

# MANUAL DOS CENTROS DE REFERÊNCIA PARA IMUNOBIOLÓGICOS ESPECIAIS

3ª edição

# MANUAL DOS CENTROS DE REFERÊNCIA PARA IMUNOBIOLOGICOS ESPECIAIS

Série A. Normas e Manuais Técnicos

3.<sup>a</sup> edição

© 2006 Ministério da Saúde

Todos os direitos reservados. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é de responsabilidade da área técnica.

A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada na íntegra na Biblioteca Virtual do Ministério da Saúde: <http://www.saude.gov.br/bvs>

Série A. Normas e Manuais Técnicos

Tiragem: 3.ª edição – 2006 – 30.000 exemplares

### **Elaboração, distribuição e informações**

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Vigilância em Saúde

Departamento de Vigilância Epidemiológica

### **Endereço**

Esplanada dos Ministérios, bloco G,

Edifício Sede, 1º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: [svs@saude.gov.br](mailto:svs@saude.gov.br)

Home page: [www.saude.gov.br/svs](http://www.saude.gov.br/svs)

### **Produção editorial**

Capa: Fred Lobo

Projeto Gráfico: Fabiano Camilo e Fred Lobo

Diagramação: Fred Lobo

Normalização: Vanessa Leitão

Revisão: Mara Pamplona

Impresso no Brasil / *Printed in Brazil*

### **Ficha Catalográfica**

---

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica.

Manual dos centros de referência para imunobiológicos especiais / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília : Ministério da Saúde, 2006.

188 p.: il. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos)

ISBN 85-334-1095-6

1. Imunização. 2. Centros de referência. I. Título. II. Série.

NLM WA 110

Catálogo na fonte – Editora MS – OS 2006/1088

Títulos para indexação:

Em inglês: Manual of Reference Centers for Special Immunobiological

Em Espanhol: Manual de los Centros de Referencia para Inmunobiológicos Especiales

## L I S T A D E S I G L A S E A B R E V I A T U R A S

---

AAP – Academia Americana de Pediatria.

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 – Imunodeficiência humana causada pelo HIV.

Ambu – Aparelho manual de reanimação respiratória.

Amp – Ampola.

Anti-HBe – ver AgHBe.

Anti-HBs – ver AgHBs.

API – Associação Pan-Americana de Infectologia.

BCG – Bacilo de Calmette e 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.

Cenepi – Centro Nacional de Epidemiologia.

CRIE – Centro de Referência de 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.

DT – Vacina dupla bacteriana contra difteria e tétano tipo infantil.

dT ou Td – Vacina dupla bacteriana contra difteria e tétano tipo adulto.

DTP – Vacina tríplice bacteriana clássica ou celular, contra a difteria o tétano e a pertússis (coqueluche).

DTPa – Vacina tríplice bacteriana acelular contra difteria, tétano e pertússis (coqueluche).

DTP – Vacina tríplice bacteriana celular contra difteria, tétano e pertússis (coqueluche).

EL.U – Unidades Elisa de antígeno da vacina de hepatite A.

EUA – Estados Unidos da América do Norte.

Fl – Unidade de floculação.

FA – Vacina contra a febre amarela.

FT – Vacina contra a febre tifóide.  
HA – Vacina contra a hepatite A.  
HB – Vacina contra a hepatite B.  
Hib – Vacina contra o Haemophilus influenzae do tipo B.  
HIV – Vírus da imunodeficiência humana.  
HLA – Antígenos de histocompatibilidade humana.  
Ig – Imunoglobulina.  
IgA – Imunoglobulina A.  
IgD – Imunoglobulina D.  
IgE – Imunoglobulina E.  
IgG – Imunoglobulina G.  
IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 – Subclasses da imunoglobulina G.  
IGHAIB – Imunoglobulina humana anti-hepatite B.  
IGHAR – Imunoglobulina humana anti-rábica.  
IGHAT – Imunoglobulina humana antitetânica.  
IGHVAZ – Imunoglobulina humana antivaricela-zoster.  
IGHN – Imunoglobulina humana normal (gamaglobulina padrão ou standard).  
IGHIV – Imunoglobulina humana normal intravenosa.  
IGIM – Imunoglobulina de uso intramuscular.  
IGIV – Imunoglobulina de uso intravenoso.  
IgM – Imunoglobulina M.  
IM – Intramuscular.  
INF – Vacina contra a influenza ou gripe.  
IRA – Infecção respiratória aguda.  
IV – Intravenoso.  
MHC – Complexo maior de histocompatibilidade.  
MHC-1 ou 2 – Complexo maior de histocompatibilidade de classes I ou II.  
MMWR – Morbidity and Mortality Weekly Report, publicação do CDC.  
MncC – Vacina conjugada contra o meningococo de tipo C.  
MS – Ministério da Saúde.  
NK – Células “Natural Killer”.  
OMS ou WHO – Organização Mundial da Saúde.  
OPAS ou OPS – Organização Pan-Americana da Saúde.  
OPV – Vacina oral contra a poliomielite.  
Penta – Vacina combinada DTP + VIP + Hib.  
Pn23 – Vacina de polissacarídeos 23 valente contra o pneumococo.  
Pnc7 – Vacina conjugada 7 valente contra o pneumococo.  
PNI – Programa Nacional de Imunizações.

PPD – Derivado protéico 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 a 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 toxóide tetânico.

RB – Soro anti-rábico.

RC ou RD – Vacina contra a raiva preparada em cultivo de células diplóides.

RV – Vacina contra a raiva preparada em cultivo de células Vero.

SAT – Soro antitetânico.

SBP – Sociedade Brasileira de Pediatria.

SC – Subcutâneo.

SCR – Vacina tríplice viral, contra o sarampo, a caxumba e a rubéola.

SLIPE – Sociedade Latino-Americana de Infectologia Pediátrica.

SVE – Secretaria de Vigilância Epidemiológica do Ministério da Saúde.

TC – Linfócito citotóxico.

TH – Linfócito T auxiliar (helper).

TT – Toxóide tetânico.

UFP – Unidades formadoras de placas.

UI – Unidades internacionais.

UTI – Unidade de tratamento intensivo.

TETRA – Vacina DTP + Hib.

VCDH – Vacina contra raiva obtida por cultura em células diplóides humanas (fibroblastos humanos).

VERO – Linhagem contínua de células de rim de macaco verde africano.

VHA – Vírus da hepatite A.

VHB – Vírus da hepatite B.

VHC – Vírus da hepatite C.

VIP – Vacina inativada contra a poliomielite, injetável.

VOP – Vacina oral contra poliomielite.

VORH – Vacina oral de rotavírus humano.

VZ – Vacina contra a varicela.

VZV – Vírus varicela-zoster.

WHO / OMS – Organização Mundial da Saúde.



## S U M Á R I O

---

Apresentação	9
Introdução	11
Resumos das indicações	13
<b>Parte 1. Geral</b>	<b>21</b>
Capítulo 1 – Conceitos básicos em imunologia	23
Capítulo 2 – Conceitos básicos em imunizações	32
Capítulo 3 – Imunizações com imunobiológicos especiais no paciente imunocompetente e no imunodeprimido	38
Capítulo 4 – Intervalos das vacinações entre si e com outros imunobiológicos	44
<b>Parte 2. Indicações dos imunobiológicos dos CRIE</b>	<b>47</b>
Capítulo 5 – Pessoas Imunocompetentes elegíveis para o uso de imunobiológicos especiais nos CRIE	49
Capítulo 6 – Pessoas imunodeprimidas elegíveis para o uso de imunobiológicos especiais nos CRIE	60
Capítulo 7 – Pessoas com outras condições associadas a risco que necessitam de imunobiológicos especiais	76
Capítulo 8 – Pessoas de outros grupos especiais que devem ser atendidas nas unidades básicas de saúde	80
<b>Parte 3. Os Imunobiológicos dos CRIE</b>	<b>81</b>
Capítulo 9 – Vacina inativada contra poliomielite (VIP)	83
Capítulo 10 – Vacina contra hepatite B (HB) e imunoglobulina humana anti-hepatite B (IGHAHB)	86
Capítulo 11 – Vacina contra hepatite A (HA)	98
Capítulo 12 – Vacina contra varicela (VZ) e imunoglobulina humana antivariçela-zoster (IGHVAZ)	102
Capítulo 13 – Imunoglobulina Humana Anti-Rábica (IGHAR)	112

Capítulo 14 – Vacina contra influenza, inativada (INF) – “Vacina contra Gripe”	116
Capítulo 15 – Vacinas contra Pneumococo	122
Capítulo 16 – Vacina contra Haemophilus influenzae do tipo b (Hib)	130
Capítulo 17 – Vacina tríplice acelular (DTPa)	135
Capítulo 18 – Vacina dupla infantil (DT)	140
Capítulo 19 – Imunoglobulina humana antitetânica (IGHAT)	142
Capítulo 20 – Vacina contra meningococo conjugada - C (MncC)	144
Capítulo 21 – Vacinas combinadas	147
<b>Parte 4. Os CRIE e os eventos adversos pós-vacinação</b>	<b>149</b>
Capítulo 22 – Os CRIE e os Eventos Adversos Pós-Vacinação	151
<b>Parte 5. Aspectos administrativos e gerenciais dos CRIE</b>	<b>155</b>
Capítulo 23 – Conservação e Manipulação dos Imunobiológicos Especiais	157
Capítulo 24 – Normas Administrativas dos CRIE	161
Glossário	168
Anexos – Relação dos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (janeiro de 2006)	178
Equipe Técnica	187

## APRESENTAÇÃO

---

O Ministério da Saúde, no ano de 1993, iniciou a implantação dos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIE). Estes são constituídos de infra-estrutura e logística especiais, destinadas ao atendimento de indivíduos portadores de quadros clínicos especiais.

A implantação de um CRIE objetiva facilitar o acesso destes usuários portadores de quadros clínicos especiais, isto é, indivíduos que por uma suscetibilidade aumentada às doenças ou risco de complicações para si ou para outros, decorrente de motivos biológicos como imunodepressão, asplenia, transplante, aids ou por motivo de convívio com pessoas imunodeprimidas, como profissionais de saúde e parentes de imunodeprimidos, por intolerância aos imunobiológicos comuns devido à alergia ou a evento adverso grave depois de recebê-los, por exposição inadvertida a agentes infecciosos por motivos profissionais ou violência contra a pessoa.

Por se tratar de estrutura direcionada ao atendimento diferencial, os CRIE contam com produtos imunobiológicos de moderna tecnologia e alto custo, fruto do investimento do Ministério da Saúde, com a finalidade de proporcionar melhor qualidade de vida à população brasileira.

O presente Manual dos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIE) que está sendo publicado pela Secretaria de Vigilância em Saúde, em sua terceira edição, constitui um instrumento essencial de normatização do Programa Nacional de Imunizações (PNI), destinado à orientação e atualização dos profissionais que atuam na área e se dedicam à imunização da população brasileira. Procuramos agregar em um só instrumento normas dispersas encontradas em outros documentos também publicados pelo Ministério da Saúde, tais como o Guia de Tratamento Clínico da Infecção pelo HIV em Crianças, o Manual Hepatites Virais – O Brasil está atento, as Recomendações para imunização ativa e passiva de doentes com neoplasias, as Recomendações para vacinação em pessoas infectadas pelo HIV, além de normas avulsas de atualização de indicações e condutas publicadas após o manual anterior. Sempre que possível, procuramos também atualizar as indicações, atendendo ao avanço do conhecimento científico nacional e internacional.

Com este instrumento, espera-se o aprimoramento das atividades dos CRIE, mediante o uso adequado de cada um de seus produtos disponibilizados de forma gratuita, com base nos princípios de universalidade, equidade e integralidade do Sistema Único de Saúde brasileiro.

Dra. Luiza de Marilac Meireles Barbosa  
Coordenadora-Geral do Programa Nacional de Imunizações



## I N T R O D U Ç Ã O

---

**E**ste manual tem como objetivo orientar a utilização dos imunobiológicos nos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIE). Destina-se a todos os profissionais da área da Saúde, responsáveis pelo encaminhamento de pessoas a essas unidades especializadas, bem como aos profissionais que trabalham nessas unidades.

É uma construção coletiva, para a qual todos os que trabalham em imunizações, em especial nos CRIE, contribuíram.

A Parte 1 procura atualizar resumidamente alguns conceitos imunológicos e relativos a imunizações do imunocompetente e do imunodeprimido, os intervalos entre imunobiológicos, entre si e com outras vacinas.

A Parte 2 apresenta as várias indicações dos imunobiológicos dos CRIE: profissionais de saúde, comunicantes de imunodeprimidos, prematuros, imunodeprimidos, portadores de outras condições crônicas de saúde, etc.

A Parte 3 faz a apresentação de cada imunobiológico, nos mesmos moldes das edições anteriores deste manual, com as atuais indicações para cada um deles. É preciso ficar claro que as indicações de uso dos imunobiológicos especiais neste documento se referem às suas utilizações nos CRIE, segundo critérios de prioridade que foram estabelecidos mediante discussão técnica, objetivando maximizar benefícios em relação a custos.

A Parte 4 discute o papel dos CRIE quanto aos eventos adversos pós-vacinação.

A Parte 5 trata das orientações administrativas para estas unidades.

Uma lista dos CRIE atualmente existentes é apresentada nos anexos.

Como é provável que haja alterações periódicas nos imunobiológicos utilizados e dos CRIE existentes, foram acrescentadas algumas páginas em branco para anotações oportunas.

Em relação ao manual anterior, alguns imunobiológicos foram acrescentados, bem como outros foram retirados, porque passaram a ser distribuídos na rede básica de saúde. O capítulo 8, quadro 4, apresenta a relação de imunobiológicos e indicações que são atribuições das unidades básicas de saúde.

Finalmente, objetivando uma consulta rápida para as atividades do dia-a-dia, resumos das indicações dos Imunobiológicos dos CRIE foram acrescentados logo no início do manual.

Espera-se que o manual atinja o seu objetivo principal – orientar a conduta dos profissionais de saúde quanto às indicações destes imunobiológicos especiais.



## R E S U M O S   D A S   I N D I C A Ç Õ E S

---

### Resumo das indicações dos CRIE, por imunobiológico

#### 1. Vacina inativada contra poliomielite (VIP)

- Crianças imunodeprimidas (com deficiência imunológica congênita ou adquirida) não vacinadas ou que receberam esquema incompleto de vacinação contra poliomielite;
- Crianças que estejam em contato domiciliar ou hospitalar com pessoa imunodeprimida;
- Pessoas submetidas a transplante de órgãos sólidos ou de medula óssea;
- Recém-nascidos que permaneçam internados em unidades neonatais por ocasião da idade de início da vacinação;
- Crianças com história de paralisia flácida associada à vacina, após dose anterior de VOP.

**Obs.:** Filhos de mãe HIV positivo antes da definição diagnóstica e crianças com HIV/aids devem receber a VIP e, quando não disponível esta vacina, deve-se utilizar a VOP.

13

#### 2. Vacina contra hepatite B (HB) e imunoglobulina humana anti-hepatite B (IGHAHB)

##### Vacina para indivíduos suscetíveis

- vítimas de abuso sexual;
- vítimas de acidentes com material biológico positivo ou fortemente suspeito de infecção por VHB;
- comunicantes sexuais de portadores de HVB;
- profissionais de saúde;
- hepatopatias crônicas e portadores de hepatite C;
- doadores de sangue;
- transplantados de órgãos sólidos ou de medula óssea;
- doadores de órgãos sólidos ou de medula óssea;
- potenciais receptores de múltiplas transfusões de sangue ou politransfundidos;
- nefropatias crônicas/dialisados/síndrome nefrótica;
- convívio domiciliar contínuo com pessoas portadoras de VHB;
- asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas;

- fibrose cística (mucoviscidose);
- doença de depósito;
- imunodeprimidos.

#### Imunoglobulina para indivíduos suscetíveis

- prevenção da infecção perinatal pelo vírus da hepatite B;
- vítimas de acidentes com material biológico positivo ou fortemente suspeito de infecção por VHB;
- comunicantes sexuais de casos agudos de hepatite B;
- vítimas de abuso sexual;
- imunodeprimido após exposição de risco, mesmo que previamente vacinados.

### 3. Vacina contra hepatite A (HA)

- Hepatopatias crônicas de qualquer etiologia, inclusive portadores do vírus da hepatite C (VHC);
- Portadores crônicos do VHB;
- Coagulopatias;
- Crianças menores de 13 anos com HIV/aids;
- Adultos com HIV/aids que sejam portadores do VHB ou VHC;
- Doenças de depósito;
- Fibrose cística;
- Trissomias;
- Inundepressão terapêutica ou por doença imunodepressora;
- Mcandidatos a transplante de órgão sólido, cadastrados em programas de transplantes;
- Transplantados de órgão sólido ou de medula óssea;
- Doadores de órgão sólido ou de medula óssea, cadastrados em programas de transplantes.
- Hemoglobinopatias.

14

### 4. Vacina contra varicela (VZ) e imunoglobulina humana antivariçela-zoster (IGHAVZ)

#### Vacina, pré-exposição

- Leucemia linfocítica aguda e tumores sólidos em remissão há pelo menos 12 meses, desde que apresentem  $> 700$  linfócitos/mm<sup>3</sup>, plaquetas  $> 100.000$ /mm<sup>3</sup> e sem radioterapia;
- Profissionais de saúde, pessoas e familiares suscetíveis à doença e imuno-

competentes que estejam em convívio domiciliar ou hospitalar com pacientes imunodeprimidos;

- Candidatos a transplante de órgãos, suscetíveis à doença, até pelo menos três semanas antes do ato cirúrgico, desde que não estejam imunodeprimidas;
- Imunocompetentes suscetíveis à doença e, maiores de um 1 de idade, no momento da internação em enfermaria onde haja caso de varicela;
- Antes da quimioterapia, em protocolos de pesquisa;
- Nefropatias crônicas;
- Síndrome nefrótica: crianças com síndrome nefrótica, em uso de baixas doses de corticóide (<2mg/kg de peso/dia até um máximo de 20mg/dia de prednisona ou equivalente) ou para aquelas em que o corticóide tiver sido suspenso duas semanas antes da vacinação;
- Doadores de órgãos sólidos e medula óssea;
- Receptores de transplante de medula óssea: uso restrito, sob a forma de protocolo, para pacientes transplantados há 24 meses ou mais;
- Pacientes infectados pelo HIV/aids se suscetíveis à varicela e assintomáticos ou oligossintomáticos (categoria A1 e N1);
- Pacientes com deficiência isolada de imunidade humoral e imunidade celular preservada;
- Doenças dermatológicas crônicas graves, tais como ictiose, epidermólise bolhosa, psoríase, dermatite atópica grave e outras assemelhadas;
- uso crônico de ácido acetilsalicílico (suspender uso por seis semanas após a vacinação);
- asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas;
- trissomias.

