componentes antigênicos da *Bordetella pertussis*, como a hemaglutinina filamentosa, a pertactina (uma proteína da parede celular) e aglutinogênios (proteínas das fímbrias). Esses antígenos são combinados com os toxoides diftéricos e tetânicos.

Essas vacinas utilizam como conservante o timerosal ou o fenoxietanol. São adsorvidas a sais de alumínio, como adjuvantes, tal como ocorre na vacina celular. São disponibilizadas isoladamente ou combinadas com outros componentes. A vacina está indicada para menores de 7 anos de idade.

### 7.2.2 Vacina adsorvida difteria, tétano e *pertussis* acelular adulto (dTpa)

No Brasil, a vacina dTpa é licenciada e apresentada isoladamente com os componentes difteria, tétano e coqueluche ou combinada com antígeno inativado contra poliomielite. Difere da DTPa pela concentração de seus componentes difteria e *pertussis*. Contém fenoxietanol como conservante, sendo adsorvida a sais de alumínio.

### 7.2.3 Vacina Penta acelular (adsorvida difteria, tétano, *pertussis* (acelular), *Haemophilus influenzae* tipo b (conjugada) e poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) – DTPa/Hib/VIP

Esta vacina contém de dois a cinco antígenos purificados da bactéria *Bordetella pertussis*, toxoide *pertussis* (TPxd) e hemaglutinina filamentosa (FHA), combinados com um preparado de toxoide tetânico e toxoide diftérico adsorvidos em adjuvante (exemplo: hidróxido de alumínio), poliovírus inativados do tipo 1 (Mahoney), tipo 2 (MEF-1) e tipo 3 (Saukett) cultivados em linhagem de células VERO e polissacarídeo de *Haemophilus influenzae* tipo b conjugado com proteína tetânica.

### 7.2.4 Vacina Hexa acelular (adsorvida difteria, tétano, *pertussis* (acelular), *Haemophilus influenzae* tipo b (conjugada), hepatite B (recombinante) e poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) – DTPa/Hib/ HB/VIP

Esta vacina contém de dois a cinco antígenos purificados da bactéria *Bordetella pertussis*, toxoide *pertussis* (TPxd) e hemaglutinina filamentosa (FHA), combinados com um preparado de toxoide tetânico e toxoide diftérico adsorvidos em adjuvante (exemplo: hidróxido de alumínio), poliovírus inativados do tipo 1 (Mahoney), tipo 2 (MEF-1) e tipo 3 (Saukett) cultivados em linhagem de células VERO, polissacarídeo de *Haemophilus influenzae* tipo b conjugado com proteína tetânica e o antígeno de superfície da hepatite B (recombinante).

## 7.3 Doses, via de administração, conservação e validade

### 7.3.1 Vacina adsorvida difteria, tétano e *pertussis* acelular (DTPa)

A dose é de 0,5 mL. As vacinas são apresentadas em forma de suspensão, em seringas ou ampolas unidose. Recomenda-se sempre consultar a bula do produto, já que podem surgir novas apresentações.

Pode ser administrada a partir dos 2 meses de idade, sendo a idade máxima 6 anos, 11 meses e 29 dias, por via IM profunda.

A vacina deve ser conservada entre +2°C e +8°C e não pode ser congelada. O prazo de validade é indicado pelo fabricante e deve ser rigorosamente respeitado.

### 7.3.2 Vacina adsorvida difteria, tétano e *pertussis* acelular adulto (dTpa)

A dose é de 0,5 mL. As vacinas são apresentadas em forma de suspensão, em seringas unidose. Recomenda-se sempre consultar a bula do produto, já que podem surgir novas apresentações. É administrada por via IM profunda, na população indicada.

A vacina deve ser conservada entre +2°C e +8°C e não pode ser congelada. O prazo de validade é indicado pelo fabricante e deve ser rigorosamente respeitado.

### 7.3.3 Vacina Penta acelular (adsorvida difteria, tétano, *pertussis* (acelular), e *Haemophilus influenzae* tipo b (conjugada) e poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) – DTPa/Hib/VIP

A dose é de 0,5 mL. As vacinas são apresentadas em forma de suspensão, em seringas ou ampolas unidose. Recomenda-se sempre consultar a bula do produto, já que podem surgir novas apresentações.

Pode ser administrada a partir dos 2 meses de idade, sendo a idade máxima 6 anos, 11 meses e 29 dias, por via IM profunda.

A vacina deve ser conservada entre +2°C e +8°C e não pode ser congelada. O prazo de validade é indicado pelo fabricante e deve ser rigorosamente respeitado.

### 7.3.4 Vacina Hexa acelular (adsorvida difteria, tétano, *pertussis* (acelular), *Haemophilus influenzae* tipo b (conjugada), hepatite B (recombinante) e poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) – DTPa/Hib/ HB/VIP

A dose é de 0,5 mL. As vacinas são apresentadas em forma de suspensão, em seringas ou ampolas unidose. Recomenda-se sempre consultar a bula do produto, já que podem surgir novas apresentações.

Pode ser administrada a partir dos 2 meses de idade, sendo a idade máxima 6 anos, 11 meses e 29 dias, por via IM profunda.

A vacina deve ser conservada entre +2°C e +8°C e não pode ser congelada. O prazo de validade é indicado pelo fabricante e deve ser rigorosamente respeitado.

## 7.4 Eficácia das vacinas adsorvidas com *pertussis* acelulares

A eficácia na proteção contra coqueluche clínica e a imunogenicidade contra difteria e tétano das vacinas com *pertussis* acelulares com três ou seis componentes assemelham-se às da *pertussis* de células inteiras. O grande benefício dessas vacinas acelulares é sua menor reatogenicidade.

De modo geral, a resposta sorológica em pacientes imunodeprimidos é adequada, embora alguns estudos mostrem menor resposta sorológica ao componente tetânico nesses indivíduos, incluindo os infectados pelo HIV, em relação aos imunocompetentes.

Estudos demonstraram que os componentes tetânico e diftérico são imunogênicos nos receptores de transplante de células-tronco hematopoiéticas (transplante de medula óssea – TCTH) após a reconstituição imunológica. As respostas foram melhores quando os doadores receberam a vacina antes da doação.

Para aqueles que receberam pelo menos uma dose de vacina contendo o componente *pertussis* acelular antes de 1 ano de idade, deverão receber uma dose de reforço com o componente Hib após os 12 meses de idade.



Quando utilizada na gestante, a vacina *pertussis* acelular do adulto (dTpa) deve ser administrada a partir de 20 semanas de idade gestacional, a cada gestação.

## 7.5 Esquemas

### 7.5.1 Vacinas Penta acelular (DTPa/Hib/VIP) e Hexa acelular (DTPa/Hib/HB/VIP)

O esquema de vacinação básico no Crie consiste na aplicação de três doses, aos 2, 4 e 6 meses, com intervalo de 60 dias entre as doses (mínimo de 30 dias). O primeiro reforço (R1) aos 15 meses de idade poderá ser realizado com a vacina Penta acelular e/ou Hexa acelular. O segundo reforço (R2) deverá ser realizado aos 4 anos de idade (intervalo mínimo de 6 meses entre R1 e R2) com a vacina DTP acelular, se ainda persistir a indicação. A idade máxima para aplicação das vacinas Penta acelular, Hexa acelular e/ou DTPa é de 6 anos, 11 meses e 29 dias.

### 7.5.2 Vacina adsorvida difteria, tétano e *pertussis* acelular do adulto (dTpa)

O esquema de vacinação primário é uma dose de dTpa e mais duas doses de dT. Reforços da dTpa estão indicados a cada 10 anos para trabalhadores de saúde.

Em gestantes, a vacina dTpa está indicada a cada gestação a partir da 20ª semana de idade gestacional ou puérperas.

## 7.6 Indicações

### 7.6.1 Vacina adsorvida difteria, tétano e *pertussis* acelular (DTPa), Penta acelular (DTPa/Hib/VIP) e Hexa acelular (DTPa/Hib/HB/VIP)

1. Após os seguintes eventos adversos ocorridos com a aplicação da vacina adsorvida difteria, tétano, *pertussis*, hepatite B e *Haemophilus influenzae* tipo b (Penta de células inteiras) ou adsorvida difteria, tétano e *pertussis* (DTP):
  - a. Convulsão febril ou afebril nas primeiras 72 horas após a vacinação.
  - b. Episódio hipotônico-hiporresponsivo (EHH) nas primeiras 48 horas após a vacinação.

2. Para crianças que apresentem risco aumentado de desenvolvimento de eventos graves à vacina adsorvida difteria, tétano, *pertussis*, hepatite B e *Haemophilus influenzae* tipo b (Penta de células inteiras) ou à vacina adsorvida difteria, tétano e *pertussis* (DTP):
  - a. Doença convulsiva crônica.
  - b. Cardiopatias ou pneumopatias crônicas com risco de descompensação em vigência de febre.
  - c. Doenças neurológicas crônicas incapacitantes.
  - d. Bebês que ainda permaneçam internados na unidade neonatal por ocasião da idade de vacinação.
  - e. Bebês prematuros nascidos com menos de 33 semanas (até 32 semanas e 6 dias) ou com menos de 1.500 gramas de peso ao nascimento.
3. Preferencialmente, nas seguintes situações de imunodepressão:
  - a. Pacientes oncológicos com doença em atividade ou até alta médica.
  - b. Pacientes com doenças imunomediadas que necessitem de imunodepressão terapêutica.
  - c. Transplantados de órgãos sólidos (TOS).
  - d. Transplantados de células-tronco hematopoiéticas (TCTH).

### 7.6.2 Vacina adsorvida difteria, tétano e *pertussis* acelular adulto (dTpa)

1. Gestantes a partir de 20 semanas de gestação e puérperas até 45 dias.
2. Todos os trabalhadores de saúde, principalmente os que atuam em maternidades e em unidades de internação neonatal (UTI/UCI convencional e UCI Canguru) e aqueles com maior contato com recém-nascidos, tais como fisioterapeutas e estagiários da área da saúde.
3. Transplantados de células tronco-hematopoiéticas (TCTH).

Para gestantes, puérperas e trabalhadores de saúde, essa vacina (dTpa) está disponível na rede de saúde. No Crie, poderá ser aplicada, nas indicações preconizadas, quando o paciente receber outras vacinas especiais.

## 7.7 Contraindicações

As seguintes ocorrências contraindicam o uso das vacinas adsorvidas difteria, tétano e *pertussis* acelulares:

- Choque anafilático provocado por aplicação das vacinas Penta, DTP, DT, dT, DTPa, dTpa, Penta acelular ou Hexa acelular.
- Encefalopatia instalada no período de até sete dias depois da aplicação das vacinas Penta, DTP, DTPa, dTpa, Penta acelular ou Hexa acelular, devendo o esquema, nesses casos, ser completado com vacinas DT ou dT.
- Idade maior ou igual a 7 anos, para a DTPa, Penta acelular ou Hexa acelular.

## 7.8 Eventos adversos

### 7.8.1 DTPa (acelular infantil) e dTpa (acelular adulto)

**Locais:** são os mesmos das vacinas celulares: dor, enduração, hiperemia, porém com menor frequência e intensidade.

**Sistêmicos:** são os mesmos das vacinas celulares, porém menos frequentes. Temperatura axilar  $\geq 40^{\circ}\text{C}$ , convulsões febris, choro com três horas ou mais de duração e episódios hipotônico-hiporresponsivos têm sido observados eventualmente. No Canadá não foi constatado aumento de incidência de encefalopatia após DTPa, após 6,5 milhões de doses aplicadas.

**Alérgicos:** anafilaxia é rara.

**Precauções** devem ser tomadas na aplicação dessas vacinas, quando houver:

- História prévia de síndrome Guillain-Barré até seis semanas após receber vacina contendo toxoide tetânico.
- Doença neurológica progressiva, até estabilização do quadro clínico.
- Reação local intensa (reação de Arthus) após dose de vacina contendo toxoide tetânico ou diftérico.
- Doença aguda moderada ou grave.

### 7.8.2 Eventos adversos das vacinas Penta acelular (DTPa/Hib/VIP) ou Hexa acelular (DTPa/Hib/HB/VIP)

Os eventos adversos das vacinas Penta acelular (DTPa/Hib/VIP) ou Hexa acelular (DTPa/Hib/HB/VIP) estão classificados de acordo com a frequência, utilizando a seguinte convenção:

- Muito comum:**  $\geq 10\%$  (sonolência; vômitos; vermelhidão, dor e inchaço no local da injeção; febre  $>38^{\circ}\text{C}$ ; irritabilidade e choro anormal).
- Comum:**  $\geq 1\%$  e  $<10\%$  (diarreia; endurecimento no local de aplicação; distúrbios do sono).
- Incomum:**  $\geq 0,1\%$  e  $<1\%$  (vermelhidão e inchaço  $>5\text{ cm}$  no local de aplicação; febre  $>39^{\circ}\text{C}$ ; choro inconsolável prolongado).
- Raro:**  $\geq 0,01\%$  e  $<0,1\%$  (febre alta  $>40^{\circ}\text{C}$ ).
- Muito raro:**  $\geq 0,01\%$  (convulsões febris).

**OBSERVAÇÃO:** no caso de outros eventos adversos ocorridos com as vacinas com componente *pertussis* de células inteiras, em que não haja indicação de troca de esquema vacinal, devem-se seguir as recomendações do *Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação (EAPV)*.

## Bibliografia

BRASIL. Ministério da Saúde. Situação da prevenção e controle das doenças transmissíveis no Brasil. *In:* BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. **Saúde Brasil 2004:** uma análise da situação de saúde. Brasília, DF: MS, 2004. p. 304-305.

Brasil. Ministério da Saúde. **Informe Técnico para Implantação da Vacina Adsorvida Difteria, Tétano e Coqueluche (Pertussis Acelular) Tipo adulto - dTpa.** Brasília, DF: MS, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Coqueluche. In: BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia de Vigilância em Saúde**. 5. ed. rev. atual. Brasília, DF: MS, 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Informe técnico Vacina Penta Acelular (Adsorvida Difteria, Tétano, Pertússis (acelular), Poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) e Haemophilus influenzae b (conjugada) - DTPa/ VIP/Hib e vacina Hexa Acelular (Adsorvida Difteria, Tétano, Pertússis (acelular), Poliomielite 1, 2 e 3 (inativada), Haemophilus influenzae tipo B (conjugada) e Hepatite B (recombinante) - DTPa/ VIP/Hib/HB**. Brasília, DF: MS, 2021

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Situação epidemiológica da coqueluche no Brasil, 2018 a 2021 e semanas epidemiológicas de 1 a 32 de 2022. **Boletim epidemiológico**, Brasília, DF, v. 53, n. 40, p. 31-46, out. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/coqueluche/publicacoes/boletim-epidemiologico-da-coqueluche-brasil-2018-a-2021/view>. Acesso em: 13 jul. 2023.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. **Nota Técnica Nº 92/2022-CGPNI/DEIDT/SVS/MS**. Brasília, DF: MS, 2022.

BRICKS, L. F. Coqueluche. In: AMATO NETO, V. (ed.). **Atualizações, orientações e sugestões sobre imunizações**. São Paulo: Segmento Farma, 2011. p. 167-176.

CARVALHO, L. H. F.; PRESA, J. V. Coqueluche. In FARHAT, C. K. et al. (ed.). **Imunizações, fundamentos e prática**. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2008. p. 263-288.

CAVALCANTE, N. J. F. Tétano. In: AMATO NETO, V. (ed.). **Atualizações, orientações e sugestões sobre imunizações**. São Paulo: Segmento Farma, 2011. p. 177-184.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Immunization of health-care personnel: recommendations of the Advisory

Committee on Immunization Practices (ACIP). **MMWR Recomm. Rep.**, [S. l.], v. 60, n. RR-7, p. 1-45, 2011.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Update dt recommendation for use of tetanus toxoid, reduced diphteria toxoid and acelular *pertussis* vaccine (Tdap) in pregnant women and persons who have or anticipate having close contact with an infant aged <12 months. **MMWR**, [S. l.], v. 60, n. 41, p. 1424-1426, 2011.

EDWARDS, K. M. E.; DECKER, M. D. *Pertussis* vaccines. In: PLOTKIN, S. A. et al. (ed.). **Vaccines**. 7. ed. Philadelphia: Elsevier, 2018.

HEALY, C. M. et al. Implementation of cocooning against pertussis in a high-risk population. **Clin. Infect. Dis.**, [S. l.], v. 52, n. 2, p. 157-162, 2011.

KIMBERLIN, D. W. et al. (ed.). **Red book: report of the Committee on Infectious Diseases**. 32. ed. Itasca: American Academy of Pediatrics, 2021.

MARTINS, R. M. et al. Incidência de episódios hipotônicos-hiporresponsivos associados à vacina combinada DTP/Hib usada no Programa Nacional de Imunizações. **Pediatr.**, Rio de Janeiro, v. 83, n. 6, p. 523-8, 2007.

MARTINS, R. M. et al. (coord.) **Relatório do estudo de vigilância ativa de eventos adversos associados à vacina DTP/Hib utilizada no Programa Nacional de Imunizações**. Rio de Janeiro: Biomanguinhos, 2005.

PERGOLIZZI, J. et al. Treating Apnea of Prematurity. **Cureus**, v. 14, n. 1, p. e21783, 2022.

PIMENTEL, A. M.; ROCHA, M. A. W. Difteria. In: FARHAT, C. K. et al. (ed.). **Imunizações, fundamentos e prática**. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2008. p. 242-252.

ROCHA, M. A. W.; PIMENTEL, A. M. Tétano, In: FARHAT, C. K. et al. (ed.). **Imunizações, fundamentos e prática**. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2008. p. 253-262.

SILVA, S. B. et al. Consenso para el diagnóstico clínico y microbiológico y la prevención de la

infección por *Bordetella pertussis*: consensus on the clinical and microbiologic diagnosis of *Bordetella pertussis*, and infection prevention. **Salud Publica Mex.**, [S. l.], v. 53, n. 1, p. 57-65, 2011.

WAGNER, N. H. C. V. Difteria. *In*: AMATO NETO, V. (ed.). **Atualizações, orientações e sugestões sobre imunizações**. São Paulo: Segmento Farma, 2011. p. 157-166.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Pertússis vaccine: WHO position paper – August 2015. **Weekly Epidemiological Record**, Geneva, v. 90, n. 35, p. 433-460. 2015. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-WER9035>.



# Imunoglobulina humana antitetânica (IGHAT)

## 8.1 Considerações gerais

O soro antitetânico ainda é utilizado no Brasil para a imunização passiva contra o tétano, apesar de estar progressivamente sendo substituído pela imunoglobulina humana antitetânica na rede de saúde. O soro antitetânico determina risco de aproximadamente 1:40 mil de reações anafiláticas graves e, por essa razão, está contraindicado para pessoas com história de alergia a soros heterólogos ou a equídeos.

## 8.2 Composição e apresentação

A imunoglobulina humana antitetânica (IGHAT) é constituída por imunoglobulinas da classe IgG que neutralizam a toxina produzida por *Clostridium tetani*, sendo obtida do plasma de doadores selecionados (pessoas submetidas recentemente à imunização ativa contra o tétano) com altos títulos no soro de anticorpos específicos (antitoxinas). É apresentada sob a forma líquida ou liofilizada, em frasco-ampola de 1 mL ou 2 mL, contendo 250 UI.

## 8.3 Doses, via de administração, conservação e validade

Pode ser administrada em qualquer idade, por via IM e em grupo muscular diferente daquele onde for aplicada a vacina que contenha o toxoide tetânico. A dose é de 250 UI, tanto para adultos quanto para crianças, como profilaxia.

Deve ser conservada entre +2°C e +8°C e não deve ser congelada. Deve-se respeitar rigorosamente o prazo de validade orientado pelo produtor.

## 8.4 Eficácia

O nível sérico mínimo de anticorpos para proteger contra o tétano é de 0,01 UI/mL. Aceita-se que esse nível, medido por técnicas de neutralização,

seja suficiente para proteção na grande maioria das situações, embora haja relatos esporádicos de doença clínica com níveis inclusive mais elevados que esse. Os níveis de anticorpos, após administração de soro antitetânico ou imunoglobulina humana antitetânica, foram testados principalmente em animais. A imunoglobulina humana tem meia-vida de 21 a 28 dias, em indivíduos sem imunização prévia, enquanto a meia-vida de soro equino purificado é menor que 14 dias em indivíduos imunocompetentes.

Pacientes com imunodeficiência podem ter resposta insatisfatória na produção de anticorpos a estímulos antigênicos variados, e não há experiência para garantir que a vacinação desses pacientes permita a produção de níveis protetores de antitoxina ou para conhecer o tempo de duração dessa proteção.

## 8.5 Esquemas

Dose única.

## 8.6 Indicações

1. Indivíduos que apresentaram algum tipo de hipersensibilidade quando da utilização de qualquer soro heterólogo (antitetânico, antirábico, antidiftérico, antiofídico etc.).
2. Indivíduos imunodeprimidos, nas indicações de imunoprofilaxia contra o tétano, mesmo que vacinados. Os imunodeprimidos deverão receber sempre a IGHAT no lugar do soro antitetânico (SAT), em razão da meia-vida maior dos anticorpos.
3. RN em situações de risco para tétano cujas mães sejam desconhecidas ou não tenham sido adequadamente vacinadas.
4. RN prematuros com lesões potencialmente tetanogênicas, independentemente da história vacinal da mãe.

## 8.7 Contraindicações

Anafilaxia à dose anterior. Gravidez e imunodepressão não constituem contraindicações.

## 8.8 Eventos adversos

**Locais:** eritema, endureção e dor de intensidade leve são comuns.

**Sistêmicos:** febre, sintomas gastrointestinais, mal-estar, cefaleia, exantema, ocasionalmente.

**Alérgicos:** anafilaxia é rara.

SLIFKA, M. K.; AMANNA, I. J. Passive immunization. *In:* PLOTKIN, S. A. *et al.* (ed.). **Vaccines**. 7. ed. Philadelphia: Elsevier, 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Position Paper. Tetanus vaccines. **Weekly Epidemiological Record**, Geneva, v. 92, n. 6, p. 53-76. 2017. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-WER9206>. Acesso em: 13 jul. 2023.

## Bibliografia

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. American Academy of Pediatrics. Tetanus. *In:* KIMBERLIN, D. W. *et al.* (ed.). **Red book: report of the Committee on Infectious Diseases**. 32. ed. Itasca: American Academy of Pediatrics, 2021.

CAVALCANTE, N. J. F. Tétano. *In:* AMATO NETO, V. (ed.). **Atualizações, orientações e sugestões sobre imunizações**. São Paulo: Segmento Farma, 2011. p. 177-184.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Tetanus. **For clinicians**. [S. l.]: CDC, 2022. Disponível em: <https://www.cdc.gov/tetanus/clinicians.html>. Acesso em: 13 jul. 2023.

HAMMARLUND, E. *et al.* Durability of Vaccine-Induced Immunity Against Tetanus and Diphtheria Toxins: A Cross-sectional Analysis. **CID**, [S. l.], n. 62, v. 9, p. 1111-8, 2016.

IMMUNIZATION ACTION COALITION. **Ask the experts: Diphtheria, tetanus, and pertussis**. [S. l.]: Immunize.org, 2023. Disponível em: [http://www.immunize.org/askexperts/experts\\_per.asp#wound](http://www.immunize.org/askexperts/experts_per.asp#wound). Acesso em: 13. jul. 2023.

ROCHA, M. A. W.; PIMENTEL, A. M. Tétano. *In:* FARHAT, C. K. *et al.* (ed.). **Imunizações, fundamentos e prática**. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2008. p. 253-262.

## Vacina *Haemophilus influenzae* tipo b (conjugada) – Hib

### 9.1 Considerações gerais

O *Haemophilus influenzae* tipo b é um importante agente de infecções graves em lactentes e crianças com menos de 5 anos de idade. Embora cepas não tipáveis (não capsuladas) colonizem as vias respiratórias e sejam causa frequente de infecções, como otite média, sinusite e infecção das mucosas respiratórias, são as cepas capsuladas as principais responsáveis pelas doenças invasivas. As cepas capsuladas expressam um dos seis polissacarídeos capsulares (denominados de **a** até **f**) e, em especial, as do sorotipo b são as responsáveis pela quase totalidade dos casos de doença invasiva por essa bactéria.

Calcula-se que mais de 95% das cepas de *Haemophilus influenzae* isoladas de pacientes com doença invasiva (meningite, mas também sepse, pneumonia, epiglote, celulite, artrite séptica, osteomielite e pericardite) pertençam ao sorotipo b.

Lactentes e menores de 2 anos são os principais carreadores de *Haemophilus influenzae* tipo b, por albergarem o patógeno no trato respiratório superior. As doenças invasivas por Hib são mais comuns após os 3 meses de idade, à medida que diminuem os títulos de anticorpos maternos transmitidos por via transplacentária. A maioria dos casos ocorre em crianças nos dois primeiros anos de vida, com acentuada mortalidade no primeiro ano de vida.

Aglomeraciones em lugares fechados e frequência a creches e instituições afins favorecem as infecções por *Haemophilus influenzae* tipo b. Outros fatores de risco são: imunodeficiências, hemoglobinopatias e asplenia.

A principal característica estrutural do *Haemophilus influenzae* tipo b, no que se refere à patogenicidade, é a sua cápsula polissacarídica, que lhe confere propriedades invasivas. O polissacarídeo presente é o polirribosil-ribitol-fosfato (PRP).

A importância do PRP está relacionada ao fato de a imunidade contra *Haemophilus influenzae* tipo b ser mediada por anticorpos dirigidos contra a cápsula bacteriana, razão pela qual todas as vacinas contra *Haemophilus influenzae* tipo b devem ser capazes de induzir anticorpos contra o PRP. As vacinas de primeira geração continham apenas o PRP purificado. O PRP, como outros polissacarídeos, é um imunógeno relativamente fraco, por atuar como antígeno T independente, ou seja, não induz a formação de células de memória, não sendo, portanto, suficientemente imunogênico antes dos 2 anos de idade.

A conjugação do PRP a diferentes proteínas altera a imunogenicidade do PRP, que passa a se comportar como antígeno T-dependente, capaz de induzir células de memória e resposta imune precoce. Crianças a partir dos 2 meses de idade passam a responder à vacina dessa forma, conjugada, de maneira eficaz, com geração de memória imunológica.

As vacinas conjugadas contra infecção por *Haemophilus influenzae* tipo b apresentam as seguintes características, que lhes conferem alta eficácia:

- Resposta de anticorpos quantitativamente maior, especialmente em crianças de baixa idade.
- Doses de reforço com respostas anamnéticas.
- Predomínio de resposta imunológica de imunoglobulinas da classe IgG, ao contrário das vacinas polissacarídicas não conjugadas, que induzem primordialmente a produção de imunoglobulinas da classe IgM.



A eficácia clínica das vacinas conjugadas *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) é próxima a 100% em pessoas imunocompetentes. Estudos realizados em muitos países mostraram redução drástica no número de casos de infecção invasiva por *Haemophilus influenzae* tipo b, superior inclusive ao que se poderia esperar com base nas coberturas vacinais obtidas. Isso se deve à capacidade da Hib de reduzir ou eliminar os portadores de *Haemophilus influenzae* tipo b, diminuindo a circulação desse patógeno na comunidade, protegendo indiretamente os não vacinados (imunidade coletiva).

A vacina *Haemophilus influenzae* tipo b (conjugada) faz parte do calendário básico do Programa Nacional de Imunizações, compondo a vacina pentavalente (DTP/Hib/HB). A vacina isolada é restrita a situações especiais, nos Crie.

## 9.2 Composição e apresentação

Há várias vacinas disponíveis no mercado, com o PRP sendo conjugado a diferentes proteínas. As utilizadas no Brasil são as conjugadas ao toxoide tetânico (PRP-T), ao mutante não tóxico da toxina diftérica (CRM 197) e às proteínas da membrana externa do meningococo do grupo B (HbOC). As formulações das vacinas podem conter timerosal como conservante. Elas são semelhantes quanto à capacidade imunogênica e podem ser substituídas entre si em qualquer das doses.

Essas vacinas são apresentadas em frascos uni ou multidoses.

## 9.3 Doses, via de administração, conservação e validade

Deve ser aplicada a partir dos 2 meses de idade, por via intramuscular, em doses de 0,5 mL.