15

#### Vacina, pós-exposição

- Para controle de surto em ambiente hospitalar, nos comunicantes suscetíveis imunocompetentes maiores de 1 ano de idade, até 120 horas após o contágio.

#### Imunoglobulina, pós-exposição

Quando uma de cada condição abaixo (A, B e C) acontecer:

A. Que o comunicante seja suscetível, isto é:

- pessoas imunocompetentes e imunodeprimidos sem história bem-definida da doença e/ou de vacinação anterior;
- pessoas com imunossupressão celular grave, independentemente de história anterior.

B. Que tenha havido contato significativo com o vírus varicela zoster, isto é:

- contato domiciliar contínuo: permanência junto com o doente durante pelo menos uma hora em ambiente fechado;
- contato hospitalar: pessoas internadas no mesmo quarto do doente ou que tenham mantido com ele contato direto prolongado, de pelo menos uma hora.

C. Que o suscetível seja pessoa com risco especial de varicela grave, isto é:

- crianças ou adultos imunodeprimidos;
- grávidas;
- recém-nascidos de mães nas quais a varicela apareceu nos cinco últimos dias de gestação ou até 48 horas depois do parto;
- recém-nascidos prematuros, com 28 ou mais semanas de gestação, cuja mãe nunca teve varicela;
- recém-nascidos prematuros, com menos de 28 semanas de gestação (ou com menos de 1.000g ao nascimento), independentemente de história materna de varicela.

## 5. Imunoglobulina Humana Anti-Rábica (IGHAR)

16

- indivíduos que apresentaram algum tipo de hipersensibilidade quando da utilização de soro heterólogo (antitetânico, anti-rábico, antidiftérico, etc.);
- indivíduos que não completaram esquema anti-rábico por eventos adversos à vacina;
- indivíduos imunodeprimidos – na situação de pós-exposição, sempre que houver indicação de vacinação anti-rábica.

## 6. Vacina contra *influenza*, inativada (INF) – “Vacina contra Gripe”

- HIV/aids;
- transplantados de órgãos sólidos e medula óssea;
- doadores de órgãos sólidos e medula óssea devidamente cadastrados nos programas de doação;
- imunodeficiências congênitas;
- imunodepressão devido a câncer ou imunossupressão terapêutica;
- comunicantes domiciliares de imunodeprimidos;
- profissionais de saúde;
- cardiopatias crônicas;
- pneumopatias crônicas;
- asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas;
- diabetes *mellitus*;

- fibrose cística;
- trissomias;
- implante de cóclea;
- doenças neurológicas crônicas incapacitantes;
- usuários crônicos de ácido acetilsalicílico;
- nefropatia crônica/síndrome nefrótica;
- asma;
- hepatopatias crônicas.

### 7. Vacinas contra *Pneumococo* (polissacarídica 23 valente e conjugada 7 valente)

Consultar capítulos correspondentes para idades de indicação de cada uma das duas vacinas.

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

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

## 8. Vacina contra *Haemophilus influenzae* do tipo b (Hib)

- a) Nas indicações de substituição de tetravalente por DTP acelular + Hib.
- b) Transplantados de medula óssea e órgãos sólidos.
- c) Nos menores de 19 anos e não vacinados, nas seguintes situações:

- HIV/aids;
- imunodeficiência congênita isolada de tipo humoral ou deficiência de complemento;
- imunodepressão terapêutica ou devido a câncer;
- asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas;
- diabetes *mellitus*
- nefropatia crônica/hemodiálise/síndrome nefrótica
- trissomias;
- cardiopatia crônica;
- pneumopatia crônica;
- asma persistente moderada ou grave;
- fibrose cística;
- fístula liquórica;
- doença de depósito.

18

## 9. Vacina tríplice acelular (DTPa)

- a) Após os seguintes eventos adversos graves ocorridos com a aplicação da vacina DTP celular ou tetravalente:

- convulsão febril ou afebril nas primeiras 72 horas após vacinação;
- síndrome hipotônica hiporresponsiva nas primeiras 48 horas após vacinação.

- b) Para crianças que apresentem risco aumentado de desenvolvimento de eventos graves à vacina DTP ou tetravalente:

- doença convulsiva crônica;
- cardiopatias ou pneumopatias crônicas em menores de 2 anos de idade com risco de descompensação em vigência de febre;
- doenças neurológicas crônicas incapacitantes;
- recém-nascido que permaneça internado na unidade neonatal por ocasião da idade de vacinação, enquanto permanecer na unidade;
- recém-nascido prematuro extremo (menor de 1.000g ou 31 semanas), na

primeira dose de tetravalente ou enquanto permanecer internado na unidade neonatal.

#### **10. Vacina dupla infantil (DT)**

- encefalopatia nos sete dias subseqüentes à administração de dose anterior de vacina tetravalente, DTP celular ou DTP acelular.

#### **11. Imunoglobulina humana antitetânica (IGHAT)**

- indivíduos que apresentaram algum tipo de hipersensibilidade quando da utilização de qualquer soro heterólogo (antitetânico, anti-rábico, antidiftérico, antiofídico, etc.);
- indivíduos imunodeprimidos, nas indicações de imunoprofilaxia contra o tétano, mesmo que vacinado. Os imunodeprimidos deverão receber sempre a IGHAT no lugar do SAT, devido à meia vida maior dos anticorpos;
- recém-nascidos em situações de risco para tétano cujas mães sejam desconhecidas ou não tenham sido adequadamente vacinadas;
- recém-nascidos prematuros com lesões potencialmente tetanogênicas, independentemente da história vacinal da mãe.

#### **12. Vacina contra meningococo conjugada – C (MncC)**

- asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas;
- imunodeficiências congênitas da imunidade humoral, particularmente do complemento e de lectina fixadora de manose;
- pessoas menores de 13 anos com HIV/aids;
- implante de cóclea;
- doenças de depósito.

**Obs.:** Dependendo da situação epidemiológica, a vacina conjugada contra meningococo C poderá ser administrada para pacientes com condições de imunodepressão contempladas neste manual.



PARTE

# 1

GERAL



## C A P Í T U L O 1

### Conceitos básicos em imunologia

A doença infecciosa resulta do encontro e da interação entre um microrganismo e um hospedeiro, no nosso caso, o homem.

O organismo humano, através de vários mecanismos, como o fluxo constante de líquidos, movimentos peristálticos, renovação celular, presença de substâncias microbicidas, etc., está constantemente eliminando microrganismos de sua superfície cutâneo-mucosa.

Desse modo, só há possibilidade de “encontro” quando microrganismo e hospedeiro têm estruturas moleculares que permitem uma firme aderência entre suas estruturas.

Se não há receptor no hospedeiro, ou se este já está ocupado por outro microrganismo, ou se está de outro modo bloqueado, não há aderência e, portanto, não há possibilidade de infecção.

A aderência é facilitada pelas adesinas, que são componentes da superfície microbiana que se fixam a receptores celulares do hospedeiro. As adesinas mais estudadas e conhecidas são os pilos ou fímbrias, estruturas cilíndricas, longas e flexíveis. A extremidade do pilo liga-se a uma molécula do hospedeiro.

Há proteínas da superfície bacteriana que não têm a estrutura cilíndrica das fímbrias, mas são capazes de mediar estreita fixação à superfície cutânea ou mucosa. São denominadas adesinas afímblicas.

A fixação das adesinas aos receptores celulares depende de afinidade estrutural entre ambos. Alguns microrganismos fixam-se a receptores da orofaringe (por exemplo, estreptococos beta-hemolíticos do grupo A), outros ao epitélio brônquico (por exemplo, a *Bordetella pertussis*), ou à mucosa intestinal (por exemplo, rotavírus), etc., dependendo da especificidade das adesinas microbianas e dos receptores das membranas celulares.

Havendo aderência, o microrganismo se multiplica e há colonização, geralmente na pele ou na mucosa.

Fala-se em infecção quando o microrganismo invasor provoca uma resposta imunológica ou efeitos patogênicos no hospedeiro invadido.

A presença ou não de infecção depende de muitos fatores, tais como dose infectante (inóculo), virulência, maneira como o microrganismo é apresentado ao hospedeiro e estado imunológico deste.

Por exemplo, para alguns microrganismos, o inóculo capaz de provocar infecção é pequeno, como *Shigella* e rotavírus. Para outros, é grande, como *Vibrio cholerae*.

Alguns microrganismos são habitualmente bastante virulentos, tais como os estafilococos coagulase positivos (*Staphylococcus aureus*). Outros são geralmente não patogênicos, como os estafilococos coagulase negativos (por exemplo, *Staphylococcus epidermidis*).

Uma mesma espécie microbiana pode apresentar variações de virulência, dependendo da cepa, entretanto, mesmo um germe de baixa virulência pode provocar doença se for introduzido diretamente no interior do hospedeiro, pela ruptura das barreiras físicas da pele ou mucosas.

Finalmente, o estado imunológico do hospedeiro será fator primordial para que o microrganismo seja capaz ou não de aderir, colonizar, provocar infecção inaparente, infecção sintomática com recuperação ou morte.

Se o microrganismo conseguir ultrapassar as barreiras anatômicas e fisiológicas iniciais e penetrar no hospedeiro, ou se mesmo sem invasão houver agressão celular local, serão acionados outros mecanismos de defesa.

O primeiro deles é a fagocitose, realizada através de leucócitos polimorfonucleares, monócitos e macrófagos teciduais. Na fagocitose, a membrana plasmática envolve o material ou microrganismo a ser fagocitado, formando-se grandes vesículas chamadas fagossomos. Estes se fundem com os lisossomos, que têm enzimas digestivas, formando-se fagolisossomos. O objetivo é destruir os microrganismos invasores por digestão intracelular.

A fagocitose provoca sinais inflamatórios, com a colaboração do complemento sérico – rubor, tumefação, calor e dor. Isso ocorre devido à vasodilatação e ao aumento de permeabilidade capilar, que vão facilitar o influxo dos fagócitos para o local da infecção e facilitar a destruição do germe ou antígeno.

Em resposta à lesão tecidual provocada pelos fenômenos descritos, surgem mediadores químicos denominados proteínas de fase aguda, como a proteína C reativa, produzida no fígado. Essa se fixa a componentes polissacarídicos da parede celular de várias bactérias, ativando o sistema do complemento e facilitando a fagocitose.

O complemento é um conjunto de proteínas presentes no soro sanguíneo de pessoas normais, enumeradas de 1 a 9 (C1 a C9). Elas são ativadas quer por via clássica, a partir de interação com complexos antígeno-anticorpos das classes IgM ou IgG, quer por via alternativa, por interação direta com lipopolissacarídeos, toxinas bacterianas e outras substâncias.

Por não depender de anticorpos, a via alternativa é importante no enfrentamento inicial do microrganismo agressor.

É preciso compreender que esses fenômenos inflamatórios, desagradáveis, são importantes mecanismos de defesa.

A vasodilatação e o aumento da permeabilidade capilar permitem também o

acesso de enzimas do sistema de coagulação ao tecido lesado, formando-se fibrina, que ajuda a isolar o local infectado do resto do corpo.

O processo infeccioso pode terminar nessa etapa, com a remoção dos microrganismos e dos resíduos celulares mortos através dos fagócitos e regeneração tecidual por nova proliferação local de capilares e fibroblastos.

Os nódulos linfáticos regionais capturam antígenos que foram extraídos dos tecidos em sua área de controle e transportados a eles pela rede linfática.

Se o microrganismo entra na corrente sanguínea, o baço tenta removê-lo.

Diferentemente dos nódulos linfáticos, o baço filtra e remove do sangue partículas estranhas. Ele é importante na defesa contra microrganismos capsulados que causam bacteremia, tais como o pneumococo, o meningococo e o hemófilo capsulado do tipo b, especialmente nos primeiros cinco anos de vida.

Até aqui, falamos de imunidade natural ou inespecífica ou inata, que foi incorporada ao nosso patrimônio imunológico através de milhões de anos de evolução biológica.

Se a imunidade natural não for suficiente, são acionados outros mecanismos imunológicos que visam criar defesa específica contra o microrganismo invasor.

A imunidade adquirida ou específica ou adaptativa apresenta especificidade para antígenos e memória imunológica.

A especificidade é exercida através de anticorpos (imunidade humoral) e células programadas para combater antígenos específicos (imunidade celular).

Os anticorpos são produzidos por plasmócitos, oriundos de linfócitos B, em interação com células apresentadoras de antígenos. As células com especificidade para combater determinados antígenos são os linfócitos T citotóxicos.

Os linfócitos B têm origem e amadurecem na medula óssea, e apresentam em sua superfície moléculas de imunoglobulinas (anticorpos) capazes de fixar um único antígeno específico. Quando uma célula B encontra pela primeira vez um antígeno para o qual está pré-determinada, começa a proliferar rapidamente, gerando células B de memória e células B efetoras.

As células B efetoras são também denominadas plasmócitos. Vivem apenas alguns dias, mas produzem quantidades enormes de imunoglobulinas. Estima-se que um só plasmócito pode secretar mais de 2.000 moléculas de anticorpos por segundo.

Os linfócitos T também têm origem na medula óssea, mas amadurecem no timo, onde passam a apresentar em sua membrana celular receptores denominados receptores de células T, também específicos para um único antígeno.

Mais precisamente, os antígenos têm estrutura grande e complexa, e não são reconhecidos na sua totalidade pelo sistema imune específico. Os linfócitos T e B reconhecem sítios dos antígenos denominados determinantes antigênicos ou epi-

topos. Assim, epitopos são os sítios imunologicamente ativos do antígeno, aqueles que se fixam aos receptores das células B ou T.

Ao contrário dos linfócitos B, que podem reconhecer epitopos diretamente, os receptores dos linfócitos T só podem reconhecer epitopos que sejam apresentados na membrana celular junto com as proteínas do complexo maior de histocompatibilidade (MHC).

Há duas subpopulações de células T: auxiliares (*helper*) e citotóxicas, designadas abreviadamente por  $T_H$  e  $T_C$ . As células  $T_H$  apresentam a glicoproteína CD4 na sua membrana celular, sendo por isso também chamadas de linfócitos CD4. As células  $T_C$  apresentam a glicoproteína CD8, sendo chamadas de linfócitos CD8.

Há duas classes de proteínas MHC – classe I e classe II. Ambas apresentam epitopos às células T. As moléculas da classe I apresentam epitopos às células  $T_C$ . As moléculas da classe II apresentam epitopos às células  $T_H$ .

Se um antígeno é produzido no interior das células, tal como os vírus, é apresentado por ambas as classes de MHC aos linfócitos  $T_C$  e  $T_H$ . Quase todas as células do corpo, inclusive as células apresentadoras de antígenos, são capazes de apresentar na sua membrana celular epitopos desses antígenos, juntamente com o MHC-I.

As células apresentadoras de antígenos são principalmente as células dendríticas, os macrófagos e, às vezes, os linfócitos B, que atuam a partir das fases iniciais do processo inflamatório. Elas apresentam os epitopos dos antígenos de proveniência extracelular em sua membrana junto com o MHC de classe II, interagindo com os linfócitos  $T_H$ , que vão se diferenciar em linfócitos  $T_H2$ , gerando linfocinas que irão estimular o braço humoral da resposta imune (anticorpos). Quando são infectadas por vírus ou outros microrganismos intracelulares, apresentam em suas superfícies epitopos com o MHC de classe II às células  $T_H$ , que vão se diferenciar em linfócitos  $T_H1$ , gerando citocinas que estimularão o braço celular da resposta imune (linfócitos T citotóxicos específicos e macrófagos com ação celular inespecífica).

Sob a influência das citocinas geradas pelos linfócitos  $T_H1$ , uma célula  $T_C$  que reconhece o complexo epitopo-MHC-I para o qual está pré-determinada prolifera e se diferencia em célula efetora citotóxica. Sua função específica é eliminar todas as células (células-alvo) que apresentem em sua superfície o mesmo complexo.

Assim, o sistema imune enfrenta antígenos de procedência intracelular (endógenos) e extracelulares (exógenos) de modo diverso. Os antígenos extracelulares são internalizados e processados somente pelas células apresentadoras de antígenos e eliminados com a participação de anticorpos e dos mecanismos inespecíficos, enquanto os antígenos intracelulares são processados por quase todas as células do corpo, inclusive as células apresentadoras de antígenos, e eliminados pelos linfócitos T citotóxicos, além dos anticorpos e dos mecanismos inespecíficos.

Os antígenos de procedência intracelular (por exemplo, vacinas virais vivas) têm a capacidade de induzir resposta imunológica mais potente, ao acionarem, além da imunidade inespecífica, tanto a imunidade humoral quanto a celular.

Além disso, a memória imunológica é mais potente e induzida mais rapidamente quando os antígenos são apresentados tanto pelo MHC-I quanto pelo MHC-II.

Quando os antígenos são de origem extracelular (por exemplo, vacinas inativadas) e apresentados apenas pelo MHC-II, a memória imunológica é, em princípio, mais fraca e precisa de reexposição periódica aos mesmos antígenos para se tornar adequada.

Os conceitos acima foram expostos de maneira simplificada. Há evidências de várias formas de colaboração e interpenetração entre os ramos celular e humoral da imunidade. Entretanto, deve ficar claro que as condições que evocam resposta de linfócitos T citotóxicos também costumam evocar resposta de tipo humoral; enquanto isso, os estímulos antigênicos que induzem resposta humoral não evocam necessariamente resposta de tipo citotóxico.

Como assinalada, a imunidade humoral está vinculada aos linfócitos B que, após o estímulo do antígeno, se diferenciam em plasmócitos, com produção de imunoglobulinas.

Há cinco classes de imunoglobulina: IgM, IgG, IgA, IgE e IgD. As imunoglobulinas funcionam como anticorpos destinados a bloquear os antígenos que atingem o corpo, como os existentes em bactérias, vírus, toxinas, alérgenos e vacinas.

A classe de imunoglobulina produzida depende da idade, do tipo de antígeno, da sua via de introdução e da experiência prévia ou não com o mesmo antígeno.

Para que haja produção adequada de imunoglobulinas, é necessário haver interação dos linfócitos B com os linfócitos  $T_H$ , o que permitirá a troca de classe da imunoglobulina a ser produzida, de IgM (sem memória, timo-independente) para IgG (com memória, timo-dependente).

Desse modo, a resposta imunológica adequada depende da cooperação entre múltiplos setores: desde a fase inicial, com células apresentadoras de antígenos, que vão processá-los e apresentar epitopos aos linfócitos  $T_H$ ; estes vão produzir linfocinas que estimularão todas as fases da resposta imune, inclusive os linfócitos B, para a produção de imunoglobulinas.

Ainda mais, os anticorpos, em cooperação com as células chamadas *natural killer* (NK), atuam na lise das células infectadas com patógenos intracelulares.

A IgA é uma imunoglobulina que atua principalmente nas mucosas, na tentativa de bloquear a aderência e penetração dos microrganismos, denominando-se IgA-secretória. Existe também no soro, sendo então denominada IgA-sérica.

A IgM é a primeira imunoglobulina a ser encontrada no sangue na resposta

imune, surgindo cerca de sete a dez dias após o estímulo antigênico; pode ser detectada nos primeiros dias após as manifestações clínicas da doença, tem vida curta, e predomina na resposta primária. Na resposta secundária, após nova exposição ao mesmo antígeno, passa a predominar a IgG.

A produção de IgG é fundamental para que haja memória imunológica, isto é, para que, após nova exposição ao mesmo antígeno, haja resposta rápida com elevada concentração de anticorpos.

A IgG é a imunoglobulina de maior concentração plasmática, representando cerca de 80% do total das imunoglobulinas séricas. É subdividida em quatro subclasses (IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4).

Os anticorpos das classes IgG1 e IgG3 atingem níveis séricos semelhantes aos do adulto aos dois anos de idade. A IgG2 só atinge níveis séricos semelhantes aos do adulto na adolescência.

Os anticorpos da classe IgM não atravessam a placenta, motivo pelo qual o recém-nascido tem dificuldades em se defender contra determinados microrganismos cuja proteção depende dessa classe de imunoglobulina, tal como ocorre com as bactérias gram-negativas.

Os anticorpos da classe IgG atravessam a placenta e conferem proteção passiva ao recém-nascido contra muitas infecções virais e bacterianas que refletem a experiência imunológica materna. Essa proteção vai caindo gradualmente ao longo dos primeiros meses de vida e desaparece até os 15 meses de idade.

Anticorpos da classe IgA não atravessam a placenta, de tal modo que a proteção intestinal do recém-nascido depende da IgA secretora presente no leite humano, especialmente no colostro.

As IgE têm importante participação na proteção contra doenças parasitárias. Também não atravessam a placenta e são os anticorpos envolvidos em doenças alérgicas.

Os anticorpos (IgM e IgG) ligam-se à bactéria que sobreviveu à fase inicial inespecífica da resposta imune e ativam o complemento, promovendo desse modo uma fagocitose mais efetiva, além de favorecer a ação das células NK (citotoxicidade mediada por anticorpos).

O processo de amadurecimento do sistema imune é gradual. Os antígenos proteicos são capazes de induzir resposta adequada já no início da vida, desde que não haja interferência de anticorpos adquiridos passivamente ou doenças imunológicas de base. Antígenos polissacarídicos, para as quais a resposta imunológica se dá sem a participação de linfócitos T, só conferem proteção após os 2 anos de idade, mesmo assim transitoriamente e sem memória imunológica.

Um dos aspectos mais relevantes da imunidade adaptativa é a sua capacidade de

induzir memória imunológica específica, tanto a partir dos linfócitos B quanto dos linfócitos T, com a intermediação dos linfócitos  $T_H$ . Esse princípio é básico para a compreensão da proteção conferida pelas vacinas.

Como assinalado, as vacinas virais vivas, ao se replicarem nas células do hospedeiro, têm potencial para induzir resposta imunológica potente, com produção de imunoglobulinas de diversas classes, inicialmente IgM e depois IgG. Têm também o mesmo potencial para induzir imunidade celular e memória duradoura, com uma única dose, tal como as doenças naturais correspondentes.

Em relação às vacinas inativadas, há necessidade de repetição das doses para boa proteção e obtenção de memória. A primeira exposição ao antígeno sensibiliza o organismo, com produção de anticorpos predominantemente da classe IgM. A segunda exposição induz resposta mais rápida de anticorpos, com a participação dos linfócitos de memória, passando a predominar agora os anticorpos da classe IgG.

A elevação rápida da imunidade através da reexposição aos mesmos antígenos T-dependentes (assim denominados porque ativam linfócitos  $T_H$  e linfócitos de memória) recebe o nome de efeito “*booster*” ou de “reforço”.

No caso de antígenos polissacarídicos, a resposta imunológica induz predominantemente a formação de IgM, mesmo após repetição das doses, com pouca produção de IgG.

Outros fatores importantes, como idade em que há a exposição ao antígeno, a quantidade de antígeno e a via de apresentação podem influenciar na intensidade e no tipo da resposta imune.

Há muitos fatores que diminuem a imunidade, tais como os extremos etários, as carências nutricionais, as doenças de base descompensadas (tais como o diabetes *melitus* e a insuficiência renal), as doenças imunológicas congênitas ou adquiridas, o uso de medicamentos imunodepressores, a asplenia anatômica ou funcional, etc.

Algumas vezes, a resposta imunológica é anômala e provoca reações adversas, denominadas reações de hipersensibilidade.

As reações de hipersensibilidade estão apresentadas na tabela 1. As que envolvem o ramo humoral da resposta imunológica iniciam-se pela interação do antígeno com o anticorpo e são denominadas reações de hipersensibilidade imediata. As reações que envolvem o ramo celular são denominadas de tipo retardado (tabela 1).

Tabela 1. Classificação de Gell &amp; Coombs das reações de hipersensibilidade

Tipo	Nome descritivo	Tempo de início	Mecanismo	Manifestações típicas
I	Hipersensibilidade mediada por IgE	2 a 30 minutos	Ag induz ligação de IgE aos mastócitos e basófilos que liberam mediadores vasoativos	Anafilaxia sistêmica (choque anafilático) Anafilaxia localizada (urticária, edema, etc.)
II	Hipersensibilidade citotóxica	5 a 8 horas	Mediada por anticorpos dirigidos contra antígenos da superfície celular com a participação de células natural killer	Doença hemolítica auto-imune
III	Hipersensibilidade mediada por complexos imunes	2 horas	Complexos AgAc depositados em vários tecidos induzem ativação do complemento e resposta inflamatória	Reação de Arthus, doença do soro
IV	Hipersensibilidade mediada por células	24 a 72 horas	Linfócitos T <sub>H</sub> liberam citocinas que ativam macrófagos ou linfócitos T <sub>c</sub> , os quais intermedeiam lesão celular direta	Reações de hipersensibilidade tardia (PPD, etc.); dermatite de contato; encefalomielite pós-infecciosa

Fonte: GOLDSBY, R. A.; KINDT, T. J.; KUBY, J. Immunology. 5th ed. New York: WH Freeman; 2002. Ligeiramente modificado.

## Referências Bibliográficas

AMERICAN ACADEMY OF MICROBIOLOGY. *The scientific future of DNA for immunization*. Washington: ASM Press, 1997.

CARVALHO, B. T. C.; NUDELMAN, V.; CARNEIRO-SAMPAIO, M. M. S. Mecanismos de defesa contra infecções. *Jornal de Pediatria*, [S.l.], v. 74, supl.1, p. S3-S11, 1998.

CRUSE, J. M.; LEWIS, R. E. *Atlas of immunology*. 2<sup>nd</sup> ed. Boca Raton: CRC Press, 2003.

GLICK, B. R.; PASTERNAK, J. J. *Molecular biotechnology: principles and applications of recombinant DNA*. Washington: ASM Press, 1994.

GOLDSBY, R. A.; KINDT, T. J.; KUBY, J. *Immunology*. 5<sup>th</sup> ed. New York: WH Freeman, 2002.

ADA, G: The immunology of vaccination. In: PLOTKIN, A. S.; ORENSTEIN, W. A. (Ed.). *Vaccines*. 4. ed. Philadelphia: Saunders, 2004. p. 31-45.

SALYERS, A. A.; WHITT, D. D. *Bacterial pathogenesis: a molecular approach*. Washington: ASM Press, 1994.

SINGH, N.; AGRAWAL, S.; RASTOGI, A. K. Infectious disease and immunity. *Emerging Infectious Diseases*, [S.l.], v. 3, p. 41-49, 1997.

## C A P Í T U L O 2

**Conceitos básicos em imunizações**

O objetivo da imunização é a prevenção de doenças.

Podem ser ativas ou passivas. Imunização ativa é a que se consegue através das vacinas. Imunização passiva é a que se consegue através da administração de anticorpos.

As vacinações visam proteger contra microrganismos específicos, considerados relevantes em saúde pública.

A imunização passiva pode ser heteróloga, conferida por anticorpos obtidos do plasma de animais previamente vacinados, geralmente eqüinos, ou homóloga, conferida por anticorpos obtidos do plasma de seres humanos.

A imunoglobulina humana é extraída de voluntários, sendo muito menos reatogênica do que os soros, obtidos de eqüinos.

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, devido à baixa concentração destes anticorpos, são poucas as doenças infecciosas que podem ser evitadas através de seu uso.

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

As imunoglobulinas de uso médico são constituídas basicamente por IgG que, em circunstâncias habituais, tem 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 elevado de reações alérgicas (anafilaxia) ou de hipersensibilidade, com depósito de complexos imunes (doença do soro). As imunoglobulinas humanas só raramente provocam reações de hipersensibilidade.

As vacinas, em princípio, são muito superiores às imunoglobulinas, mesmo as específicas, como se pode verificar na tabela 2. A vantagem principal das imunoglobulinas é a rapidez de proteção por elas conferida.

**Tabela 2. Comparação entre vacinas e imunoglobulinas**

Propriedade	Vacina	Imunoglobulina
Duração da proteção	Longa	transitória
Proteção após aplicação	geralmente após algumas semanas	imediate
Eliminação de portadores sãos	Possível	impossível
Erradicação de doenças	Possível	impossível
Custo	variável, em geral baixo	geralmente alto

Muitas vezes a indicação de imunização passiva decorre de falha no cumprimento do calendário vacinal de rotina, como, por exemplo, 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. Entretanto, em certas situações de alto risco, indica-se a imunização ativa e passiva simultaneamente (por exemplo, em casos de risco de infecção pelo vírus da raiva).

As vacinas podem ser vivas ou não-vivas.

As vacinas vivas são constituídas de microrganismos atenuados, obtidas através da seleção de cepas naturais (selvagens) e atenuadas através de passagens em meios de cultura especiais (por exemplo, vacinas contra poliomielite, sarampo, caxumba, rubéola e febre amarela). Como provocam infecção similar à natural, têm em geral grande capacidade protetora com apenas uma dose e conferem imunidade em longo prazo, possivelmente por toda a vida.

A repetição das doses de vacina oral contra a poliomielite (VOP) deve-se ao fato de que há na vacina três tipos de vírus, ocorrendo interferência entre eles durante o processo de infecção vacinal no intestino, não se conseguindo imunidade contra os três tipos de vírus com apenas uma dose. A repetição da vacina tríplice viral e as campanhas com esta vacina objetivam corrigir as falhas primárias, as raras falhas secundárias e a captação de indivíduos não vacinados anteriormente.

As vacinas não-vivas são obtidas de diversos modos:

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

3. vacinas de subunidades ou de fragmentos de microrganismos. Exemplo: alguns tipos de vacina contra a *influenza*.
4. vacinas obtidas através da identificação dos componentes dos microrganismos responsáveis tanto pela agressão infecciosa quanto pela proteção. Os componentes que sejam tóxicos são inativados, por exemplo vacina acelular contra a coqueluche.
5. vacinas obtidas por engenharia genética, em que um gene do microrganismo que codifica uma proteína importante para a imunidade é inserido no genoma de um vetor vivo que, ao se multiplicar, produzirá grandes quantidades do antígeno protetor. Exemplo: vacina contra a hepatite B.
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 (poucos anos). Induzem pouca ou nenhuma memória imunológica, isso 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 e C.
7. vacinas glicoconjugadas, em que os componentes polissacarídicos são conjugados a proteínas (toxóide tetânico, toxina diftérica avirulenta, proteína de membrana externa de meningococo, etc.), criando-se um complexo antigênico capaz de provocar respostas imunológicas timo-dependentes e, portanto, mais adequadas. Exemplo: vacinas conjugadas contra *Haemophilus influenzae* do tipo B, vacina conjugada contra o pneumococo e vacina conjugada contra o meningococo de tipo C.

34

Vacinas vivas e não-vivas têm características diferentes.

Como regra geral, as vacinas virais vivas promovem proteção mais completa e duradoura, com menor número de doses. Isso se deve, como já mencionado, à sua penetração nas células do hospedeiro, intensa replicação e apresentação de epitopos tanto pelas moléculas MHC de classe I quanto de classe II, ativando respostas imunes muito mais completas e potentes. Quando administradas por via mucosa (mucosa digestiva, no caso da VOP), induzem imunidade secretora na porta de entrada natural. Sua desvantagem é o risco de provocar doença em pacientes com imunocomprometimentos graves, aos quais devem ser indicadas vacinas não-vivas.

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

Os dados da tabela 3 permitem fazer uma comparação simples entre vacinas vivas atenuadas e vacinas não-vivas.

Vacinas combinadas e vacinas conjugadas são coisas diferentes.

- **Vacinas combinadas** são aquelas que contêm no mesmo frasco várias vacinas diferentes (por exemplo, a vacina tríplice viral contra o sarampo, caxumba e rubéola, e a vacina tríplice contra difteria, tétano e coqueluche). Podem também ser misturadas no momento da aplicação, conforme recomendações específicas do laboratório produtor (por exemplo, vacina tetravalente, na qual se mistura a DTP ao antígeno do hemófilo conjugado no momento da aplicação).
- **Vacinas conjugadas** são aquelas em que um produto imunologicamente menos potente, por exemplo, um polissacarídeo, é juntado a um outro produto imunologicamente mais potente, por exemplo, uma proteína, conseguindo-se dessa maneira que o primeiro produto adquira características de potência imunológica que antes não possuía (por exemplo, vacinas conjugadas contra o hemófilo, contra o pneumococo e contra o meningococo C). As 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 às respectivas doenças. Uma vacina conjugada pode ser combinada a uma outra vacina, como no exemplo do parágrafo anterior.

**Tabela 3. Diferenças entre vacinas vivas atenuadas e vacinas não-vivas**

Característica	Vacina viva atenuada	Vacina não-viva
<b>Produção</b>	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
<b>Necessidade de reforços</b>	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 boa imunidade (*)
<b>Tipo de imunidade induzida</b>	Humoral e celular	Principalmente humoral
<b>Administração por via oral ou pela mucosa respiratória</b>	Possível (por exemplo, VOP)	Via parenteral
<b>Imunidade de mucosa</b>	Sim	Pouca ou nenhuma
<b>Estabilidade</b>	Menos estável	Mais estável
<b>Extensão da vacinação aos comunicantes não-vacinados</b>	Possível	Não
<b>Riscos para imunodeprimidos</b>	Sim	Não
<b>Tendência de reversão à virulência</b>	Pode reverter	Não reverte

Fonte: GOLDSBY, R. A.; KINDT, T. J.; KUBY, J. Immunology. 5th ed. New York: WH Freeman; 2002. Modificado.

(\*) Excluídas as vacinas polissacarídicas não conjugadas.

## Referências Bibliográficas

CRUSE, J. M.; LEWIS, R. E. *Atlas of immunology*. 2<sup>nd</sup> ed. Boca Raton: CRC Press, 2003.

GLICK, B. R.; PASTERNAK, J. J. *Molecular biotechnology: principles and applications of recombinant DNA*. Washington: ASM Press, 1994.

GOLDSBY, R. A.; KINDT, T. J.; KUBY, J. *Immunology*. 5<sup>th</sup> ed. New York: WH Freeman, 2002.

ELLIS, R. W. New technologies for making vaccines. In: PLOTKIN, A. S.; ORENSTEIN, W. A. (Ed.). *Vaccines*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders, 2004. p. 1177-1197.

SALYERS, A. A.; WHITT, D. D. *Bacterial pathogenesis*. Washington: ASM Press, 1994.

## C A P Í T U L O 3

### **Imunizações com imunobiológicos especiais no paciente imunocompetente e no imunodeprimido**

Na população há uma enorme variação genética. Isso implica em 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 da população 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 normal. 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.

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 do que na população geral, bem como a responder de forma menos eficiente a estímulos vacinais. Diferentes esquemas de vacinação podem ser necessários para diferentes tipos de imunocomprometimento, variáveis na dose e na apresentação do imunobiológico, na via de administração e na necessidade de maior número de reforços.

Os estudos de eficácia vacinal que levam em conta indicadores de eficácia tais como marcadores sorológicos ou outras provas laboratoriais são geralmente realizados em pessoas imunocompetentes. Não se sabe se resultados semelhantes têm o mesmo significado em indivíduos imunodeprimidos. Isto é, um mesmo nível de anticorpos considerado adequado para a proteção em pessoas híginas pode não o ser para imunodeprimidos. Dados sobre proteção vacinal em imunodeprimidos ainda são escassos para a maioria das vacinas disponíveis.

Há sempre um risco quando se aplicam imunobiológicos destinados à imunização ativa ou passiva. Este risco 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. Uma vacina viva atenuada só deve ser considerada para a vacinação de uma pessoa imunodeprimida se houver experiência na literatura que autorize este uso e quando a situação epidemiológica indicar que o risco da doença natural e suas complicações claramente excedem os riscos das complicações vacinais para aquele tipo de imunodepressão.

Procura-se utilizar, nos CRIE, imunobiológicos menos reatogênicos, que implicam em menores riscos para quem os recebe. Ainda assim, há possibilidade de eventos adversos.

A análise cuidadosa do risco da vacina contra 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. A estratégia de vacinar aquelas pessoas que convivem com imunodeprimidos, de modo a diminuir o risco de contágio, tem sido adotada e deve ser considerada sempre que cabível. Familiares, pessoas de convívio próximo e profissionais de saúde devem estar vacinados contra varicela, *influenza* e poliomielite, diminuindo o risco de transmissão do patógeno selvagem. A imunização contra a poliomielite deve ser feita com a vacina de vírus inativados, devido à possibilidade de transmissão do vírus atenuado do vacinado para o imunodeprimido.