Deve-se conservar entre +2°C e +8°C e não deve ser congelada. O prazo de validade é indicado pelo fabricante e deve ser rigorosamente respeitado.

## 9.4 Eficácia

### 9.4.1 Eficácia em pessoas imunocompetentes

As vacinas conjugadas contra *Haemophilus influenzae* tipo b atuam como antígenos T-dependentes e são, portanto, altamente imunogênicas a partir de 6 semanas de vida. Conferem elevada proteção contra doenças invasivas por *Haemophilus influenzae* tipo b e diminuem o número de portadores assintomáticos, levando ainda proteção às pessoas não vacinadas, na chamada proteção de rebanho.

A redução de doenças invasivas por *Haemophilus influenzae* tipo b vem sendo observada em muitos países onde a vacina foi utilizada em larga escala. Estudos realizados na África (Gâmbia) e no Chile indicaram que a vacina Hib é capaz de reduzir o número de pneumonias por *Haemophilus influenzae* tipo b.

A Hib foi incorporada ao calendário vacinal de rotina no Brasil em 1999 e levou à drástica redução da incidência de meningite por *Haemophilus influenzae* tipo b.

### 9.4.2 Eficácia em pacientes imunodeprimidos

Crianças com doenças crônicas associadas a aumento de risco de infecção pelo *Haemophilus influenzae* tipo b podem ter resposta inadequada à vacinação, a exemplo de PVHA, com deficiência de imunoglobulinas, com asplenia anatômica ou funcional e com anemia falciforme, assim como pacientes em quimioterapia. Esses pacientes podem se beneficiar de doses extras de vacina.

## 9.5 Esquemas

Conforme a Tabela 16 a seguir, nas indicações do Crie.

**Tabela 16** Esquema de vacinação contra *Haemophilus influenzae* tipo b

IDADE	ESQUEMA PRIMÁRIO	REFORÇO*
2 a 6 meses	3 doses (com intervalo de 60 dias)	12 a 15 meses
7 a 11 meses	2 doses (4 a 8 semanas de intervalo)	12 a 15 meses
12 a 59 meses	2 doses (4 a 8 semanas de intervalo), se imunodeprimido. Dose única, se imunocompetente.	
A partir de 5 anos	2 doses (4 a 8 semanas de intervalo), se imunodeprimido. Dose única se imunocompetente.	

Fonte: DPNI/SVSA/MS.

\*Para imunodeprimidos (PVHA, imunossupressão terapêutica, oncológico, erro inato da imunidade com deficiência isolada do tipo humoral ou deficiência de complemento, transplantados de órgãos sólidos, asplenia anatômica ou funcional), podendo ser aplicada a vacina monovalente ou nas formulações combinadas.

**OBSERVAÇÃO:** para transplante de células-tronco hematopoiética, consultar Tabela 14.

## 9.6 Indicações

1. Nas indicações de substituição de pentavalente de células inteiras por DTP acelular + Hib + HB, quando necessário.
2. Transplantados de células-tronco hematopoiéticas (TCTH).
3. Transplantados de órgãos sólidos.
4. Pessoas vivendo com HIV/aids.
5. Pacientes oncológicos com doença em atividade ou até alta médica.
6. Imunodepressão terapêutica.
7. Imunodeficiências primárias ou erro inato da imunidade.
8. Fístula líquórica e derivação ventrículo-peritoneal (DVP).
9. Implante coclear.
10. Hemoglobinopatias.
11. Asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas.

**OBSERVAÇÃO:** em crianças menores de 7 anos, nas indicações de substituição da vacina pentavalente de células inteiras, caso não estejam disponíveis vacinas combinadas acelulares contendo Hib.

## 9.7 Contraindicações

Anafilaxia à dose anterior ou a algum componente da vacina.

## 9.8 Eventos adversos

São incomuns e de pequena intensidade, ocorrendo em menos de 25% dos vacinados, e limitam-se às primeiras 24 horas após a vacinação:

**Locais:** dor, eritema e edema.

**Sistêmicos:** febre, irritabilidade e sonolência. Não há relatos de eventos pós-vacinais graves que possam ser atribuídos à vacinação.

**Alérgicos:** anafilaxia é rara.

## Bibliografia

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS.

Haemophilus influenzae Infections. *In*: KIMBERLIN, D. W. *et al.* (ed.). **Red book**: report of the Committee on Infectious Diseases. 32. ed. Itasca: American Academy of Pediatrics, 2021.

FREIRE, H. B. M. Haemophilus influenzae B. *In*: FARHAT, C. K. *et al.* (ed.). **Imunizações, fundamentos e prática**. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2008. p. 374-386.

LEVI, M.; MARANO, S. B. Haemophilus influenzae. *In*: AMATO NETO, V. (ed.). **Atualizações, orientações e sugestões sobre imunizações**. São Paulo: Segmento Farma, 2011. p. 251-262.

MACHADO, C. M. Reimmunization after hematopoietic stem cell transplantation. **Expert. Rev. Vaccines**, [S. l.], v. 4, n. 2, p. 219-228, 2005.

NANDURI, S. A. *et al.* Haemophilus influenzae Type b Vaccines. *In*: PLOTKIN, S. A.; ORENSTEIN, W.; OFFIT, P. A. *et al.* (ed.). **Vaccines**. 7. ed. Philadelphia: Elsevier, 2018.

PIROFSKI, L.; CASADEVALL, A. Use of licensed vaccines for active immunization of the immunocompromised host. **Clin. Microb. Rev.**, [S. l.], v. 11, n. 1, p.1-26, 1998.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Haemophilus influenzae* type b (Hib) Vaccination Position Paper – September 2013. **Weekly Epidemiological Record**, Geneva, v. 39, p. 413-426. 2013. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer8839-413-426>. Acesso em: 13 jul. 2023.

## Vacina hepatite A (HA)

### 10.1 Considerações gerais

A hepatite A é doença habitualmente benigna na infância, ocasionando febre, anorexia, icterícia e náuseas. Gera quadros sintomáticos em 30% das crianças, com duração menor que dois meses. Apresenta uma forma fulminante rara, porém mais comum em pacientes com doença hepática. Tem incidência frequente e precoce nas populações de baixa renda, que vivem em más condições de saneamento básico. Entre as populações de melhor situação sanitária, a incidência desloca-se para faixas etárias mais altas (adolescentes, adultos e idosos), nas quais a infecção é mais frequentemente sintomática e eventualmente grave. Mais de 75% dos adultos com hepatite A são sintomáticos.

O vírus é transmitido por via fecal-oral. A transmissão pode ocorrer por ingestão de água ou alimentos contaminados, ou de pessoa a pessoa, inclusive por via sexual. A transmissão por via sanguínea é rara, porque o vírus não causa infecção crônica. Rara também é a transmissão vertical. Dados epidemiológicos nacionais evidenciam padrão heterogêneo de distribuição dessa doença no Brasil, com áreas de alta, média e baixa endemicidade.

A vacina hepatite A inativada (HA) é altamente eficaz e de baixa reatogenicidade, com taxas de soroconversão de 94% a 100%. A proteção é de longa duração após a aplicação de duas doses. A experiência pioneira da Argentina em 2005, com a aplicação de apenas uma dose no primeiro ano de vida, controlou a incidência de hepatite A nesse país, mantida até hoje.

### 10.2 Composição e apresentação

As vacinas hepatite A atualmente em uso e licenciadas no Brasil são preparadas a partir de culturas celulares em fibroblastos humanos e inativadas pela formalina. O conteúdo de antígenos de cada

vacina é expresso em unidades ELISA (EL.U.) ou unidades (U), de acordo com o laboratório produtor; tem como adjuvante hidróxido de alumínio e não contém antibióticos. A depender da apresentação, pode ter o fenoxietanol como conservante.

Está disponível nas apresentações adulta e pediátrica, contendo a apresentação adulta o dobro de antígenos da apresentação pediátrica. A vacina hepatite A também está disponível no mercado, combinada com a vacina hepatite B recombinante em apresentação única.

### 10.3 Doses, via de administração, conservação e validade

Se isolada, tanto na apresentação adulta como infantil, a vacina hepatite A pode ser administrada em uma ou duas doses de 0,5 mL.

A vacina é licenciada a partir de 1 ano de idade. A idade-limite para a apresentação infantil ou adulto varia de acordo com o laboratório produtor.

A via de administração é a IM, no músculo deltoide ou vasto lateral da coxa. Excepcionalmente, pode ser realizada pela via subcutânea em crianças com coagulopatias.

Deve ser conservada entre +2°C e +8°C. O congelamento provoca agregação das partículas de alumínio, situação em que a vacina deve ser descartada.

O prazo de validade é indicado pelo fabricante e deve ser rigorosamente respeitado. A bula do produto deve sempre ser consultada.

## 10.4 Eficácia e imunogenicidade

### 10.4.1 Eficácia e imunogenicidade em pessoas imunocompetentes

A vacina hepatite A é altamente imunogênica, e os títulos de anticorpos após a vacinação variam com a dose e o esquema utilizado. O nível mínimo de anticorpos protetores contra o VHA ainda não está padronizado, sendo a concentração desses anticorpos medidos em relação a um padrão de imunoglobulina referenciado pela Organização Mundial da Saúde e expresso em  $\mu\text{U/mL}$ . Anticorpos contra o vírus da hepatite A em níveis protetores são detectados em 95% a 97% dos vacinados, um mês após a primeira dose, e em mais de 99% dos indivíduos após a segunda dose. Não é recomendado controle sorológico após a vacinação, nem revacinação.

Os níveis séricos de anticorpos alcançados pela infecção natural são maiores que os níveis secundários à vacinação.

As vacinas hepatite A são altamente eficazes em crianças, adolescentes e adultos imunocompetentes. Em um estudo randomizado e controlado, a eficácia protetora contra a infecção por hepatite A sintomática foi de 94% a 100%.

Tem sido demonstrado, na literatura, que esses anticorpos persistem por seis a oito anos após a vacinação. Estudos baseados em modelos matemáticos estimam que o nível de anticorpos após o esquema vacinal completo deve persistir por pelo menos 17 anos em adultos e 15 anos em crianças ou mais.

Em crianças com menos de 12 meses de idade, estudos de imunogenicidade têm evidenciado interferência dos anticorpos maternos na resposta imune à vacina hepatite A.

A vacina tem sido utilizada na pós-exposição ao VHA, com eficácia de 79% em prevenir a infecção quando administrada até 14 dias após exposição.

### 10.4.2 Eficácia e imunogenicidade em pacientes imunodeprimidos

A soroconversão após a vacina hepatite A tem sido avaliada em pessoas com estado imunológico comprometido. Em indivíduos HIV positivos, as taxas de soroconversão, após duas doses da vacina, variam de 52% a 94%, e a melhor resposta é observada em indivíduos com níveis de LT CD4+, maiores que 300. Estudo em indivíduos tratados com esquemas antirretrovirais atuais observou resposta sorológica em 130 de 214 indivíduos vacinados, e essa resposta também se correlacionou apenas com o nível de células LT CD4+, sendo nula quando esse nível foi menor que 200 e mais intensa quando maior que 500/ $\text{mm}^3$ .

A infecção pelo vírus da hepatite A em pacientes com doença hepática crônica (DHC), viral ou não, pode levar a quadros de hepatite grave ou fulminante. O estágio da doença hepática e a presença de doença alcoólica têm sido considerados fatores preditivos de menor resposta sorológica à vacina hepatite A. Portanto, na situação de doença hepática crônica, a vacina hepatite A deve ser administrada o mais precocemente possível. As taxas de soroconversão variam de 0% a 97,7%, sendo menores em indivíduos submetidos a transplante de fígado.

Ainda não existe consenso sobre revacinação em imunodeprimidos.

## 10.5 Esquemas

Pode ser aplicada a partir de 1 ano de idade.

Está indicada nos Crie, em duas doses, devendo ser observado intervalo de seis meses entre elas.

Também pode ser aplicada simultaneamente às outras vacinas do PNI, com qualquer intervalo.

## 10.6 Indicações

Nas seguintes condições, se suscetíveis:

1. Hepatopatias crônicas de qualquer etiologia, inclusive portadores do vírus da hepatite C (VHC).
2. Portadores crônicos do VHB.
3. Coagulopatias.
4. Pessoas vivendo com HIV/aids.
5. Imunodepressão terapêutica ou por doença imunodepressora.
6. Doenças de depósito.
7. Fibrose cística (mucoviscidose).
8. Trissomias.
9. Candidatos a transplante de órgão sólido, cadastrados em programas de transplantes.
10. Transplantados de órgão sólido (TOS).
11. Transplante de células-tronco hematopoiéticas (THCT).
12. Doadores de órgão sólido ou de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), cadastrados em programas de transplantes.
13. Hemoglobinopatias.
14. Asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas.

## 10.7 Contraindicações

Apenas quando houver história de reação anafilática a algum dos componentes da vacina.

## 10.8 Eventos adversos

**Locais:** dor, eritema ou edema e endurecimento podem ocorrer, sendo leves e transitórios.

**Sistêmicos:** febre e fadiga ocorrem em menos de 5% dos vacinados. Anafilaxia é rara.

## Bibliografia

- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Hepatitis A. In: KIMBERLIN, D. W. *et al.* (ed.). **Red book: report of the Committee on Infectious Diseases**. 32. ed. Itasca: American Academy of Pediatrics, 2021.
- BALLALAI, I.; MALUF, E. M. C. P.; CRUZ, C. R. Hepatite A. In: AMATO NETO, V. (ed.). **Atualizações, orientações e sugestões sobre imunizações**. São Paulo: Segmento Farma, 2011. p. 243-250.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Vacina de hepatite A**. Brasília, DF: MS, 2012. 113 p.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. MMWR. Prevention of Hepatitis A Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2020. **Recommendations and Reports**, v. 69, n. 5, p. 1-38, 2020.
- FERRAZ, M. L. G.; MATOS, C. A. L. Hepatite A. In: FARHAT, C. K. *et al.* (ed.). **Imunizações, fundamentos e prática**. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2008. p. 347-356.
- FIORI, A. E. *et al.* Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). **MMWR Recomm. Rep.**, [S. l.], v. 55, n. RR-07, p. 1-23, 2006.
- NANDURI, S. A. *et al.* Hepatitis A Vaccines. In: PLOTKIN, S. A. *et al.* (ed.). **Vaccines**. 7. ed. Philadelphia: Elsevier, 2018.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Position paper on hepatitis A vaccines – June 2012. **Weekly Epidemiological Record**, Geneva, v. 28-29, p. 261-276, 2012. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer8728-29-261-276>. Acesso em: 13 jul. 2023.



# Vacina hepatite B recombinante (HB) e imunoglobulina humana anti-hepatite B (IGHAHB)

## 11.1 Considerações gerais

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), no ano de 2015, 257 milhões de pessoas viviam com infecção crônica pelo vírus da hepatite B (VHB) e ocorreram 887 mil óbitos devidos a cirrose ou a câncer hepático. Em contrapartida, a prevalência mundial da infecção pelo VHB em menores de 5 anos diminuiu para algo em torno de 1,3%, comparativamente aos 4,7% da era pré-vacinação.

As manifestações clínicas variam de infecção inaparente com cura sem sequelas a cirrose e cânceres hepáticos; o vírus pode ainda causar hepatite aguda de vários graus de gravidade, infecção crônica inaparente (estado de portador) e hepatite crônica. Estima-se em cerca de 40% a chance de um infectado crônico pelo VHB vir a morrer em decorrência dessa infecção.

O vírus da hepatite B apresenta diversos genótipos, com distribuição geográfica diferenciada e diversamente relacionados à gravidade da infecção e à tendência a ocasionar doença crônica.

A pessoa infectada pelo VHB expressa alguns marcadores virais, conforme explicitado na Tabela 17. O antígeno de superfície do VHB (AgHBs) é marcador de infecção, e a presença de anticorpos contra esse antígeno (anti-HBs) indica proteção contra hepatite B. Títulos maiores ou iguais a 10 mUI/mL de anti-HBs conferem proteção contra novas infecções.

A prevalência da infecção em uma região a taxas maiores que 8% é considerada alta; entre 2% e 8%, intermediária; e menor que 2%, baixa. No Brasil, a Amazônia tem prevalência alta, e o restante do País apresenta prevalências intermediárias ou baixas.

A transmissão do VHB ocorre de mãe para filho ao nascimento, por via sexual, por ferimentos cutâneos, por compartilhamento de seringas e agulhas entre usuários de drogas, por transfusão de sangue ou hemoderivados e em acidentes com materiais biológicos. A prevalência da infecção em uma região influi na frequência com que esses tipos de transmissão ocorrem.

A transmissão de mãe para filho se dá em cerca de 90% dos casos em que a gestante é AgHBs positivo e AgHBe positivo, e em 10% dos casos em que é apenas AgHBs positivo. Embora exista documentação de infecção intraútero, o momento principal da contaminação da criança é o parto, seja vaginal ou cesariano.

A cronicidade da infecção pelo VHB é fortemente influenciada pelo momento em que acontece a infecção inicial. Ocorre em 70% a 90% das crianças infectadas ao nascimento e diminui progressivamente com o aumento da idade, alcançando 6% a 10% quando a infecção inicial se dá em adultos.

Desses fatos decorre a prioridade que se deve dar à imunização dos recém-nascidos.

O PNI recomenda atualmente a vacinação universal das crianças contra hepatite B a partir do nascimento. A aplicação da primeira dose nas primeiras 12 a 24 horas de vida resulta em alta eficácia na prevenção da infecção transmitida verticalmente.

A vacinação de crianças confere imunidade prolongada. A proteção contra a infecção persiste, mesmo com a queda de título de anticorpos que ocorre com o passar dos anos. Geralmente, não são recomendadas doses de reforço da vacina hepatite B (HB).



A HB protege também contra infecção pelo vírus da hepatite D, uma vez que esse vírus só se encontra em pessoas infectadas pelo VHB.

A vacinação contra a hepatite B foi estendida pelo PNI a todas as faixas etárias.

**Tabela 17** Interpretação da sorologia da hepatite B e indicação de vacina

INTERPRETAÇÃO	AGHBS	ANTI-HBS	ANTI-HBC IGM	ANTI-HBC TOTAL	INDICAÇÃO DE VACINA
Suscetível	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Sim
Doença aguda	Positivo	Negativo	Positivo	Positivo	Não
Doença crônica	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo	Não
Imunidade por infecção passada	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Não
Imunidade por vacinação	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Não

Fonte: DPNI/SVSA/MS.

## 11.2 Composição e apresentação

As vacinas hepatite B são constituídas por produtos que contêm o antígeno de superfície do vírus da hepatite B (AgHBs) purificado. As comercializadas no Brasil são unicamente aquelas produzidas por engenharia genética. As dosagens (em microgramas ou mililitros) recomendadas variam conforme o produto, devendo-se seguir as orientações das bulas e as normas atualizadas estabelecidas pelo PNI para cada situação específica.

A vacina é apresentada em frascos uni ou multi-doses, isolada ou combinada com outros imunobiológicos. A composição varia conforme o laboratório produtor. Todas apresentam alumínio (hidróxido de alumínio) como adjuvante. Podem conter timerosal como conservante, embora existam no mercado vacinas isentas de timerosal. No Brasil, no sistema público de saúde, dispõe-se da vacina monovalente contra a hepatite B e da vacina combinada pentavalente (vacina adsorvida difteria, tétano, *pertussis*, *Haemophilus influenzae* tipo b e hepatite B).

A imunoglobulina humana anti-hepatite B (IGHAHB) é obtida de plasma de doadores selecionados, submetidos recentemente à imunização ativa contra hepatite B, com altos títulos de anticorpos específicos (anti-HBs).

## 11.3 Doses, via de administração, conservação e validade

A dose da vacina varia conforme o produto, a idade e a condição do receptor. Pacientes com condições que predispõem à baixa resposta imunológica à vacinação contra hepatite B poderão necessitar de mais doses e/ou do dobro da dose recomendada para a respectiva idade. Há apresentações pediátricas e para adultos. As bulas do produto devem ser sempre consultadas, bem como as recomendações atualizadas do DPNI.

As vacinas hepatite B devem ser administradas por via IM, na região deltoide ou no vasto lateral da coxa, em crianças pequenas. Não devem ser aplicadas na região glútea ou por via subcutânea, pois a adoção desse procedimento se associa a menor imunogenicidade. Excepcionalmente, em pessoas com doenças hemorrágicas, a via subcutânea pode ser utilizada, apesar da menor imunogenicidade.

A IGHAHB deve ser administrada na dose de 0,5 mL para recém-nascidos, ou 0,06 mL/kg de peso corporal para as demais idades.

A IGHAHB deve ser aplicada por via IM, inclusive na região glútea, exceto em menores de 2 anos. Quando administrada simultaneamente à vacina HB, a aplicação deve ser feita em grupo muscular diferente.

Tanto a vacina quanto a imunoglobulina devem ser conservadas entre +2°C e +8°C e não podem ser congeladas.

O prazo de validade especificado pelo fabricante deve ser rigorosamente observado.

## 11.4 Eficácia

### 11.4.1 Em pessoas imunocompetentes

Três doses de vacina hepatite B induzem títulos protetores de anticorpos (anti-HBs  $\geq 10$  mUI/mL) em mais de 90% dos adultos e dos jovens saudáveis, e em mais de 95% dos lactentes, das crianças e dos adolescentes. A eficácia diminui com a idade e é bem menor em maiores de 40 anos.

Alguns estudos indicam que estresse, tabagismo, fenótipo de haptoglobina 2-2 e obesidade são fatores associados à resposta inadequada à vacinação contra a infecção pelo vírus da hepatite B. Mais importantes são os fatores genéticos, ligados a determinados haplotipos de HLA.

O teste sorológico pós-vacinal não é rotineiramente indicado para pessoas que não pertencem a grupos de risco, devido à alta eficácia da vacina. Os indivíduos pertencentes a grupos de risco, vacinados, que não responderem com nível adequado de anticorpos, devem ser revacinados com mais três doses da vacina. Aqueles que permanecerem anti-HBs negativos após dois esquemas completos de três doses devem ser considerados não respondedores e suscetíveis, em caso de exposição.

### 11.4.2 Em pessoas imunodeprimidas

Recomenda-se aplicar doses mais elevadas em maior número de vezes que os esquemas habituais em pacientes imunodeprimidos, inclusive os HIV-positivos, porque nesses indivíduos a resposta imunológica é menor.

## 11.5 Esquemas

### 11.5.1 Vacina hepatite B (HB)

O esquema habitual para imunocompetentes consiste em três doses, com intervalos de um mês entre a primeira e a segunda dose e de seis meses

entre a primeira e a terceira dose (0, 1 e 6 meses). O Brasil adota hoje o esquema básico de vacinações de quatro doses, a primeira de hepatite B monovalente ao nascimento, o mais precocemente possível, nas primeiras 24 horas, preferencialmente nas primeiras 12 horas após o nascimento, e as demais na forma de vacina Penta (DTP, Hib, HB) aos 2, 4 e 6 meses. Para as demais idades, adota-se o esquema de três doses, aos 0, 1 e 6 meses.

A vacina hepatite B pode ser aplicada simultaneamente, ou com qualquer intervalo, às outras vacinas do DPNI.

Em relação a doses e esquemas para grupos especiais, consultar o Quadro 9.

### 11.5.2 IGHAHB

A dose de IGHAHB é geralmente única.

## 11.6 Indicações

### Vacina HB para indivíduos suscetíveis

Os pacientes suscetíveis ao VHB pertencentes a grupos especiais devem ser vacinados contra hepatite B nos Crie, caso já não o tenham sido em outros serviços, em virtude da vacinação universal adotada pelo País. O **Quadro 9** apresenta as doses e os esquemas para os pacientes renais crônicos e hemodialisados e para as demais condições. Para os esquemas e as doses em pessoas vivendo com HIV/aids em menores de 19 anos, consultar a Tabela 11; e, para maiores de 19 anos, a Tabela 12.

### Imunoglobulina humana anti-hepatite B para indivíduos suscetíveis:

1. Prevenção da infecção perinatal pelo vírus da hepatite B (ver capítulo 3, item 3.2).
2. Vítimas de acidentes com material biológico positivo ou fortemente suspeito de infecção por VHB.
3. Comunicantes sexuais de casos agudos de hepatite B (ver capítulo 3, item 3.1.1).
4. Vítimas de violência sexual (ver capítulo 3, item 3.1.1).
5. Imunodeprimidos após exposição de risco, mesmo que previamente vacinados.

## 11.6.1 Imunoprofilaxia pós-exposição

### 11.6.1.1 Prevenção da infecção perinatal pelo vírus da hepatite B

Crianças a termo de mães AgHBs positivas devem receber HB mais IGHAHB, administradas em grupos musculares separados. Ambas devem ser realizadas o mais precocemente possível, nas primeiras 12 a 24 horas de vida. Nessas condições, a proteção conferida contra a transmissão no momento do parto é de praticamente 100%. A vacinação isolada nas primeiras 12 horas após o nascimento é altamente eficaz na prevenção da transmissão vertical do VHB; a adição de imunoglobulina confere pequena proteção adicional. Quando indicada, a imunoglobulina deve ser aplicada no máximo até sete dias após o parto. Uma pequena proporção de crianças pode sofrer infecção intraútero, situação na qual a imunoprofilaxia é ineficaz.

Crianças nascidas de mãe com perfil sorológico desconhecido para o VHB devem receber apenas a vacina. O aleitamento materno não é contraindicado para filhos de mãe AgHBs positivas.

### 11.6.1.2 Vítimas de acidentes com material biológico positivo ou fortemente suspeito de infecção por VHB

Ver profissionais expostos a risco, Tabela 7 e Tabela 8.

Cabe ressaltar que o uso da IGHAHB em duas doses, com intervalo de um mês entre as doses, está indicado para aqueles que já receberam duas séries de três doses da vacina, mas não apresentaram resposta vacinal, ou que tenham alergia grave à vacina.

### 11.6.1.3 Comunicantes sexuais de casos agudos de hepatite B

Deve-se tentar identificar a situação do exposto quanto à hepatite B. Caso a pessoa exposta seja suscetível, estão indicadas a HB e a IGHAHB, aplicadas o mais precocemente possível, no máximo até 14 dias após a exposição. Quando não for possível identificar a situação do exposto, considerar o indivíduo previamente vacinado como protegido.

### 11.6.1.4 Vítimas de violência sexual

Se a vítima não for vacinada ou estiver com vacinação incompleta contra hepatite B, vacinar ou completar a vacinação. Não se recomenda o uso rotineiro

de IGHAHB, exceto se a vítima for suscetível e o responsável pela violência seja AgHBs positivo ou pertencente a grupo de risco (usuários de droga, por exemplo). Quando indicada, a IGHAHB deve ser aplicada o mais precocemente possível, no máximo até 14 dias após a exposição.

**IGHAHB E VACINA HEPATITE B** são recomendadas:

- Como profilaxia para pessoas suscetíveis, expostas a portadores conhecidos ou potenciais do vírus da hepatite B por **violência sexual**.
- Como profilaxia para pessoas suscetíveis com exposição sexual à pessoa com **hepatite B aguda**.

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Profilaxia Pós-Exposição (PEP) de Risco à Infecção pelo HIV, IST e Hepatites Virais, 2021.

### 11.6.1.5 Imunodeprimidos após exposição de risco, mesmo que previamente vacinados

Imunodeprimidos devem receber IGHAHB após exposição de risco, pois sua resposta à vacinação pode ser inadequada.

## TRANSPLANTADOS DE FÍGADO INFECTADOS PELO VHB

O uso da IGHAHB em pacientes infectados pelo VHB submetidos a transplante de fígado é regulamentado pela Portaria n.º 86, de 5 de fevereiro de 2002, da Secretaria de Assistência à Saúde, e essa indicação não é de responsabilidade dos Crie.

## 11.7 Contraindicações

Ocorrência de reação anafilática após a aplicação de dose anterior.