A deficiência isolada de produção de anticorpos tem causa genética em algumas raras doenças humanas. Ainda que estas pessoas se curem de agressões por agentes intracelulares (vírus, principalmente), apresentam resposta de títulos de anticorpos ausentes ou insatisfatórios em uma ou mais das linhagens de imunoglobulinas. Isto pode se traduzir desde uma deficiência isolada de uma subclasse de IgG, sem maiores repercussões clínicas, até quadros de graves comprometimentos.

A deficiência combinada de imunidade humoral e celular é mais grave, tanto para doenças congênitas ou genéticas quanto para doenças adquiridas (aids). Em algumas deficiências genéticas e congênitas, a imunodeficiência é grave e incompatível com a vida e, nesses casos, o uso de agentes vacinais vivos constitui sério risco. Outras doenças têm expressão de imunodeficiência variável, e o uso de vacinas vivas nesses casos depende de análise individual. Deve-se considerar a situação epidemiológica para a decisão de vacinar uma pessoa imunodeprimida com vacinas vivas.

Entre os imunobiológicos especiais atualmente utilizados pelos CRIE, o único que representa risco para pessoas imunodeprimidas é a vacina contra a varicela, que deverá ser utilizada somente nas indicações definidas nesse manual.

A imunização passiva com produtos de origem humana (imunoglobulinas) acarreta risco de hipersensibilidade, embora com gravidade e frequência muito menores do que quando se utilizam os soros de origem equina (heterólogo).

As preparações de imunoglobulina contêm traços de IgA e as pessoas que têm deficiência seletiva de IgA podem desenvolver anticorpos anti-IgA após receberem imunoglobulina ou outros produtos que contenham IgA, como sangue total ou plasma. Nesses casos podem surgir sintomas sistêmicos, tais como calafrios, febre e quadro similar ao choque. Como essas reações são raras, não se justifica fazer avaliação rotineira da deficiência de IgA antes de aplicar imunoglobulinas. Nos

casos muito raros em que houver reação contra a imunoglobulina, com formação de anticorpos anti-IgA, pode-se usar imunoglobulina humana normal intravenosa (IGHNIV) depletada de IgA, mas não disponível nos CRIE.

Passamos a seguir a examinar sucintamente os imunobiológicos dos CRIE e sua eficácia em pessoas imunocompetentes e imunodeprimidas (tabela 4). Para maior detalhamento, consultar o capítulo específico sobre cada vacina.

**Tabela 4. Eficácia e riscos das vacinas/imunoglobulinas em pessoas imunocompetentes e imunodeprimidas**

Vacina/Imunoglobulina	Eficácia em Imunocompetentes	Eficácia em Imunodeprimidos
<b>VIP: Inativada contra poliomielite</b>	Imunidade sérica: 2 doses – 95%. 3 doses – 99 a 100%. Imunidade de mucosa: < que a obtida com a vacina oral trivalente.	HIV assintomáticos podem ter resposta semelhante a imunocompetentes. Nas outras imunodeficiências, depende do grau e natureza do comprometimento.
<b>HB: Contra hepatite B</b>	Imunidade sérica (títulos de anticorpos $\geq$ 10 mUI/mL): 3 doses – 90% em adultos. 3 doses – 95% em lactentes. Obesidade, tabagismo, estresse, alcoolismo, haptoglobina 2-2: menor resposta. Alguns haplotipos HLA: não respondem.	Hepatopatia terminal: 44-54% Hemodiálise/IRA: 50-88% Infecção por HIV: 24-43% QT em crianças: 67% QT em adultos: 73% Idade avançada: 46%
<b>IGHAHB: Imunoglobulina anti-hepatite B</b>	Eficaz na proteção da transmissão vertical, por acidentes percutâneos e por relações sexuais de risco quando administrada concomitantemente à vacina.	Supõe-se resposta semelhante ao do imunocompetente.
<b>HA: Contra hepatite A (vírus inativados da hepatite A)</b>	Imunidade sérica: 1 dose – 94% em maiores de 2 anos. 2 doses – 100% em maiores de 2 anos.  Resposta inferior em lactentes menores de 1 ano, por interferência de anticorpos maternos.	Soroconversão mais baixa em títulos e em % de respondedores em pacientes HIV positivos e em hepatopatas.

continua

continuação da tabela 4

Vacina	Eficácia Imunocompetentes	Eficácia Imunodeprimidos
<b>VZ: Contra varicela (vírus vivos atenuados)</b>	<p>Imunidade sérica:            1 dose – 97% entre 1 e 12 anos de idade.            1 dose – 80% em maiores de 13 anos de idade.            2 doses – 99% em maiores de 13 anos de idade.            Proteção de comunicantes quando aplicada até 120 horas após contato com a doença.            Proteção aparentemente duradoura.</p>	<p>Imunidade sérica:            1 dose – 89% em leucêmicos em remissão.            2 doses – 93% em leucêmicos em remissão.</p> <p>76% de soroconversão em crianças hemodialisadas.</p> <p>Não vacinar pacientes com déficit de imunidade celular.</p>
<b>IGHVAZ: Imunoglobulina humana antivariçela-zoster</b>	<p>Eficaz se aplicada até 96 horas após o contágio. Indicações quase que restritas a gestantes em qualquer fase da gravidez e a recém-nascidos, em determinadas situações.</p>	<p>Reduz a gravidade das manifestações da varicela, tal como a pneumonia, mas falha frequentemente na prevenção total da doença. Deve ser aplicada o mais precocemente possível, preferencialmente nas primeiras 24 a 48 horas após a exposição.</p>
<b>IGHAR: Imunoglobulina humana anti-rábica</b>	<p>Eficaz se aplicada conforme esquema de profilaxia preconizado.</p>	<p>Eficaz se aplicada conforme esquema de profilaxia preconizado.</p>
<b>INF: Inativada contra influenza</b>	<p>Eficácia contra cepas homólogas varia conforme a idade. 70% a 90% em menores de 65 anos.</p>	<p>Diminuída. 30% em maiores de 65 anos debilitados. Baixos níveis de CD4+ correlacionam-se com baixos níveis de resposta à vacinação.</p>
<b>Pn23: Contra pneumococo 23 valente (polissacarídica)</b>	<p>Resposta variável conforme o sorotipo e a idade. 80% – adultos jovens. Menor que 65% – maiores de 65 anos. Ineficaz – menores de 2 anos de idade.</p>	<p>Resposta igual a imunocompetentes em asplênicos. Resposta diminuída em pacientes imunodeprimidos, variando conforme o tipo de imunocomprometimento.</p>
<b>Pnc7: Conjugada contra pneumococo 7 valente</b>	<p>Altamente imunogênica após seis semanas de vida e com elevada proteção para as doenças invasivas pelas cepas representadas na vacina.</p>	<p>Diminuída.</p>

Continuação da tabela 4 (b)

Vacina	Eficácia Imunocompetentes	Eficácia Imunodeprimidos
<b>Hib: Conjugada contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b</b>	Altamente imunogênica após seis semanas de vida e com elevada proteção para as doenças invasivas por <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b.	Diminuída.
<b>DTPa: Contra Difteria, Tétano e Coqueluche acelular</b>	Semelhante à obtida com a vacina celular.	Poucos estudos de imunogenicidade desta vacina em imunodeprimidos.
<b>DT: Dupla infantil (contra difteria e tétano)</b>	Semelhante à obtida com a DTP, com relação à difteria e tétano.	Poucos estudos de imunogenicidade desta vacina em imunodeprimidos.
<b>IGHAT: Imunoglobulina humana antitetânica</b>	Eficaz se aplicada conforme esquema de profilaxia preconizado.	Eficaz se aplicada conforme esquema de profilaxia preconizado.
<b>MncC: Conjugada contra meningococo C</b>	Vacina altamente imunogênica após seis semanas de vida.	Não estabelecida.

42

### 3.1 Situações clínicas que potencialmente aumentam o risco do uso de imunobiológicos especiais

Doenças leves não contra-indicam imunização ativa. Nos casos de febre com temperatura axilar maior ou igual a 37,5, a vacinação deve ser adiada, a não ser que a condição epidemiológica ou a situação de risco pessoal torne-a necessária.

Reações alérgicas a proteína do ovo podem ser um problema quando o imunobiológico contém proteínas do ovo. Entre os imunobiológicos especiais atualmente disponíveis nos CRIE, o único que pode conter traços de proteína de ovo é a vacina contra *influenza* inativada. 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.

Outros componentes vacinais, tais como antibióticos, gelatina (estabilizante de algumas vacinas virais) e os próprios antígenos vacinais, podem determinar alergia de tipo imediata ou tardia. Testes cutâneos para esses tipos de hipersensibilidade não foram descritos e, portanto, não são recomendados. Reações alérgicas de tipo retardado, que ocorram após 48 a 96 horas não representam risco de vida e não contra-indicam o uso das vacinas.

Produtos que contêm mercúrio (timerosal) raramente provocam reação de hipersensibilidade, geralmente de tipo local e retardada. A vacinação não é contra-indicada nessas situações.

Como regra geral, as vacinas vivas não devem ser aplicadas durante a gestação.

Todos os imunobiológicos dos CRIE podem ser aplicados a nutrizes, sem restrições.

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 (tetraivalente) e para via subcutânea sempre que possível. Ver também a parte específica deste manual a este respeito.

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

## Referências Bibliográficas

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

LJUNGMAN, P. Vaccination in the immunocompromised host. In: PLOTKIN, A. S.; ORENSTEIN, W. A. (Ed.). *Vaccines*. 4. ed. Philadelphia: Saunders, 2004.

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

STIEHM, E. R.; KELTR, M. A. Passive immunization. In: FEIGIN, R. D. et al. *Textbook of pediatric infectious diseases*. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders, 2004. p. 3181-3220.

## C A P Í T U L O 4

### Intervalos das vacinações entre si e com outros imunobiológicos

Algumas vacinas são aplicadas simultaneamente pois já são vacinas combinadas, como, por exemplo, as vacinas tetravalente (difteria, tétano, coqueluche, hemófilo tipo B), contra poliomielite oral (vírus 1, 2 e 3) e tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola), sem prejuízo da resposta imune. Outras vacinas podem ser aplicadas simultaneamente a essas vacinas citadas ou entre si, desde que em locais anatômicos distintos.

Há interferência entre a vacina de varicela e outras vacinas de vírus vivos de uso parenteral, devendo ser aplicadas no mesmo dia, em locais diferentes ou com intervalo de 30 dias.

A imunização passiva pode interferir na resposta a vacinas atenuadas (tabela 5). Este fenômeno ocorre naturalmente através da passagem transplacentária de imunoglobulinas da classe IgG, fato que determina, por exemplo, iniciar a vacinação contra varicela aos 12 meses de idade.

Em algumas situações, a vacinação e a administração de imunoglobulinas humanas específicas podem ser feitas simultaneamente, mas em locais diferentes, como em determinados casos de profilaxia do tétano, da raiva e da hepatite B.

Não se conhece o efeito da aplicação de imunoglobulina (IGHN ou IGHVAZ) na resposta humoral à vacina contra varicela. Recomenda-se, até que isso seja esclarecido, adiar a aplicação de imunoglobulina ou de hemoderivados (com exceção de hemácias lavadas).

Não administrar imunoglobulinas durante os primeiros 14 dias após a aplicação das vacinas contra o sarampo ou tríplice viral, ou por 21 dias no caso da vacina contra a varicela. Caso a imunoglobulina seja administrada nesses períodos, a vacina deve ser reaplicada depois de transcorrido o período estimado de inibição imune induzido pelo produto utilizado.

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

Imunoglobulinas humanas específicas administradas por via IM		
Imunobiológicos	Dose habitual	Intervalo (meses)
Imunoglobulina humana antitetânica	250 U (10mg de IgG/kg)	3
Hepatite B – Imunoglobulina humana anti-hepatite B	0,06 mL/kg (10mg de IgG/kg)	3
Raiva – Imunoglobulina humana anti-rábica	20 UI/kg (22mg de IgG/kg)	4
Varicela – Imunoglobulina humana antivariçela-zoster	125 U/10 kg – máximo 625 U	5
Sangue e hemoderivados		
Produtos	Dose habitual	Intervalo (meses)
Hemácias lavadas	10mL/kg (quase sem IgG)	0
Concentrado de hemácias	10 mL/kg (20-60mg de IgG/kg)	5
Sangue total	10 mL/kg (80-100mg de IgG/kg)	6
Plasma ou plaquetas	10 mL/kg (160mg de IgG/kg)	7

Fonte: AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Simultaneous administration of multiple vaccines. In: PICKERING, L. K. (Ed.). *Red Book: report of the Committee on Infectious Diseases*. 26<sup>th</sup> ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 2003.

## Referências Bibliográficas

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Simultaneous administration of multiple vaccines. In: PICKERING, L. K. (Ed.). *Red Book: report of the Committee on Infectious Diseases*. 26<sup>th</sup> ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 2003.

COMITÉ DE VACUNAS DE SLIPE - API. Intervalos de administración entre vacunas y otros productos inmunobiológicos. In: ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA. *Manual de vacunas en pediatría*. Espanha, 2000. p. 35-38.



PARTE

2

INDICAÇÕES DOS  
IMUNOBIOLÓGICOS DOS CRIE



## C A P Í T U L O 5

### **Pessoas imunocompetentes elegíveis para o uso de imunobiológicos especiais nos CRIE**

A adoção de uma política pública de imunizações tem de 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, tais como disponibilidade no mercado, custo/benefício, relevância epidemiológica das doenças. Este fato gera muitas vezes incompreensões e tensões entre o órgão prestador público de serviços, nesse caso representado pelos CRIE e os profissionais de saúde ou mesmo a população. 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 descreveremos os grupos de pessoas que apresentam condições que justificam a utilização dos imunobiológicos especiais disponíveis nos CRIE, segundo normatização aprovada pelo PNI e apresentadas neste manual.

#### **5.1 Pessoas imunocompetentes**

49

##### **5.1.1 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*

1. Vacina contra hepatite B (HB) para pessoas suscetíveis (sorologia negativa) com convívio domiciliar com portadores do vírus da hepatite B.

##### *Contato eventual ou exposição eventual não-percutânea*

1. Imunoglobulina humana contra a hepatite B (IGHAHB) e vacina contra hepatite B (HB) para pessoas presumidamente suscetíveis (não-vacinadas) expostas a portadores conhecidos ou potenciais do vírus da hepatite B por agressão sexual, o mais precocemente possível, no máximo até duas semanas após a exposição.
2. Imunoglobulina humana contra a hepatite B (IGHAHB) e vacina contra hepatite B (HB) para pessoas suscetíveis com exposição sexual a pessoa com hepatite B aguda.

3. Para exposição a material biológico vide exposições ocupacionais a materiais biológicos (Tabela 7).

## **Varicela**

### ***Convívio hospitalar***

1. Vacina contra a varicela (VZ) para os imunocompetentes maiores de 1 ano presumidamente suscetíveis (sem história de varicela) 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 até 120 horas após a exposição.
2. Imunocompetentes suscetíveis à doença e, maiores de 1 ano de idade, no momento da internação em enfermaria onde haja caso de varicela.

### **5.1.2 Pessoas que convivem com doentes imunodeprimidos**

Com o advento da aids, da moderna terapia antineoplásica e imunossupressora para inúmeras doenças, dos transplantes de órgãos sólidos e de medula óssea, aumentou muito o número de pessoas imunodeprimidas que vivem períodos longos e com boa qualidade de vida. Uma das abordagens para melhorar a qualidade de vida dessas pessoas é vaciná-las com imunobiológicos das mais variadas naturezas. Entretanto, muitas vezes estas pessoas não podem receber determinadas vacinas ou respondem insatisfatoriamente ao estímulo vacinal. O indivíduo que convive com essas pessoas, familiar ou profissional de saúde, é fonte involuntária de germes patogênicos, muitas vezes imunopreveníveis. Deve, portanto, ser vacinado convenientemente, para minorar os riscos de transmissão de doenças. As seguintes vacinas devem ser administradas:

1. Vacina contra a gripe (INF), anualmente.
2. Vacina contra a varicela (VZ), esquema básico conforme a idade, nos suscetíveis.
3. Substituição da vacina oral contra a poliomielite (VOP) pela vacina inativada contra a poliomielite (VIP), em crianças que estão iniciando ou completando seu esquema vacinal.
4. Vacina tríplice viral (SCR), se não vacinados anteriormente.

### 5.1.3 Profissionais expostos a riscos

#### 5.1.3.1 Profissionais de saúde

Os profissionais de saúde estão sob risco constante de exposição a doenças contagiosas, muitas delas imunopreveníveis. A proteção desses profissionais através da vacinação é parte importante no controle e na prevenção de infecções para eles mesmos e para seus pacientes.

Considera-se que profissionais de saúde estão sob risco significativo de contrair ou transmitir doenças como hepatites A e B, *influenza*, sarampo, caxumba, rubéola, varicela e tuberculose, todas preveníveis através 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 pós-exposição, no caso de HIV.

No Brasil, a suscetibilidade desses profissionais à varicela e à hepatite A é baixa, entretanto tem sido observado aumento do número de suscetíveis à hepatite A no sul do país.

Os profissionais de saúde, além das vacinas preconizadas para adultos, conforme o calendário básico de vacinação do Ministério da Saúde/PNI, podem receber nos CRIE as vacinas contra *influenza* inativada, hepatite B e varicela. A vacina contra hepatite B também está disponível na rede pública de saúde, para esses profissionais.

Profissionais em situação de risco para raiva devem fazer esquema pré-exposição com vacina de cultivo celular, já 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% na dependência da natureza dessas exposições. Esses profissionais podem ser vacinados contra a hepatite B sem fazer teste sorológico prévio. Recomenda-se a sorologia de um a dois meses após a última dose do esquema vacinal, para verificar se houve resposta satisfatória à vacina ( $\text{Anti-HBs} \geq 10\text{UI/mL}$ ) para todos esses profissionais. Os esquemas vacinais pré e pós-exposição encontram-se nas tabelas 6 e 7, respectivamente.

**Tabela 6. Esquema vacinal pré-exposição para profissionais de saúde**

Situação do profissional	Esquema vacinal
1. Nunca vacinado, presumidamente suscetível.	0, 1, 6 meses, dose habitual <sup>1</sup> .
2. Sorologia (anti-HBs) negativa 1 a 2 meses após a terceira dose.	Repetir esquema acima.
3. Sorologia (anti-HBs) negativa 1 a 2 meses após a terceira dose do segundo esquema.	Não vacinar mais, considerar suscetível não respondedor.
4. Sorologia (anti-HBs) negativa, passado muito tempo após a terceira dose do primeiro esquema.	Aplicar uma dose e repetir a sorologia um mês após, caso positiva, considerar vacinado, caso negativa, completar o esquema, como em 2.