## 11.8 Eventos adversos

### 11.8.1 Vacina hepatite B

**Locais:** a vacina produz eventos locais de pequena intensidade, tais como dor e enduração.

**Sistêmicos:** as reações sistêmicas, tais como febre, são incomuns.

**Alérgicos:** anafilaxia é rara.

### 11.8.2 IGHAHB

**Locais:** eritema, enduração e dor de intensidade leve são comuns.

**Sistêmicos:** febre, sintomas gastrointestinais, mal-estar, cefaleia e exantema, ocasionalmente.

**Alérgicos:** anafilaxia é rara.

### Quadro 9 Vacina hepatite B em suscetíveis de outros grupos especiais

CONDIÇÃO	DOSE/ESQUEMA	SOROLOGIA PÓS-VACINAÇÃO
Fibrose cística	3 doses com esquema de 0/1/6 meses	Não é necessária
Hepatopatia crônica, portadores de VHC	3 doses com esquema de 0/1/6 meses em estágios precoces da doença e nas fases avançadas, 4 doses dobradas.	Sim
Diabetes	3 doses com esquema de 0/1/6 meses	Sim
Doenças de depósito tais como Gaucher, Niemann-Pick, mucopolissacaridoses tipo I e II, glicogenoses	3 doses com esquema de 0/1/6 meses	Não é necessária
Transplante de órgãos sólidos e pacientes com neoplasias e ou que necessitem de quimioterapia, radioterapia, corticoterapia, e outras imunodeficiências	4 doses com o dobro da dose para a idade, com esquema de 0/1/2/6 a 12 meses	Sim
Transplantados de células-tronco hematopoiéticas (TCTH)	3 doses com esquema de 0/1/6 meses	Sim
Asplenia anatômica ou funcional, hemoglobinopatia e outras condições associadas à disfunção esplênica	3 doses com esquema de 0/1/6 meses	Não é necessária
Pacientes com doenças hemorrágicas e politransfundidos	3 doses com esquema de 0/1/6 meses	Sim
Profissionais de saúde	3 doses com esquema de 0/1/6 meses	Sim
Renais crônicos, pré-diálise	4 doses com o dobro da dose para a idade, esquema de 0/1/2/6 meses	Sim. Repetir esquema para os não reagentes.
Renais crônicos, hemodialisados	4 doses com o dobro da dose para a idade, esquema de 0/1/2/6 meses	Sim. Repetir esquema para os não reagentes. Retestar anualmente e fazer reforço para os que apresentarem títulos menores que 10 mUI/mL na retestagem.

Fonte: DPNI/SVSA/MS.

## Bibliografia

ADKINS, J. C.; WAGSTAFF, A. J. Recombinant hepatitis B vaccine. **Biodrugs**, [S. l.], v. 10, n. 2, p. 137-158, 1998.

AGGARWAL, R.; PIYUSH, R. Preventing and treating hepatitis B infection. **BMJ**. [S. l.], v. 329, n. 7474, p. 1080-1086, 2004.

BONAZZI, P. R. *et al.* Double-dose hepatitis B vaccination in cirrhotic patients on a liver transplant waiting list. **Braz. J. Infect. Dis.**, [S. l.], v. 12, n. 4, p. 306-9, Aug. 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Hepatites virais: o Brasil está atento**. 3. ed. Brasília, DF: MS, 2008. 60 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para profilaxia pós-exposição (PEP) de risco à infecção pelo HIV, IST e hepatites virais**. Brasília, DF: MS, 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para prevenção da transmissão vertical de HIV, sífilis e hepatites virais**. 2. ed. rev. Brasília, DF: MS, 2022.

BRODERICK, A. L.; JONAS, M. M. Hepatitis B in children. **Seminar in Liver Disease**, [S. l.], v. 23, n. 1, p. 59-68, 2003.

BRUCE, M. G. *et al.* Antibody Levels and Protection after Hepatitis B Vaccine: Results of a 30-Year Follow-up Study and Response to a Booster Dose. **J. Infect. Dis.**, [S. l.], v. 214, n. 1, p. 16-22, 2016.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. CDC Guidance for Evaluating Health-Care Personnel for Hepatitis B Virus Protection and for Administering Postexposure Management. **MMWR Recomm. Rep.**, [S. l.], v. 62, n. RR-10, p. 1-19, 20 dez. 2013.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Recommendations and reports: updated CDC recommendations for the management of hepatitis B virus-infected health-care providers and students. **MMWR Recomm. Rep.**, [S. l.], v. 61, n. RR-3, p. 1-12, 2012.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. **MMWR Recomm. Rep.**, v. 70, n. 4, 2021.

EUROPEAN CONSENSUS GROUP ON HEPATITIS B IMMUNITY. Are booster immunizations needed for lifelong hepatitis B immunity? **Lancet**, [S. l.], v. 355, p. 561-565, 2000.

FERREIRA, C.T.; SILVEIRA, T.R. Hepatite B. *In*: FARHAT, C. K. *et al.* (ed.). **Imunizações, fundamentos e prática**. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2008. p. 357-373.

FONSECA, M. O. *et al.* Randomized trial of recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected adult patients comparing a standard dose to a double dose. **Vaccine**, [S. l.], v. 23, n. 22, p. 2902-2908, 2005.

HOU, J. *et al.* Epidemiology and prevention of hepatitis B virus infection. **Int. J. Med. Sci.**, [S. l.], v. 2, n. 1, p. 50-57, 2005.

KIMBERLIN, D. W. *et al.* (ed.). **Red book: report of the Committee on Infectious Diseases**. 32. ed. Itasca: American Academy of Pediatrics, 2018. Edição eletrônica.

KOZIEL, M. J.; SIDDIQUI, A. Hepatitis B virus and hepatitis delta virus. *In*: MANDELL, G. L.; BENNETT, J. E.; DOLIN, R. **Principles and practice of infectious diseases**. 6. ed. Philadelphia: Elsevier, 2005. p 1864-1890.

LEE, C. *et al.* Effect of hepatitis B immunization in newborn infants of mothers positive for hepatitis B surface antigen: systematic review and meta-analysis. **BMJ**. [S. l.], v. 332, p. 328-336, 2006.

- LEISE M. D., *et al.* Immunizations in Chronic Liver Disease: What should be done and what is the Evidence. **Curr. Gastroenterol. Rep.**, [S. l.], v. 15, p. 300, 2013.
- LEURIDAN, E.; VAN DAMME, P. Hepatitis B and the need for a booster dose. **Clin. Infect. Dis.**, [S. l.], v. 53, n. 1, p. 68-75, 2011.
- LOPES, M. H. *et al.* Hepatitis B revaccinations for healthcare workers who are anti-HBs-negative after receiving a primary vaccinations series. **R. Soc. Bras. Med. Trop.**, [S. l.], v. 45, n. 5, p. 639-642, 2012.
- MEIN, J. K. *et al.* Management of acute adult sexual assault. **Med. J. Aust.**, [S. l.], v. 178, n. 5, p. 226-230, 2003.
- OSHIKATA, C. T. *et al.* Atendimento de emergência a mulheres que sofreram violência sexual: características das mulheres e resultados até seis meses pós-agressão. **Cad. Saúde Pública**, [S. l.], v. 21, n. 1, p. 192-9, 2005.
- POLAND, G. A.; JACOBSON, R. M. Prevention of hepatitis B with the hepatitis B vaccine. **N. Engl. J. Med.**, [S. l.], v. 351, p. 2832-8, 2004.
- POOVORAWAN, Y. *et al.* Long term hepatitis B vaccine in infants born to hepatitis B antigen positive mothers. **Arch. Dis. of Child. Fetal Neonatal.**, [S. l.], v. 77, n.1, p. F47-F51, 1997.
- POOVORAWAN, Y. *et al.* Protective efficacy of a recombinant DNA hepatitis B vaccine in neonates of HBe antigen-positive mothers. **JAMA**, [S. l.], v. 261, n. 22, p. 3278-81, 1989.
- TENGAN, F. M.; BARONE, A. A. Hepatite B. In: AMATO NETO, V. (ed.). **Atualizações, orientações e sugestões sobre imunizações**. São Paulo: Segmento Farma, 2011. p. 221-234.
- TOVO, P. A. *et al.* Hepatitis B and hepatitis C virus infecions in children. **Curr. Op. Infect. Dis.**, [S. l.], v. 18, n. 5, p. 261-266, 2005.
- VAN DAMME, P. *et al.* Hepatitis B vaccines. In: PLOTKIN, S. A.; ORENSTEIN, W. A.; OFFIT, P. A. *et al.* (ed.). **Vaccines**. 7. ed. Philadelphia: Elsevier, 2018. Edição eletrônica.
- YOSHIOKA, N. *et al.* Durability of immunity by hepatitis B vaccine in Japanese health care workers depends on primary response titers and durations. **Plos One**, [S. l.], v. 12, n. 11, p. e0187661, Nov. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187661>.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection**. Geneva: WHO, mar. 2015. Disponível em: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/154590/1/9789241549059\\_eng.pdf?ua=1&ua=](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/154590/1/9789241549059_eng.pdf?ua=1&ua=). Acesso em: 13 jul. 2023.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Hepatitis Report, 2017**. [S. l.]: WHO, 2017. Disponível em: <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017-executive-summary/en/>. Acesso em: 13 jul. 2023.



## Vacina HPV4 recombinante (6, 11, 16 e 18)

### 12.1 Considerações gerais

A infecção pelo papilomavírus humano (HPV) constitui a infecção viral sexualmente transmissível mais comum no Brasil na atualidade.

O HPV é um vírus com DNA de fita dupla, pertencente à família Papillomaviridae, com mais de 200 tipos descritos; infecta pele e mucosas e atinge mulheres e homens. Estudos epidemiológicos sugerem que 80% dos indivíduos tenham entrado em contato com algum tipo de HPV durante a vida, o que demonstra a alta prevalência da infecção.

As infecções pelo HPV variam, na sua maioria, de infecção clinicamente inaparente a verrugas genitais e lesões mucosas, nos seus vários graus, podendo evoluir até o câncer.

Os tipos de HPV 6 e 11 são responsáveis por aproximadamente 90% das verrugas genitais, assim como os tipos 16 e 18 por 70% dos cânceres de colo uterino.

O câncer do colo do útero é um importante problema de saúde pública, devido à alta incidência e também à mortalidade, especialmente nos países em desenvolvimento. O HPV ainda está associado a outros cânceres orofaríngeos e anogenitais, tanto em mulheres como em homens.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) fez uma projeção de 27 milhões de novos casos de câncer por HPV até o ano de 2030 em todo o mundo, e 17 milhões de mortes pela doença. Os países em desenvolvimento serão os mais afetados.

A vacina HPV quadrivalente é a vacina utilizada pelo Programa Nacional de Imunizações. Recentemente a vacina nonavalente foi licenciada no País.

A vacina HPV quadrivalente foi ampliada, no Crie, em 2022, para homens e mulheres na faixa etária de 9 a 45 anos de idade para as seguintes indicações: PVHA, transplantados de órgãos sólidos, transplantados de células tronco-hematopoiéticas e pacientes oncológicos com doença em atividade.

Destaca-se que as vacinas HPV não possuem efeito terapêutico reconhecido.

### 12.2 Composição e apresentação

Composição da vacina HPV inativada quadrivalente:

- Papilomavírus de baixo risco: 20 mcg de proteína L1 do HPV 6, e 40 mcg de proteína L1 do HPV 11.
- Papilomavírus de alto risco: 40 mcg de proteína L1 do HPV 16, e 20 mcg de proteína L1 do HPV 18.
- Excipientes: alumínio (como o adjuvante sulfato hidroxifosfato de alumínio amorfo), cloreto de sódio, L-histidina, polissorbato 80, borato de sódio e água para injetáveis. Não contém conservantes ou antibióticos.

#### Apresentação:

- Suspensão injetável, frasco-ampola com uma dose de 0,5 mL.

### 12.3 Doses, via de administração, conservação e validade

- É recomendada de 9 a 14 anos de idade e administrada em duas doses na vacinação de rotina com esquema de 0 e 6 meses.
- Em pessoas imunocomprometidas é administrada em três doses com esquema de 0, 1-2, 6 meses.
- A via de aplicação é IM em região do deltoide ou anterolateral da coxa. Não deve ser aplicada por via subcutânea.



- A conservação deve ser entre +2°C e +8°C.
- O prazo de validade é indicado pelo fabricante e deve ser rigorosamente respeitado.

## 12.4 Eficácia

### 12.4.1 Em pessoas imunocompetentes

As respostas sorológicas após a vacinação com as vacinas disponíveis são robustas quando comparadas àquelas provocadas pela infecção natural; em seguida, decaem paulatinamente e estabilizam-se após 18 meses, aproximadamente. Correlatos de proteção não estão definidos ainda.

Os estudos para licenciamento da vacina quadrivalente, em um esquema de três doses (0,2 e 6 meses), demonstraram soropositividade da ordem de 97,6%, 96,3%, 100% e 91,4%, respectivamente, para os tipos de HPV 6, 11, 16 e 18, e eficácia para lesão de alto grau cervical, vulvar e vaginal de 98,2% (95%, IC: 93,3-99,8). Para faixas etárias precoces, o licenciamento foi feito a partir de estudos de imunogenicidade, baseados na comparação com os resultados de indivíduos acima de 16 anos, devido às questões éticas envolvidas para estudos de eficácia.

Nas indicações especiais preconizadas para os Crie, não se recomenda esquema de duas doses, que segue rotina do calendário básico de vacinação nacional.

### 12.4.2 Em pacientes imunodeprimidos

Os dados disponíveis acerca da imunogenicidade das vacinas HPV4 em indivíduos imunocomprometidos e infectados pelo HIV são muito limitados.

Os trabalhos conduzidos sobre o uso de vacinas HPV4 com três doses em mulheres e homens soropositivos, assim como em crianças vivendo com HIV/aids, com idade entre 7 e 12 anos, apontam para um bom perfil de segurança. As taxas de soroconversão obtidas entre HIV positivos são comparáveis às dos HIV negativos vacinados. Os títulos de anticorpos foram expressivos, porém mais baixos para portadores de LT CD4+ <200 cél./mm<sup>3</sup>, sendo estatisticamente significativos apenas para o HPV 6. Em outro trabalho, não houve diferenças entre gêneros ou com grupo controle de não infectados, para LT CD4+ >350 cél./mm<sup>3</sup>.

No estudo IMPAACT (International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials), foram vacinados com a vacina quadrivalente meninas e meninos de 7 a 12 anos infectados pelo HIV, com LT CD4+ ≥15%. A soroconversão foi de 90% a 100%, porém detectaram-se diferenças em relação aos títulos de anticorpos, que foram menores para os tipos 6 e 18, comparados a grupos históricos da mesma faixa etária, não infectados pelo HIV. Cabe ressaltar que, ao se compararem os títulos do HPV 6 com os títulos de anticorpos de indivíduos de 16 a 26 anos não infectados pelo HIV, não houve diferenças, o que comprova títulos de anticorpos provocados pela vacina superiores à infecção natural.

Estudos avaliando transplantados de órgãos sólidos e portadores de doenças autoimunes encontraram títulos de anticorpos inferiores quando comparados aos controles. O tipo de droga utilizada também pode interferir na resposta imune. Muito importante foi a demonstração de um bom perfil de segurança e a ausência de exacerbação de doenças de base após a vacinação nesses grupos.

## 12.5 Esquemas

- De 9 a 14 anos: duas doses (0 e 6 meses), **exceto imunocomprometidos**.
- Nas indicações do Crie: de 9 a 45 anos, sempre no esquema de três doses aos 0, 1-2 e 6 meses.

**OBSERVAÇÃO:** caso o esquema de vacinação seja interrompido, não há necessidade de reiniciá-lo.

## 12.6 Indicações

1. Na rotina para meninos e meninas de 9 a 14 anos que tenham indicação de vacinação nos Crie e que não sejam imunocomprometidos: usar duas doses conforme rotina do Programa Nacional de Imunizações do Ministério da Saúde (PNI/MS). Exemplo: cardiopatas, pneumopatas, portadores de fístula liquórica, entre outras.
2. Pessoas com imunodeficiência primária ou erro inato da imunidade, de 9 a 45 anos,

não vacinadas ou que receberam esquema incompleto de vacinação.

3. Pessoas em uso de drogas imunossupressoras de 9 a 45 anos.
4. Pessoas vivendo com HIV/aids de 9 a 45 anos de idade.
5. Transplantados de órgãos sólidos de 9 a 45 anos de idade.
6. Transplante de células tronco-hematopoiéticas (TCTH): de 9 a 45 anos de idade.
7. Pacientes oncológicos com doença em atividade ou até alta médica: de 9 a 45 anos de idade.

**OBSERVAÇÃO:** a vacina HPV4 não está contemplada nas indicações do Crie para pacientes com neoplasia intraepitelial cervical (NIC) 1, 2 ou 3.

## 12.7 Contraindicações

- Hipersensibilidade a algum componente da vacina.
- Gestação.

**OBSERVAÇÃO:** gestantes inadvertidamente vacinadas devem ser notificadas e acompanhadas.

## 12.8 Precauções

- Indivíduos com trombocitopenia e outros defeitos de coagulação: utilizar a técnica em Z e aplicar compressa de gelo no local logo após a aplicação.
- Doença febril aguda grave: evidência de infecção leve como resfriado pode indicar a vacina.
- Doenças agudas com repercussão sistêmica: a vacina não deve ser aplicada sem avaliação médica.

## 12.9 Eventos adversos

**Locais:** dor no local de aplicação, edema e eritema leve a moderado.

**Sistêmicos:** cefaleia, febre de 38°C ou mais, síncope, reações de hipersensibilidade.

**A SÍNCOPE VASOVAGAL** é comum em adolescentes ou adultos com alguma labilidade emocional. Fatores que podem desencadear a síncope: jejum prolongado, medo de injeção, locais quentes ou superlotados, permanência em pé por longo tempo, fadiga etc.

Recomenda-se que a pessoa fique sentada por 15 minutos após a vacinação para evitar queda.

## Bibliografia

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças Transmissíveis. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. **Informe Técnico da Vacina Papilomavírus Humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante)**. Brasília, DF: MS, 2015. 38 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Nota Informativa n.º 62-SEI/2017-CGPNI/DEVIT/SVS/MS**. Orienta os serviços de vacinação para a otimização do uso da Vacina HPV Quadrivalente, com ampliação temporária da faixa etária. Brasília, DF: MS, 2017. Disponível em: [https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/agosto/18/SEI\\_MS-0290791-Nota-Informativa.pdf](https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/agosto/18/SEI_MS-0290791-Nota-Informativa.pdf). Acesso em: 13 jul. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças Transmissíveis. **Ofício n.º 810/2022/CGPNI/DEIDT**. Ampliação da faixa etária da vacina HPV quadrivalente para homens com imunossupressão até 45 anos de idade. Brasília, DF: MS, 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças Transmissíveis. **Informe técnico da ampliação da oferta das vacinas papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) – vacina HPV quadrivalente e meningocócica C (conjugada)**. Brasília, DF: MS, 2023.

MEITES, E. *et al.* Human papillomavirus. *In*: HALL, E. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. [S. l.]: Public Health Foundation, 2021. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hpv.html>. Acesso em: 13 jul. 2023.

CRANE, H. M. *et al.* Optimal Timing of Routine Vaccination in HIV-Infected Persons. **Current HIV/AIDS Reports**, [S. l.], v. 6, p. 93-99, 2009.

DOMINGUES, C. M. A. S.; MARANHÃO, A. G. K. Vaccine against HPV in boys in the National Immunizations Program/2017. Letter to the Editor. **J. Bras. Doenças Sex. Transm.**, [S. l.], v. 28, n. 3, p. 96-97, 2016.

GERETTI, A. M.; DOYLE, T. Immunization for HIV-positive individuals. **Current Opinion in Infectious Diseases**, [S. l.], v. 23, p. 32-38, 2010.

LORRY, G. R. *et al.* 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. **Clinical Infectious Diseases**, [S. l.], v. 58, n. 3, p. e44-100, 2014.

VICHNIN, M. *et al.* An Overview of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Safety 2006 to 2015. **The Pediatric Infectious Diseases Journal**, [S. l.], v. 34, n. 9, p. 983-991, set. 2015.

VILLA, L. L. *et al.* High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. **Br. J. Cancer**, [S. l.], v. 95, n. 11, p. 1459-1466, 2006.

WARNER, K. H. *et al.* Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16–26 years: a randomised, double-blind trial. **Lancet**, [S. l.], v. 390, n. 10108, p. 2143-2159, 11 nov. 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper? **Weekly Epidemiological Record**, Geneva, v. 19, n. 92, p. 241-268, 12 May 2017.

ZEYBEK, B.; RODRIGUEZ, A. Comparison of long-term impact and clinical outcomes of reduced dose vs standard dose quadrivalent human papillomavirus vaccine in the United States: a database study. *In*: ANNUAL MEETING ON WOMEN'S CANCER 2017, 12-15 mar. 2017, National Harbor. **Papers...** Illinois: SGO, 2017. Disponível em: [https://www.mdlinx.com/psychiatry/conference-abstract.cfm/60950/?conf\\_id=239030&searchstring=&coverage\\_day=0&nonus=0&page=1](https://www.mdlinx.com/psychiatry/conference-abstract.cfm/60950/?conf_id=239030&searchstring=&coverage_day=0&nonus=0&page=1). Acesso em: 13 jul. 2023.

SOCIEDAD LATINOAMERICANA DE INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA. Manual de Vacunas de Latinoamérica. 4. ed. [S. l.]: Slipe, 2021.

## Imunoglobulina humana antirrábica (IGHAR)

### 13.1 Considerações gerais

A imunoglobulina humana específica para raiva (IGHAR) é utilizada na situação de pós-exposição ao vírus da raiva e tem a finalidade de neutralizar o vírus antes que ele penetre nas terminações nervosas do local anatômico onde ocorreu a lesão. Essa neutralização local do vírus é a etapa mais importante da profilaxia pós-exposição. A IGHAR tem produção restrita, com difícil acesso em algumas áreas geográficas, mesmo naquelas onde o risco de exposição ao vírus da raiva é grande.

Deve ser utilizada na situação de pós-exposição o mais brevemente possível, junto com o esquema vacinal. Após o sétimo dia de esquema de vacinação antirrábica pós-exposição (ou seja, após a terceira dose), não há mais necessidade de administrar IGHAR, uma vez que após a terceira dose o indivíduo já estará produzindo anticorpos. A sua meia-vida é de 21 dias.

### 13.2 Composição e apresentação

A imunoglobulina humana antirrábica é constituída de anticorpos específicos contra raiva, obtida de um *pool* de indivíduos vacinados para raiva.

A IGHAR é apresentada em frascos de 2 mL com 150 UI/mL, sendo importante sempre checar as informações do fabricante.

### 13.3 Doses, via de administração, conservação e validade

Pode ser administrada em qualquer idade na dose de 20 UI/kg, tanto para adultos como para crianças.

Deve ser infiltrada na(s) porta(s) de entrada, na maior quantidade possível, sempre que o local anatômico permitir. Quando a lesão for localizada nos dedos, a administração deve ser cautelosa,

injetando lentamente, com cuidado para evitar síndrome compartimental. No caso de lesões múltiplas, a dose pode ser diluída, o menos possível, em soro fisiológico para que todas as lesões sejam infiltradas. O restante da IGHAR deve ser aplicado via IM em local anatômico distante da aplicação da vacina, nádega ou vasto lateral da coxa em caso de criança. A região deltoide é reservada para a aplicação da vacina.

A IGHAR é conservada entre +2°C e +8°C e não deve ser congelada. Respeitar rigorosamente o prazo de validade orientado pelo laboratório produtor.

A infiltração da IGHAR no local da agressão tem como objetivo neutralizar o vírus da raiva antes que ele alcance as terminações nervosas.

### 13.4 Eficácia

Como a raiva é uma doença fatal, estudos comparando o uso ou não de IGHAR em situações de pós-exposição, quando indicada, não seriam éticos.

A avaliação direta da proteção contra raiva nas situações em que está indicado o uso de vacina + IGHAR é baseada na eficácia desse esquema nas situações de pós-exposição a animais com diagnóstico de raiva comprovado.

Além disso, não há um correlato de proteção para raiva, sendo aceito, na literatura médica e pela OMS, um título mínimo de 0,5 UI/mL como referência a ser alcançado com ou sem utilização de IGHAR nas situações de profilaxia pós-exposição de risco, independentemente da idade do indivíduo. A sorologia é apenas uma estimativa da resposta imune ao vírus da raiva, quer seja pela exposição ou pela vacinação.

Na literatura, considera-se que o uso de vacina para raiva e/ou IG HAR, quando indicado, é adequado para situações de risco pós-exposição.

O retardo para iniciar vacina e/ou IG HAR, ou ainda a falha em completar a correta indicação do esquema de profilaxia pós-exposição, pode resultar em morte, especialmente quando o local anatômico da lesão for cabeça, pescoço ou mãos.

Falha verdadeira na profilaxia pós-exposição é considerada rara na literatura médica, se o esquema adequado for utilizado.

### 13.5 Esquemas

Dose única. Deve ser aplicada até a utilização da terceira dose da vacina antirrábica no esquema de pós-exposição, o que corresponde ao sétimo dia após o início do esquema. A justificativa é que, a partir da terceira dose, há evidência de produção adequada de anticorpos antirrábicos, não havendo mais necessidade de usar a IG HAR.

### 13.6 Indicações

1. Pessoas que tem contato frequente com equídeos ou que tenham feito uso prévio de soro heterólogo, preferencialmente utilizar imunoglobulina humana.
2. Indivíduos que apresentaram algum tipo de hipersensibilidade a qualquer soro heterólogo.
3. Indivíduos imunocomprometidos, nas indicações de imunoprofilaxia contra raiva, mesmo que vacinados, nas situações de pós-exposição de risco, conforme descrito no *Guia de Vigilância em Saúde* do Ministério da Saúde.

### 13.7 Contraindicações

Anafilaxia à dose anterior.

### 13.8 Eventos adversos

**Locais:** eritema, edema e dor. Pode ocorrer síndrome compartimental se a quantidade da IG HAR for excessiva no local da infiltração.

**Sistêmicos:** febre baixa. Hipersensibilidade é rara.

## Bibliografia

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Normas técnicas de profilaxia da raiva humana**. Brasília, DF: MS, 2014. 60 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde. – 5. ed. – Brasília, DF: MS, 2021. 989 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Nota Técnica n.º 8/2022-CGVZ/DEIDT/SVS/MS**. Atualizações no Protocolo de Profilaxia pré, pós e reexposição da raiva humana no Brasil. Brasília, DF: MS, 2022.

JENTES, E. S. *et al.* The Global Availability of Rabies Immune Globulin and Rabies Vaccine in Clinics Providing Direct Care to Travelers. **Journal of Travel Medicine**, [S. l.], v. 20, p. 148-158, 2013.

MOORE, S. M.; HANLON, C. A. Rabies-Specific Antibodies: Measuring Surrogates of Protection against a Fatal Disease. **Plos One**, [S. l.], v. 4, n. 3, p. e595-7, March 2010.

NICHOLAS, J. *et al.* The immune response to rabies virus infection and vaccination. **Vaccine**, [S. l.], v. 28, p. 3896-3901, 2010.

PLOTKIN, S. A. Rabies: State-of-the-art clinical article. **Clinical Infectious Diseases**, [S. l.], v. 30, p. 4-12, 2000.

RUPPRECHT, C. E.; HANLON, C. A.; HEMACHUDHA, T. Rabies re-examined. **Lancet Infectious Diseases**, [S. l.], 2002, v. 2, n. 6, p. 327-343, 1 jun. 2002.

SÃO PAULO (Estado). Instituto Pasteur. **Profilaxia da raiva humana**: Manual Técnico. 2. ed. São Paulo: Instituto Pasteur, 2000. Disponível em: [https://www.ribeiraopreto.sp.gov.br/files/ssaude/pdf/mnt\\_instituto\\_pasteur\\_profilaxia\\_raiva\\_humana.pdf](https://www.ribeiraopreto.sp.gov.br/files/ssaude/pdf/mnt_instituto_pasteur_profilaxia_raiva_humana.pdf). Acesso em: 13 jul. 2023.

SUWANRINSON, K. *et al.* Short Report: Is Injecting a Finger With Rabies Immunoglobulin Dangerous? **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, [S. l.], v. 75, n. 2, p. 363-364, 2006.

VIGILATO, M. *et al.* 2013 Progress toward eliminating canine rabies: policies and perspectives from Latin America and the Caribbean. **Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.**, [S. l.], v. 368, p. 1623, 20120143, 24 jun. 2013.