Fonte: BRASIL. Ministério da Saúde. *Recomendações para atendimento e acompanhamento de exposição ocupacional a material biológico: HIV e hepatites B e C*. Brasília, 2004. Disponível em: <[http://www.riscobiologico.org/bioinfo/pdfs/manual\\_acidentes.pdf](http://www.riscobiologico.org/bioinfo/pdfs/manual_acidentes.pdf)>. Acesso em: 16 ago. 2005.

<sup>1</sup>Toda dose administrada deve ser considerada, complementando-se o esquema em caso de interrupção com intervalo mínimo de dois meses entre as doses.

**Tabela 7. Recomendações para profilaxia de hepatite B após exposição ocupacional a material biológico\***

Situações vacinal e sorológica do profissional de saúde exposto	Paciente-fonte:		
	AgHBs positivo	AgHBs negativo	AgHBs desconhecido ou não testado
Não-vacinado	IGHAHB + iniciar vacinação	Iniciar vacinação	Iniciar vacinação <sup>1</sup>
Com vacinação incompleta	IGHAHB + completar vacinação	Completar vacinação	Completar vacinação <sup>1</sup>
Previamente vacinado			
• Com resposta vacinal conhecida e adequada ( $\geq 10\text{UI/mL}$ )	Nenhuma medida específica	Nenhuma medida específica	Nenhuma medida específica
• Sem resposta vacinal após a 1. <sup>a</sup> série (3 doses)	IGHAHB + 1. <sup>a</sup> dose da vacina contra hepatite B ou IGHAB (2x) <sup>2</sup>	Iniciar nova série de vacina (3 doses)	Iniciar nova série de vacina (3 doses) <sup>1</sup>
• Sem resposta vacinal após 2. <sup>a</sup> série (6 doses)	IGHAHB (2x) <sup>2</sup>	Nenhuma medida específica	IGHAHB (2x) <sup>2</sup>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Com resposta vacinal desconhecida</li> </ul>	<p>Testar o profissional de saúde:</p> <p>Se resposta vacinal adequada: nenhuma medida específica.</p> <p>Se resposta vacinal inadequada: IGHAHB + 1.<sup>a</sup> dose da vacina contra hepatite B.</p>	<p>Testar o profissional de saúde:</p> <p>Se resposta vacinal adequada: nenhuma medida específica.</p> <p>Se resposta vacinal inadequada: fazer segunda série de vacinação.</p>	<p>Testar o profissional de saúde:</p> <p>Se resposta vacinal adequada: nenhuma medida específica.</p> <p>Se resposta vacinal inadequada: fazer segunda série de vacinação<sup>1</sup>.</p>

Fonte: BRASIL. Ministério da Saúde. *Recomendações para atendimento e acompanhamento de exposição ocupacional a material biológico: HIV e hepatites B e C*. Brasília, 2004. Disponível em: <[http://www.riscobiologico.org/bioinfo/pdfs/manual\\_acidentes.pdf](http://www.riscobiologico.org/bioinfo/pdfs/manual_acidentes.pdf)>. Acesso em: 16 ago. 2005.

\* Profissionais que já tiveram hepatite B estão imunes à reinfecção e não necessitam de profilaxia pós-exposição. Tanto a vacina quanto a imunoglobulina devem ser aplicadas dentro do período de sete dias após o acidente, mas, idealmente, nas primeiras 24 horas após o acidente.

<sup>1</sup>- Uso associado de imunoglobulina hiperimune contra hepatite B está indicado se o paciente-fonte tiver alto risco para infecção pelo HBV, como: 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 doenças sexualmente transmissíveis, pacientes provenientes de áreas geográficas de alta endemicidade para hepatite B, pacientes provenientes de prisões e de instituições de atendimento a pacientes com deficiência mental.

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

**Obs.:** Para profissionais soronegativos que só realizaram teste sorológico muitos anos após a série vacinal original, uma dose adicional de vacina deve ser administrada e seguida de retestagem quatro a oito semanas após. Se a sorologia for positiva, o profissional será considerado imune, se negativa, deverá completar o esquema com mais duas doses de vacina.

## Varicela

Os profissionais de saúde que trabalham 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-ex-

posição dos profissionais suscetíveis também se indica a vacinação o mais precoce-mente possível, no máximo até 120 horas após a exposição.

## **Influenza**

Todos os profissionais de saúde devem receber a vacina inativada contra *influenza*, principalmente os que estão em contato com idosos, imunodeprimidos ou pacientes com doenças crônicas de natureza cardiovascular ou pulmonar.

### **5.1.4 Pessoas que apresentaram eventos adversos pós-vacinais graves**

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

#### *Reações à vacina tetravalente ou tríplice bacteriana celular (DTP)*

1. Convulsões nas 72 horas pós-vacinação – substituir por tríplice bacteriana acelular (DTPa) mais Hib.
2. Síndrome hipotônico-hiporresponsiva nas 48 horas pós-vacinação – substituir por DTPa mais Hib.
3. Encefalopatia nos primeiros sete dias pós-vacinação – substituir por dupla bacteriana tipo infantil (DT) mais Hib.

#### *Reações à vacina oral contra a poliomielite (VOP)*

1. Paralisias flácidas – substituir por vacina inativada contra a poliomielite (VIP).

### **5.1.5 Pessoas alérgicas a soros heterólogos**

Pessoas que tenham apresentado manifestações urticariformes ou sistêmicas de tipo edema angioneurótico 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 anti-rábico – substituir por imunoglobulina humana anti-rábica (IGHAR).

### **5.1.6 Gestantes**

Gestantes suscetíveis expostas à varicela ou com contato físico com herpes-zoster deverão receber imunoglobulina antivaricela-zoster, a qualquer tempo da gravidez.

Gestantes suscetíveis expostas à hepatite B deverão ser tratadas com os esquemas habituais de expostos à hepatite B descritos neste manual (item 5.1.1 e tabela 7), incluindo vacina e imunoglobulina, se necessário.

### 5.1.7 Nutrizes

Nutrizes poderão receber qualquer vacina sem que necessitem interromper a amamentação.

### 5.1.8 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. No caso de injeção intramuscular, aplicar logo após a administração do fator de coagulação ou concentrado de plaquetas, se este estiver indicado. Usar agulha com o menor calibre possível e pressionar o local da aplicação durante pelo menos dois minutos, sem fazer massagem. 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 contra a hepatite B e hepatite A e a tetravalente.
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, capítulo 4).

55

## 5.2 Recém-Nascidos

### 5.2.1 Introdução

O recém-nascido 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 28.<sup>a</sup> semana de idade fetal e permitem uma boa resposta celular no recém-nascido a termo. Por essa razão, a vacina BCG pode ser realizada ao nascimento em todas as crianças com peso de nascimento maior que 2.000g.

A resposta a inúmeros estímulos antigênicos T dependentes pode ser detectada em crianças pré-termo. A resposta de crianças prematuras a doses múltiplas de vacina contra a hepatite B, entretanto, pode ser menor do 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 diminuam a resposta humoral.

Crianças nascidas pré-termo (menores de 37 semanas de gestação) ou baixo

peso (peso menor que 2.500 gramas) muitas vezes desenvolvem problemas no período neonatal, requerem internações prolongadas em unidades de terapia intensiva neonatal e desenvolvem doença pulmonar crônica ou seqüelas 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 unidades de terapia intensiva neonatal, há um número crescente de crianças pré-termo de idade gestacional menor que 31 semanas, sobrevivendo e necessitando de maiores cuidados em sua imunização.

### 5.2.2 Imunobiológicos de uso eventual na unidade neonatal

#### *Imunoglobulina Anti-Hepatite B (IGHAHB)*

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

#### *Imunoglobulina Antivaricela-zoster (IGHVAZ)*

Está indicada nas seguintes situações:

1. para os recém-nascidos cuja mãe tenha apresentado quadro clínico de varicela cinco dias antes até dois dias depois do parto;
2. para prematuros nascidos entre 28 semanas e 36 semanas de gestação expostos à varicela, quando a mãe tiver história negativa para varicela;
3. para prematuros nascidos com menos de 28 semanas de gestação ou com menos de 1.000g de peso expostos à varicela, independente da história materna de varicela.

A dose é de 125 unidades por via IM.

### ***Imunoglobulina Antitetânica (IGHAT)***

Está indicada na dose de 250UI, por via IM, para recém-nascidos 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 (dT: vacina dupla adulto – esquema de três doses há menos de um 1 ou reforço há menos de cinco anos) e para RN prematuros com lesões potencialmente tetanogênicas, independentemente da história vacinal da mãe.

### **5.2.3 Imunização do lactente que permanece internado na unidade neonatal**

Todas as vacinas do Programa Nacional de Imunizações poderão ser feitas na unidade neonatal se o RN atingir a idade cronológica apropriada para a vacinação, segundo o calendário nacional de imunizações.

A vacina antipoliomielite a ser utilizada aos 60 dias de vida nas unidades neonatais deverá preferencialmente ser a VIP (vacina inativada contra a poliomyelite, de uso intramuscular). Após a alta do berçário, a criança deverá prosseguir o esquema vacinal com a VOP.

A vacina DTPa (tríplice bacteriana acelular) deverá preferencialmente ser usada para essas crianças ainda internadas no berçário, voltando ao esquema habitual após a alta.

### **5.2.4 Imunização do prematuro**

Crianças nascidas com menos de 2.000g ou 33 semanas de idade gestacional:

1. Mais uma dose de vacina contra a hepatite B deverá ser acrescentada ao esquema habitual, no segundo mês de vida – esquema 0, 30, 60 e 180 dias (ver vacina contra a hepatite B).

Crianças nascidas com menos de 1.000g ou menos de 31 semanas de gestação (prematuro extremo), para a primeira dose:

1. DTP acelular, aplicando-se a Hib 15 dias após;
2. VIP;

As demais doses podem ser feitas com a vacina tetravalente (DTP-Hib) e VOP da rotina.

Crianças nascidas com menos de 35 semanas de gestação e que tenham necessitado de ventilação mecânica ou CPAP durante o período neonatal e que sejam menores de 1 ano de idade:

1. Vacina pneumocócica conjugada 7 valente.

## Referências Bibliográficas

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. Clinical report: immunization of preterm and low birth weight infants. *Pediatrics*, [S.l.], v. 112, n. 1, p. 193-198, 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Recomendações para atendimento e acompanhamento de exposição ocupacional a material biológico: HIV e hepatites B e C*. Brasília, 2004. Disponível em: <[www.riscobiologico.org/resources/4888.pdf](http://www.riscobiologico.org/resources/4888.pdf)>. Acesso em: 5 fev. 2004.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. *General recommendations on immunization*. Disponível em:<[www.cdc.gov](http://www.cdc.gov)>. Acesso em: 3 jul. 2004.

\_\_\_\_\_. *Guidelines for vaccinating pregnant women*. [S.l.], 1998. 12 p. Disponível em <[http://www.cdc.gov/nip/publications/preg\\_guide.htm](http://www.cdc.gov/nip/publications/preg_guide.htm)>. Acesso em: 5 fev. 2006.

\_\_\_\_\_. 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, p. 1-16, 2006. Early release.

\_\_\_\_\_. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR*, [S.l.], v. 54, p. 1-40, 2005. Early release.

\_\_\_\_\_. Recommendations and reports: immunization of health care workers: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR*, [S.l.], v. 46, n. RR-18, p. 1-44, 1997.

\_\_\_\_\_. *Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002*. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/STD/treatment/7-2002TG.htm>>. Acesso em: 15 jul. 2005.

UK HEALTH PROTECTION AGENCY. *Immunoglobulin handbook*: indications and dosage for normal and specific immunoglobulin preparations issued by the Health Protection Agency. London, 2004. Disponível em: <[http://www.hpa.org.uk/infections/topics\\_az/immunoglobulin/menu.htm](http://www.hpa.org.uk/infections/topics_az/immunoglobulin/menu.htm)>. Acesso em: 5 fev. 2006.

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.

PICKERING, L. K. (Ed.). *Red book*: report of the Committee on Infectious Diseases. 26<sup>th</sup> ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 2003.

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.

TAVARES, E. C.; RIBEIRO, J. G.; OLIVEIRA, L. A. Imunização ativa e passiva no prematuro extremo. *Jornal de Pediatria*, Rio de Janeiro, v. 81, n. 7, suppl. 89, 2005. Disponível em: <[http://www.jpmed.com.br/port/edicao\\_atual/index.asp](http://www.jpmed.com.br/port/edicao_atual/index.asp)>. Acesso em: 1 abr. 2005.

ZIMMERMAN, R. K.; MIDDLETON, D. B.; SMITH, N. J. Vaccines for persons at high risk due to medical conditions, occupation, environment, or lifestyle, 2003. *The Journal of Family Practice*, [S.l.], v. 52, n. 1, p. 22-35, 2003.

## C A P Í T U L O 6

---

### Intervalos das vacinações entre si e com outros imunobiológicos especiais nos CRIE

#### 6.1 Imunodeficiências Congênitas

As imunodeficiências congênitas são doenças incomuns.

Podem ser classificadas em:

- a) deficiências da imunidade humoral;
- b) deficiências combinadas da imunidade celular e humoral;
- c) deficiências do complemento;
- d) deficiências da função fagocitária.

Estas imunodeficiências congênitas 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 o CRIE deve trabalhar junto à equipe de saúde que acompanha estes pacientes para melhor decisão de seu esquema vacinal.

Como regra geral, vacinas de agentes vivos não devem ser administradas a pessoas com deficiências graves da imunidade celular e/ou da imunidade humoral. Vacinas de agentes vivos 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 estes germes, particularmente a meningocócica, são de alto risco para estes pacientes. Pacientes com deficiência de fagocitose não devem receber vacinas bacterianas vivas, como o 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 (vide capítulo 5.1.2).

**Tabela 8. Vacinas indicadas nos CRIE para pessoas com imunodeficiências congênitas**

Imunodeficiência	Vacinas*
Deficiências combinadas da imunidade celular e humoral.	VIP, Pnc7, Pn23, MncC, INF. 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.	VIP, VZ, Pnc7, Pn23, MncC, INF e demais vacinas da rotina do PNI, exceto BCG.
Deficiência de IgA e de subclasses de imunoglobulinas.	VIP, VZ, Pnc7, Pn23, MncC, INF e demais vacinas da rotina do PNI.
Deficiências do complemento e da lectina fixadora de manose.	VZ, Pnc7, Pn23, MncC, INF e demais vacinas da rotina do PNI.
Deficiências da fagocitose: Doença granulomatosa crônica.	Pnc7, Pn23, MncC, INF e demais vacinas de rotina do PNI, exceto BCG.

Fonte: Modificada de PICKERING, L. K. (Ed.). *Red book*: report of the Committee on Infectious Diseases. 26<sup>th</sup> ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 2003. p. 71

\* Recomenda-se a aplicação destas vacinas conforme o esquema básico indicado para cada uma delas, com posologia, número de doses e intervalos conforme idade.

## 6.2 Imunodeficiência Adquirida – HIV/aids

Os estudos sobre a segurança e eficácia das vacinações em pessoas HIV positivas 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 sejam disponíveis.

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

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

Crianças, adolescentes e adultos HIV-positivos sem alterações imunológicas e sem sinais ou sintomas clínicos indicativos de imunodeficiência podem receber todas as vacinas do calendário nacional, devendo fazê-lo o mais precocemente possível. À medida que aumenta a imunodepressão, aumenta o risco da aplicação de vacinas de agentes vivos, bem como a possibilidade de resposta imunológica insuficiente ou inadequada.

Sempre que possível, deve-se adiar a administração de vacinas em pacientes sintomáticos ou com imunodeficiência laboratorial grave, até que um grau satisfatório de reconstrução imune seja obtido com o uso de terapia anti-retroviral, 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.

Indivíduos que convivem com pessoa infectada pelo HIV devem receber vacina inativada contra a poliomielite (VIP) quando indicado, vacina contra a varicela se suscetíveis e vacina inativada contra a *influenza*. O mesmo se aplica a profissionais de saúde e outros profissionais que cuidam de pessoas infectadas pelo HIV.

**Tabela 9. Classificação da infecção pelo HIV em crianças (menores de 13 anos)**

Categorias imunológicas conforme percentual de CD4 e idade				
Alteração Imunológica	Contagem de LT CD4+ em células por mm <sup>3</sup>			
	Idade < 12 meses	Idade 1 a 5 anos	Idade 6 a 12 anos	
Ausente (1)	≥ 1500 (≥ 25 %)	≥ 1.000 (≥ 25 %)	≥ 500 (≥ 25 %)	
Moderada (2)	750 – 1499 (15 – 24 %)	500 – 999 (15 – 24%)	200 – 499 (15 – 24 %)	
Grave (3)	< 750 (< 15 %)	< 750 (< 15 %)	< 200 (< 15 %)	
Classificação conforme Alteração imunológica e sinais e sintomas clínicos				
Alteração Imunológica	N = Ausência de sinais e/ou sintomas clínicos	A = Sinais e/ou sintomas clínicos leves	B = Sinais e/ou sintomas clínicos moderados	C = Sinais e/ou sintomas clínicos graves
Ausente (1)	N1	A1	B1	C1
Moderada (2)	N2	A2	B2	C2
Grave (3)	N3	A3	B3	C3

Fonte: Modificado de BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. *Recomendações para vacinação em pessoas infectadas pelo HIV*. Brasília, 2002.

**Tabela 10. Esquema para crianças <13 anos com HIV (este calendário deve ser adaptado às circunstâncias operacionais ou epidemiológicas, sempre que necessário)**

Idade (meses)	Vacina (n.º: da dose)
0 (RN)	HB, BCG
1	HB
2	TETRA, VIP (ou VOP), Pnc7, VORH, MncC
4	TETRA, VIP (ou VOP), Pnc7, VORH, MncC
6	HB, TETRA, VIP (ou VOP), Pnc7, MncC, INF
12	HB, HA, VZ, SCR, Pnc7
15	TETRA, VIP (ou VOP), VZ
18	HA
24	Pn23
48	SCR
60	DTP, VIP (ou VOP), Pn23

Fonte: BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. *Recomendações para vacinação em pessoas infectadas pelo HIV*. Brasília, 2002.