WILDE, H. Failures of post-exposure rabies prophylaxis. **Vaccine**, [S. l.], 25, p. 7605-7609, 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Rabies vaccines: WHO position paper? **Weekly Epidemiological Record**, Geneva, v. 93, n. 18, p. 201-219. 2018. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9316>. Acesso em: 13 jul. 2023.



## Vacina influenza inativada (INF3) – “Vacina contra gripe”

### 14.1 Considerações gerais

A influenza (gripe) é uma infecção viral aguda que se caracteriza por sintomas respiratórios como tosse, coriza e dor de garganta, e por manifestações sistêmicas como febre alta, cefaleia, mal-estar e mialgia. Muitas vezes também provoca conjuntivite, dor abdominal, náuseas e vômitos. Nos casos mais graves, existe dificuldade respiratória, o que geralmente requer hospitalização. A complicação que mais frequentemente leva à hospitalização e à morte é a pneumonia, que pode ser causada pelo próprio vírus ou por superinfecção bacteriana.

Doença de alta transmissibilidade, apresenta maior gravidade em gestantes, idosos, crianças menores de 2 anos, obesos, portadores de morbidades como pacientes pneumopatas, cardiopatas, imunodeprimidos e portadores de doenças metabólicas.

Os vírus influenza são ortomixovírus, classificados em três tipos antigênicos: A, B e C. O tipo A está associado a pandemias e a doença de maior gravidade; tem ampla distribuição na natureza, acometendo, além do homem, porcos, cavalos, galinhas, perus, patos e outras aves migratórias, principalmente as aquáticas e as silvestres, que desempenham importante papel na disseminação natural da doença. O tipo B causa epidemias regionais e tem os seres humanos como hospedeiros. O tipo C responde por surtos pequenos e isolados em seres humanos e suínos.

Os vírus influenza A são subclassificados de acordo com os tipos de proteínas de sua superfície: a hemaglutinina (HA) e a neuraminidase (N). Os principais subtipos de hemaglutininas são H1, H2 e H3; e os de neuraminidases, N1 e N2.

A imunidade a esses antígenos – especialmente à hemaglutinina – reduz a probabilidade de infecção e diminui a gravidade da doença. A imunidade

a um subtipo confere pouca ou nenhuma proteção contra outros subtipos.

As alterações antigênicas nos dois antígenos de superfície, HA e N, decorrentes de mutações nos genes que codificam as proteínas HA e N, levam à emergência de cepas variantes do vírus. Essas mudanças antigênicas menores, dentro de cada subtipo, são conhecidas como *drift* e causam epidemias anuais ou surtos regionais.

Mudanças antigênicas maiores, denominadas *shift*, levam ao aparecimento de subtipos totalmente novos (por exemplo, mudança de H1 para H2). Isso costuma ocorrer a intervalos de dezenas de anos e esses novos vírus são responsáveis por pandemias.

As cepas são descritas segundo o tipo antigênico, o lugar geográfico de isolamento, o número do cultivo e o ano de identificação. Por exemplo, a cepa **A/California/7/2009 (H1N1) pdm09** foi responsável pela última pandemia de 2009, que começou no México, espalhou-se para os Estados Unidos e posteriormente atingiu mais de 200 países. O comportamento desse vírus se mostrou mais brando que o esperado, porém com capacidade de debilitar e causar mortes. No Brasil, a taxa de síndrome respiratória aguda grave foi de 14,5 casos por 100 mil habitantes em 2009, e as Regiões Sul e Sudeste foram as mais acometidas, com incidências de 66,2 e 9,7/100 mil habitantes, respectivamente.

O Brasil promoveu uma campanha de vacinação em 2010, utilizando a vacina monovalente H1N1, com e sem adjuvante, para enfrentamento da pandemia em populações de maior risco, quais sejam: trabalhadores de saúde, gestantes, população indígena aldeada, crianças de 6 meses a menores de 2 anos, população de 20 a 39 anos e portadores de doenças crônicas. A partir de então, a vacinação sazonal passou a ser realizada utilizando vacina



trivalente inativada (H1N1, H3N2 e B), tendo como alvo trabalhadores de saúde de saúde, crianças de 6 meses a menores de 2 anos e maiores de 60 anos. Em 2013, foi ampliada para povos indígenas, gestantes, puérperas (até 45 dias após o parto), reclusos, portadores de doenças crônicas não transmissíveis e outras condições clínicas especiais. Em 2014, a vacinação de crianças foi estendida para aquelas de 6 meses a menores de 5 anos. Em 2023, a oferta para vacinação abrange os seguintes grupos, além dos já citados: profissionais da educação, forças de segurança e salvamento, Forças Armadas, funcionários do sistema prisional, população privada de liberdade, trabalhadores de transporte rodoviário de passageiros urbano e de longo curso, trabalhadores portuários e caminhoneiros.

A vacina contra influenza diminui as hospitalizações e mortes por pneumonia em idosos e crianças. Outras doenças respiratórias de etiologia viral são frequentes, especialmente em crianças, sendo vulgarmente chamadas de “gripe” pela população, o que pode levar a interpretações errôneas sobre a eficácia da vacina e suas complicações.

Nos Crie, a vacina pode ser obtida, inclusive fora do período de campanha, para os grupos especiais de risco relacionados em “Indicações”, neste capítulo.

## 14.2 Composição e apresentação

A composição da vacina é estabelecida anualmente pela OMS, com base nas informações recebidas de laboratórios de referência sobre a prevalência das cepas circulantes. A partir de 1998, a OMS faz recomendações sobre a composição da vacina no segundo semestre de cada ano, para atender às necessidades de proteção contra influenza no inverno do Hemisfério Sul.

As vacinas atualmente utilizadas no PNI são trivalentes, obtidas de fluido alantoide, a partir de culturas em ovos embrionados de galinha. Geralmente contêm 15µg de cada um de dois subtipos do sorotipo A, e 15µg de uma cepa do sorotipo B. Está disponível no mercado uma vacina influenza quadrivalente que contém as três cepas da vacina trivalente mais uma cepa do sorotipo B, de acordo com as recomendações da OMS.

Utilizam-se dois tipos de vacinas influenza inativadas:

- a. Vacinas de vírus fracionados (*split-virus*). As vacinas atualmente disponíveis no Brasil são desse tipo.
- b. Vacinas de subunidades.

Na composição das vacinas entram antibióticos como a neomicina ou polimixina, e as vacinas em frascos de multidoses podem conter timerosal como conservante.

As vacinas têm sido fornecidas em seringas com doses individuais, contendo 0,25 mL e 0,5 mL, bem como em frascos com múltiplas doses. Recomenda-se consultar sempre a bula do produto.

## 14.3 Doses, via de administração, conservação e validade

A dose da vacina inativada é de 0,25 mL, para menores de 3 anos de idade, e de 0,5 mL para aqueles acima de 3 anos.

A vacina pode ser aplicada a partir dos 6 meses de idade, por via IM. Deve ser conservada entre +2°C e +8°C. O prazo de validade estabelecido pelo produtor deve ser rigorosamente respeitado.

## 14.4 Eficácia

A maioria das crianças e dos adultos jovens desenvolve altos títulos de anticorpos inibidores da hemaglutinação após a vacinação, que conferem proteção contra os tipos contidos na vacina, bem como contra variantes similares.

Quando há boa equivalência entre a cepa viral contida na vacina e a cepa circulante, a proteção contra influenza é da ordem de 70% a 90% em menores de 65 anos.

As pessoas mais idosas ou com algumas doenças crônicas podem apresentar títulos mais baixos de anticorpos séricos após a vacinação e continuar suscetíveis à influenza. Entretanto estudos realizados na América do Norte e na Europa mostram que, mesmo nesses casos, os vacinados têm menor risco de pneumonia, hospitalização e morte por influenza. Entre os idosos mais debilitados, a eficácia na prevenção da influenza é de cerca de 30% a 40%.

A resposta de anticorpos é menor em pacientes com câncer do que em controles saudáveis. A soroconversão é da ordem de 24% a 71% nesse grupo.

As crianças que não estão em quimioterapia há mais de quatro semanas, com linfócitos totais acima de  $1.000/\text{mm}^3$ , têm altas taxas de soroconversão com o uso da vacina.

Em pacientes com lúpus eritematosos sistêmico, as respostas foram boas ou baixas, conforme o uso de corticosteroides. Não houve piora clínica da doença de base com a vacinação.

A vacina influenza inativada induz a produção de anticorpos em títulos protetores nas pessoas HIV+ com poucos sintomas de imunodeficiência e contagens adequadas de linfócitos T CD4+. Entre as PVHA com doença avançada e contagens baixas de linfócitos T CD4+, a vacina pode não induzir anticorpos protetores, e não há consenso se uma segunda dose melhora a resposta imunológica à vacina. Não foi verificada piora clínica entre os PVHA vacinados contra influenza, embora possa ocorrer, transitoriamente, aumento da carga viral e diminuição dos linfócitos T CD4+.

Os dados sobre eficácia, reatogenicidade e segurança das vacinas contra gripe em crianças com menos de 6 meses de idade são insuficientes, não se recomendando seu uso nessa faixa etária.

## 14.5 Esquemas

Seguir a orientação anual do Ministério da Saúde quanto à época da vacinação.

A vacina influenza inativada pode ser aplicada simultaneamente a outras vacinas do calendário do PNI ou com qualquer intervalo entre elas.

**Tabela 18** Esquemas da vacina influenza inativada, conforme as diversas idades

IDADE	DOSE (ML)	NÚMERO DE DOSES
6 meses a <3 anos	0,25	1-2*
3 a 8 anos	0,5	1-2*
≥ 9 anos e adultos	0,5	1

Fonte: DPNI/SVSA/MS.

\*Crianças <9 anos, ao receberem a vacina pela primeira vez, requerem duas doses com intervalo de quatro a seis semanas. Apenas uma dose anual é suficiente nas vacinações subsequentes.

## 14.6 Indicações

1. Pessoas vivendo com HIV/aids.
2. Transplantados de órgãos sólidos
3. Transplantados de células-tronco hematopoiéticas (TCTH).
4. Doadores de órgãos sólidos e de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) devidamente cadastrados nos programas de doação.
5. Imunodeficiências primárias ou erro inato da imunidade.
6. Pacientes oncológicos com doença em atividade ou até alta médica.
7. Pessoas em uso de drogas imunossupressoras.
8. Comunicantes domiciliares de imunodeprimidos.
9. Trabalhadores de saúde.
10. Cardiopatias crônicas.
11. Pneumopatias crônicas.
12. Asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas.
13. Diabetes.
14. Fibrose cística.
15. Trissomias.
16. Implante coclear.
17. Doenças neurológicas crônicas incapacitantes.
18. Usuários crônicos de ácido acetilsalicílico.
19. Nefropatia crônica/síndrome nefrótica.
20. Asma.
21. Hepatopatias crônicas.
22. Obesidade grau III.
23. Fístula liquórica e derivação ventrículo-peritoneal (DVP).

## 14.7 Contraindicações

História de anafilaxia à dose anterior da vacina.

## 14.8 Precauções

1. Pessoas que, após a ingestão de ovo, apresentaram apenas urticária: administrar a vacina influenza, sem a necessidade de cuidados especiais.
2. Pessoas que, após a ingestão de ovo, apresentaram quaisquer outros sinais de anafilaxia (angioedema, desconforto respiratório ou vômitos repetidos), a vacina pode ser administrada, desde que em ambiente adequado para tratar manifestações alérgicas graves (atendimento de urgência e emergência). A vacinação deve ser aplicada sob supervisão médica, preferencialmente.

## 14.9 Eventos adversos

**Locais:** eritema, dor e endurecimento de pequena intensidade, com duração de até dois dias.

**Sistêmicos:** febre, mal-estar e mialgia, mais frequentes em pessoas que não tiveram exposição anterior aos antígenos da vacina. A vacinação não agrava sintomas de pacientes asmáticos nem induz sintomas respiratórios.

Raramente, a aplicação de algumas vacinas pode anteceder o início da síndrome de Guillain-Barré (SGB). Os sintomas geralmente aparecem na segunda semana e no máximo em até seis semanas após a administração da vacina influenza. A relação causal entre vacinas influenza e SGB apresenta resultados contraditórios. É desconhecido, até o momento, se a vacina influenza pode aumentar o risco de ocorrência da SGB em indivíduos com história pregressa dessa patologia.

Em caso de ocorrência de SGB no período de até seis semanas após recebimento de dose anterior, recomenda-se realizar notificação e avaliação médica criteriosa sobre benefício e risco da vacina antes da administração de uma nova dose.

**Alérgicos:** a reação anafilática é rara.

## Bibliografia

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Influenza. *In:* KIMBERLIN, D. W. *et al.* (ed.). **Red book:** report of the Committee on Infectious Diseases. 32. ed. Itasca: American Academy of Pediatrics, 2021.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Committee on Infectious Diseases. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2017–2018. **Pediatrics**, [S. l.], v. 140, n. 4, p. e20172550, 2017.

BLACK, S. *et al.* Importance of background rates of disease in assessment of vaccine safety during mass immunization with pandemic H1N1 influenza vaccines. **Lancet**, [S. l.], v. 374, n. 9707, p. 2115-2122, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Vigilância de Doenças Transmissíveis. **Informe técnico operacional vacinação contra a influenza 2023**. Brasília, DF: MS, 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Nota Técnica n.º 05/2010 DEVEP/SUS/MS**. Estratégia de vacinação contra o vírus de influenza A(H1N1) 2009 pandêmico e sazonal. Brasília, DF: MS, 2010.

CINTRA, O. A. L.; ARRUDA, E. Influenza. *In:* FARHAT, C. K. *et al.* (ed.). **Imunizações, fundamentos e prática**. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2008. p. 425-449.

FIORA, A. E. *et al.* Inactivated influenza vaccines. *In:* PLOTKIN, S. A.; ORENSTEIN, W. A.; OFFIT, P. A. *et al.* (ed.). **Vaccines**. 7. ed. Philadelphia: Elsevier, 2018.

GROHSCOPF, L. A. *et al.* Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, 2020–21 Influenza Season. **MMWR Recomm Rep.**, v. 69, n. RR-8, p. 1-24, 2020.

KELSO J. M.; WANG, J.; SICHERER, S. H. *et al.* Influenza vaccination in individuals with egg allergy. **Up to Date**, [S. l.], 2019. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/influenza-vaccination-in-individuals-with-egg-allergy>. Acesso em: 13 jul. 2023.

KFOURI, R. A.; MARANO, S. B. Influenza. In: AMATO NETO, V. (ed.). **Atualizações, orientações e sugestões sobre imunizações**. São Paulo: Segmento Farma, 2011. p. 297-310.

SCHATTNER, A. Consequence or coincidence: the occurrence, pathogenesis and significance of autoimmune manifestations after viral vaccines. **Vaccine**, v. 23, n. 10, p. 3876-3886, 2005.

SHARLAND, M. *et al.* Influenza and parainfluenza. In: SHARLAND, M. *et al.* (ed.) **OSH manual of childhood infections: The Blue Book**. 3 Ed. Oxford: Oxford University Press, 2011. p. 595-599.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2021 southern hemisphere influenza season**. [S. l.]: WHO, 2021. [https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2021\\_south/en/](https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2021_south/en/).

YOUNG, B. *et al.* Duration of Influenza Vaccine Effectiveness. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 217, n. 5, p. 731-741, 2018.

ZHU, F. C. *et al.* A novel influenza A(H1N1) vaccine in various ages groups. **N. Engl. J. Med.**, [S. l.], v. 361, p. 2414-2423, 2009.



## Vacina meningocócica C conjugada (MenC) e vacina meningocócica ACWY conjugada (MenACWY)

### 15.1 Considerações gerais

A *Neisseria meningitidis* (meningococo) é causa de doença meningocócica, cujas apresentações clínicas mais frequentes são meningite, bacteremia e meningococcemia. Tem importância epidemiológica relevante em algumas regiões geográficas. Surto são frequentes, com alta letalidade. Dos 12 sorogrupos reconhecidos de *N. meningitidis*, seis (A, B, C, W, X e Y) são responsáveis virtualmente por todas as doenças meningocócicas no mundo. No Brasil, a distribuição é variável de região para região e de acordo com a faixa etária. A epidemiologia é bastante dinâmica e os dados do SIREVA 2020, em 66 isolados, mostraram a seguinte participação de sorogrupos, considerando todas as faixas etárias: B: 48,5%; C: 36,4%; W: 10,6%; Y: 4,5%. Em 2021, em 33 isolados, a distribuição foi de: C: 42,4%; B: 45,5%; W: 12,1%.

Desde meados da década de 1970, o Brasil dispõe de vacina polissacarídica contra meningococos dos tipos A e C. Essas vacinas são importantes no controle de surtos e epidemias, mas apresentam os mesmos problemas que as demais vacinas polissacarídicas: são T-independentes; não induzem memória imunológica; a proteção obtida é de curta duração; e não são eficazes em crianças menores de 2 anos de idade. Devido a esses fatores, são de uso limitado.

Em 1999 foi licenciada, no Reino Unido, uma vacina de polissacarídeos capsulares do meningococo C conjugados a proteínas (toxóide tetânico e CRM 197). Essa vacina é T-dependente, induz memória imunológica, tem efeito *booster* e sua proteção é de longa duração. Também reduz a colonização do meningococo na orofaringe. Pode ser aplicada a lactentes jovens, tal como outras vacinas conjugadas. Sua eficácia é maior que 90% e proporciona efeito de proteção nos não vacinados quando se obtêm altas coberturas vacinais na população, incluindo vacinação de adolescentes

(proteção coletiva). Em 2005, foram licenciadas as vacinas conjugadas contra meningococos A, C, W, Y; e, em 2013, as vacinas proteicas contra o meningococo B. A vacina meningocócica B não está disponível no SUS.

No Brasil, desde 2003 a vacina meningococo C conjugada tem sido utilizada nos Crie, para subgrupos especiais, e foi introduzida na rotina, no calendário de imunizações de crianças, a partir de 2010, sendo preconizada a partir de 2 meses de idade. Em 2017, foi incluída a vacina MenC para adolescentes de 11 a 14 anos, como dose única ou reforço, de acordo com a situação vacinal, pois estes são os principais portadores e, portanto, transmissores do meningococo. Em 2020, a vacina meningocócica conjugada ACWY foi incorporada ao Calendário Nacional de Vacinação do PNI, para uso em adolescentes.

Alguns grupos de alto risco, como asplênicos e imunodeficientes, podem não responder adequadamente à vacina meningocócica, necessitando de duas doses para imunização primária, quando iniciam esquema após 1 ano de idade. Também, como ocorre queda mais precoce e acentuada dos anticorpos, além do curto período de incubação da doença, há necessidade de revacinação a cada cinco anos. Em particular, indivíduos recebendo ou que vão receber medicamentos biológicos inibidor de complemento (eculizumabe, ravulizumabe) utilizado para hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) possuem risco aumentado para infecção meningocócica e devem ser vacinados, de preferência, duas semanas antes do início da terapêutica.

Pacientes com risco aumentado para doença meningocócica podem se beneficiar com vacinas polivalentes, que conferem uma proteção mais ampliada. Assim, havendo disponibilidade, deve-se dar preferência ao uso da vacina meningocócica

conjugada ACWY. Indivíduos que já receberam a vacina men C podem ser vacinados com a menACWY, respeitando intervalo mínimo de um mês após a última dose da men C.

No Brasil, as seguintes vacinas meningocócicas conjugadas estão atualmente disponibilizadas nos Crie: meningocócica C conjugada e meningocócica ACWY conjugada.

## 15.2 Composição e apresentação

### 15.2.1 Vacina meningocócica C conjugada

Cada dose corresponde a 0,5 mL de suspensão e contém 10 µg do polissacarídeo do meningococo C conjugado a toxoide tetânico ou proteína diftérica. Contém hidróxido de alumínio como adjuvante.

### 15.2.2 Vacinas meningocócicas ACWY conjugadas

Cada dose corresponde a 0,5 mL de suspensão e contém polissacarídeos de meningococo A, C, W, Y conjugados a uma proteína. Contém hidróxido de alumínio como adjuvante.

## 15.3 Dose e via de administração, conservação e validade

### 15.3.1 Vacina MenC conjugada

A dose é de 0,5 mL por via IM. Em crianças com menos de 2 anos de idade, na região anterolateral da coxa; em crianças maiores e adultos, na região deltoide ou na região anterolateral da coxa.

A vacina é conservada entre +2°C a +8°C e não deve ser congelada. O prazo de validade é indicado pelo fabricante e necessita ser rigorosamente respeitado.

### 15.3.2 Vacinas MenACWY conjugadas

A dose é de 0,5 mL por via IM. Em crianças com menos de 2 anos de idade, administrar na região anterolateral da coxa; em crianças maiores e adultos, na região deltoide ou na região anterolateral da coxa.

A vacina é conservada entre +2°C a +8°C e não deve ser congelada. O prazo de validade é indicado pelo fabricante e necessita ser rigorosamente respeitado.

## 15.4 Eficácia

### 15.4.1 Vacina MenC conjugada

A eficácia é de 90% ou mais para todos os grupos etários.

### 15.4.2 Vacinas MenACWY conjugadas

Os estudos de imunogenicidade mostraram resposta protetora para os quatro sorogrupos nas vacinas licenciadas.

## 15.5 Esquemas

### 15.5.1 Vacina MenC conjugada/ACWY conjugada

Administrar a vacina meningocócica C conjugada em duas doses, aos 3 e 5 meses de idade, com intervalo de 60 dias entre as doses, mínimo de 30 dias, e um reforço entre 12 e 15 meses de idade. Aplicar uma dose de reforço na adolescência, de acordo com o PNI, com a vacina MenACWY conjugada.

Em pessoas a partir dos 12 meses de idade, administrar uma ou duas doses das vacinas meningocócicas conjugadas C ou ACWY, conforme a indicação.

### 15.5.2 Indicações e esquema da vacina MenC conjugada

Nas indicações constantes a seguir, que compreendem situações de risco para doença meningocócica, em pessoas a partir dos 12 meses de idade, administrar uma ou duas doses com intervalo de 8 a 12 semanas, de acordo com a condição de risco, e uma dose de reforço após cinco anos, repetindo uma dose a cada cinco anos ou não, também de acordo com cada uma das situações de risco que constam no Quadro 10.

### 15.5.4 Indicações e esquemas da vacina MenACWY conjugada

As indicações e os esquemas da vacina ACWY estão contidos no Quadro 10. Nos casos de imunodepressão programada ou esplenectomia eletiva, a vacina deve ser aplicada preferencialmente duas semanas antes do procedimento.

Para a vacinação de crianças expostas/infectadas pelo HIV, com menos de 12 meses de idade, consultar a Tabela 11.

## 15.6 Indicações e esquemas

**Quadro 10** Esquemas de vacinação com vacinas meningocócicas conjugadas em situações de risco para doença meningocócica, em pessoas a partir dos 12 meses de idade

INDICAÇÕES DA VACINA MENC		
INDICAÇÃO	IMUNIZAÇÃO PRIMÁRIA	REFORÇOS
Pessoas em uso de drogas imunossupressoras	2 doses com intervalo de 8 semanas	1 dose a cada 5 anos
Paciente oncológico com doença em atividade ou até alta médica	2 doses com intervalo de 8 semanas	1 dose a cada 5 anos
Fístula liquórica e DVP	1 dose	1 dose a cada 5 anos
Implante coclear	1 dose	1 dose a cada 5 anos
Trissomias	1 dose	–
Doenças de depósito	1 dose	–
Hepatopatia crônica	1 dose	–
Doença neurológica incapacitante	1 dose	–
INDICAÇÕES DA VACINA MENACWY		
INDICAÇÃO	IMUNIZAÇÃO PRIMÁRIA	REFORÇOS
Asplenia anatômica e funcional, doença falciforme e talassemias	2 doses com intervalo de 8 semanas	1 dose a cada 5 anos
Deficiência de complemento e frações	2 doses com intervalo de 8 semanas	1 dose a cada 5 anos
Terapia com inibidor de complemento	2 doses com intervalo de 8 semanas	1 dose a cada 5 anos
Pessoas vivendo com HIV/aids	2 doses com intervalo de 8 semanas	1 dose a cada 5 anos
Imunodeficiências primárias ou erro inato da imunidade	2 doses com intervalo de 8 semanas	1 dose a cada 5 anos
Transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH)	2 doses com intervalo de 8 semanas	–
Transplante de órgãos sólidos (TOS)	2 doses com intervalo de 8 semanas	1 dose a cada 5 anos
Microbiologista rotineiramente exposto a isolamento de <i>Neisseria meningitidis</i>	1 dose	1 dose a cada 5 anos (se persistir o risco)

Fonte: DPNI/SVSA/MS.

## 15.7 Contraindicações

Pacientes com hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da vacina.

## 15.8 Eventos adversos

**Locais:** eritema, endureção e dor.

**Sistêmicos:** febre baixa e irritabilidade.

**Alérgicos:** anafilaxia é rara.



## Bibliografia

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Meningococcal Infections. *In*: KIMBERLIN, D. W. *et al.* (ed.). **Red book**: report of the Committee on Infectious Diseases. 32. ed. Itasca: American Academy of Pediatrics, 2021.

BALMER, P. *et al.* Immune Response to Meningococcal Serogroup C Conjugate Vaccine in Asplenic Individuals. **Infection and Immunity**, [S. l.], v. 72, n. 1, p. 332-337, 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças Transmissíveis. **Informe técnico da ampliação da oferta das vacinas papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) - vacina HPV quadrivalente e meningocócica C (conjugada)**. Brasília, DF: MS, 2023.

MACNEIL, J. R. *et al.* Recommendations for Use of Meningococcal Conjugate Vaccines in HIV-Infected Persons – Advisory Committee on Immunization Practices, 2016. **MMWR**, [S. l.], v. 65, n. 43, p. 1189-1194, 2016.

SÃO PAULO (Estado). Secretaria de Estado da Saúde. Instituto Adolfo Lutz. Informação da vigilância das pneumonias e meningites bacterianas. **SIREVA II Brasil OPAS**. 2021. Disponível em: [http://www.ial.sp.gov.br/resources/insituto-adolfo-lutz/publicacoes/sireva\\_2021.pdf](http://www.ial.sp.gov.br/resources/insituto-adolfo-lutz/publicacoes/sireva_2021.pdf). Acesso em: 13 jul. 2023.

SOUZA, A. R. *et al.* Antibody persistence after serogroup C meningococcal conjugate vaccine in children with sickle cell disease. **Vaccine**, [S. l.], v. 34, p. 4327-4334, 2016.

## Vacina pneumocócica polissacarídica (VPP23) e conjugada (VPC10 e VPC13)

### 16.1 Considerações gerais

O pneumococo é causa frequente de otite média aguda, pneumonias, bacteremias e meningites. A maior incidência de doença pneumocócica ocorre nos primeiros anos de vida e na idade avançada.

O *Streptococcus pneumoniae* é bactéria Gram-positiva, capsulada, com mais de 90 sorotipos imunologicamente distintos. Esses sorotipos têm importância epidemiológica na distribuição das doenças pneumocócicas no mundo e na definição da composição das vacinas. Os polissacarídeos capsulares são a base primária da patogenidade e da classificação por sorotipos.

O principal reservatório do *Streptococcus pneumoniae* é a nasofaringe. Taxas de colonização variam de acordo com a idade; estima-se que de 30% a 70% das crianças e menos que 10% dos adultos sejam colonizados pelo *S. pneumoniae*.

Durante cinco décadas, a penicilina foi efetiva contra o pneumococo, porém cepas resistentes à penicilina se disseminaram progressivamente pelo mundo entre 1970 e 1990, aumentando a importância da prevenção contra o pneumococo, sobretudo em relação às cepas resistentes.

A primeira vacina polissacarídica foi licenciada nos EUA, em 1977, com 14 sorotipos. Em 1983, essa vacina foi substituída por outra, com 23 sorotipos (Pneumo 23) que são os mais frequentemente isolados de doenças invasivas.

A resposta a antígenos polissacarídicos é T-independente, de curta duração, e não induz memória imunológica. Embora haja controvérsias a respeito, há evidências na literatura de que a vacina anti-pneumocócica polissacarídica é efetiva contra doença pneumocócica em adultos, reduzindo o risco de doença invasiva. Por esse motivo é utilizada

como imunobiológico especial, para determinados grupos de pacientes, a partir de 2 anos de idade, que apresentam suscetibilidade aumentada à infecção pneumocócica.

Em 2000 foi licenciada, nos EUA, a primeira vacina pneumocócica conjugada heptavalente, substituída, no ano de 2009, pela vacina pneumocócica conjugada 13-valente. Desde 2009 está disponível a vacina pneumocócica conjugada 10-valente; e, em 2021, a 15 e a 20-valente.

As vacinas conjugadas, por meio de ligação covalente, de polissacarídeos capsulares do pneumococo com proteínas carreadoras são capazes de induzir resposta imunológica T-dependente, memória imunológica e proteção de longa duração. Além disso, as vacinas pneumocócicas conjugadas influenciam no estado de portador de pneumococo na nasofaringe, diferentemente do que é observado na vacina polissacarídica.

O uso de vacinas pneumocócicas conjugadas (7, 10 e 13-valente) em crianças tem sido motivo de muitas publicações científicas, havendo evidência, além de boa resposta imune a essas vacinas, de eficácia e impacto na redução de doença pneumocócica invasiva.

Em muitos países, o uso das vacinas pneumocócicas conjugadas, na vacinação de rotina das crianças, reduziu dramaticamente a incidência de doença pneumocócica invasiva. Em alguns locais, levou ao desaparecimento de doença pneumocócica invasiva causada pelos sorotipos contidos na vacina, mesmo em faixas etárias não contempladas pela vacinação (proteção de rebanho).

A vacina pneumocócica conjugada 7-valente foi a primeira vacina pneumocócica conjugada a ser usada no Programa Nacional de Imunizações (PNI),

e só era disponibilizada pelos Crie para crianças em situações especiais. Foi substituída, em março de 2010, pela vacina pneumocócica conjugada 10-valente, que, além das indicações dos Crie, foi introduzida também no esquema de rotina do PNI.

A partir do segundo semestre de 2019, a vacina pneumocócica conjugada 13-valente passou a ser disponibilizada nos Crie para indivíduos  $\geq 5$  anos de idade, incluindo adultos, nas situações especificadas deste manual.

Atualmente, os Crie dispõem de três vacinas pneumocócicas. Uma vacina pneumocócica 23-valente (polissacarídica - Pneumo 23), as vacinas pneumocócicas 10-valente (conjugada - Pneumo 10) e 13-valente (conjugada - Pneumo 13). As vacinas conjugadas são de alta imunogenicidade, T-dependentes, indutoras de memória imunológica e de resposta anamnésica, e podem ser utilizadas em crianças a partir dos 2 meses de idade, faixa etária em que a morbimortalidade da doença pneumocócica é muito elevada. A vacina pneumocócica 23-valente é polissacarídica, T-independente, e só pode ser utilizada em crianças a partir de 2 anos de idade.

Alguns grupos populacionais são especialmente suscetíveis à doença invasiva pelo pneumococo. Eles podem ser contemplados no Crie com as vacinas pneumocócicas citadas acima, a depender da idade e da situação clínica do paciente.

## 16.2 Composição e apresentação

### 16.2.1 VPP 23

É constituída de uma suspensão de antígenos polissacarídicos purificados, com 23 sorotipos de pneumococo, em solução salina, conservada por fenol. Uma dose contém 25  $\mu\text{g}$  de cada polissacarídeo. É apresentada em frascos com doses individuais.

Os 23 tipos capsulares de pneumococos incluídos na vacina são: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F e 33F.

### 16.2.2 VPC 10

A vacina antipneumocócica conjugada 10-valente é constituída por dez sorotipos de pneumococos, sendo oito sorotipos conjugados com a proteína D de *Haemophilus influenzae* não tipáveis (NT), um

sorotipo conjugado ao toxoide diftérico e um sorotipo conjugado ao toxoide tetânico. A vacina possui como adjuvante o fosfato de alumínio e tem cloreto de sódio e água para injeção. Não contém conservantes. É apresentada em frascos com doses individuais. Cada dose de 0,5 mL contém os seguintes sorotipos:

- Conjugados à proteína D de *Haemophilus influenzae* não tipável: 1 (1  $\mu\text{g}$ ), 4 (3  $\mu\text{g}$ ), 5 (1  $\mu\text{g}$ ), 6B (1  $\mu\text{g}$ ), 7F (1  $\mu\text{g}$ ), 9V (1  $\mu\text{g}$ ), 14 (1  $\mu\text{g}$ ), 23F (1  $\mu\text{g}$ ).
- Conjugado a toxoide diftérico: 19F (3  $\mu\text{g}$ ).
- Conjugado a toxoide tetânico: 18C (3  $\mu\text{g}$ ).

### 16.2.3 VPC 13

A vacina pneumocócica conjugada 13-valente é constituída por 13 sorotipos de pneumococos conjugados à proteína CRM 197, que é uma proteína diftérica não tóxica. É apresentada em seringa preenchida com 0,5 mL de suspensão (dose única).

Cada 0,5 mL da vacina pneumocócica conjugada 13-valente contém os seguintes sorotipos:

- 2,2  $\mu\text{g}$  de sacarídeo por sorotipo 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F.
- 4,4  $\mu\text{g}$  de sacarídeo para o sorotipo 6B.

Todos os sorotipos são conjugados a aproximadamente 32  $\mu\text{g}$  de proteína CRM 197. A vacina pneumocócica conjugada 13-valente contém 0,125 mg de fosfato de alumínio como adjuvante.

## 16.3 Doses, via de administração, conservação e validade

### 16.3.1 VPP 23

Pode ser administrada a partir dos 2 anos de idade. A via de administração recomendada é a IM, podendo eventualmente ser aplicada por via subcutânea. Conservar entre +2°C e +8°C. O prazo de validade indicado pelo fabricante deve ser rigorosamente respeitado.

### 16.3.2 VPC 10

Deve ser aplicada a partir dos 2 meses de idade, até 4 anos, 11 meses e 29 dias de idade, por via IM profunda, no vasto lateral da coxa ou deltoide. Conservar entre +2°C e +8°C. O prazo de validade indicado pelo fabricante deve ser rigorosamente respeitado.

### 16.3.3 VPC13

Nos Crie está disponível para aplicação a partir dos 2 meses de idade, por via IM profunda. Conservar entre +2°C e +8°C. O prazo de validade indicado pelo fabricante deve ser rigorosamente respeitado.

## 16.4 Eficácia

### 16.4.1 VPP 23

A vacina Pneumo 23 induz anticorpos que aumentam a opsonização, a fagocitose e a destruição dos pneumococos, contudo a indução de resposta por mecanismos T-independentes não induz boa proteção em menores de 2 anos de idade.

A resposta aos vários sorotipos é heterogênea. Em 80% das crianças e dos adultos jovens, observa-se aumento de duas ou mais vezes na concentração de anticorpos tipo específicos. Em idosos, pacientes com cirrose, com doença pulmonar obstrutiva crônica, com diabetes mellitus e com imunodepressão, a resposta é mais baixa.

Os níveis de anticorpos diminuem após cinco a dez anos, e essa queda é mais rápida em alguns grupos que em outros, não havendo correlato de proteção em relação aos títulos de anticorpos. A queda de anticorpos é mais rápida na população adulta sob maior risco de doença pneumocócica invasiva. A duração dos anticorpos pode ser mais curta (cerca de três a cinco anos) nos imunodeprimidos, incluindo os pacientes com asplenia anatômica ou funcional.

A revacinação, quando indicada, deve ser realizada apenas uma vez após cinco anos da primeira dose. O aumento do nível dos anticorpos após a revacinação é menor que na primovacinação, não havendo evidência definitiva de tolerância imunológica. Contudo a revacinação a intervalos curtos não é benéfica.

### 16.4.2 VPC 10

A avaliação da eficácia potencial da vacina Pneumo 10 contra doença pneumocócica invasiva foi baseada na comparação das respostas imunes aos sete sorotipos comuns entre a vacina pneumocócica 10-valente conjugada e a vacina pneumocócica 7-valente conjugada. Foi demonstrado, em ensaio clínico de comparação direta com a vacina pneumocócica conjugada 7-valente, a não inferioridade da resposta

imune à vacina pneumocócica conjugada 10-valente, medida por ELISA para todos os sorotipos, exceto 6B e 23F. No mesmo ensaio clínico, a vacina Pneumo 10-valente demonstrou gerar anticorpos funcionais (OPA - atividade opsonofagocitária) contra todos os sorotipos da vacina. A administração da dose de reforço, no segundo ano de vida, demonstrou resposta anamnésica para os dez sorotipos contidos na vacina.

As vacinas conjugadas contra pneumococo impedem a infecção de mucosas (otite média aguda e colonização), mas até o momento não há correlatos de proteção definidos para proteção de mucosas. Há evidências de que a vacina conjugada diminui o número de portadores do pneumococo em nasofaringe dos vacinados, evitando a transmissão para indivíduos suscetíveis e não vacinados, base da proteção de rebanho, responsável pelo grande impacto da utilização das vacinas conjugadas em geral.

Em estudo com crianças brasileiras após a introdução da vacina pneumocócica conjugada 10-valente, a efetividade contra doença pneumocócica invasiva foi de 83,3%, para os sorotipos contidos na vacina, e de 77,9% para os sorotipos relacionados. Esses achados permitiram concluir que no programa de vacinação de rotina, no Brasil, a vacina pneumocócica conjugada 10-valente previne doença invasiva causada pelos sorotipos contidos na vacina e pode fornecer proteção cruzada para sorotipos relacionados.

Cinco anos após a introdução da vacina pneumocócica conjugada 10-valente, na vacinação de rotina no Brasil, foi observada também relevante redução nas hospitalizações por pneumonia nos grupos etários vacinados (crianças de 2 meses a 4 anos de idade).

### 16.4.3 VPC13

Há muito debate sobre as vantagens do uso das vacinas conjugadas em adultos, tanto em termos de imunogenicidade quanto de potencial efetividade, quando comparada com a vacinação com Pneumo 23-valente. Há algumas evidências de que as vacinas pneumocócicas conjugadas são mais imunogênicas em adultos que a vacina pneumocócica polissacarídica, embora não tenham sido consistentemente demonstradas.

A vacina pneumocócica conjugada 13-valente teve eficácia de 45% para pneumonia adquirida na comunidade, causada pelos sorotipos contidos na vacina, e de 75% para doença pneumocócica invasiva, em estudo para avaliar efetividade realizado na Holanda, com indivíduos saudáveis de 65 ou mais anos de idade.

Considerando estudos em adultos vivendo com HIV/aids, tratados com drogas antirretrovirais, vacinados com vacinas pneumocócicas conjugadas 7V ou 13V, as vacinas pneumocócicas conjugadas parecem induzir títulos mais altos de anticorpos, por tempo mais prolongado.

Em estudo realizado com pacientes adultos previamente tratados para linfoma de Hodgkin, a vacina pneumocócica conjugada 7V induziu memória imunológica.

Pacientes transplantados de células-tronco hematopoiéticas têm baixa resposta tanto às vacinas conjugadas quanto à vacina pneumocócica polisacarídica, em função do tempo após o transplante. A resposta às vacinas conjugadas é mais precoce, enquanto a habilidade de responder aos antígenos

polissacarídeos T-independentes é de recuperação mais lenta. Os anticorpos induzidos pela vacina pneumocócica conjugada persistem por tempo mais prolongado.

A resposta às vacinas pneumocócicas é muito heterogênea nos diferentes tipos de transplantes de órgãos sólidos. Há estudos em transplantados renais e cardíacos de maior imunogenicidade com as vacinas conjugadas. A resposta final, contudo, é mais baixa em transplantados de órgãos sólidos do que em controles saudáveis.

## 16.5 Esquemas

### 16.5.1 VPP 23

Uma dose a partir de 2 anos de idade. Uma segunda dose é indicada uma única vez, devendo ser realizada cinco anos após a dose inicial, se persistir a indicação.

### 16.5.2 VPC 10, 13 e VPP 23

Crianças menores de 5 anos: iniciar esquema com VPC10 ou VPC13 e VPP23, conforme idade, como indicado nos Quadros 11 e 11.1, contemplando as respectivas indicações deste capítulo.

**Quadro 11** Esquema de vacinação antipneumocócica com VPC10 e VPP23 para crianças menores de 5 anos de idade contempladas nas indicações de 9 a 19

FAIXA ETÁRIA DE INÍCIO	VPC 10 (INDICAÇÕES DE 9 A 19)		VPP23
	ESQUEMA PRIMÁRIO	REFORÇO COM VPC10	ESQUEMA
2 a 6 meses	3 doses (0/2/4 meses)	Uma dose 12 a 15 meses de idade	A partir de 2 anos de idade: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1ª dose, pelo menos 6 a 8 semanas após a última dose da VPC10</li> <li>• 2ª dose, 5 anos após a 1ª dose de VPP23</li> </ul>
7 a 11 meses	2 doses (0/2 meses)	Uma dose de 12 a 15 meses de idade	
12 a 59 meses	2 doses (0/2 meses)	–	

Fonte: DPNI/SVSA/MS.

**Quadro 11.1** Esquema de vacinação antipneumocócica com VPC13 e VPP23 para crianças menores de 5 anos de idade contempladas nas indicações de 1 a 8

FAIXA ETÁRIA DE INÍCIO	VPC13 (NAS INDICAÇÕES DE 1 A 8)		VPP23
	ESQUEMA PRIMÁRIO	REFORÇO COM VPC13	ESQUEMA
2 a 6 meses	3 doses (0/2/4 meses)	Uma dose 12 a 15 meses de idade	A partir de 2 anos de idade: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1ª dose, pelo menos 6 a 8 semanas após a última dose da VPC13</li> <li>• 2ª dose, 5 anos após a 1ª dose de VPP23</li> </ul>
7 a 11 meses	2 doses (0/2 meses)	Uma dose de 12 a 15 meses de idade	
12 a 59 meses	2 doses (0/2 meses)	–	

Fonte: DPNI/SVSA/MS.

Em crianças com vacinação incompleta com VPC10, isto é, que receberam uma ou mais doses da VPC10, completar o esquema de imunização com a vacina VPC13, conforme esquema indicado no Quadro 12, desde que estejam contempladas dentro das indicações de 1 a 8.

Crianças com esquema completo com a VPC10 devem receber duas doses adicionais de VPC13 com intervalo de pelo menos oito semanas após a última dose de Pneumo 10 para as indicações de 1 a 8.

**Quadro 12** Esquema recomendado para transição de vacina VPC10 para VPC13, conforme número de doses de VPC10 previamente recebidos nas indicações de 1 a 8

IDADE/MESES	ESQUEMA PRIMÁRIO DE TRANSIÇÃO VPC10/VPC13			REFORÇO	DOSE ADICIONAL
	D1	D2	D3	R1	15 A 59 MESES
2 meses	VPC10	VPC13	VPC13	VPC13	–
4 meses	VPC10	VPC10	VPC13	VPC13	–
6 meses	VPC10	VPC10	VPC10	VPC13	VPC13
12 a 15 meses	VPC10	VPC10	VPC10	VPC13	VPC13

Fonte: DPNI/SVSA/MS.

A partir de 5 anos de idade, para grupos específicos (indicações de 1 a 8), uma a três doses conforme doença de risco, como indicado no Quadro 13.

**Quadro 13** Esquema inicial de vacinação com VPC13 e VPP23 para crianças a partir de 5 anos de idade, adolescentes e adultos, segundo situação de risco

INDICAÇÕES	VPC13	VPP23	
	RECOMENDADO	RECOMENDADO (8 SEM. APÓS VPC13)	REVACINAÇÃO APÓS 5 ANOS
Pessoas vivendo com HIV/aids	1 dose	1 dose	1 dose
Paciente oncológico com doença em atividade ou até alta médica	1 dose	1 dose	1 dose
Asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas	1 dose	1 dose	1 dose
Imunodeficiências primárias ou erro Inato da Imunidade	1 dose	1 dose	1 dose
Transplantados de órgãos sólidos (TOS)	1 dose	1 dose	1 dose
Transplantados de células-tronco hematopoiéticas (TCTH)	3 doses	1 dose	1 dose
Fibrose cística	1 dose	1 dose	1 dose
Fístula liquórica e DVP	1 dose	1 dose	1 dose

Fonte: DPNI/SVSA/MS.

Nas indicações de 1 a 8, quem já recebeu a VPP23 deve receber uma única dose de VPC13, pelo menos um ano após a última dose de VPP23. Uma segunda dose da VPP23 deve ser aplicada cinco anos após a última dose da VPP23.

**OBSERVAÇÃO:** transplantados de células-tronco hematopoiéticas vacinados anteriormente ao transplante devem ser considerados como não vacinados.

## 16.6 Indicações

A vacina VPC13 seguida da vacina **VPP 23** está indicada nas seguintes condições:

1. Pessoas vivendo com HIV/aids.
2. Pacientes oncológicos com doença em atividade ou até alta médica.
3. Transplantados de órgãos sólidos.
4. Transplantados de células-tronco hematopoiéticas (TCTH).

5. Asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas.
6. Imunodeficiências primárias ou erro inato da imunidade.
7. Fibrose cística (mucoviscidose).
8. Fístula liquórica e derivação ventrículo peritoneal (DVP).

A vacina VPC10 seguida da vacina VPP 23 está indicada para crianças de até 59 meses de idade nas condições enumeradas a seguir. A vacina VPP 23 está indicada para crianças a partir de 5 anos de idade, adolescentes e adultos, segundo as situações de risco enumeradas abaixo:

9. Imunodeficiência devido à imunodepressão terapêutica.
10. Implante coclear.
11. Nefropatias crônicas/hemodiálise/síndrome nefrótica.
12. Pneumopatias crônicas, exceto asma intermitente ou persistente leve.
13. Asma persistente moderada ou grave.
14. Cardiopatias crônicas.

15. Hepatopatias crônicas.
16. Doenças neurológicas crônicas incapacitantes.
17. Trissomias.
18. Diabetes.
19. Doenças de depósito.

**OBSERVAÇÃO:** nos casos de esplenectomia eletiva, a vacina deve ser aplicada pelo menos duas semanas antes da cirurgia. Em casos de quimioterapia (QT), a vacina deve ser aplicada preferencialmente 15 dias antes do início da QT.

**ATENÇÃO:** a VPP23 não está disponível nos Crie para investigação diagnóstica de imunodeficiências.

## 16.7 Contraindicações

### 16.7.1 Vacina pneumocócica polissacarídica 23 e VPC10 e VPC13

Reação anterior de hipersensibilidade imediata (anafilaxia) à vacina.

## 16.8 Eventos adversos

### 16.7.2 VPP23

**Locais:** eritema, enduração e dor.

**Sistêmicos:** febre baixa, astenia, cefaleia e mialgia podem ocorrer, sendo mais intensos e mais frequentes na revacinação.

**Alérgicos:** anafilaxia é rara.

### 16.7.3 VPC10

**Locais:** geralmente leves a moderados. Dor no local da injeção, vermelhidão e enduração.

**Sistêmicos:** irritabilidade, falta de apetite, cefaleia, mialgia e febre, que pode ocorrer nos primeiros um a dois dias.

**Alérgicos:** anafilaxia é rara.

### 16.7.4 VPC13

**Locais:** geralmente leves a moderados. Dor no local da injeção, vermelhidão e enduração.

**Sistêmicos:** irritabilidade, falta de apetite, cefaleia, mialgia e febre, que pode ocorrer nos primeiros um a dois dias.

**Alérgicos:** anafilaxia é rara.

## Bibliografia

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Pneumo. *In:* KIMBERLIN, D. W. *et al.* (ed.). **Red book:** report of the Committee on Infectious Diseases. 32. ed. Itasca: American Academy of Pediatrics, 2021.

BLACK, S. *et al.* Post licensure surveillance for pneumococcal invasive disease after use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in northern California Kaiser Permanente. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, [S. l.], v. 23, n. 6, p. 485-489, 2004.

BRANDILEONE, M. C. Conveniências de incluir mais sorotipos na vacina contra o pneumococo: indicar quais, se necessário. *In:* WECKX, L. Y. *et al.* **Controvérsias em imunizações:** 2009. São Paulo: Segmento Farma, 2010. p. 31-35.

BRANDILEONE, M. C. *et al.* Appropriateness of a pneumococcal conjugate vaccine in Brazil: potential impact of age and clinical diagnosis with emphasis on meningitis. **J. Infect. Dis.**, [S. l.], v. 187, n. 8, p. 1206-1212, 2003.

BRANDILEONE, M. C.; KFOURI, R. A. Doenças pneumocócicas. *In:* AMATO NETO, V. (ed.). **Atualizações, orientações e sugestões sobre imunizações.** São Paulo: Segmento Farma, 2011. p. 339-358.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Recomendações para terapia antirretroviral em crianças e adolescentes infectados pelo HIV 2018.** Brasília, DF: MS, 2018.

BREUKELS, M. A. *et al.* Complement dependency of splenic localization of pneumococcal polysaccharide and conjugate vaccines. **Scand. J. Immunol.**, [S. l.], v. 61, n. 4, p. 322-328, 2005.



CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Licensure of a 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV13) and Recommendations for Use Among Children — Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. **MMWR**, v. 59, n. 9, p. 258-261, 2010.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Pneumococcal vaccination for cochlear implant candidates and recipients: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). **MMWR**, [S. l.], v. 52, n. 31, p. 739-740, 2003.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Preventing pneumococcal disease among infants and young children. **MMWR Recomm. Rep.**, [S. l.], v. 49, n. RR-9, p. 1-38, 2000.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). **MMWR Recomm. Rep.**, [S. l.], v. 46, n. RR-8, p. 1-24, 1997.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Recommendations and reports: prevention of pneumococcal disease among infants and children use of 13-Valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-Valent pneumococcal polysaccharide vaccine. **MMWR Recomm. Rep.**, [S. l.], v. 59, n. RR-11, p. 1-18, 2010.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-Valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). **MMWR**, [S. l.], v. 59, n. 34, p. 1102-1106, 2012.

Domingues, C. M. *et al.* Brazilian Pneumococcal Conjugate Vaccine Effectiveness Study Group. Effectiveness of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease in Brazil: a matched case-control study. **Lancet Respir Med.**, [S. l.]; v. 2, n. 6, p. 464-71, jun. 2014.

GUEVARA, J. N. *et al.*, Interchangeability between pneumococcal conjugate vaccines for pediatric use: a systematic literature review. **Expert Review of Vaccines**, v. 19, n. 11, p. 1011-1022, 2020.

HAMMITT, L. L. *et al.* Repeat revaccination with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged 55-74 years living in Alaska: no evidence of hypo responsiveness. **Vaccine**, [S. l.], v. 29, n. 12, p. 2287-2295, 2011.

HUNG, I. F. *et al.* Prevention of myocardial infarction and stroke among persons by dual pneumococcal and influenza vaccination: a prospective cohort study. **Clin. Infect. Dis.**, [S. l.], v. 51, n. 19, p. 1007, 2010.

JACKSON, L.A. Pneumococcal polysaccharide vaccines. *In*: PLOTKIN, S. A.; ORENSTEIN, W. A.; OFFIT, P. A. *et al.* (ed.). **Vaccines**. 7. ed. Philadelphia: Elsevier, 2018.

JOHNSTONE, J. *et al.* Effect of pneumococcal vaccination in hospitalized adults with community-acquired pneumonia. **Arch. Intern. Med.**, [S. l.], v. 167, n. 18, p. 1938-1943, 2007.

KAYHTY, H. *et al.* **The immunological basis for immunization series: module 12: pneumococcal vaccines.** Geneva: World Health Organization, 2009. 50 p.

KLEMETS, P. *et al.* Risk of invasive pneumococcal infections among working age adults with asthma. **Thorax**, [S. l.], v. 65, n. 8, p. 698-702, 2010.

KLUGMAN, K.P. *et al.* Pneumococcal conjugate vaccines and pneumococcal common protein vaccines. *In*: PLOTKIN, S. A. *et al.* (ed.). **Vaccines**. 7. ed. Philadelphia: Elsevier, 2018.

LUCAREVRSCHI, B. *et al.* Colonização de orofaringe por *Streptococcus pneumoniae* em crianças de creches municipais de Taubaté-SP: correlação entre os principais sorotipos e a vacina pneumocócica heptavalente. **J. Pediatr.**, Rio de Janeiro, v. 79, n. 3, p. 215-220, 2003.

MIERNYK, K. M. *et al.* Immunogenicity and reactogenicity of pneumococcal polysaccharide and conjugate vaccines in Alaska native adults 55-70 years of age. **Clin. Infect. Dis.**, [S. l.], v. 49, n. 2, p. 241-8, 2009.

MOBERLEY, S. *et al.* Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. **Cochrane Database Syst Rev.**, [S. l.], v. 1, p. CD000422, 31 jan. 2013.

MORAES, J. C.; VERAS, M. A. S. M. Vacinas antipneumocócicas. In: FARHAT, C. K. *et al.* (ed.). **Imunizações, fundamentos e prática**. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2008. p. 403-413.

MUSHER, D. M. *et al.* Safety and antibody response, including antibody persistence for 5 years, after primary vaccination or revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine in middle-aged and older adults. **J. Infect. Dis.**, [S. l.], v. 201, n. 4, p. 516-524, 2010.

MUSHER, D. M. *et al.* The potential role for protein-conjugate pneumococcal vaccine in adults: what is the supporting evidence? **Clin. Infect. Dis.**, [S. l.], v. 52, n. 5, p. 633-640, 2011.

NASCIMENTO-CARVALHO, C. M. *et al.* Cepas invasivas de pneumococo isoladas em crianças e adolescentes em Salvador. **J. Pediat.**, Rio de Janeiro, v. 79, n. 3, p. 209-214, 2013.

Nishikawa, A. M. *et al.* Systematic review of economic evaluations of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) in individuals 60 years of age or older. **Vaccine**, [S. l.], v. 36, n. 19, p. 2510-2522, 3 maio 2018.

OSELKA, G. Prevenção da doença pneumocócica no Brasil. **J. Pediat.**, Rio de Janeiro, v. 79, n. 3, p. 195-196, 2003.

REGEV-YOCHAY, G. *et al.* Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* by adults and children in community and family settings. **Clin. Infect. Dis.**, [S. l.], v. 38, p. 632-9, 2004.

TALBOT, T. R. *et al.* Asthma as a risk factor for invasive pneumococcal disease. **N. Engl. J. Med.**, [S. l.], v. 352, p. 2082-2090, 2005.

VESIKARI, T. *et al.* Immunogenicity of 10-valent pneumococcal non-typeable vaccinations to children 7 months to 5 years of age. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, [S. l.], v. 30, n. 8, p. e130-141, 2011.

VESIKARI, T. *et al.* Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* Protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) compared to the licensed 7vCRM vaccine. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, [S. l.], v. 28, n. 4, p. S66-76, 2009.



## Vacina poliomielite 1, 2 e 3 inativada (VIP)

### 17.1 Considerações gerais

O vírus da poliomielite foi cultivado e isolado em cultura de células de tecidos em 1949, em pleno século XX. Em 1954, foi desenvolvida a primeira vacina contra essa doença, constituída por vírus inativados pelo formaldeído, denominada vacina Salk. Nos EUA, a vacina poliomielite injetável, constituída por vírus inativados (VIP), foi liberada para uso irrestrito em 1955, sendo empregada com grande impacto sobre a incidência da poliomielite no país.

Em 1961 foi licenciada, para uso nos EUA, a vacina poliomielite oral, vírus vivo atenuado (VOP), também conhecida como vacina Sabin.

No Brasil, a VOP tem sido utilizada rotineiramente desde 1962, contudo altas coberturas vacinais foram obtidas somente a partir de 1980, quando foram instituídos os Dias Nacionais de Vacinação. Estes compreenderam dois dias anuais de vacinação contra poliomielite, de toda a população com menos de 5 anos de idade, independentemente do estado vacinal prévio de cada indivíduo.

Pela facilidade de administração, eficácia, incidência mínima de eventos adversos e baixo custo, a VOP foi a vacina recomendada pela OMS e pelo Ministério da Saúde do Brasil para uso na rotina e em campanhas ou bloqueios vacinais. É capaz de induzir forte imunidade intestinal, bloqueando a circulação do vírus selvagem da poliomielite ou de mutantes vacinais neurovirulentos (poliovírus derivado de vacina – PVDV). Ao circular pela comunidade, nos comunicantes dos vacinados, promove imunização coletiva. Foi com o uso da VOP que se eliminou a poliomielite das Américas, com a expectativa de alcançar, em breve, a erradicação global.