**Criança exposta: criança nascida de mãe HIV positiva no período que antecede a definição diagnóstica devido à presença de anticorpos maternos circulantes da classe IgG anti-HIV. Devem receber o mesmo esquema da tabela acima até definição do diagnóstico.**

### Observações:

1. BCG ID. Deve-se administrar ao nascimento ou o mais precocemente possível. Para as crianças que chegam aos serviços ainda não-vacinadas, a vacina só deve ser indicada para crianças assintomáticas e sem imunodepressão (N1). Não se indica a revacinação.
2. Vacina contra hepatite B. Iniciar ao nascimento, preferencialmente nas primeiras 12 horas de vida. Se a mãe for AgHBs positiva, aplicar simultaneamente, em outro local, IGHAHB. O esquema deve ser de 0, 1, 6 e 12 meses com dose dupla. Recomenda-se a realização de sorologia um mês após o término do esquema.
3. Vacina contra poliomielite. Deve-se dar preferência para vacina inativada (VIP), três doses com intervalo de dois meses, iniciando aos 2 meses de idade, com reforços aos 15 meses e entre 4 e 5 anos de idade. As doses da série

primária podem ser feitas com a vacina oral (VOP), esquema de três doses no 1.º ano de vida e quarta dose aos 15 meses, caso não esteja disponível a vacina inativada. Em crianças maiores ou naquelas que apresentem sinais de imunodeficiência, deve-se usar a vacina inativada (VIP), completando-se cinco doses. A criança que convive com pessoa imunodeprimida deve receber a vacina inativada. No Brasil, não se indica rotineiramente vacina oral ou inativada contra poliomielite após os cinco anos de idade.

4. DTP/Hib. Vacina combinada celular contra coqueluche, difteria, tétano e *Haemophilus influenzae* b conjugada (tetravalente), aos 2, 4, 6 e 15 meses de idade.
5. Vacina contra varicela. Deve ser aplicada em crianças nas categorias N1 e A1 (ver quadro 10). Recomenda-se, caso disponível, uma segunda dose, com intervalo mínimo de um mês.
6. Vacina contra *Haemophilus influenzae* do tipo b (Hib). Em maiores de 12 meses e menores de 19 anos, nunca vacinados, aplicar duas doses, com intervalo de dois meses.
7. Vacina contra *influenza* inativada. 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 meia dose (0,25mL) até 36 meses de idade e, após esta idade, 0,5mL. 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. Observar orientação anual do Ministério da Saúde para o uso desta vacina.
8. Vacina contra o pneumococo. Vide quadro 7 e figura 2, capítulo 15.
9. Vacina tríplice viral (contra sarampo, caxumba e rubéola). Não deve ser aplicada em crianças com sintomatologia grave (categoria clínica C) ou imunodepressão grave (categoria imunológica 3). Para as demais categorias, se já recebidas duas doses, não há necessidade de doses adicionais.
10. Vacina contra hepatite A. Indicada a partir de 12 meses de idade, em duas doses, com intervalo entre seis e 12 meses. Algumas apresentações comerciais só estão recomendadas pelos laboratórios produtores a partir dos 2 anos. Consultar a bula.
11. Vacina oral de rotavirus humano (VORH). A primeira dose deve ser aplicada entre um mês e 15 dias a três meses e sete dias de idade, e a segunda entre três meses e sete dias a cinco meses e 15 dias. Após esta idade não deve mais ser aplicada por não haver estudos concluídos. As crianças expostas verticalmente ao HIV e as infectadas assintomáticas e sem imunossupressão podem receber a vacina, bem como as crianças que convivem com imunodeprimidos.
12. Vacina conjugada contra o meningococo C. Para crianças maiores de 12 meses de idade e não-vacinadas anteriormente, dose única.

**Tabela 11. Esquema vacinal para adolescentes  $\geq$  13 anos e adultos infectados com HIV**

Vacina	Esquema
Hib	2 doses com intervalo de 2 meses nos menores de 19 anos não-vacinados.
Pn23	2 doses com intervalo de 5 anos, independente da idade.
HB	4 doses, aos 0, 1, 2, 6 a 12 meses com o dobro da dose.
SCR*	Aplicar conforme tabela 13.
VZ*	Não há dados que respaldem seu uso de rotina em adultos e adolescentes HIV+ suscetíveis à varicela. Avaliar risco/benefício individual conforme situação imunológica e, se necessário, aplicar conforme tabela 13.
FA*	Avaliar risco/benefício individual conforme situação imunológica e epidemiológica da região e, se necessário, aplicar conforme tabela 14.
INF	Aplicar anualmente, de acordo com as indicações do Ministério da Saúde.
HA	Aplicar 2 doses com intervalo de 66 meses nos portadores de vírus de hepatite B ou C ou nos hepatopatas crônicos.
dT	3 doses (0, 2, 4 meses) e reforço a cada 10 anos; gestantes devem seguir o calendário habitual.

Fonte: BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. *Recomendações para vacinação em pessoas infectadas pelo HIV*. Brasília, 2002.

\*Contra-indicada em gestantes.

**Tabela 12. Parâmetros imunológicos para tomada de decisão em imunizações com vacinas de bactérias ou vírus vivos em pacientes HIV+ com mais de 13 anos de idade**

Contagem de LT CD4+ em células/mm <sup>3</sup>	Recomendação para o uso de vacinas com agentes vivos
> 350 ( $\geq$ 20 %)	Indicar uso.
200-350 (15 a 19 %)	Avaliar parâmetros clínicos e risco epidemiológico para a tomada de decisão.
< 200 (< 15 %)	Não vacinar.

Fonte: BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. *Recomendações para vacinação em pessoas infectadas pelo HIV*. Brasília, 2002.

A vacina contra febre amarela não tem eficácia e segurança estabelecidas para pacientes portadores do HIV. Pode ser recomendada levando-se em consideração a condição imunológica do paciente e a situação epidemiológica local, conforme tabelas 13 e 14.

**Tabela 13. Recomendações para vacinação contra febre amarela em adultos e crianças com 13 anos ou mais de idade infectados pelo HIV, de acordo com o número de linfócitos T CD4+ e regiões de risco**

Contagem de LT CD4+ em células/mm <sup>3</sup>	Risco da região		
	Alto risco	Médio Risco	Baixo Risco
≥ 350	Indicar vacinação	Oferecer vacinação*	Não vacinar
200 – 350	Oferecer vacinação*	Não vacinar	Não vacinar
< 200	Não vacinar	Não vacinar	Não vacinar

\* O médico responsável pela decisão deverá explicar ao paciente o risco/benefício levando em conta a possibilidade de não resposta à vacina, a possibilidade de eventos adversos e o risco epidemiológico local da infecção pelo vírus da febre amarela. Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. *Recomendações para vacinação em pessoas infectadas pelo HIV*. Brasília, 2002.

**Tabela 14. Recomendações para vacinação contra febre amarela em crianças com menos de 13 anos de idade infectadas pelo HIV, de acordo com o número de linfócitos T CD4+ (1) e Regiões de risco (2)**

Alteração Imunológica (v. quadro 15)	Risco da Região		
	Alto risco	Médio risco	Baixo risco
Ausente	Indicar vacinação	Oferecer vacinação*	Não vacinar
Moderada	Oferecer vacinação*	Não vacinar	Não vacinar
Grave	Não vacinar	Não vacinar	Não vacinar

\*O médico responsável pela decisão deverá explicar ao paciente o risco/benefício levando em conta a possibilidade de não resposta à vacina, a possibilidade de eventos adversos e o risco epidemiológico local da infecção pelo vírus da febre amarela.

Fonte: BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. *Recomendações para vacinação em pessoas infectadas pelo HIV*. Brasília, 2002.

Observações às tabelas 12, 13 e 14:

1. Em relação à contagem de células T CD4+:
  - a) levar em consideração os dois últimos exames, de preferência os realizados no último ano, sendo o último exame realizado no máximo há três meses, e que o paciente não tenha atualmente manifestação clínica de imunodeficiência, com ou sem uso de terapia anti-retroviral;
  - b) em menores de 13 anos, valorizar preferencialmente o percentual de linfócitos T CD4+, pois o número absoluto é passível de maiores variações;

- c) para os pacientes com 13 anos ou mais de idade com linfócitos T CD4+ < 200 células/mm<sup>3</sup> que desejarem ou necessitarem viajar para regiões de alto risco, aconselhá-los ou aos seus responsáveis a não viajar; caso não seja possível convencê-los, orientá-los sobre os riscos e 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 (ver tabela 14);
  - d) cumpre lembrar que, além do risco de evento adverso grave, em pacientes imunodeprimidos, a resposta à vacina poderá não ser satisfatória.
2. Em relação ao risco de infecção pelo vírus amarelo:
    - a) esta definição é dinâmica e depende não só da disseminação de vetores infectados, mas também da cobertura vacinal alcançada;
    - b) são consideradas áreas de alto risco as regiões onde já foram confirmados casos autóctones de febre amarela silvestre.
  3. Toda pessoa infectada pelo HIV e vacinada contra febre amarela deverá ser acompanhada, preferencialmente em centros de referência, adotando-se protocolo específico.

### 6.3 Imunodeficiência devido a câncer ou imunossupressão terapêutica

A imunização de pacientes imunodeprimidos e/ou que estão submetidos à imunossupressão ainda constitui área incompleta e sujeita a controvérsias, razão pela qual as recomendações de vacinação desses pacientes devem ser consideradas em diferentes perspectivas, levando-se em conta os pacientes, as pessoas com as quais convivem e os doadores, nos casos de transplantes. A orientação vacinal deve resultar de trabalho conjunto entre o médico assistente do paciente e o CRIE, pois tanto o esquema vacinal como suas respectivas doses podem não seguir as recomendações habituais. O esquema vacinal deverá ser atualizado, sempre que possível, até 14 dias antes do início da terapia imunossupressora.

Aspecto importante é a vacinação das pessoas que convivem com o paciente que apresenta a imunodepressão, 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 nos capítulos específicos de imunoglobulinas.

Na imunodepressão secundária, a quimioterapia, radioterapia, corticoterapia ou câncer, a duração da condição de imunodepressão e o histórico vacinal são importantes para avaliação do paciente. Preferencialmente, a vacinação não deve ocorrer durante o período de imunossupressão, para que se obtenha melhor resposta imunológica e se evite o risco de provocar doença pelo agente vacinal. As vacinas vivas não devem ser administradas durante este período. Se houver necessidade, ditada por condições epidemiológicas, as vacinas não vivas podem ser utilizadas ainda durante o procedimento da quimioterapia, radioterapia ou corticoterapia, 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 meses de cessada a condição de imunodepressão o paciente pode utilizar vacinas vivas, bacterianas ou virais, na dependência de sua situação clínica. Esta condição praticamente exclui a vacinação contra rotavírus, devido à faixa etária restrita de indicação da VORH. Muitas vezes, na dependência da evolução clínica de um paciente imunodeprimido, o esquema vacinal programado pode sofrer mudanças importantes, daí a necessidade de um trabalho integrado entre o CRIE e a equipe que assiste o paciente. Algumas vezes a imunodeficiência de um indivíduo só é reconhecida após a utilização de vacina viva, como no caso de BCG, requerendo observação e conduta específica conforme sua situação clínica.

O uso de corticosteróides pode levar à imunodepressão, na dependência da dose e do tempo de utilização. Doses maiores ou iguais a 2mg/Kg/dia de prednisona ou equivalente, para crianças e maiores ou iguais a 20mg/dia, para adultos, por um período maior que 14 dias deve ser considerada imunossupressora e, por consequência, esses indivíduos não devem receber vacinas vivas antes de três meses após o término da administração da droga.

O uso de corticóides por via inalatória ou tópico, ou em doses de substituição fisiológica, ou em esquemas de altas doses em curta duração (menor que 14 dias) não constitui contra-indicação para vacinação. O uso de corticóide em dias alternados, com doses inferiores a 2mg/Kg/dia de prednisona ou equivalente não é considerado imunossupressor.

**A utilização de vacinas vivas na vigência de imunossupressão só deve ser realizada na forma de protocolos de pesquisa em situações específicas.**

**Quadro 1. Vacinas recomendadas para pacientes com neoplasias e/ou que necessitem de quimioterapia, radioterapia, corticoterapia e pessoas que convivem com esses pacientes<sup>1</sup>**

Vacinas	Pacientes		Conviventes	
	Antes do tratamento	Após tratamento	Domiciliar	Hospitalar
BCG	Não	Não	Sim <sup>2</sup>	Sim <sup>2</sup>
DPT/dT/dTPa	Sim <sup>3</sup>	Sim <sup>3</sup>	Sim <sup>2</sup>	Sim <sup>2</sup>
VOP	Não	Não	Não	Não
VIP	Sim	Sim	Sim	Sim
HB	Sim	Sim	Sim <sup>2</sup>	Sim <sup>2</sup>
SCR	Sim <sup>4</sup>	Não	Sim <sup>2</sup>	Sim <sup>2</sup>
VZ	Não	Não	Sim, se suscetível	Sim, se suscetível
Hib	Sim, se < 19 anos	Sim, se < 19 anos	Sim <sup>2</sup>	Sim <sup>2</sup>
INF	Sim	Sim	Sim	Sim
HA	Sim	Sim	Não	Não
Pneumocócica (de acordo com idade) Pnc7/Pn23	Sim	Sim	Não	Não

<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> Fazer preferencialmente DTPa.

<sup>4</sup> Se não houver patologia que contra-indique o uso de vacinas vivas.

## 6.4 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 imunossupressora da doença de base (como é o caso, por exemplo, de pacientes com insuficiência renal crônica, com neoplasias) e porque vão ser submetidos à terapia imunossupressora 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.

**Quadro 2. Vacinas recomendadas 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		Conviventes		Doador
	Antes transplante (Candidato a receptor)	Após transplante Transplantado	Domiciliar	Hospitalar	
BCG	Não	Não	Sim <sup>2</sup>	Sim <sup>2</sup>	Sim <sup>2</sup>
DPT, DT, dT ou DTPa	Sim <sup>3</sup>	Sim <sup>3</sup>	Sim <sup>2</sup>	Sim <sup>2</sup>	Sim <sup>2</sup>
VOP	Não	Não	Não	Não	Sim <sup>2</sup>
VIP	Sim	Sim	Sim	Sim	Não
HB	Sim	Sim	Sim <sup>2</sup>	Sim <sup>2</sup>	Sim
SCR	Sim <sup>4</sup>	Não	Sim <sup>2</sup>	Sim <sup>2</sup>	Sim <sup>2</sup>
VZ	Sim <sup>4</sup>	Não	Sim, se suscetível	Sim, se suscetível	Sim, se suscetível
Hib	Sim <sup>2</sup> , se < 19a	Sim <sup>2</sup> , se < 19a	Sim <sup>2</sup> , se < 19a	Sim <sup>2</sup> , se < 19a	Sim <sup>2</sup> , se < 19a
INF	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
HA	Sim	Sim	Não	Não	Sim
Pneumocócica (de acordo com idade <sup>5</sup> ) Pnc7/Pn23	Sim	Sim	Não	Não	Não

<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 de ser vacinadas.

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

<sup>3</sup> Fazer preferencialmente DTPa.

<sup>4</sup> Se não houver patologia que contra-indique o uso de vacinas vivas.

<sup>5</sup> Ver Quadro7 e Fig 2, capítulo 15.

**Obs.:** A vacinação contra rotavírus, devido à faixa etária restrita de indicação da VORH, dificilmente será aplicável a estes indivíduos, mas não está contra-indicada para os conviventes domiciliares de pacientes transplantados.

A imunogenicidade e eficácia da vacina contra hepatite B em pacientes imunodeprimidos, assim como ocorre nos renais crônicos, são menores do 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 contra hepatite B, 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, propõe-se um esquema acelerado de vacinação contra hepatite B: 0, 1, 2 e 6 meses e avaliação da necessidade de uso de dose dobrada de acordo com a situação clínica de base.

A imunoglobulina humana anti-hepatite B 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.

### 6.5 Transplante de medula óssea (transplante de células-tronco hematopoiéticas)

71

O transplante de medula óssea 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**, esta 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 através dos bancos nacional e internacional de medula óssea.

Independentemente do tipo de transplante, a célula-tronco hematopoiética é a responsável pela reconstituição do sistema imune do receptor pós-transplante. A fonte de célula-tronco hematopoiética pode ser a medula óssea (transplante de medula óssea), o sangue periférico (transplante de células-tronco hematopoiéticas de sangue periférico) ou ainda o sangue de cordão umbilical (transplante de sangue de cordão).

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 vaci-

nação para os receptores de transplante de células tronco ou de sangue de cordão. Entretanto, uma vez que uma maior incidência de doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH), crônica, ocorre em receptores de transplante de células-tronco, é possível que tais modificações venham a ser necessárias.

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. 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 transplantados de medula óssea, tanto alogênicos quanto autólogos, perdem a imunidade protetora no pós-transplante. Portanto, esses indivíduos devem ter seu esquema vacinal refeito após a reconstituição do sistema imune o que, em geral, se não houver instalação de doença enxerto contra hospedeiro ou outras complicações, ocorre cerca de seis a 12 meses após o transplante.

Novos imunógenos disponíveis e novos conhecimentos sobre o assunto podem acarretar mudanças nas recomendações atuais. Os protocolos de vacinação variam muito entre os diversos centros de transplante de medula óssea, daí a importância de um trabalho integrado entre o CRIE e a equipe que assiste o paciente, como já foi previamente enfatizado.

Os candidatos a transplante de medula óssea devem receber, quando possível, as vacinas recomendadas para sua condição clínica.

Existem vários esquemas vacinais pós-transplantes de medula óssea, que devem ser adaptados levando em conta a situação epidemiológica local. Na tabela 16, pode-se consultar uma sugestão sobre as vacinas propostas.

**Tabela 16. Esquema de vacinação sugerido para transplantados de medula óssea<sup>1</sup>**

Vacinas	Número de doses	Intervalos sugeridos entre as doses
DTP ou dT	3 doses mais uma 1 dose de reforço a cada 10 anos.	Intervalo mínimo de 30 dias entre cada dose.
Hib	3 doses.	Intervalo mínimo de 30 dias entre cada dose.
VIP	3 doses.	Intervalo mínimo de 30 dias entre cada dose.
HB	4 doses com o dobro da dose.	0/1/2 e 6 a 12 meses.

HA	2 doses.	0/6 meses.
SCR <sup>2</sup>	2 doses, primeira 12 a 24 meses após o transplante.	Intervalo mínimo de 30 a 60 dias entre cada dose.
Pnc7	Para menores de 6 anos, esquema conforme a idade.	Consultar quadro 7.
Pn23	Para maiores ou igual a 2 anos, uma dose mais um reforço após 5 anos.	5 anos.
VZ <sup>2</sup>	2 doses, primeira dose 24 meses após o transplante.	Intervalo mínimo de 30 a 60 dias entre cada dose.
INF	Sazonal, iniciar 6 a 12 meses após o transplante.	Anual.