Entretanto, em 1988, mais de 350 mil casos de poliomielite parálitica foram relatados em 125

países. Nesse período, a Assembleia Mundial da Saúde instituiu a Global Iniciativa de Erradicação da Pólio (GPEI) visando alcançar a erradicação da pólio até o ano 2000, o que não ocorreu. Até o final de 2021, esforços sustentados na vacinação contra a poliomielite em todo o mundo resultaram em uma queda de mais de 99,9% no número de casos notificados de paralisia causada pelo poliovírus selvagem (WPV), passando de 140 casos em 2020 para 6 casos de WPV tipo 1 (WPV1) em 2021, com apenas dois países endêmicos: Afeganistão e Paquistão.

Os últimos casos de WPV tipo 2 (WPV2) foram relatados em outubro de 1999 (Índia), e de WPV tipo 3 (WPV3) em novembro de 2012 (Nigéria). A erradicação global do WPV2 foi certificada em 20 de setembro de 2015, e do WPV3 em 24 de outubro de 2019.

A permanência da circulação viral, tanto do vírus selvagem, como dos vírus derivados da vacina, inspira preocupação em todo mundo, e a OMS alerta para a necessidade da manutenção das ações de vigilância e prevenção da poliomielite.

Por outro lado, o contingente de pessoas imunodeprimidas tornou-se mais numeroso nos últimos anos, em virtude do maior uso de terapias imunodepressoras e da epidemia de aids. A VOP pode apresentar maior risco de provocar poliomielite parálitica associada à vacina nos imunodeprimidos. Entretanto estima-se que, nos últimos 20 anos, mais de 500 mil crianças infectadas pelo HIV tenham recebido uma ou mais doses de VOP no mundo e, apesar disso, há relato de poliomielite parálitica associada à VOP em pouquíssimas crianças. Não há evidências de que o risco de poliomielite associada à vacina seja maior em PVHA; mesmo assim, indica-se a vacina inativada no lugar da vacina atenuada para esses pacientes.

A vacina inativada atual é de potência aumentada em relação à que se usou inicialmente, sendo eficaz e segura e não provocando poliomielite vacinal. Por **estimular** baixa imunidade intestinal (imunidade de mucosa), não impede a circulação do vírus selvagem por via intestinal, não protegendo os comunicantes dos vacinados.

## 17.2 Composição e apresentação

A VIP é uma vacina trivalente de potência aumentada, que contém poliovírus dos tipos 1, 2 e 3 obtidos em cultura celular e inativados por formaldeído. Pode conter traços de estreptomicina, neomicina e polimixina e 2-fenoxietanol como conservante. É apresentada sob a forma de solução injetável, em doses individuais ou frascos multidoses.

## 17.3 Doses, via de administração, conservação e validade

Aplicada a partir de 2 meses de idade por via IM em dose de 0,5 mL. A via subcutânea pode ser usada em situações especiais.

Deve ser conservada entre +2°C e +8°C. O prazo de validade é indicado pelo fabricante e deve ser rigorosamente respeitado.

## 17.4 Eficácia

### 17.4.1 Em pessoas imunocompetentes

Após a aplicação de duas doses, a VIP confere proteção sérica a 95% dos receptores, e 99% a 100% após três doses, com altos títulos de anticorpos. A imunidade é de longa duração, porém recomendam-se mais duas doses de reforço (aos 15 meses e aos 4 anos de idade).

Em 2012, o Brasil utilizou o esquema sequencial para crianças saudáveis, de duas doses de VIP aos 2 e 4 meses com intervalo de 60 dias, completando o esquema de vacinação com a vacina poliomielite (VOP) aos 6 meses para crianças hígdas. Desde 2016, o Brasil adota todo o esquema básico com a vacina VIP, aos 2, 4 e 6 meses, mantendo os reforços e as campanhas com a vacina VOP (atualmente VOP bivalente, contendo P1 e P3).

### 17.4.2 Em pacientes imunodeprimidos

A VIP induz níveis adequados de anticorpos séricos, comparáveis aos induzidos pela VOP, em pessoas assintomáticas infectadas pelo HIV.

Em pacientes com imunodepressão grave, congênita ou adquirida, a resposta sorológica é menor e pode mesmo ser ausente.

## 17.5 Esquemas

### Esquema básico VIP:

**Crianças:** 3 doses com intervalo de 60 dias, intervalo mínimo de 30 dias, a partir de 2 meses de idade, aos 2, 4 e 6 meses. Reforços: administrar 2 reforços aos 15 meses e aos 4 anos de idade.

**Adultos:** 3 doses com intervalo de 60 dias.

A VIP pode ser aplicada simultaneamente às outras vacinas utilizadas no PNI.

## 17.6 Indicações

1. Crianças imunodeprimidas com deficiência imunológica congênita ou adquirida não vacinadas ou que receberam esquema incompleto de vacinação contra poliomielite.
2. Crianças que estejam em contato domiciliar ou hospitalar com pessoa imunodeprimida.
3. Transplantados de células-tronco hematopoiéticas (TCTH).
4. Crianças com história de paralisia flácida associada à vacina, após dose anterior de vacina oral poliomielite (VOP).

**OBSERVAÇÃO:** adultos imunodeprimidos, se houver indicação de vacinação contra a poliomielite, de acordo com normas do PNI.

## 17.7 Contraindicações

Reação grave a dose anterior de VIP ou anafilaxia a algum componente da vacina.

## 17.8 Eventos adversos

**Locais:** eritema discreto no local da aplicação.

**Sistêmicos:** febre moderada.

**Alérgicos:** anafilaxia é rara.

### Bibliografia

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Poliovirus Infections. In: KIMBERLIN, D. W. et al. (ed.). **Red book:** report of the Committee on Infectious Diseases. 32. ed. Itasca: American Academy of Pediatrics, 2021.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes.** Brasília, DF: MS, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Epidemiológica. Diretoria de Vigilância Epidemiológica. **Informe técnico da introdução da vacina inativada poliomielite.** Brasília, DF: MS, 2012. 18 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Epidemiológica. Diretoria de Vigilância Epidemiológica. **Nota Informativa nº 149, de 2015/CGPNI/DEVIT/SVS/MS.** Informa as mudanças no Calendário Nacional de Vacinação para o ano 2016. Brasília, 20 out. 2015. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/legislacao/nota-informativa-no-1492015>. Acesso: 13 jul. 2023.

MOSS, W. J.; CLEMENTS, J.; HALSEY, N. A. Immunization of children at risk of infection with human immunodeficiency virus. **Bull. World Health Organ.** [S. l.], v. 81, n. 1, p. 61-70, 2003.

VIDOR, E. Poliovirus vaccine-inactivated. In: PLOTKIN, S. A. et al. (ed.). **Vaccines.** 7. ed. Philadelphia: Elsevier, 2018.

WECKX, L. Y. Poliomielite. In: AMATO NETO, V. (ed.). **Atualizações, orientações e sugestões sobre imunizações.** São Paulo: Segmento Farma, 2011. p. 185-196.

WECKX, L. Y. Poliomielite. In: FARHAT, C. K. et al. (ed.). **Imunizações, fundamentos e prática.** 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2008. p. 287-299.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Polio vaccines: WHO position paper – March 2016. **Weekly Epidemiological Report**, Geneva, v. 91, n.12, p. 145-168. 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Polio vaccines: WHO position paper – June 2022. **Weekly Epidemiological Record**, Geneva, v. 97, p. 277-300. 2022.



## Vacina varicela (VZ) e imunoglobulina humana antivaricela-zóster (IGHAVZ)

### 18.1 Considerações gerais

A varicela, doença infectocontagiosa comum na infância, resulta da infecção primária produzida por vírus da família Herpesviridae, denominado vírus varicela-zóster (VVZ). Após a primo-infecção, o VVZ pode permanecer latente no organismo humano por longo período. Sua reativação resulta em herpes-zóster, enfermidade que ocorre com maior frequência em indivíduos imunodeprimidos e em idosos.

A varicela é doença de alta contagiosidade e sua transmissão se dá predominantemente pelo contato direto com pessoas que apresentam a doença, seja por meio de secreções respiratórias ou do contato com o conteúdo das vesículas cutâneas. O período de contágio tem início dois dias antes do aparecimento do exantema e estende-se até que todas as lesões estejam em fase de crosta.

O período médio de incubação da doença é de 14 a 16 dias, mas pode variar entre 10 e 21 dias. O exantema característico da varicela é polimórfico e pruriginoso, e as lesões tendem a concentrar-se na cabeça e no tronco (distribuição centrípeta). As lesões cutâneas aparecem em grupos e podem ser encontradas em uma mesma área cutânea, em diversos estágios, pois evoluem rapidamente de máculas para pápulas, vesículas e crostas.

Em crianças imunocompetentes, a varicela costuma ter curso benigno e autolimitado; no entanto, eventualmente pode cursar com complicações, das quais as mais frequentes são as infecções bacterianas secundárias de pele e subcutâneas, seguidas pelas complicações neurológicas, que incluem ataxia cerebelar aguda transitória e encefalite. A encefalopatia associada à síndrome de Reye é atualmente considerada complicação rara

da doença, e a redução na sua incidência tem sido associada à contraindicação ao uso de aspirina para indivíduos com varicela.

Em adolescentes e adultos, a varicela costuma ter evolução mais grave que em crianças, e a pneumonia é complicação relativamente frequente nesse grupo populacional. A pneumonia pode ser primária (causada pelo próprio vírus) ou secundária (superinfecção bacteriana). A pneumonia também é complicação comum e importante causa de óbito em indivíduos imunodeprimidos e gestantes. Em gestantes, quando a infecção ocorre nas primeiras 16 semanas de gestação, pode causar a síndrome da varicela congênita e ter como consequência as seguintes alterações no conceito: baixo peso ao nascimento, cicatrizes cutâneas, alterações oculares, hipoplasia de membros, atrofia cortical e retardo mental. O início da varicela em gestantes, no período compreendido entre cinco dias antes e dois dias após o parto, pode resultar em varicela grave em recém-nascidos.

A profilaxia da varicela deve ser feita preferencialmente pré-exposição, por intermédio de vacina. A vacina também pode ser utilizada pós-exposição para indivíduos imunocompetentes suscetíveis. Para indivíduos imunodeprimidos, é indicado para profilaxia pós-exposição o uso de imunoglobulina humana específica (IGHAVZ).

### 18.2 Composição e apresentação

As vacinas varicela são produzidas com vírus vivos atenuados, provenientes da cepa Oka. Cada dose da vacina deve conter, no mínimo, 1.350 unidades formadoras de placas (UFP) do vírus varicela-zóster (VVZ) atenuado. As vacinas varicela podem conter gelatinas e traços de antibióticos, como neomicina, kanamicina e eritromicina.



A vacina varicela está licenciada no Brasil na apresentação monovalente ou combinada com a vacina tríplice viral – sarampo, caxumba e rubéola (tetraviral).

A imunoglobulina humana antivariçela (IGHAVZ) é obtida de plasma humano contendo títulos altos de IgG contra o vírus da varicela; possui de 10% a 18% de globulina e timerosal como conservante. Geralmente as apresentações contêm 125 unidades por frasco, com o volume variando de 1,25 mL a 2,5 mL; observar as orientações do fabricante a cada nova partida do produto.

### **18.3 Doses, via de administração, conservação e validade**

A vacina varicela é recomendada a partir dos 12 meses de idade. Na profilaxia pós-exposição, ela pode ser utilizada a partir de 9 meses de idade. A dose da vacina VZ é de 0,5 mL, devendo ser aplicada por via subcutânea.

A dose de IGHAVZ é de 125 UI para cada 10 kg de peso corporal, dose mínima de 125 UI e máxima de 625 UI, devendo ser aplicada por via IM.

Ambas a VZ e a IGHAVZ devem ser conservadas entre +2°C e +8°C.

Os prazos de validade são indicados pelos fabricantes e devem ser rigorosamente respeitados.

### **18.4 Eficácia**

#### **18.4.1 Eficácia da vacina em imunocompetentes**

Aproximadamente 85% das crianças imunocompetentes maiores de 12 meses de idade, vacinadas com vacina varicela, desenvolvem resposta imunológica do tipo celular e humoral em níveis associados à proteção contra a doença. Os níveis de proteção são significativamente mais elevados com duas doses da vacina.

A eficácia com uma dose da vacina varia de 70% a 90% contra infecção, e 95% contra doença grave. Nos estudos pós-licenciamento, a vacina tem se mostrado altamente efetiva para prevenir formas graves da doença. Os estudos também têm demonstrado que crianças imunocompetentes que recebem duas doses da vacina têm 3,3 vezes menos risco de

desenvolver varicela em um período de dez anos pós-imunização que aquelas que recebem uma única dose.

Desde os estudos pré-licenciamento da vacina, indivíduos maiores de 13 anos de idade têm apresentado taxas de soroconversão, a uma dose da vacina, inferiores às observadas em crianças, variando de 72% a 94%. Com a administração da segunda dose, com intervalo de quatro a oito semanas em relação à primeira dose, essas taxas se elevam para 94% a 99%.

De maneira geral, a varicela que se desenvolve em vacinados tende a ser menos intensa que as manifestações clínicas que ocorrem em não vacinados. Os vacinados costumam apresentar poucas lesões de pele (<50) e tendem a se recuperar mais rapidamente da doença. As manifestações clínicas da varicela em vacinados, algumas vezes, são tão discretas que dificultam o diagnóstico. No entanto, mesmo com poucas lesões, o risco de contágio existe.

Quanto à duração da imunidade produzida pela vacina, estudos desenvolvidos no Japão indicam persistência de anticorpos por pelo menos 20 anos. No entanto, esses estudos foram conduzidos em um período em que o vírus selvagem circulava de forma significativa na comunidade, induzindo reforço da imunidade natural. Com o aumento das coberturas vacinais nos países em que a vacina faz parte do Calendário Nacional de Vacinação, são necessários mais estudos para avaliar a persistência de anticorpos e a proteção em longo prazo conferida contra a doença.

#### **18.4.2 Eficácia da vacina em imunodeprimidos**

Embora seja uma vacina constituída de vírus vivos atenuados, nos Estados Unidos e no Canadá, desde o final da década de 1970, a vacina varicela foi amplamente utilizada em pesquisas clínicas envolvendo crianças com leucemia. Nessa população vacinada, a taxa de proteção avaliada pós-exposição domiciliar à varicela foi de 86%. Nas pessoas que desenvolveram varicela, a doença foi considerada leve quanto à gravidade, e nenhum paciente necessitou de tratamento com drogas antivirais. Estudos também têm demonstrado persistência de anticorpos séricos na maioria das crianças, oito a dez anos após a vacinação.

Mesmo os estudos tendo demonstrado eficácia em crianças com leucemia, a segurança da vacina nessa população e em outras neoplasias ainda não está totalmente estabelecida.

A vacina tem sido estudada em outros grupos de imunodeprimidos, como aqueles com doença renal crônica, e em transplantados de órgãos sólidos. As taxas de eficácia são variáveis, em geral superiores a 70%. Da mesma forma que nas crianças leucêmicas, os que desenvolveram doença apresentaram formas menos graves que os não vacinados. A indicação de vacina para esses grupos deve ser feita precocemente, pois, em estágios finais de doença renal e em transplantados renais, as taxas de soroconversão pós-vacinais são mais baixas.

## 18.5 Esquemas

### 18.5.1 Vacina

- **Crianças imunocompetentes suscetíveis, com idade entre 1 e 12 anos, em convívio domiciliar com indivíduos imunodeprimidos:** duas doses de 0,5 mL por via subcutânea, com intervalo mínimo de três meses entre as doses.
- **Pessoas imunocompetentes suscetíveis, com 13 anos de idade ou mais, em convívio domiciliar com indivíduos imunodeprimidos:** duas doses de 0,5 mL por via subcutânea, com intervalo de quatro a oito semanas entre as doses.
- **Pessoas imunodeprimidas em qualquer idade:** duas doses de 0,5 mL por via subcutânea com intervalo de três meses entre as doses, desde que as condições para a indicação da vacinação sejam atendidas.

A vacina varicela pode ser aplicada simultaneamente com outras vacinas do PNI. Em caso de aplicação não simultânea, respeitar o intervalo de 30 dias entre a vacina varicela e outras vacinas de vírus vivos atenuados injetáveis. No entanto, por comprometer a resposta imune, as vacinas tetraviral (sarampo, caxumba, rubéola e varicela) e febre amarela em menores de 2 anos de idade não devem ser administradas simultaneamente, devendo respeitar o intervalo de 30 dias entre elas.

A vacina tetraviral (sarampo, caxumba, rubéola, varicela) está licenciada para crianças de 1 a 12 anos de idade. Caso a criança ainda não tenha

recebido a vacina tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola), esta deverá ser administrada previamente. Administrar a vacina tetraviral com intervalo mínimo de quatro semanas após a tríplice viral. Devido à falta de dados de segurança, em crianças com alteração da imunidade, incluindo as crianças vivendo com HIV com qualquer grau de imunossupressão, utilizar somente a vacina varicela monovalente e não a tetraviral.

**OBSERVAÇÃO:** não utilizar medicamentos contendo ácido acetilsalicílico nas seis semanas após a aplicação da vacina varicela.

### 18.5.2 IGHAVZ

Dose única de 125 UI para cada 10 kg de peso (a dose mínima é de 125 UI, e a dose máxima de 625 UI), administrada nas primeiras 96 horas após ocorrido o contato.

## 18.6 Indicações

### 18.6.1 Vacina

Vacinação pré-exposição em suscetíveis:

1. Pessoas imunocompetentes de grupos especiais de risco (profissionais de saúde, cuidadores e familiares), suscetíveis à doença, que estejam em convívio domiciliar ou hospitalar com pacientes imunodeprimidos.
2. Crianças a partir de 9 meses de idade imunocompetentes e suscetíveis à doença, no momento da internação, onde haja caso de varicela.
3. Candidatos a transplante de órgãos sólidos, suscetíveis à doença, até pelo menos quatro semanas antes do procedimento, desde que não estejam imunodeprimidos.
4. Pacientes com nefropatias crônicas.
5. Pacientes com síndrome nefrótica.
6. Doadores de órgãos sólidos e de células-tronco hematopoiéticas (TCTH).
7. Transplantados de células-tronco hematopoiéticas (TCTH): para pacientes transplantados há 24 meses ou mais, sendo contraindicada quando houver doença enxerto versus hospedeiro.

8. PVHA suscetíveis à varicela, a depender da condição imunológica (LT CD4+).
  9. Pacientes com deficiência isolada de imunidade humoral (com imunidade celular preservada).
  10. Pacientes com doenças dermatológicas graves, tais como: ictiose, epidermólise bolhosa, psoríase, dermatite atópica grave e outras assemelhadas.
  11. Indivíduos em uso crônico de ácido acetilsalicílico (suspender uso por seis semanas após a vacinação).
  12. Indivíduos com asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas.
  13. Pacientes com trissomias.
2. Deve ter havido contato significativo com o vírus varicela-zóster (VVZ):
    - 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.

### **Pessoas em uso de corticoides podem ser imunizadas:**

1. Se estiverem recebendo baixas doses (menor que 2 mg/kg de peso/dia e menor que 20 mg/dia de prednisona ou equivalente). O uso de corticosteroides por via inalatória, tópica ou intra-articular não contraindica a administração da vacina.
2. Se o corticoide tiver sido suspenso há pelo menos um mês, quando usado em doses superiores às referidas acima.

### **Vacinação pós-exposição:**

A vacina é indicada para controle de surto em ambiente hospitalar, creches e escolas que atendam crianças menores de 7 anos, comunicantes suscetíveis imunocompetentes a partir de 9 meses de idade, até 120 horas (5 dias) após o contato.

### **18.6.2 IGHAVZ**

Deve ser utilizada em até 96 horas após o contato, desde que atendidas as três condições seguintes: suscetibilidade, contato significativo e condição especial de risco, conforme definidas a seguir:

1. O comunicante deve ser suscetível:
  - a. Pessoas imunocompetentes e imunodeprimidas sem história bem definida da doença e/ou de vacinação anterior.
  - b. Pessoas com imunodepressão celular grave, independentemente de história anterior de varicela.

3. O suscetível deve ser pessoa com risco especial de varicela grave:
  - a. Crianças ou adultos imunodeprimidos.
  - b. Menores de 9 meses em contato hospitalar com VVZ.
  - c. Gestantes.
  - d. RN de mães nas quais o início da varicela ocorreu nos cinco últimos dias de gestação ou até 48 horas depois do parto.
  - e. RN prematuros, com 28 ou mais semanas de gestação, cuja mãe nunca teve varicela.
  - f. RN prematuros, com menos de 28 semanas de gestação (ou com menos de 1.000 gramas ao nascimento), independentemente de história materna de varicela.

### **OBSERVAÇÕES:**

1. O período de transmissibilidade da varicela inicia-se dois dias antes da erupção e termina quando todas as lesões estiverem em fase de crosta.
2. A IGHAVZ não tem qualquer indicação terapêutica. **Seu uso tem finalidade exclusivamente profilática.**

## **18.7 Contraindicações**

### **18.7.1 Vacina**

- a. Pacientes imunodeprimidos, exceto nos casos previstos nas indicações.
- b. Durante o período de três a seis meses após a suspensão de terapia imunodepressora (variando de acordo com a medicação utilizada), ou um mês, em caso de corticoterapia.

- c. Gestação (mulheres em idade fértil vacinadas devem evitar a gravidez durante um mês após a vacinação).
- d. Reação anafilática à dose anterior da vacina ou a algum de seus componentes.
- e. Administração recente de sangue, plasma ou imunoglobulina (recomenda-se intervalo mínimo de três meses entre a administração desses produtos e a vacina). Ver Tabela 5.

Devido à raridade da transmissão do vírus vacinal, a vacina varicela **não é contraindicada** para pessoas que convivem com pacientes imunodeprimidos, inclusive PVHA e mulheres grávidas. Por cautela, os vacinados que desenvolvem exantema variceliforme, pós-vacinação, devem evitar o contato com pacientes imunodeprimidos e grávidas. Não se recomenda o uso de IGHAVZ nessa circunstância, pois o risco de transmissão é considerado mínimo.

### 18.7.2 IGHAVZ

Anafilaxia à dose anterior.

## 18.8 Eventos adversos

### 18.8.1 Vacina

**Locais:** sintomas como dor, hiperestesia ou rubor podem ocorrer em cerca de 20% dos vacinados nas primeiras horas após a aplicação. Erupção leve semelhante à varicela pode surgir no local da aplicação de 8 a 19 dias após a vacinação em aproximadamente 3,5% dos vacinados.

**Sistêmicos:** pode ocorrer febre em cerca de 15% dos vacinados, até 40 dias depois da vacinação. Erupção variceliforme, com cinco lesões, em média, pode ocorrer de 5 a 26 dias após a vacinação. Encefalite, ataxia, eritema polimorfo e anafilaxia foram relatados raramente, assim como plaquetopenia.

**Alérgicos:** anafilaxia é rara.

Outros problemas associados à vacinação:

1. A transmissão do vírus vacinal a outras pessoas pode ocorrer, mas é rara (menos de 1%) e só em presença de exantema. O vírus permanece atenuado, quando se transmite.

2. O risco de herpes-zóster é mais baixo após a vacinação que após a doença natural. A reativação do vírus vacinal, sob a forma de herpes-zóster em imunodeprimidos, é menos frequente que a observada em indivíduos que tiveram a infecção natural.
3. O exantema após a vacinação de imunodeprimidos é geralmente maculopapular e vesicular e pode, às vezes, assemelhar-se a uma forma leve de varicela. A maioria das lesões é maculopapular, mas, nos casos mais intensos, podem predominar as vesículas, e o risco de transmissão é maior do que nos imunocompetentes. A evolução pode ser arrastada, com duração de até dois meses.
4. A frequência das manifestações pode variar em função do tratamento quimioterápico e de outros fatores. Caso seja necessário, as manifestações pós-vacinação podem ser tratadas com antivirais, pois o vírus vacinal é sensível a esses medicamentos. As indicações para tratamento com antiviral são: presença de mais de 50 lesões cutâneas ou exantema com mais de sete dias de duração.

### 1. IGHAVZ

**Locais:** eritema, endureção e dor de intensidade leve são comuns.

**Sistêmicos:** febre, sintomas gastrointestinais, mal-estar, cefaleia e exantema, ocasionalmente.

**Alérgicos:** anafilaxia é rara.

## Bibliografia

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Varicella. In: KIMBERLIN, D. W. *et al.* (ed.). **Red book:** report of the Committee on Infectious Diseases. 32. ed. Itasca: American Academy of Pediatrics, 2021.

ASANO, Y. *et al.* Application of a live attenuated varicella vaccine to hospitalized children and its protective effect on spread of varicella infection. **Biken J.**, [S. l.], v. 18, n. 1, p. 35-40, 1975.

ASANO, Y. *et al.* Protection against varicella in family contacts by immediate inoculation with live varicella vaccine. **Pediatrics**, [S. l.], v. 59, n. 1, p. 3-7, 1977.

- ASANO, Y. *et al.* Protective effect of immediate inoculation of a live varicella vaccine in household contacts in relation to the viral dose and interval between exposure and vaccination. **Biken J.**, [S. l.], v. 25, n. 1, p. 43-45, 1982.
- ASANO, Y. *et al.* Protective efficacy of vaccination in children in four episodes of natural varicella and zoster in the ward. **Pediatrics**, [S. l.], v. 59, n. 1, p. 8-12, 1977.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Recomendações para terapia antirretroviral em crianças e adolescentes infectados pelo HIV 2009**. Brasília, DF: MS, 2009. p. 9-16. Supl. 1.
- BRICKS, L. F. Varicela. In: FARHAT, C. K. *et al.* (ed.). **Imunizações, fundamentos e prática**. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2008. p. 414-424.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). **MMWR Recomm. Rep.**, [S. l.], v. 56, n. RR-4, p. 1-40, 2007.
- CHAVES, T. S. *et al.* Seroprevalence of antibodies against varicella-zoster virus and response to the varicella vaccine in pediatric renal transplant patients. **Pediatr. Transplant**, [S. l.], v. 9, n. 2, p. 192-196, 2005.
- ENDERS, G. *et al.* Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1.739 cases. **Lancet**, [S. l.], v. 343, n. 8912, p. 1548-51, 1994.
- GERSHON, A. A. *et al.* Collaborative varicella vaccine study group-live attenuated varicella vaccine: efficacy for children with leukemia in remission. **JAMA**, [S. l.], v. 252, p. 355-362, 1984.
- GERSHON, A. A. *et al.* Varicella vaccines. In: PLOTKIN, S. A. *et al.* (ed.). **Vaccines**. 7. ed. Philadelphia: Elsevier, 2018. Edição eletrônica.
- GERSHON, A. A. *et al.* Varicella vaccine: use in immunocompromised patients. In: WHITE, J.; ELLIS, R. (ed.). **Infectious disease clinics of North America**. Philadelphia: Saunders, 1996. Vol. 10, p. 583-594.
- GERSHON, A. A.; STEIMBERG, S.P. Persistence of immunity to varicella in children with leukemia immunized with live attenuated varicella vaccine. **N. Engl. J. Med.**, [S. l.], v. 320, p. 892-897, 1989.
- LEVI, M. Varicela. In: AMATO NETO, V. (ed.). **Atualizações, orientações e sugestões sobre imunizações**. São Paulo: Segmento Farma, 2011. p. 359-366.
- LOPEZ, A. *et al.* Varicella. In: ROUSH, S. W.; BALDY, L. M., HALL, M. A. K. (ed.). **Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases**. [S. l.]: CDC, 2018. Disponível em: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt17-varicella.pdf>. Acesso em: 13 jul. 2023.
- LOPEZ, A. *et al.* Vaccination recommendations for the adult immunosuppressed patient: A systematic review and comprehensive field synopsis. **Journal of Autoimmunity**, v. 80, p. 10-27, 2017.
- MARIN, M. *et al.* Varicella prevention in the United States: a review of successes and challenges. **Pediatrics**, [S. l.], v. 122, n. 3, p. 744-751, 2008.
- MILLER, E. *et al.* Outcome in newborns babies given anti-varicella-zoster immunoglobulin after perinatal maternal infection with varicella-zoster virus. **Lancet**, [S. l.], v. 2, n. 8.659, p. 371-373, 1989.
- SARTORI, A. M. C. Review of varicella vaccine in immunocompromised individuals. **Internat. J. Infect. Dis.**, [S. l.], v. 8, p. 259-270, 2004.
- Stucchi, R. S. B. *et al.* Vaccine Recommendations for Solid-Organ Transplant Recipients and Donors. **Transplantation**, [S. l.], v. 102, n. 2S, p. S72-S80, fev. 2018.

SUCCI, R. C. M. Varicella-zoster. *In*: FARHAT, C. K., CARVALHO, L. H. R. F.; SUCCI, R. C. M. (ed.). **Infectologia pediátrica**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2007. p. 755-767.

TOP, K. A. *et al.* Immunization practices in acute lymphocytic leukemia and post-hematopoietic stem cell transplant in Canadian Pediatric Hematology/Oncology centers. **Human vaccines & immunotherapeutics**, [S. l.], v. 12, n. 4, p. 931-936, 2016.

WETERING, M. D. *et al.* Varicella vaccination in pediatric oncology patients without interruption of chemotherapy. **Journal of Clinical Virology**, [S. l.], v. 75, p. 47-52, 2016.

ZAMORA, I. *et al.* Attenuated varicella virus vaccine in children with renal transplants. **Pediatr. Nephrol.**, [S. l.], v. 8, n. 2, p. 190-192, 1994.



**OS CRIE E OS  
EVENTOS ADVERSOS  
PÓS-VACINAÇÃO**





## Os Crie e os eventos adversos pós-vacinação

Os Crie são referência para investigação, acompanhamento e elucidação dos casos de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização (Esavi), associados temporalmente à administração de imunobiológicos. Esavi são quaisquer ocorrências médicas indesejadas após a vacinação, não tendo necessariamente uma relação causal com o uso de uma vacina ou outro imunobiológico (imunoglobulinas e soros heterólogos). Para isso, esses Centros devem contar com apoio hospitalar e laboratorial para atendimento e investigação dos casos, conforme normas estabelecidas pela SVSA/MS (Portaria n.º 48, de 28 de julho de 2004).

Todos os casos suspeitos de eventos graves, raros e/ou inusitados, erros de imunização (programáticos) e surtos de Esavi devem ser notificados no e-SUS Notifica (<https://notifica.saude.gov.br/>), para que se possa realizar o monitoramento, uma investigação detalhada do caso, com investigação de outras causas potencialmente associadas à ocorrência do evento, bem como revisão da literatura médica para identificação de evidências que corroborem ou afastem uma potencial associação causal com as vacinas.

Segundo orientação do *Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação*, deve-se preencher cuidadosamente o formulário de notificação/investigação desses casos e enviá-lo o mais rapidamente possível ao nível central – no caso dos Crie, à Secretaria Estadual de Saúde de seu estado – ou realizar o registro diretamente no e-SUS Notifica, formulário de Eventos Adversos Pós-Vacinação.

Essa notificação deverá chegar ao nível federal em até 24 horas e poderá ser feita por telefone, e-mail ou até WhatsApp. Todos os casos graves deverão ser investigados e, para fins de vigilância epidemiológica, a investigação deverá ser iniciada em até 48 horas após a notificação do caso suspeito.

O formulário de notificação/investigação de eventos adversos contém campos para a descrição detalhada dos eventos; também se deve dispensar cuidado especial ao preenchimento dos campos referentes a lotes, doses e locais anatômicos de vacinação. Além do preenchimento dessa ficha, a depender de cada caso, um prontuário médico deve ser aberto para que se possa documentar o acompanhamento do paciente.

Deve-se procurar documentar o evento adverso com imagem digital (fotografia) sempre que possível, após a obtenção do consentimento do paciente, como nos casos de reação a BCG, abscessos, eritemas, edemas ou outras situações oportunas, com o objetivo de constituir acervo documentado. Essa documentação deverá ser arquivada e oportunamente encaminhada ao PNI.

Quando necessário ao esclarecimento diagnóstico ou à recuperação do paciente, exames laboratoriais complementares e internamentos devem ser providenciados. É preciso que os Crie disponham de acesso a profissionais médicos experimentados que possam orientar o diagnóstico diferencial, por meio de anamnese, de exame clínico e da realização de exames complementares que estejam indicados.

A conduta a ser seguida nesses episódios está padronizada no *Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação*, 4ª edição de 2020. Os eventos adversos mais frequentes são problemas clínicos menores e autolimitados, que geralmente se resolvem na rede de atendimento local, exceto quando se manifestam em surtos com casos repetitivos. Tais surtos, bem como eventos de maior gravidade, requerem acompanhamento dos Crie e medidas de vigilância epidemiológica.

Eventos adversos graves são raros. Consultas com outras especialidades podem ser necessárias e, nesses casos, arranjos locais com as instituições

em que os Crie estão abrigados ou com o gestor de atenção à saúde local devem ser realizados para que esse atendimento seja disponibilizado com a maior prestação possível.

Os fluxos de comunicação entre os Crie e os locais de apoio definidos pelo PNI devem ser fáceis, para que os procedimentos como internamentos, coleta de material (líquor, sangue, fezes, secreção de orofaringe etc.) e outros exames subsidiários e anatomopatológicos sejam obtidos e encaminhados de forma adequada e em tempo hábil.

Aspectos fundamentais no atendimento de eventos adversos devem ser esclarecidos à família, sobretudo os acontecimentos observados no decorrer do acompanhamento do paciente.

A retroalimentação das fichas de eventos adversos deve ser realizada de maneira ágil, possibilitando a análise, a avaliação de causalidade e a tomada de novas decisões, se necessário.

Na eventualidade de óbito em crianças ou adultos, a necropsia deve ser realizada com a colaboração do serviço experimentado em exames histopatológicos, lembrando que a família sempre deve ser informada sobre a necessidade desse procedimento.

Apesar de raros, eventos anafiláticos graves sistêmicos podem ocorrer após o uso de qualquer imunobiológico, incluindo os soros (como o anti-tetânico, o antidiftérico e o antirrábico), especialmente quando estes já foram usados anteriormente pelo paciente, mas a anafilaxia grave é possível após qualquer medicamento, mesmo quando utilizado pela primeira vez. Trata-se de uma reação de hipersensibilidade grave, envolvendo dois ou mais sistemas. Nessas situações, é fundamental a rapidez do atendimento. A adrenalina é a medicação de urgência mais importante nesse caso.

Por essa razão, as equipes de saúde dos Crie devem estar devidamente treinadas, devendo ser oferecido a todo profissional curso específico para tal situação – Suporte Básico de Vida (SBV). Além desse treinamento, atualizações periódicas, promovidas pelas Secretarias Estaduais e/ou Municipais de Saúde, devem ser oferecidas aos profissionais dos Crie.

Em função desses eventos raros, os Crie devem ter sempre disponível material de emergência e ressuscitação, constituído no mínimo dos itens discriminados a seguir.

## **19.1 Materiais necessários para tratamento da anafilaxia e que devem estar contidos nos carrinhos de emergência**

Os procedimentos detalhados de atendimento a esses casos estão especificados no *Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação*, que apresenta orientação quanto à conduta a ser adotada diante de eventos adversos comuns a vários imunobiológicos. Deve-se, além disso, consultar cada capítulo, para as peculiaridades de cada um deles. O Quadro 14 demonstra resumidamente a conduta para o atendimento de casos de anafilaxia. Um algoritmo de atendimento a esses casos deve ser mantido à vista.

Não confundir anafilaxia com síncope ou reações vasovagais (palidez, tontura, desmaio), comuns depois de injeções em adolescentes. A reação vasovagal ocorre imediatamente após a injeção ser aplicada e melhora rapidamente com o decúbito horizontal; a pressão arterial está dentro dos limites normais ou discretamente diminuída. Podem ocorrer náuseas e sudorese. O paciente com esse quadro deve ser mantido em observação cuidadosa, em ambiente bem ventilado e com temperatura amena, até sua recuperação completa. Adolescentes e adultos devem estar sentados ou deitados durante a vacinação e é recomendado observar o paciente por 15 minutos após a vacinação para diminuir o risco de traumas caso eles desmaiem. Se um quadro de síncope ocorrer, os pacientes devem ser observados até que os sintomas se resolvam (General Best Practice Guidelines for Immunization. ACIP, 2017).

#### Quadro 14 Condutas prioritárias e medidas sequenciais diante de um caso de anafilaxia

EQUIPAMENTOS E FÁRMACOS PARA EMERGÊNCIAS	
Equipamento para assistência ventilatória	<ul style="list-style-type: none"><li>• Estetoscópio e esfigmomanômetro (pediátrico e adulto).</li><li>• Garrote, seringas, agulhas.</li><li>• Equipamento para suplementação de O<sub>2</sub>.</li><li>• Material para punção venosa e administração de fluidos.</li><li>• Laringoscópio e cânulas de diferentes tamanhos (pediátricas e adultos).</li><li>• Máscara facial ou laríngea/ambu.</li><li>• Espaçador para inalação.</li><li>• Desfibrilador automático.</li></ul>
CONDUTAS PRIORITÁRIAS E MEDIDAS SEQUENCIAIS DIANTE DE UM CASO DE ANAFILAXIA ATENÇÃO À ORDEM DE PRIORIDADE	
a) Avaliar A-B-C: vias aéreas, respiração, circulação.	
b) Adrenalina intramuscular (músculo vasto lateral da coxa) conforme dosagem descrita no Quadro 15. Até 3 doses a cada 5-15 minutos, se necessário.	
c) Colocar o paciente em decúbito dorsal horizontal, com as pernas elevadas.	
d) Manter vias aéreas pérvias: intubação orotraqueal (IOT) ou traqueostomia, se necessário.	
e) Oxigênio em máscara: quando indicado, fornecer oxigênio suplementar de alto fluxo (6-8 L/minuto) por máscara facial ou via aérea orofaríngea (se disponível) a pessoas com cianose, dispneia ou qualquer outra reação grave que necessite de doses repetidas de adrenalina.	
f) Expansão de volume: SF 0,9%, 20 mL/kg, IV, rápido.	
g) Anti-histamínico, ver Quadro 15.	
h) Broncodilatador, ver Quadro 15.	
i) Drogas vasoativas: noradrenalina: 0,01 a 3 mcg/kg/min, se necessário.	
j) Glucagon: 1-5 mg/dose (indicado se o paciente está em uso de betabloqueador e sem resposta à adrenalina).	
k) Corticosteroides: previnem a fase tardia da reação bifásica.	

Fonte: Guia de Imunização SBIIm/ASBAI: Asma, Alergia e Imunodeficiências 2020-2021.

**Quadro 15** Medicamentos para o tratamento de anafilaxia, dosagem e via de administração

ADRENALINA					
MEDICAMENTO	FORMULAÇÃO	VIA DE ADMINISTRAÇÃO	DOSAGEM PEDIÁTRICA ( MENOS DE 30 KG)	DOSAGEM ADULTO (MAIS DE 30 KG)	
Adrenalina (epinefrina)	Ampola 1:1000 (1 mg/ml)	IM (músculo vasto lateral da coxa)	<ul style="list-style-type: none"> <li>&lt; 10 kg: 0,01ml/kg</li> <li>1 a 5 anos: 0,15 ml</li> <li>6 a 12 anos: 0,3 ml</li> </ul>	0,5 ml	
TRATAMENTO ADJUNTO					
MEDICAMENTO	FORMULAÇÃO	VIA DE ADMINISTRAÇÃO	DOSAGEM PEDIÁTRICA ( MENOS DE 30 KG)	DOSAGEM ADULTO (MAIS DE 30 KG)	
Anti-histamínico 1 das opções	Loratadina	Xarope 1 mg/mL Comprimido 10 mg	VO	<ul style="list-style-type: none"> <li>2 a 6 anos: 5 mg</li> <li>&gt; 6 anos: 10 mg</li> </ul> Repetir a dose em 20 min s/n	1 cp/dose Repetir a dose em 20 min se necessário
	Prometazina	Solução injetável 25 mg/ml	IM	1-2mg/Kg 4-6h (máx. 50 mg/dose)	25-50 mg/dose 4-6h (máx. 50 mg/dose)
Corticosteroide 1 das opções	Prednisolona	Solução oral 3 mg/ml	VO	0,5 a 1,0 mg/Kg/dose	–
	Ondansetrona	Comprimido 20 mg	VO	–	1,5-2 mg/kg (dose máxima 60 mg)
	Hidrocortisona	Pó para solução Injetável 500 mg	IM/IV/intraósseo	5mg/Kg/dose (máx. 500mg)	100-200 mg a cada 4h-6h
Broncodilatador	Salbutamol	Aerossol oral 100 microgramas/dose	Inalação com espaçador e máscara	2-4 jatos a cada 20 minutos até 3 doses em 1 hora.	4-8 jatos a cada 20 minutos – até 3 doses em 1 hora
Anti-hemético 1 das opções	Ondansetrona	Comprimido orodispersível 4 mg ou 8 mg/comprimido 4 mg ou 8 mg	Sublingual/VO	2-4 mg	8 mg
	Metoclopramida	<ul style="list-style-type: none"> <li>Comprimido 10 mg</li> <li>Solução oral 4 mg/ml</li> <li>Solução injetável 5 mg/ml</li> </ul>	VO VO IV	<ul style="list-style-type: none"> <li>&lt; 1 ano: contraindicado</li> <li>&gt; 1 ano: 0,1 mg/kg (máximo 10mg)</li> </ul>	10 mg

Fonte: adaptado do Guia de Imunização SBIIm/ASBAI: Asma, Alergia e Imunodeficiências 2020-2021.

### **NOTIFICAÇÃO E INVESTIGAÇÃO:**

- Notificar as manifestações locais graves, bem como os casos de abscesso e “surto” de eventos adversos, pois podem estar relacionados aos lotes e ou a erros de imunizações.
- Notificar e investigar todos os eventos adversos não graves se detectados acima do esperado (“surto”).
- Notificar e investigar todos os eventos adversos graves.

**ATENÇÃO:** para mais informações, consultar o *Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação*.

MASSACHUSETTS DEPARTMENT OF PUBLIC HEALTH. Division of Epidemiology and Immunization. **Emergency Treatment for Vaccine Reactions**. Massachusetts: Mass.gov, [20-]. Disponível em: <http://www.mass.gov/eohhs/docs/dph/cdc/immunization/msoemergency-treatment.pdf>. Acesso em: 18 set. 2019.

## **Referências**

SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES; ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALERGIA E IMUNOLOGIA. **Guia de Imunização SBIm/ASBAI: Asma, Alergia e Imunodeficiências 2020-2021**. [S. l.]: Sbim, 2020. Disponível em: <https://sbim.org.br/publicacoes/guias/1369-asma-alergia-e-imunodeficiencias-sbim-e-asbai-2020-2021>. Acesso em: 22 de maio 2022.

## **Bibliografia**

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação**. 3. ed. Brasília, DF: MS, 2014.

KROGER, A. *et al.* **General Best Practice Guidelines for Immunization, 2017**. [S. l.]: CDC, [20-?]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf>. Acesso em: 4 out. 2019.

IMMUNIZATION ACTION COALITION. **Medical Management of Vaccine Reactions in Children and Teens in a Community Setting**. [S. l.]: Immunize.org, [20-?]. Disponível em: <https://www.immunize.org/catg.d/p3082a.pdf>. Acesso em: 18 set. 2019.



**PARTE 5**

ASPECTOS  
ADMINISTRATIVOS E  
GERENCIAIS DOS CRIE





## Conservação e manipulação dos imunobiológicos especiais

Para que se obtenham bons resultados com a aplicação de imunobiológicos, é necessário mais que vacinas eficazes, produzidas com boa qualidade. É preciso estar atento a outros detalhes, como a manutenção da rede de frio desde o laboratório produtor até o nível local e o uso de técnicas adequadas de administração dos imunobiológicos.

O correto funcionamento da cadeia de frio envolve recursos humanos, procedimentos e materiais. Pode-se considerar que as práticas de armazenamento e manuseio de imunobiológicos são bem-sucedidas à medida que a equipe envolvida nas atividades esteja adequadamente treinada. Uma falha de atuação da equipe envolve incremento de custos relacionados e reduz a credibilidade dos resultados esperados com a vacinação, uma vez que pode, inclusive, resultar no adoecimento do usuário vacinado ou mesmo demandar revacinação do usuário final, a depender do imunobiológico.

Deve-se ressaltar que os imunobiológicos dos Crie são, em geral, de custo elevado, e que sua utilização correta resultará em considerável economia de recursos; para isso, é necessário que os equipamentos da rede de frio dos Crie funcionem adequadamente.

A Política de Imunização e os procedimentos de armazenamento e manuseio são os recursos mais oportunos para promover a oferta de um serviço qualificado e padronizado. Assim, devem estar adequadamente delineados, descritos e disponíveis à equipe atuante.

As condições de transporte, armazenamento e manuseio dos imunobiológicos sofrem influência das condições do ambiente e das características do equipamento no qual são armazenados, sendo a qualidade e a eficácia do medicamento diretamente

proporcionais à capacidade de manutenção de sua estabilidade em condições de transporte, armazenamento e manuseio.

As recomendações de armazenamento e as exigências de manutenção térmica contidas nas bulas dos imunobiológicos devem ser consultadas para cada imunobiológico, uma vez que podem ocorrer modificações nas orientações relativas a novos produtos ou àqueles já em uso.

As condições de transporte e o tempo decorrido desde a saída da armazenagem central até a entrega no Crie devem ser verificadas quando os imunobiológicos são recebidos. É necessário examinar o aspecto físico dos frascos e a data de validade, e os produtos não deverão ser recebidos se forem constatadas irregularidades nesses itens. Isso também se aplica caso as condições de armazenamento no Crie estejam inadequadas.

O controle da temperatura deve ser rigoroso. Os refrigeradores atuais requerem atenção especial, pois utilizam novos gases refrigerantes e são mais instáveis para temperaturas altas e baixas.

Como os Crie distribuem imunobiológicos especiais para outras unidades de saúde, é necessário providenciar condições de transporte apropriadas. O acondicionamento das vacinas deve ser adequado, o tempo de transporte o menor possível, e a caixa térmica não deve ser aberta.

A termoestabilidade dos imunobiológicos varia de acordo com as características de cada produto. As vacinas constituídas de vírus vivos atenuados, por exemplo, são mais sensíveis ao calor. As que contêm derivados de alumínio como adjuvantes, tais como os toxoides, são mais tolerantes às temperaturas elevadas, mas o congelamento pode

inutilizá-las. Outros imunobiológicos são sensíveis à luz, como a vacina BCG-ID; por isso, são envasados em ampolas/frascos de cor âmbar.

Para maiores detalhes sobre os procedimentos de manutenção da rede de frio, deve-se consultar o *Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação*, do Ministério da Saúde, que deve ser facilmente acessível a todos os funcionários dos Crie.

Os Quadros 16 e 17 fornecem orientações acerca das condições de conservação exigidas para os imunobiológicos utilizados habitualmente nos Crie.

O conteúdo dos frascos deve ser observado e, se houver alterações de cor ou presença de partículas indevidas em suspensão, não deve ser aplicado. Recomenda-se, outrossim, a leitura atenta das bulas, para obtenção de maiores detalhes e também porque novos produtos poderão vir a ser utilizados.

**Quadro 16** Conservação dos imunobiológicos especiais: vacinas

IMUNOBIOLOGICO	TEMPERATURA RECOMENDADA	DURAÇÃO DA ESTABILIDADE/VALIDADE	APARÊNCIA NORMAL
DTPa	De +2°C a +8°C. Não congelar. Manter ao abrigo da luz.	Validade de 36 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.	Após a homogeneização, suspensão turva de coloração branca a amarelado homogêneo.
Hexa acelular	De +2°C a +8°C. Não congelar. Manter ao abrigo da luz.	Validade de 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.	Após a homogeneização, suspensão branca, turva e homogênea.
Penta acelular	De +2°C a +8°C. Não congelar. Manter ao abrigo da luz.	Validade de 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.	Suspensão ligeiramente mais turva do que o componente DTPa-IPV líquido separado.
dTpa	De +2°C a +8°C. Não congelar. Manter ao abrigo da luz.	Validade de 36 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.	Após a homogeneização, suspensão branca e turva. Durante o armazenamento, pode ser observado um depósito branco e um sobrenadante claro.
Hib	De +2°C a +8°C. Manter ao abrigo da luz.	Validade de 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.	Pó liófilo com coloração branca e diluente límpido e incolor. Após a reconstituição, a suspensão deve ser homogênea, límpida e isenta de qualquer partícula.
HA	De +2°C a +8°C. Não congelar.	Validade de 36 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem. Uso imediato.	Após a homogeneização, suspensão branca, ligeiramente opaca.
HB	De +2°C a +8°C. Não congelar.	Validade de 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.	Após a homogeneização, suspensão de coloração branca, levemente opalescente.
INF3	De +2°C a +8°C. Não congelar.	Validade de 12 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.	Suspensão que apresenta um líquido levemente opalescente.
VPP23	De +2°C a +8°C. Não congelar.	Validade de 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.	Solução transparente e incolor.

continua

conclusão

IMUNOBOLÓGICO	TEMPERATURA RECOMENDADA	DURAÇÃO DA ESTABILIDADE/VALIDADE	APARÊNCIA NORMAL
VPC10	De +2°C a +8°C. Não congelar. Manter ao abrigo da luz.	Validade de 48 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem. Uso imediato.	Após a homogeneização, suspensão branca e turva. Durante o armazenamento pode ser observado um depósito branco e um sobrenadante claro.
VPC13	De +2°C a +8°C. Não congelar. Manter ao abrigo da luz.	Validade de 48 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem. Uso imediato.	Após a homogeneização, suspensão branca e homogênea.
VIP	De +2°C a +8°C. Não congelar.	Validade de 36 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.	Solução límpida e sem cor.
MenC/MenACWY	De +2°C a +8°C. Não congelar.	Validade de 36 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.	Suspensão branca, opalescente, livre de partículas estranhas visíveis.
HPV4	De +2°C a +8°C. Não congelar. Manter ao abrigo da luz.	Validade de 36 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.	Após agitação, suspensão branca e turva.
VZ	De +2°C a +8°C. Não congelar. Manter ao abrigo da luz.	Validade de 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.	Pó líofilo com coloração levemente amarelada ou rosada e diluente límpido e incolor. Depois da reconstituição, a cor da vacina pode variar de pêssego límpido a rosa.

Fonte: DPNI/SVSA/MS.

#### Quadro 17 Conservação dos imunobiológicos especiais: imunoglobulinas

IMUNOBOLÓGICO	TEMPERATURA RECOMENDADA	DURAÇÃO DA ESTABILIDADE/VALIDADE	APARÊNCIA NORMAL
IGHAT (imunoglobulina humana antitetânica)	De +2°C a +8°C. Não congelar.	Ver bula/prazo de validade.	Sol injetável, frasco-ampola. Incolor.
IGHAHB (imunoglobulina humana anti-hepatite B)	De +2°C a +8°C. Não congelar.	Ver bula/prazo de validade.	Sol injetável, frasco-ampola. Incolor.
IGHVZ (imunoglobulina humana antivaricela-zóster)	De +2°C a +8°C. Não congelar.	Ver bula/prazo de validade.	Sol injetável, frasco-ampola. Incolor.
IGHR (imunoglobulina humana antirrábica)	De +2°C a +8°C. Não congelar.	Ver bula/prazo de validade.	Sol injetável, frasco-ampola. Incolor.

Fonte: DPNI/SVSA/MS.

## Bibliografia

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Vaccine handling and storage. In: PETER, G. *et al.* (ed.).

**Red book:** report of the Committee on Infectious Diseases. 24. ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 1997. p. 6-15.

ARANDA, C. M. S. S. *et al.* **Manual de procedimentos para vacinação.** 4. ed. Brasília, DF: MS; Fundação Nacional da Saúde, 2001. 316 p. Disponível em: <http://dtr2001.saude.gov.br/svs/pub/MPV/mpv00.htm>. Acesso em: 18 set. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação.** Brasília, DF: MS, 2014.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Recommendations for handling and storage of selected biologicals.** Atlanta: CDC, 1991.

RIO DE JANEIRO (Estado). Sociedade de Pediatria. **Manual de imunizações do Comitê de Infectologia Pediátrica.** Rio de Janeiro: Medsi, 2004.

ROCHA, Cristina M. V. *et al.* **Manual de redes de frio.** 3. ed. Brasília, DF: MS/Fundação Nacional da Saúde, 2001. 78 p. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_rede\\_frio.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_rede_frio.pdf). Acesso em: 18 set. 2019.

## Normas administrativas dos Crie

### 21.1 Considerações gerais

Os Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (Crie) têm como finalidade facilitar o acesso da população, em especial, dos portadores de imunodeficiência congênita ou adquirida e de outras condições especiais de morbidade ou exposição a situações de risco – aos imunobiológicos especiais para prevenção das doenças que são objeto do Departamento de Imunizações e Doenças Imunopreveníveis (DPNI), bem como garantir os mecanismos necessários para investigação, acompanhamento e elucidação dos casos de eventos adversos graves e/ou inusitados associados temporalmente à aplicação de imunobiológicos.

O Ministério da Saúde (MS), atendendo aos princípios e diretrizes do Sistema Único de Saúde (SUS), em conformidade com a Constituição Federal, implantou de forma gradual os Crie em todo o território brasileiro. As primeiras unidades foram estabelecidas no segundo semestre de 1993, ano de sua criação, no Paraná, em São Paulo, no Distrito Federal, Ceará e Pará. Até 2000, todas as unidades federadas contavam com ao menos uma unidade do Crie. Atualmente, existem 52 unidades localizadas em todo o território nacional.

O PNI foi criado em 1973, regulamentado no ano de 1975 pela Lei n.º 6.259, de 30 de outubro de 1975, e pelo Decreto n.º 78.231, de 30 de dezembro de 1976, representando um instrumento destinado à proteção da população brasileira contra doenças que podem ser evitadas com o uso de imunobiológicos, incluindo as vacinas. Atualmente, o PNI preconiza a vacinação para a família e, além da imunização de crianças, oferece também a vacinação para adolescentes, adultos, idosos, povos indígenas e populações com necessidades especiais ou situações clínicas especiais.

Os Crie são subordinados administrativamente às instituições em que estão implantados e, tecnicamente, às respectivas Secretarias Estaduais de Saúde (SES) e ao DPNI.

Ao DPNI compete: elaborar e manter atualizadas as normas técnicas de funcionamento dos Crie; elaborar e manter atualizados os protocolos de investigação dos eventos adversos; apoiar tecnicamente as Secretarias Estaduais de Saúde (SES) na avaliação, na implantação, na capacitação e no controle dos Crie; adquirir e distribuir os imunobiológicos especiais; captar e analisar os dados do Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações; captar e analisar as solicitações mensais de imunobiológicos; apoiar tecnicamente a investigação, o acompanhamento e a elucidação dos eventos adversos graves e/ou inusitados associados temporalmente à aplicação de imunobiológicos.

Compete às SES: promover a capacitação dos recursos humanos que atuarão nos Crie; distribuir os imunobiológicos para esses centros; receber e analisar mensalmente as informações registradas no Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações; receber e analisar a solicitação dos imunobiológicos especiais das localidades que não possuem Crie; monitorar o registro de doses aplicadas e movimentação dos imunobiológicos especiais no Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações.

Os Crie atendem de forma personalizada o público que necessita de produtos especiais, de alta tecnologia e de alto custo, que são adquiridos pelo PNI. Porém, para fazer uso desses imunobiológicos, é necessário apresentar a prescrição com indicação médica e um relatório clínico sobre seu caso. Essas indicações serão avaliadas pelo médico ou enfermeiro responsáveis pelo Crie e os imunobiológicos dispensados, se as indicações estiverem

contempladas pelas normas em vigor. As ações desses Centros são apoiadas pelo Comitê Técnico Assessor em Imunizações e pelo Comitê Interinstitucional de Farmacovigilância de Vacinas e outros Imunobiológicos (Cifavi), criados mediante portarias ministeriais. Esse apoio foi fundamental para a expansão dos Crie.

O funcionamento e a operacionalização desses Centros estão também legitimados pela Portaria n.º 48, de 28 de julho de 2004, da Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA), que institui diretrizes gerais para funcionamento dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (Crie), define as competências da SVSA, dos estados, do Distrito Federal e dos Crie, e dá outras providências.