<sup>1</sup> Iniciar vacinação de seis a 12 meses após o transplante.

<sup>2</sup> Contra-indicadas em pacientes com doença enxerto contra hospedeiro (DECH).

**A vacina contra influenza, por ser de administração sazonal, pode ser recomendada para os transplantados de medula óssea a partir de seis meses após transplante e deverá ser feita anualmente.**

## 6.6 Comunicantes suscetíveis imunodeprimidos de pacientes com doenças transmissíveis

### Varicela

Administrar imunoglobulina antivariçela-zoster (IGHVAZ) a todos os pacientes imunodeprimidos suscetíveis que tenham tido contato domiciliar ou hospitalar significativo (face a face, de convívio no mesmo quarto ou no mesmo ambiente fechado por pelo menos uma hora) e que não tenham recebido IGHVAZ nas últimas três semanas. Deve ser aplicada o mais precocemente possível, no máximo até 96 horas após o contato, na dose de 125UI a cada 10kg, dose mínima de 125UI, máxima de 625UI. É importante lembrar que os imunodeprimidos que tenham sido vacinados depois do início do processo patológico ou terapêutico que tenha resultado na imunodepressão não deverão ser considerados imunes e deverão receber imunoglobulina, dispensando-se a prova sorológica para essa administração.

As medidas de isolamento devem ser mantidas independentemente de uso de vacina ou imunoglobulina, iniciando-se oito dias após o contato para os imunocompetentes e imediatamente para os imunodeprimidos.

Para varicela em unidades neonatais, consultar o capítulo 5.2.

## Referências bibliográficas

ARANKALLE, V. A.; CHADHA, M. S. Review: who should receive hepatitis A vaccine? *Journal of Viral Hepatitis*, [S.l.], v. 10, p. 157-158, 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. *Recomendações para imunização ativa e passiva de doentes com neoplasias*. Brasília, 2002.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. *Recomendações para vacinação em pessoas infectadas pelo HIV*. Brasília, 2002.

BURROUGHES, M.; MOSCONA, A. Immunization of pediatric solid organ transplant candidates and recipients. *Clin. Infect. Dis.*, [S.l.], v. 30, p. 857-869, 2000.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. *Vaccination of hematopoietic stem cell transplant recipients*. Disponível em:<[www.cdc.gov](http://www.cdc.gov)>. Acesso em: 5 jul. 2004.

74

CENTRO DE IMUNIZAÇÕES HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN. *Manual de imunizações*. 2. ed. [S.l.]: Office Editora, 2004. 167 p.

KANO, H. et al. Efficacy and safety of immunization for pre and post liver transplant children. *Transplantation*, [S.l.], v. 74, p. 543-550, 2002.

LJUNGMAN, P. Vaccination in the immunocompromised host. In: PLOTKIN, S. A.; ORENSTEIN, W. A. (Ed.). *Vaccines*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders, 2004. p. 155-168.

LI VOLTI, 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. 225-227, 1994.

MACHADO, C. M. Reimmunization after bone marrow transplantation – current recommendations and perspectives. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, [S.l.], 37: 151-158. 2004.

\_\_\_\_\_. Reimmunization after hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Ver Vaccines*, [S.l.], v. 4, n. 2, p. 219-228, 2005.

MACHADO, C. M. et al. *Abstract of the 37<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Toronto: [s.n.], 1997.

MACHADO, C. M. et al. Early measles vaccination in bone marrow transplant (BMT) recipients. *International Journal of Infectious Diseases*, [S.l.], v. 6, suppl. 2, p. 2S38, 2002.

MOLRINE, D. C.; HIBBERD, P. L. Vaccines for transplant recipients. *Infect Dis Clin North Am*, [S.l.], v. 15, p. 273-305, 2001.

PICKERING, L. K. (Ed.). *Red book: report of the Committee on Infectious Diseases*. 26<sup>th</sup> ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 2003.

WEBER, D. J.; RUTALA, W. A. Immunization of immunocompromised persons. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, [S.l.], v. 23, p. 605-634, 2003.

## C A P Í T U L O 7

**Pessoas com outras condições associadas a risco que necessitam de imunobiológicos especiais****7.1 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 (auto-esplenectomia). Alterações da atividade fagocítica por alteração da via da properdina, alternativa do complemento, com deficiência de opsonização, deficiências de degranulação, associadas aos episódios de vasooclusão com agressão esplênica persistente, levam a asplenia funcional, que se torna permanente por volta de 6 a 8 anos de idade.

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

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 e pneumococo, em pulmões e sistema nervoso central, são frequentes nesses pacientes.

Embora não haja problema de controle de infecções virais para esses pacientes, 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-se considerar a oportunidade de vacinar como prioritária na decisão de quando vacinar.

**Além das vacinas de rotina, esses pacientes necessitam de vacina contra varicela, hepatite B, hepatite A, influenza e contra germes capsulados: pneumococo, meningococo e, se < 19 anos, *Haemophilus influenzae* tipo b.**

**7.2 Outras condições médicas crônicas de risco**

Várias condições médicas, congênicas ou adquiridas, levam a aumento de suscetibilidade a infecções devido a debilidades locais, com incapacidade de barrar a

invasão de germes patogênicos ou de efetuar sua remoção; ou sistêmicas, devido a alterações bioquímicas, debilidade e diminuição da capacidade de resposta imune. O quadro 3 apresenta essas condições e as vacinas indicadas.

### Quadro 3. Vacinas destinadas a pessoas com condições clínicas que cursam com suscetibilidade aumentada a infecções de natureza variada

Condição médica	Vacinas a acrescentar/substituir no esquema de rotina
Trissomias (Síndrome de Down e outras)	INF, Pnc7/Pn23*, VZ, Hib, HA
<b>Pneumopatias crônicas:</b> - Doença pulmonar crônica (DPOC); - Pneumonite alveolar; - Doença respiratória resultante de exposição ocupacional ou ambiental; - Bronquiectasias; - Bronquite crônica; - Sarcoidose; - Neurofibromatose de Wegener; - Doença pulmonar crônica do lactente (antiga displasia bronco-pulmonar).	INF, Pnc7/Pn23*, Hib**
Asma.	INF
Asma persistente moderada ou grave em uso de corticóide em dose imunossupressora.	INF, Pnc7/Pn23*, Hib**
Fibrose cística.	INF, Pnc7/Pn23*, HA, HB, Hib**
Cardiopatias crônicas.	INF, Pnc7/Pn23*, Hib**
Cardiopatia ou pneumopatia crônica em crianças com risco de descompensação precipitada por febre.	DTPa***
Uso crônico de aspirina.	INF, VZ (suspender aspirina por 6 semanas após vacina contra varicela)
Fístula liquórica.	Pnc7/Pn23*, Hib**
Hepatopatia crônica.	INF, HA, HB, Pnc7/Pn23*
Doenças de depósito tais como: Gaucher, Nieman Pick, Mucopolissacaridoses tipo I e II, Glicogenoses.	INF, HA, HB, Pnc7/Pn23*, MncC, Hib**
Diabetes <i>mellitus</i> .	INF, Pnc7/Pn23*, Hib**
Nefropatia crônica / Síndrome nefrótica.	INF, Pnc7/Pn23*, VZ****, HB, Hib**
Doença neurológica crônica incapacitante.	DTPa < 7 anos, INF, Pnc7/Pn23*
Doença convulsiva crônica.	DTPa < 7 anos
Implante coclear.	INF, Pnc7/Pn23*, MncC
Doenças dermatológicas crônicas graves, tais como epidermólise bolhosa, psoríase, dermatite atópica grave, ictiose e outras, assemelhadas.	VZ

\*Conforme faixa etária, ver quadro 7, fig 2. \*\* Se menor 19 anos e não-vacinado. \*\*\* Se menor de 2 anos.

\*\*\*\* Se não houver condição que contra-indique o uso de vacinas vivas.

## Referências bibliográficas

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Committee on Infectious Diseases. Policy statement: recommendations for influenza immunization of children. *Pediatrics*, [S.l.], v. 113, n. 5, p. 1441-1447, 2004.

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

\_\_\_\_\_. Committee on Infectious Diseases. Policy statement: reduction of the influenza burden in children. *Pediatrics*, [S.l.], v. 110, n. 6, p. 1246-1252, 2002.

American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Policy statement: *prevention and control of meningococcal disease*: recommendations for use of meningococcal vaccines in pediatric patients. Early release 5/25/05. 34 p. Disponível em <[www.cisimmunize.org/pro/pdf/AAPMengPolicy.pdf](http://www.cisimmunize.org/pro/pdf/AAPMengPolicy.pdf)>. Acesso em: 4 fev. 2006.

\_\_\_\_\_. Committee on infectious diseases. Varicella vaccine update. *Pediatrics*, [S.l.], v. 105, n. 1, p. 136-141, 2000.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Portaria n.º 86, de 5 de fevereiro de 2002. Disponível em <[www.transpatica.org.br](http://www.transpatica.org.br)>. Acesso em: 06 out. 2005.

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

\_\_\_\_\_. Recommendations and reports: improving influenza, pneumococcal polysaccharide, and hepatitis B vaccination coverage among adults aged <65 years at high risk. *MMWR*, [S.l.], v. 54, p. RR-05, p. 11, 2005.

\_\_\_\_\_. Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients. *MMWR*, [S.l.], v. 50, n. RR-05, p. 1-43, 2001.

\_\_\_\_\_. Recommended adult immunization schedule – United States – October 2004-September 2005. *MMWR*, [S.l.], v. 53, n. 45, p. Q1-4, 2004.

DI NUZZO, D. V. P.; FONSECA, S. F. Anemia falciforme e infecções. *J. Pediatr.*, Rio de Janeiro, v. 80, p. 347-354, 2004.

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

PERSANTI, L. E. Immunologic defects and vaccination in patients with chronic renal failure. *Infect. Dis. Clin. North. Am.*, [S.l.], v. 15, p. 813-832, 2001.

PICKERING, L. K. (Ed.). *Red Book: report of the Committee on Infectious Diseases*. 26<sup>th</sup> ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 2003.

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.

## C A P Í T U L O 8

## Pessoas de outros grupos especiais que devem ser atendidas nas unidades básicas de saúde

**Quadro 4. Vacinas para grupos de risco especial que devem ser atendidos nas unidades básicas de saúde**

Grupo de risco	Vacinas
Pessoas em situação de risco para a raiva.	Fazer esquema pré ou pós-exposição, de acordo com as normas específicas do PNI.
Homens que fazem sexo com homens e mulheres que fazem sexo com mulheres.	Hepatite B, esquema preconizado pelo PNI para a faixa etária específica.
Profissionais em situação de risco para hepatite B: Mortuários, tatuadores, policiais, bombeiros, equipes de resgate, técnicos de laboratório, trabalhadores de instituições corretivas, trabalhadores de esgoto, profissionais do sexo; independente da idade e de sorologia prévia.	Hepatite B, esquema preconizado pelo PNI para a faixa etária específica.
Recém-Nascidos Pré-Termo.	Hepatite B, esquema de 4 doses, aos 0, 1, 2 e 6 meses.
Adultos que vivem em instituições (asilos e assemelhados).	<i>Influenza</i> inativada e Pneumococo 23 valente.
Pessoas com 60 anos ou mais.	<i>Influenza</i> inativada.

PARTE

3

OS IMUNOBIOLOGICOS  
DOS CRIE



## C A P Í T U L O 9

### Vacina inativada contra poliomielite (VIP)

#### 9.1 Considerações gerais

Desde o final da década de 40 do século passado, passou a ser cogitada e discutida a imunização ativa contra poliomielite. Somente em 1954 surgiu a primeira vacina contra essa doença, constituída por vírus inativados pelo formaldeído, denominada vacina Salk. Nos EUA, a vacina inativada contra poliomielite (VIP) foi liberada para uso irrestrito em 1955, sendo empregada largamente até 1961, com grande impacto sobre a incidência da poliomielite no país. Nesse ano, foi licenciada para uso nos EUA a vacina oral contra poliomielite (VOP), constituída por vírus vivos atenuados, também conhecida como vacina Sabin.

No Brasil, a VOP tem sido utilizada rotineiramente desde 1962. Entretanto, altas coberturas vacinais só foram obtidas apenas a partir de 1980, quando foi instituído o programa paralelo e complementar de campanha nacional. Este compreende dois dias anuais de vacinação contra poliomielite, de toda a população com menos de 5 anos de idade, independentemente do estado vacinal prévio.

Pela facilidade de administração, eficácia, incidência mínima de eventos adversos e baixo custo, a VOP é a vacina recomendada pela OMS e pelo Ministério da Saúde do Brasil para uso de 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. Ao circular pela comunidade, nos comunicantes dos vacinados, promove imunização coletiva. Foi com o uso dessa vacina que se eliminou a poliomielite das Américas.

Por outro lado, o contingente de pessoas imunodeprimidas tornou-se mais numeroso nos últimos anos, em virtude do uso de drogas imunossupressoras e da epidemia de aids. A VOP pode apresentar maior risco de provocar poliomielite parálitica associada à vacina nessas pessoas. Entretanto, estima-se que nos últimos 20 anos mais de 500.000 crianças infectadas pelo HIV tenham recebido uma ou mais doses de VOP e, apesar disso, há relato de poliomielite parálitica associada à VOP em pouquíssimas crianças. Não há evidências de que o risco de poliomielite vacinal seja maior em infectados pelo HIV, mesmo assim indica-se a vacina inativada no lugar da vacina atenuada.

A vacina inativada atual é de potência aumentada em relação a que se usou inicialmente, sendo eficaz e segura. Não provoca poliomielite vacinal. Não é usada em larga escala porque é injetável, não impede a circulação do vírus selvagem por via intestinal, não protege os comunicantes dos vacinados e é mais onerosa do que a vacina oral.

## 9.2 Composição e apresentação

Trata-se de 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, polimixina e 2-fenoxietanol como conservante. É apresentada sob a forma de solução injetável, em doses individuais ou frascos multidoses.

## 9.3 Dose, Via de administração, conservação e validade

Aplicada a partir de 2 meses de idade por via intramuscular em dose de 0,5mL. A via subcutânea pode ser usada em situações especiais.

Deve ser conservada entre +2 e +8°C. O prazo de validade é indicado pelo fabricante e deve ser rigorosamente respeitado.

## 9.4 Eficácia

### 9.4.1 Eficácia em pessoas imunocompetentes

Após aplicação de duas doses, a VIP confere proteção sérica a 95% dos receptores (99 a 100% após três doses), com altos títulos de anticorpos. A imunidade é de longa duração, mas recomendam-se mais duas doses de reforço. A VIP induz imunidade de mucosa, porém em grau menor do que a VOP.

### 9.4.2 Eficácia 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 imunodeficiência congênita ou adquirida grave, a resposta sorológica é menor e pode mesmo ser ausente.

## 9.5 Esquemas

**Esquema básico:** três doses com intervalo de 60 dias (intervalo mínimo = 30 dias) a partir dos 2 meses de idade.

**Reforços:** O primeiro, seis meses a um ano depois da terceira dose; o segundo, três a cinco anos depois do primeiro.

Se a criança iniciou a vacinação com a VOP e surgir indicação para o uso da VIP, completar o esquema iniciado com a VOP.

A VIP pode ser aplicada simultaneamente com as outras vacinas utilizadas no PNI.

## 9.6 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. pessoas submetidas a transplante de órgãos sólidos ou de medula óssea;
4. recém-nascidos que permaneçam internados em unidades neonatais por ocasião da idade de início da vacinação;
5. crianças com história de paralisia flácida associada à vacina, após dose anterior de VOP.

**Filhos de mãe HIV positivo antes da definição diagnóstica e crianças com HIV/aids devem receber a VIP e, quando não disponível esta vacina, deve-se utilizar a VOP.**

### 9.7 Contra-indicações

Reação grave à dose anterior de VIP ou anafilaxia a algum componente da vacina.

### 9.8 Eventos adversos

**Locais:** eritema discreto no local da aplicação.

**Sistêmicos:** febre moderada.

**Alérgicos:** anafilaxia é rara.

85

## Referências bibliográficas

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.

PICKERING, L. K. (Ed.). *Red Book: report of the Committee on Infectious Diseases*. 26<sup>th</sup> ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 2003.

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

PLOTKIN, S. A. Poliovirus vaccine-inactivated. In: PLOTKIN, S. A.; ORENSTEIN, W. A. (Ed.). *Vaccines*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2004. p. 625-649.

## C A P Í T U L O 1 0

**Vacina contra hepatite B (HB) e imunoglobulina humana anti-hepatite B (IGHAHB)****10.1 Considerações gerais**

A infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) acomete entre 350 e 500 milhões de pessoas em todo o mundo. Suas manifestações clínicas variam de infecção inaparente com cura sem seqüelas a cirrose e câncer hepáticos, podendo 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 desta infecção.

O vírus da hepatite B apresenta diversos genótipos, com distribuição geográfica diferenciada e que estão diversamente relacionados à gravidade da infecção e à tendência a ocasionar doença crônica. Mutantes têm sido identificados, mas ainda com expressão epidemiológica restrita.

O infectado 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 10UI/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 de 2%, baixa. No Brasil a Amazônia tem prevalência alta e o restante do país prevalências intermediária ou baixa.

A transmissão do VHB ocorre: de mãe para filho ao nascimento, por via sexual, através de ferimentos cutâneos; por compartilhamento de seringas e agulhas entre usuários de drogas; por transfusão de sangue ou hemoderivados; em acidentes com material biológico. A prevalência da infecção na área tem influência na frequência com que esses tipos de transmissão ocorrem.

A transmissão de mãe para filho ocorre em cerca de 90% dos casos em que a gestante é AgHBs positivo e AgHBc positivo e em 10% dos casos em que é apenas AgHBs positivo. Embora exista documentação de infecção intra-útero, o momento principal da contaminação da criança é o parto, seja vaginal ou cesáreo.

A cronicidade da infecção pelo VHB é fortemente influenciada pelo momento em que ocorre a infecção inicial. Ocorre em 70 a 90% das crianças infectadas ao nascimento e diminui progressivamente com o aumento da idade, chegando a 6-10% 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 12–24 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. Usualmente não são recomendadas doses de reforço da vacina contra hepatite B (HB).

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

Outros grupos prioritizados para a vacinação são os de alto risco de exposição ou alta suscetibilidade, como se pode ver nas indicações abaixo e nos quadros 5 e 6.