Os Crie devem manter o registro individual do usuário, com todas as vacinas aplicadas. As vacinas administradas devem ser registradas em cartão próprio, a ser entregue à pessoa, contendo o número do lote, a data, a dose aplicada e o nome da vacina. Os Crie deverão registrar as doses de vacinas aplicadas no Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações, escolhendo a estratégia “Especial”. Essa dose será computada para as coberturas vacinais e enviada para a caderneta digital do usuário com o histórico de vacinas administradas.

Para atender aos objetivos propostos, é fundamental que as diretrizes de funcionamento geral e as normas de indicação dos imunobiológicos especiais sejam rigorosamente cumpridas. Os Crie devem funcionar diariamente, em tempo integral, com disponibilidade de imunobiológicos especiais para os casos de urgências, inclusive no período noturno, em feriados e finais de semana. Sua equipe técnica mínima deve ser composta por médico, enfermeiro e técnico/auxiliar de enfermagem, devidamente habilitados para desenvolver as atividades de vacinação.

Os Crie devem dispor de instalações mínimas, de preferência em área hospitalar, com os seguintes ambientes: recepção, consultório, sala de vacinas e sanitário. Devem estar em local de fácil acesso à população, dispor de equipamentos para manter os produtos em temperatura adequada, de forma a garantir sua qualidade e conservação. Devem, ainda, dispor de condições técnicas para

o atendimento de pacientes imunodeprimidos e situar-se, preferencialmente, nas proximidades de hospitais universitários, centros de onco-hematologia ou ambulatórios de especialidades, além de possuírem equipamentos de apoio para emergência e análise laboratorial.

Faz-se necessário o planejamento eficiente da aquisição, do armazenamento, da distribuição e da administração dos imunobiológicos, de modo a evitar a falta ou a perda deles. O monitoramento do fluxo de informações é de suma importância, devendo a avaliação qualitativa e quantitativa ser realizada nos diversos níveis de gerenciamento e execução.

Os Crie são centros especializados que possuem infraestrutura e logística especiais destinadas ao atendimento de indivíduos portadores de quadros clínicos especiais.

Com a reformulação do Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações, será disponibilizada uma interface destinada ao registro de vacinação nos Crie.

## 21.2 Norma legal

Os Crie são atualmente regidos por portaria, da Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente do Ministério da Saúde (SVSA/MS), que “institui diretrizes gerais para funcionamento dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais – CRIE, define as competências da Secretária de Vigilância em Saúde, dos Estados, Distrito Federal e CRIE e dá outras providências”.

Todos os Crie devem estar cadastrados no Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (Cnes), de acordo com a Portaria n.º 1.883, de 4 de novembro de 2018. Segundo artigo 11 dessa Portaria, os estabelecimentos de saúde que realizam o serviço especializado devem ser cadastrados com código: 174 – Imunização, classificação 002 – Grupos Especiais.

## 21.3 Gerenciamento de informações nos Crie

O gerenciamento de informações nos Crie será o mesmo realizado pelas demais salas de vacinação de rotina, utilizando o sistema próprio como principal ferramenta de apoio e observando as instruções contidas no manual do referido sistema de informação e demais instruções emitidas pelo PNI.

Aos Crie compete:

- a. Utilizar nos Crie o Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações ou sistema próprio com interoperabilidade com a Rede Nacional de Dados em Saúde (RNDS).
- b. Cadastrar o operador do Sistema.
- c. Cadastrar o vacinador no Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (Cnes).
- d. Organizar o registro do vacinado.
- e. Registrar as doses de vacinas aplicadas na caderneta de vacinação do vacinado.
- f. Registrar as doses de vacinas aplicadas no Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações ou em sistema próprio com interoperabilidade com a RNDS.
- g. Realizar o aprazamento do esquema vacinal.
- h. Registrar o movimento de imunobiológicos no Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações ou em sistema próprio com interoperabilidade com a RNDS.

## Bibliografia

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Portaria Conjunta n.º 92, de 9 de outubro de 2008. Dispõe sobre o estabelecimento de mecanismo de articulação entre a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, a Secretaria de Vigilância em Saúde e o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz sobre farmacovigilância de vacinas e outros imunobiológicos no âmbito do Sistema Único de Saúde e define suas competências. **Diário Oficial da União**, Brasília, n. 197, Seção 1, 10 out. 2008. Disponível em: <http://www.brasilsus.com.br/legislacoes/conjuntas/14737-92.html>. Acesso em: 9 set. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância à Saúde. Decreto n.º 78.231, de 12 de agosto de 1976. Institui o Sistema de Vigilância Epidemiológica e da Notificação Compulsória de Doenças. **Diário Oficial da União**, Brasília, Seção 1, 13 ago. 1976. Disponível em: [http://www.saude.salvador.ba.gov.br/arquivos/vieip/DecretoFederal\\_1976\\_78231.pdf](http://www.saude.salvador.ba.gov.br/arquivos/vieip/DecretoFederal_1976_78231.pdf). Acesso em: 9 set. 2019.

BRASIL. **Lei n.º 6.259, de 30 de outubro de 1975**. Dispõe sobre a organização das ações de Vigilância Epidemiológica, sobre o Programa Nacional de Imunizações, estabelece normas relativas à notificação compulsória de doenças e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, Seção 1, 31 dez. 1975. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/L6259.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L6259.htm). Acesso em: 9 set. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n.º 48, de 28 de julho de 2004. Institui diretrizes gerais para funcionamento dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais – CRIE, define as competências da Secretária de Vigilância em Saúde, dos Estados, Distrito Federal e CRIE e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, n. 145, Seção 1, 29 jul. 2004. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/2004/prt0048\\_28\\_07\\_2004.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/2004/prt0048_28_07_2004.html). Acesso em: 29 jun. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n.º 66, de 3 de junho de 2008. Constitui Comitê Técnico em Imunizações (CTAI) de que trata o art. 3º da Portaria n.º 11/SVS, de 3 de setembro de 2003. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, n. 105, Seção 1, 4 jun. 2008. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/2008/prt0066\\_03\\_06\\_2008.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/2008/prt0066_03_06_2008.html). Acesso em: 29 jun. 2013.





## GLOSSÁRIO

**Adjuvantes** – Agentes que ampliam a estimulação do sistema imune pelo aumento da apresentação de antígenos (formulações em depósito, sistemas de administração de vacinas) ou que induzem sinais coestimulatórios. Utilizam-se geralmente os sais de alumínio. A vacina HPV bivalente utiliza AS04, uma mistura de um sal de alumínio com monofosforil lipídio A. Algumas vacinas influenza utilizam AS03 ou MF59, adjuvantes contendo esqualeno, um lipídio natural.

**Afinidade e avides** – Força de interação entre um anticorpo e um epítipo na superfície de um antígeno. Avides é o somatório das interações entre o anticorpo e os eptopos no mesmo antígeno.

**Aids** – Síndrome da imunodeficiência humana adquirida, causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).

**Alelos** – Duas ou mais formas alternativas de um gene em um determinado local do cromossomo.

**Alergia** – Resposta imunológica anormal e patogênica, mais frequente em predispostos (“atópicos”).

**Alogênicos** – Membros geneticamente diferentes da mesma espécie; transplante recebido de outro ser humano.

**Alotipos** – Determinantes genéticos característicos de alguns membros da espécie, mas não de todos.

**Autólogo** – Transplante recebido de outra pessoa.

**Anafilaxia** – Reação de hipersensibilidade do tipo I de Gell & Coombs, mediada por IgE; pode ser sistêmica (choque anafilático), disseminada (urticária generalizada) ou localizada (urticária leve, edema).

**Anticorpo** – Molécula de imunoglobulina que se fixa especificamente a um antígeno.

**Anticorpos** – Proteínas da família das imunoglobulinas, presentes na superfície de linfócitos B, secretados em resposta a estímulos antigênicos, permitindo bloquear os antígenos pela fixação a sítios específicos em sua superfície.

**Antígeno** – Substância que, introduzida no organismo, provoca resposta imunológica específica; os haptenos constituem exceção.

**Antitoxina** – Anticorpo específico para uma toxina.

**Asplenia anatômica ou funcional** – Ausência do baço ou de sua função.

**Atopia** – Predisposição genética a alergias e manifestações de hipersensibilidade de tipo I como asma, eczema, rinite, anafilaxia.

**Autólogo** – Relativo a substâncias ou a formações anatômicas do próprio organismo do indivíduo; transplante de tecidos retirados previamente do próprio corpo do indivíduo, preservados e reimplantados.

**Calendário vacinal** – Recomendações de uma instituição para aplicação das vacinas de uso habitual.

**Cardiopatas crônicas** – Doenças ou transtornos do coração que necessitam de controle permanente.

**Células natural killer (NK)** – Linfócitos grandes que têm capacidade citotóxica, mas sem receptores para antígenos; podem eliminar células tumorais sem a presença de anticorpos ou eliminar células infectadas com a participação de anticorpos (citotoxicidade mediada por anticorpos).

**Células plasmáticas (plasmócitos)** – Células resultantes de linfócitos B estimulados por antígenos, diferenciados para produzir anticorpos.

**Células apresentadoras de antígenos** – Células que capturam antígenos e os processam em peptídeos pequenos, que são apresentados na sua superfície pelos complexos maiores de histocompatibilidade, MHC-I e MHC-II. Incluem as células dendríticas, macrófagos e linfócitos B. O MHC-II só é expresso nas células apresentadoras de antígenos.

**Células dendríticas** – Células que capturam antígenos e os apresentam pelo MHC aos linfócitos T CD4+ ou T CD8+.

**Células T** – Linfócitos processados no timo, responsáveis pelo conjunto de mecanismos denominados imunidade celular.

**Células T citotóxicas** – Linfócitos T com antígeno CD8 na sua membrana, que destroem células que contêm antígenos estranhos em sua superfície.

**Cepa** – Raça (variedade) de uma mesma espécie microbiana; aplica-se a linhagens de vírus e também a linhagens de outros tipos de microrganismos.

**Choro persistente** – Choro incontrolável, estridente, por três horas ou mais, diferente do choro habitual da criança, que os pais referem “nunca terem ouvido antes”.

**Citocinas** – Proteínas secretadas por diferentes tipos de células inflamatórias e que ativam ou modulam a resposta imune. São de baixo peso molecular e atuam de forma semelhante a hormônios, mas em geral localmente, diferentemente dos hormônios, que têm ação mais sistêmica.

**Complemento** – Conjunto de proteínas séricas, ativadas por complexos de antígenos com anticorpos de classe IgM ou IgG (via clássica), ou diretamente por contato com microrganismos, sem anticorpos (vias da lectina e via alternativa). Após ativação em cascata, há um ataque à membrana do patógeno, que é lisado. Além disso, promove a amplificação da resposta imune. É um importante mecanismo para opsonização e destruição de bactérias encapsuladas, principalmente o meningococo, cujas paredes

celulares finas são especialmente sensíveis ao ataque pelo complemento.

**Complexo maior de histocompatibilidade (MHC)**

– Grupo de genes que codificam moléculas da superfície celular, necessárias à apresentação de antígenos às células T e à rejeição de enxertos; na espécie humana, recebem a designação de HLA.

**Comunicante** – Qualquer pessoa ou animal cuja relação com uma fonte de infecção tenha ocorrido de tal modo que possa acarretar transmissão do patógeno a terceiros; em inglês, usa-se geralmente o termo contato (*contact*).

**Contato** – Ver “Comunicante”.

**Diabetes mellitus** – Distúrbio crônico do metabolismo dos carboidratos, decorrente da falta ou inadequação da produção de insulina, que acarreta hiperglicemia e vasta gama de manifestações patológicas agudas e crônicas.

**Doença alérgica** – Doença resultante da auto-agressão pelo próprio sistema imunológico em decorrência da exposição recente a um antígeno.

**Doença autoimune** – Doença crônica resultante da autoagressão pelo próprio sistema imunológico, independentemente da exposição recente a um antígeno; não confundir com doença alérgica.

**Doença do enxerto versus hospedeiro** – Reação que se desenvolve quando um enxerto tem linfócitos T imunocompetentes que atacam as células do indivíduo que recebeu o transplante, reconhecendo-as como estranhas.

**Doença do soro** – Reação de hipersensibilidade em que há formação e deposição de complexos imunes; frequente após a administração de soros heterólogos.

**Eficácia** – Capacidade de atingir determinado objetivo; por exemplo, proteção contra a doença que uma vacina é capaz de conferir, em condições ideais; geralmente obtida em estudos controlados.

**Efetividade** – Capacidade de atingir determinado objetivo em condições reais; por exemplo, proteção contra a doença que uma vacina é capaz de conferir, em condições de uso; geralmente observada após liberação do imunobiológico.

**Enantema** – Erupção avermelhada nas mucosas.

**Endógeno** – Que se origina dentro do organismo ou célula.

**Encefalopatia** – Qualquer doença ou disfunção do sistema nervoso central, aguda ou crônica, com alterações importantes da consciência ou convulsões focais ou generalizadas, que persiste por mais do que 24 horas e que pode ter causas variadas; deve ser distinguida de encefalite, inflamação do cérebro.

**Encefalopatia crônica não evolutiva ou ECNE** – Doença decorrente de lesão anterior ao cérebro, de qualquer etiologia, que se manifesta por sequelas de natureza neurológica, com componentes sensoriais, motores, cognitivos e comportamentais.

**Endemia** – Doença continuamente presente em uma comunidade.

**Enduração** – Endurecimento difuso do tecido; o mesmo que induração.

**Epidemia** – Aumento súbito da frequência de uma doença em uma comunidade.

**Episódio hipotônico-hiporresponsivo** – Instalação súbita de quadro clínico constituído por hipotonia, hiporresponsividade, cianose ou palidez nas primeiras 48 horas pós-vacinação, sem causa aparente que justifique o episódio, tal como convulsão anterior ou anafilaxia.

**Epitopo** – Parte do antígeno que é reconhecida pelo anticorpo; também denominado determinante antigênico.

**Exantema** – Erupção cutânea.

**Febre** – Temperatura axilar  $\geq 37,2^{\circ}\text{C}$ .

**Fístula liquórica** – Comunicação anormal entre o espaço subaracnoideo e outra cavidade ou o exterior do corpo.

**Haplotipo** – Série de alelos de genes ligados entre si, presentes nos cromossomos.

**Hapteno** – Substância que não é imunogênica por si só, mas somente quando conjugada a uma proteína carreadora.

**Hemoglobinopatia** – Doença causada por presença de hemoglobina anormal de origem genética, que cursa com hemólise e anemia.

**Hepatopatia crônica** – Doença crônica do fígado.

**Heterólogo** – Ver “Soro heterólogo”.

**Hipersensibilidade** – Resposta exagerada a estímulos imunológicos, podendo ou não ser caracterizada como alérgica; a hipersensibilidade pode ser mediada por anticorpos, complexos imunes ou linfócitos T sensibilizados (hipersensibilidade tardia).

**HIV+** – Portadores assintomáticos do vírus da imunodeficiência humana (HIV).

**HLA** – Ver “Complexo maior de histocompatibilidade”.

**Hospedeiro** – No caso das infecções humanas, o ser humano.

**Imunidade humoral** – Imunidade adaptativa (específica, adquirida), mediada por anticorpos.

**Imunidade celular** – Imunidade adaptativa (específica, adquirida), mediada por linfócitos T, macrófagos ativadas e suas citocinas.

**Imunodeficiência adquirida** – Patologia adquirida ao longo da vida, que compromete o sistema imunológico do indivíduo.

**Imunodeficiência congênita** – Patologia inata que compromete o sistema imunológico do indivíduo.

**Imunização** – Procedimento que induz imunidade.

**Imunização ativa** – Administração de vacinas contra microrganismos ou toxinas, que induz resposta imune humoral e/ou celular e memória imunológica na maioria dos casos.

**Imunização passiva** – Administração de anticorpos prontos para proteção imediata contra microrganismos ou toxinas, que não induz memória imunológica.

**Imunobiológico** – Termo genérico, que designa vacinas, imunoglobulinas e soros.

**Imunodepressão** – Diminuição da resposta imune, causada por doenças congênitas ou adquiridas, uso de medicamentos imunossuppressores, radioterapia etc.

**Imunodeprimidos** – Pacientes cuja resposta imune está diminuída.

**Imunógeno** – Antígeno que induz resposta imunológica; em geral, usa-se como sinônimo de antígeno.

**Imunossupressão** – Supressão da resposta imunológica normal, geralmente por medicamento ou irradiação.

**Inóculo** – Microrganismos introduzidos em meios de cultura, em cultura de tecidos, ou no hospedeiro.

**Interferon (IFN) tipo I** – São os IFN- $\alpha$  e IFN- $\beta$ , citocinas que inibem a replicação viral e a extensão da infecção a células vizinhas. São produzidos diretamente pelas células infectadas, poucas horas após a infecção. Aumentam a expressão de MHC-I pelas células, direcionando a resposta imune para o braço celular, citotóxico.

**Interferon (IFN) tipo II** – É o IFN- $\gamma$ , que aumenta a expressão de MHC-I e MHC-II. Linfócitos *natural killer* e linfócitos TH-1 são fontes importantes de IFN- $\gamma$  nas infecções virais e bacterianas intracelulares.

**Insuficiência renal crônica** – Incapacidade de realizar adequadamente a função renal, acarretando necessidade de monitoramento contínuo e, frequentemente, de diálise periódica.

**Linfócitos T helper (auxiliares) CD4+** – Linfócitos T com antígeno CD4 na sua membrana que, por meio

da secreção de citocinas, estimulam linfócitos B, linfócitos citotóxicos, macrófagos e outras células do sistema imune.

**Linfócitos *natural killer*** – Linfócitos citotóxicos que atuam na fase inicial da resposta imune e destroem células infectadas. Ao contrário dos linfócitos T citotóxicos, não são específicos. Podem destruir alvos celulares cobertos com IgG, fenômeno denominado citotoxicidade celular mediada por anticorpos. Produzem IFN- $\gamma$ , que aumenta a expressão de MHC-I e MHC-II.

**Linfócitos B** – Células que têm imunoglobulina em sua superfície, e que, ao se fixarem em anticorpos, tornam-se ativadas e transformam-se em células plasmáticas produtoras de anticorpos ou linfócitos B de memória.

**Linfócitos T** – Linfócitos que amadurecem no timo e que são ativados no baço e nos nódulos linfáticos quando seus receptores se fixam a antígenos apresentados pelo MHC, com funções citotóxicas (LT CD8+) ou de suporte à resposta imune (LT CD4+).

**Linfócitos T CD8+** – Linfócitos que matam células infectadas, por contato direto ou pela atuação de citocinas, como IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$ .

**Linfócitos T regulatórios** – Linfócitos que secretam IL-10, TGF- $\beta$  e suprimem a ativação do sistema imune, promovendo a autotolerância.

**Linfócitos TH-1 ou linfócitos T CD4+ auxiliares (helper) 1** – Linfócitos que secretam interleucina 2 (IL-2), interferon (IFN)- $\gamma$  e fator da necrose tumoral (TNF)- $\beta$ , com ação antiviral direta, estimulação da imunidade celular citotóxica e ativação de macrófagos.

**Linfócitos TH-17 ou linfócitos T CD4+ auxiliares (helper) 17** – Linfócitos que secretam IL-17, IL-21 e IL-22, atuando nas defesas contra bactérias que colonizam mucosas e pele.

**Linfócitos TH-2 ou linfócitos T CD4+ auxiliares (helper) 2** – Linfócitos que secretam IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, exercendo ação direta contra parasitos e estimulando os linfócitos B.

**Linfócitos de memória** – Linfócitos que, após a resposta imune, preservam a memória do antígeno, e após reexposição ao mesmo antígeno ativam rapidamente a resposta imune específica.

**Maturação de afinidade** – Processos em que os linfócitos B sofrem hipermutações, ao longo de vários meses após a primeira dose de vacina, permitindo a seleção dos anticorpos com maior afinidade.

**Meia-vida** – No contexto deste manual, tempo necessário para que a concentração sérica de imunoglobulina caia pela metade em relação à concentração inicial; não confundir com vida média.

**Memória imunológica** – Condição adquirida por linfócitos T e linfócitos B, específica para determinado antígeno, que se forma durante o primeiro encontro com o antígeno (resposta imune primária); por ocasião de novo encontro, essas células são rapidamente ativadas, diminuindo o tempo de latência da resposta imune (resposta imune secundária).

**Neoplasia** – Formação de novos tecidos; tumor, câncer, malignidade.

**Opsonização** – Processo de cobertura de patógenos com anticorpos e complemento, os quais podem assim ser mais facilmente fagocitados e destruídos.

**MHC-I (HLA-A, HLA-B, HLA-C)** – Complexo principal de histocompatibilidade de classe I – proteína intracelular, que apresenta peptídeos de patógenos de origem intracelular (por exemplo, vírus) processados em proteossomos a linfócitos T CD8+. O MHC-I é expresso em todas as células nucleadas. Os IFNs  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$  aumentam a expressão do MHC-I, que direciona a resposta imune para o braço celular, citotóxico.

**MHC-II (HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP)** – Complexo principal de histocompatibilidade de classe II – proteína intracelular, que apresenta peptídeos de patógenos de origem extracelular processados em endossomos a linfócitos T CD4+. O MHC-II é expresso apenas em células apresentadoras de antígenos. Direciona a resposta imune para o braço humoral, isto é, produção de anticorpos.

**Poliomielite associada à vacina** – Paralisia flácida e aguda que se inicia entre 4 e 40 dias após o recebimento da vacina oral contra a poliomyelite (VOP) e que apresenta sequela neurológica compatível com a poliomyelite 60 dias após o início do déficit motor.

**Poliomielite associada à vacinação de contatos (comunicantes)** – Paralisia flácida aguda que ocorre após contato com criança que tenha recebido VOP até 40 dias antes; a paralisia surge entre 4 e 85 dias após a vacinação e deve apresentar sequela neurológica compatível com a poliomyelite 60 dias após início do déficit motor.

**Prematuridade** – Condição da criança que nasce antes de completar 38 semanas de gestação.

**Proteção de rebanho (*herd immunity*)** – Extensão da proteção conferida por uma vacina a segmentos não vacinados da população, devido ao controle ou à diminuição da circulação do agente infeccioso como decorrência do aumento de indivíduos tornados imunes pela vacinação.

**Proteína carreadora** – Proteína conjugada quimicamente a polissacarídeo para gerar as vacinas conjugadas, imunógenos mais potentes que os polissacarídeos isoladamente. A conjugação permite a participação de linfócitos T CD4+ (células T auxiliares, “*helper*”) na resposta imune.

**Quimiocinas** – Proteínas secretadas que promovem a atração de células inflamatórias para o sítio de infecção.

**Receptores reconhecedores de padrões (PRR)** – Receptores tissulares que percebem padrões moleculares microbianos e desencadeiam uma sequência de sinais que ativam a resposta imune inata e direcionam a resposta imune adquirida, específica.

**Receptores Toll e outros receptores celulares** – Receptores localizados na superfície ou dentro das células, que reconhecem microorganismos patogênicos, por meio de alguns padrões moleculares característicos, e ativam a resposta imune inata.

**Resposta imune de linfócitos B dependente de linfócitos T** – É a resposta imune com a participação de linfócitos T CD4+, gerando anticorpos de alta afinidade e com memória, como acontece com os polissacarídeos conjugados a proteínas carreadoras.

**Resposta imune de linfócitos B independente de linfócitos T** – É a resposta imune a polissacarídeos não conjugados, que ocorre sem a participação de linfócitos T CD4+, gerando anticorpos de baixa afinidade e sem memória.

**Troca de isotipo, troca de classe** – Troca de IgM para IgG, IgA ou IgE, que ocorre durante a maturação da resposta imune.

**Púrpura** – Doença caracterizada por extravasamento de sangue de capilares que se manifesta na pele por petéquias (pequenos pontos vermelhos), equimoses (placas avermelhadas), hematomas (manchas roxas) e nas mucosas por sangramentos; pode ter causas múltiplas.

**Recém-nascido de baixo peso** – Aquele cujo peso é menor que 2,5 kg ao nascimento.

**Recém-nascido pré-termo ou prematuro** – Aquele cuja idade gestacional é menor que 38 semanas ao nascimento.

**Saudável** – Indivíduo sem patologias reconhecíveis.

**Sem doença de base** – Indivíduo sem patologias pré-existentes.

**Síndrome congênita** – Patologia inata caracterizada por um conjunto de sinais e sintomas mais ou menos típicos.

**Síndrome hipotônico-hiporresponsiva** – Ver “Episódio hipotônico-hiporresponsivo”.

**Síndrome nefrótica** – Doença renal caracterizada por perda excessiva de proteínas na urina e edema, com graus variados de insuficiência renal, e que pode ter múltiplas causas.

**Soro (soro heterólogo)** – Produto constituído por imunoglobulinas específicas de origem animal (geralmente equina).

**Soroconversão** – Aparecimento de anticorpos específicos no soro em resposta à vacinação, indicando mudança de condição do indivíduo, de suscetibilidade para imunidade.

**Toxoide** – Toxina que foi alterada, geralmente pelo formaldeído, com perda de suas propriedades patogênicas e conservação de seu poder antigênico.

**Transfusão** – Transferência de sangue ou de hemoderivados de uma pessoa para outra.

**Transmissão vertical** – Neste manual, refere-se à transmissão de agentes infecciosos da mãe para o feto (congênita) ou para o recém-nascido (perinatal).

**Transplantado** – Indivíduo que recebeu transplante de órgãos sólidos ou de medula óssea.

**Transplante de órgãos sólidos** – Transferência de tecido de alguma parte do corpo de uma pessoa para outra, exceto medula óssea, sangue e derivados.

**Transplante de medula óssea** – Transferência de pequena quantidade de medula óssea de uma pessoa para outra ou de medula óssea da própria pessoa retirada previamente e conservada por congelamento.

**Vacina acelular** – Vacina constituída por proteínas purificadas, como o componente *pertussis* da vacina tríplice DTP acelular, em contraposição à vacina de bactérias inteiras contra coqueluche (DTP celular).

**Vacina combinada** – Vacina constituída por vários imunógenos diferentes no mesmo frasco (por exemplo, a vacina tríplice viral, contra sarampo, caxumba e rubéola, e a vacina tríplice DTP contra coqueluche, difteria e tétano).

**Vacina conjugada** – Vacina que combina antígeno polissacarídeo a uma proteína para aumentar sua imunogenicidade, tornando-a timo-dependente, isto é, capaz de induzir memória imunológica.

**Vacina recombinante** – Vacina obtida por engenharia genética, pela inserção do gene que produz a proteína imunógena em um microrganismo (como o levedo de cerveja), o que permite sua obtenção na forma purificada em grande quantidade.

**Vacinação** - Procedimento de administração de vacina, isto é, introdução no organismo de antígenos ou de microrganismos vivos atenuados, indutores de imunização, podendo ser bem-sucedida ou não.

**Vacinas associadas** - Processo em que se misturam as vacinas no momento da aplicação, só podendo ser realizado mediante recomendações específicas para cada associação, de acordo com o fabricante (por exemplo, a vacina tetravalente, contra a difteria, o tétano e a coqueluche, misturada com a vacina contra o *Haemophilus influenzae* tipo b no momento da aplicação).

**Vacinas simultâneas** - Processo em que se faz a aplicação de várias vacinas na mesma data, em locais diferentes ou por vias diferentes; por exemplo, aplicação simultânea de vacinas tríplex tetravalentes, VOP e HB.

**Vida média** - Tempo correspondente à média de decaimento dos átomos radioativos de um radioisótopo; não confundir com meia-vida. No contexto deste manual, seria o tempo correspondente à média de existência sérica de todas as moléculas de uma imunoglobulina. A vida média geralmente é um pouco maior que a meia-vida. Nem a vida média nem a meia-vida correspondem ao tempo de proteção conferido pela transfusão de soro ou imunoglobulina. O tempo de proteção depende da concentração inicial, da meia-vida e do nível sérico mínimo de proteção conferido por aquele anticorpo.

**Virulência** - Medida da capacidade de causar doença por parte de um agente infeccioso.



**Conte-nos o que pensa sobre esta publicação.**

Responda a pesquisa disponível por meio  
do QR Code ao lado:





Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde  
[bvms.saude.gov.br](http://bvms.saude.gov.br)

**DISQUE**  
**SAÚDE 136**



MINISTÉRIO DA  
SAÚDE

**Governo**  
**Federal**