**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: Adaptado de BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. Programa Nacional de Hepatites Virais. *Hepatites virais*: o Brasil está atento. Brasília, 2003. Disponível em: <[www.saude.gov.br/sps/areastecnicas/hepatite](http://www.saude.gov.br/sps/areastecnicas/hepatite)>. Acesso em: 1.º set. 2005.

## 10.2 Composição e apresentação

As vacinas contra 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 as 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 unidades mono-dose ou em frascos de 10 ou 50 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.

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).

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

A dose da vacina varia conforme o produto, a idade e a condição do receptor. As bulas do produto devem ser sempre consultadas, bem como as recomendações atualizadas do Programa Nacional de Imunizações. Algumas condições que predisponham a baixa resposta imunológica à vacinação contra hepatite B poderão necessitar do dobro da dose recomendada para a respectiva idade (ver esquemas).

As vacinas contra hepatite B devem ser administradas por via intramuscular, na região deltóide 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 com 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 0,5mL para recém-nascidos ou 0,06mL/kg de peso corporal, máximo de 5mL, para as demais idades.

A IGHAHB deve ser aplicada por via intramuscular, inclusive na região glútea. Quando administrada simultaneamente com a HB, a aplicação deve ser feita em grupo muscular diferente.

Tanto a vacina quanto a imunoglobulina devem ser conservadas entre +2 e +8°C, não podem ser congeladas. Não precisam ser desprezadas depois de abertas, podendo ser utilizadas até o consumo de todo o conteúdo do frasco, desde que respeitadas as condições de higiene e conservação.

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

## 10.4 Eficácia

### 10.4.1 Em pessoas imunocompetentes

Três doses de vacina contra hepatite B induzem títulos protetores de anticorpos (anti-HBs  $\geq 10$  UI/mL) em mais de 90% dos adultos e jovens saudáveis, e em mais de 95% dos lactentes, crianças e adolescentes. A eficácia diminui com a idade e é bem menor em maiores de 40 anos, quando se situa em torno de 40 a 60%.

Alguns estudos indicam que estresse, tabagismo, fenótipo de haptoglobina 2-2 e obesidade são fatores associados à resposta inadequada à vacinação contra 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 de 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.

### 10.4.2 Eficácia em pacientes imunodeprimidos

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

## 10.5 Esquemas

### 10.5.1 Vacina contra hepatite B (HB)

O esquema habitual para imunocompetentes consiste em três doses, com intervalos de um mês entre a primeira e a segunda doses e seis meses entre a primeira e a terceira doses (0, 1 e 6 meses). Prematuros menores de 33 semanas ou 2.000g deverão receber uma dose extra com 2 meses de idade (0, 1, 2 e 6 meses).

A vacina contra hepatite B pode ser aplicada simultaneamente ou com qualquer intervalo com as outras vacinas do PNI.

Doses e esquemas para grupos especiais, consultar quadros 5 e 6.

### 10.5.2 IGHAHB

A dose de IGHAHB é usualmente única.

## 10.6 Indicações

Vacina para indivíduos suscetíveis:

1. vítimas de abuso sexual;
2. vítimas de acidentes com material biológico positivo ou fortemente suspeito de infecção por VHB;
3. comunicantes sexuais de portadores de VHB;
4. profissionais de saúde;
5. hepatopatias crônicas e portadores de hepatite C;
6. doadores de sangue;
7. transplantados de órgãos sólidos ou de medula óssea;
8. doadores de órgãos sólidos ou de medula óssea;
9. potenciais receptores de múltiplas transfusões de sangue ou politransfundidos;
10. nefropatias crônicas/dialisados/síndrome nefrótica;
11. convívio domiciliar contínuo com pessoas portadoras de VHB;
12. asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas;
13. fibrose cística (mucoviscidose);
14. doença de depósito;
15. imunodeprimidos.

Imunoglobulina para indivíduos suscetíveis:

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 abuso sexual;
5. imunodeprimido após exposição de risco, mesmo que previamente vacinados.

### 10.6.1 Profilaxia pré-exposição

#### 10.6.1.1 Pessoas imunocompetentes

A vacinação pré-exposição de profissionais de saúde, comunicantes domiciliares de portadores AgHBs, reclusos e participantes de outras comunidades fechadas, prostitutas e homens e mulheres que fazem sexo com parceiros do mesmo sexo pode ser realizada nas unidades básicas de saúde.

#### *10.6.1.2 Grupos especiais*

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. O quadro 5 apresenta as doses e os esquemas para os renais crônicos e hemodialisados. O quadro 6 para as demais condições. Para os esquemas e as doses em pacientes com HIV/aids em menores de 13 anos, remetemos à tabela 10, e para maiores de 13 anos e adultos à tabela 11, no capítulo 6.

### **10.6.2 Imunoprofilaxia pós-exposição**

Vacina mais imunoglobulina:

#### *10.6.2.1 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 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; é possível que a adição de imunoglobulina confira uma 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 intra-útero, situação na qual a imunoprofilaxia é ineficaz. Crianças nascidas de mãe com perfil sorológico desconhecido para o VHB devem receber só a vacina.

Crianças pré-termo, filhas de mães AgHBs positivas, com idade gestacional menor que 33 semanas ou peso menor que 2.000g, devem receber vacina e IGHAHB, e uma dose extra de vacina aos 2 meses de idade, além das recomendadas acima.

O aleitamento materno não é contra-indicado para filhos de mãe AgHBs positivas, se eles tiverem recebido imunoprofilaxia adequada.

#### *10.6.2.2 Vítimas de acidentes com material biológico positivo ou fortemente suspeito de infecção por VHB.*

Ver profissionais expostos a risco, tabela 7, no capítulo 5.1.3.1.

#### *10.6.2.3 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 depois da exposição. Quando não

for possível identificar a situação do exposto, considerar o indivíduo previamente vacinado como protegido.

#### 10.6.2.4 *Vítimas de abuso 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 agressor AgHBs positivo ou pertencente a grupo de risco (usuários de droga, por exemplo). Quando indicada, a IGHAHB deve ser aplicada o mais precocemente possível, até no máximo 14 dias após a exposição.

#### 10.6.2.5 *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 esta indicação não é de responsabilidade dos CRIE.

92

## 10.7 **Contra-Indicações**

Ocorrência de reação anafilática após a aplicação de dose anterior.

## 10.8 **Eventos adversos**

### 10.8.1 **HB**

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

**Sistêmicas:** as reações sistêmicas tais como febre são incomuns.

**Alérgicas:** anafilaxia é rara.

### 10.8.2 **IGHAHB**

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

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

**Alérgicos:** anafilaxia é rara.

**Quadro 5. Vacinação contra hepatite B e seguimento recomendado para renais crônicos e hemodialisados**

Grupos Especiais, se suscetíveis	Condição	Dose/Esquema	Seguimento	
Renais crônicos	Pré-diálise	Dose dupla em relação à recomendada para a mesma idade, conforme o produto, esquema de 4 doses: 0, 1, 2 e 6 meses.	Testar 1 a 2 meses após a última dose.	Repetir esquema uma vez para os sem resposta adequada.
	Hemodialisados	Dose dupla em relação à recomendada para a mesma idade, conforme o produto, esquema de 4 doses: 0, 1, 2 e 6 meses.	Testar 1 a 2 meses após a última dose.	Repetir esquema uma vez para os sem resposta adequada. Retestar anualmente os com resposta adequada e fazer reforço para os que apresentarem títulos menores que 10UI/mL na retestagem.

**Quadro 6. Vacinação contra hepatite B em 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.	Sim
Doenças de depósito tais como Gaucher, Nieman 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 quimioterapia, radioterapia, corticoterapia.	4 doses com o dobro da dose para a idade, com esquema de 0/1/2 e 6 a 12 meses.	Sim
Transplantados de medula óssea.	4 doses com o dobro da dose para a idade com esquema de 0/1/2 e 6 a 12 meses.	Sim
Asplenia anatômica ou funcional, hemoglobinopatia e outras condições associadas a 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

## Referências bibliográficas

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

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

BRASIL. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Hepatites Virais. *Hepatites virais: o Brasil está atento*. Brasília, 2003. 24 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Recomendações para atendimento e acompanhamento de exposição ocupacional a material biológico: HIV e hepatites B e C*. Disponível em: <[drt2001.saude.gov.br/bvs/aids/publicacoes/manual\\_acidentes.pdf](http://drt2001.saude.gov.br/bvs/aids/publicacoes/manual_acidentes.pdf)>. Acesso em :16 ago. 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução RDC n.º 154, de 15 de junho de 2004. Estabelece regulamento técnico para o funcionamento dos serviços de diálise. *Diário Oficial da União, Poder Executivo*, Brasília, DF, 17 jun. 2004. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br>>. Acesso em: 12 jul. 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria n.º 86, de 5 de fevereiro de 2002. Mantém na tabela de procedimentos do Sistema de Informações Hospitalares - SIH/SUS, o procedimento especial em anexo, a ser lançado no campo serviços profissionais da AIH, exclusivamente no procedimento intercorrência pós-transplante. *Diário Oficial da União, Poder Executivo*, Brasília, DF, 6 fev. 2002. Disponível em: <<http://www.transpatica.org.br>>. Acesso em: 6 out. 2005.

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

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *MMWR*, [S.l.], v. 51(RR-6), p. 1-80, 2002.

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.

FONSECA, M. O. 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, p. 2902-2908, 2005.

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.

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. 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.

MAST, E. Hepatitis B vaccine. In: PLOTKIN, A. S.; ORENSTEIN, W. A. (Ed.). *Vaccines*. 4. ed. Philadelphia: Saunders, 2004. p. 299-337.

MEIN, J. K. et al. Management of acute adult sexual assault. *MJA*, [S.l.], v. 178, n. 5, p. 226-230, 2003.

OSHIKATA, C. T.; BEDONE, A. J.; FAÚNDES, A. 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. 192-199, 2005.

PICKERING, L. K. (Ed.) *Red Book: report of the Committee on Infectious Diseases*. 26<sup>th</sup> ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 2003.

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

POLAND, G. A.; JACOBSON, R. M. Prevention of hepatitis B with the hepatitis B vaccine. *N. Engl. J. Med.*, [S.l.], v. 351, p. 2832-2838, 2004.

POOVORAWAN, Y. et al. Long term hepatitis B vaccine in infants born to hepatitis B antigen positive mothers. *Archives of Diseases of Childhood*, [S.l.], v. 77, p. F47-F51, 1997.

POOVORAWAN, Y. et al. Protective efficacy of a recombinant DNA hepatitis B vaccine in neonates of HBe antigen-positive mothers. *Journal of the American Medical Association*, [S.l.], v. 261, n. 22, p. 3278-3281, 1989.

POOVORAWAN, Y. et al. Long term efficacy of hepatitis B vaccine in infants born to hepatitis B antigen-positive mothers. *Pediatric Infectious Disease Journal*, [S.l.], v. 11, p. 816-821, 1992.

STIEHM, E. R.; KELLER, M. A. Passive immunization. In: FEIGN, R. D. et al. *Textbook of pediatric infectious diseases*. 5. ed. Philadelphia: Saunders, 2004. p 3182-3220.

TOVO, P. A.; LAZIER, L.; VERSACE, A. Hepatitis B and hepatitis C virus infections in children. *Current Opinion in Infectious Diseases*, [S.l.], v. 18, p. 261-266, 2005.

## C A P Í T U L O 11

---

### Vacina contra hepatite A (HA)

#### 11.1 Considerações gerais

A hepatite A é doença habitualmente benigna na infância e de incidência freqüente e precoce nas populações de baixa renda, que vivem em más condições de saneamento básico. Entre as populações de melhor situação sanitária, a incidência se desloca para faixas etárias mais altas (adolescentes, adultos e idosos), nos quais a infecção é mais freqüentemente sintomática e eventualmente grave. Mais de 75 % dos adultos com hepatite A são sintomáticos, enquanto 70% das infecções em crianças menores de 6 anos são assintomáticas.

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

A vacina inativada contra hepatite A 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 sua não inclusão no calendário vacinal de rotina deve-se a seu custo elevado e às prioridades estabelecidas pelo PNI, considerando-se os dados epidemiológicos e os recursos disponíveis.

98

#### 11.2 Composição e apresentação

As vacinas contra 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; têm como adjuvante hidróxido de alumínio e não contém antibióticos. Na dependência da apresentação, pode ter o fenoxietanol como conservante.

A vacina contra hepatite A também está disponível no mercado, combinada com a vacina da hepatite B, em apresentação única.

#### 11.3 Dose, via de administração e conservação

Se isolada, tanto na apresentação adulta como infantil, a vacina contra hepatite A deve ser administrada em duas doses, de 0,5mL, aplicadas com intervalo de seis meses.

Se combinada com vacina contra hepatite B, deve ser administrada em três doses, de 1,0mL, aplicadas no esquema 0, 1 e 6 meses (ver esquemas).

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

Deve ser conservada entre +2 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.

## 11.4 Eficácia

### 11.4.1 Eficácia em pessoas imunocompetentes

A HA é altamente imunogênica e os títulos de anticorpos após vacinação variam com a dose e esquema utilizado. O nível mínimo de anticorpos protetores contra o VHA ainda não é padronizado, sendo a concentração destes anticorpos medidos em relação a um padrão de imunoglobulina referenciado pela Organização Mundial da Saúde e expresso em  $\mu\text{U/mL}$ . Os níveis séricos de anticorpos alcançados pela infecção natural são maiores do que os níveis secundários à vacinação.

As vacinas contra hepatite A são altamente eficazes em crianças, adolescentes e adultos imunocompetentes. Anticorpos contra o vírus da hepatite A em níveis protetores são detectados em 95–97% após a primeira dose e em 100% dos indivíduos vacinados após a segunda dose. A vacinação contra hepatite A raramente induz IgM anti-VHA detectável pelos métodos convencionais.

Tem sido demonstrado na literatura que estes anticorpos persistem por seis a oito anos após vacinação. Estudos baseados em modelo matemático estimam que o nível de anticorpos após esquema vacinal completo deve persistir por 20 anos 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 contra VHA.

Apesar de ainda não padronizada para esta finalidade, a vacina tem sido utilizada na pós-exposição ao VHA, com eficácia de 79% em prevenir infecção quando administrada até oito dias após exposição.

### 11.4.2 Eficácia em pacientes imunodeprimidos

Soroconversão após vacina contra 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%, sendo que a melhor resposta é observada em indivíduos com níveis de CD4 maiores que 300. Estudo em indivíduos tratados com esquemas anti-retrovirais atuais observou resposta sorológica em 130 de 214 indivíduos vacinados e esta resposta também se correla-

cionou apenas com o nível de células CD4, sendo nula quando este nível foi menor que 200 e mais intensa quando maior que 500/mm<sup>3</sup>, sugerindo a necessidade de se aguardar reconstrução do sistema imunológico antes de vacinar.

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 contra VHA. Portanto, na situação de doença hepática crônica, a vacina contra VHA 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.

### 11.5 Esquemas

Pode ser aplicada a partir de um 1 de idade, tanto isolada como combinada com a vacina contra hepatite B.

Quando utilizada em duas doses, deve ser com intervalo de seis meses.

Se combinada com a vacina contra hepatite B, devem ser utilizadas três doses, no esquema de 0, 1 e 6 meses.

Pode ser aplicada simultaneamente com as outras vacinas do PNI com qualquer intervalo.

Consultar sempre as recomendações do fabricante.

### 11.6 Indicações

1. Hepatopatias crônicas de qualquer etiologia, inclusive portadores do vírus da hepatite C (VHC);
2. Portadores crônicos do VHB;
3. Coagulopatias;
4. Crianças menores de 13 anos com HIV/aids;
5. Adultos com HIV/aids que sejam portadores do VHB ou VHC;
6. Doenças de depósito;
7. Fibrose cística;
8. Trissomias;
9. Imunodepressão terapêutica ou por doença imunodepressora;
10. Candidatos a transplante de órgão sólido, cadastrados em programas de transplantes;
11. Transplantados de órgão sólido ou de medula óssea;
12. Doadores de órgão sólido ou de medula óssea, cadastrados em programas de transplantes.
13. Hemoglobinopatias.

### 11.7 Contra-Indicações

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

Não é recomendada durante a gestação, apesar do risco teórico para o feto ser baixo e ser vacina inativada.

### 11.8 Eventos adversos

**Locais:** são os mais comumente registrados. Dor, eritema ou edema ocorrem entre 20 a 50% dos vacinados, sendo leves e transitórios.

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

**Alérgicos:** anafilaxia é rara.

## Referências bibliográficas

BELL, B. P.; FEINSTONE, S. M. Hepatitis A Vaccine. In: PLOTKIN, S.; ORENSTEIN, W. (Ed.). *Vaccines*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier, 2004. p 269-297.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report*, [S.l.], v. 45, n. RR-15, 1996.

CRAIG, A. S.; SCHAFFNER, W. Prevention of hepatitis A with the hepatitis A vaccine. *N Engl J Med*, [S.l.], v. 350, n. 5, p. 476-481, 2004.

DAVID, R.; GUEST, J. L. Response to hepatitis A vaccine in HIV patients in the HAART era. *AIDS*, [S.l.], v. 19, n. 15, p. 1702-1704, 2005.

REISS, G.; KEEFFE, E. B. Review article: hepatitis vaccination in patients with chronic liver disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, [S.l.], v. 19, p. 715-727, 2004.

WALLACE, M. R. et al. Safety and immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine among HIV-infected subjects. *Clinical Infectious Disease*, [S.l.], v. 39, n. 8, p. 1207-13, 2004.

## C A P Í T U L O 1 2

**Vacina contra varicela (VZ) e imunoglobulina humana antivari-cela-zoster (IGHVAZ)****12.1 Considerações gerais**

A varicela é uma doença habitualmente benigna na infância, mas pode apresentar complicações, geralmente infecções bacterianas secundárias.

Eventualmente, pode evoluir de forma grave e progressiva, com formação contínua de novas lesões e risco de disseminação da doença, que se manifesta clinicamente por encefalite, hepatite, pneumonite, coagulação intravascular disseminada, podendo levar a óbito. Crianças menores de 1 ano de idade, adultos, gestantes e imunodeprimidos, particularmente com imunodepressão celular, têm maior risco de desenvolver complicações. Os pacientes imunodeprimidos podem ter curso clínico e excreção viral prolongados. A infecção materna no primeiro ou no segundo trimestre de gestação pode resultar em embriopatia: em 0,4% dos casos entre 0 até 12 semanas de gestação e em mais de 2% dos casos entre 13 até 20 semanas de gestação.

A síndrome de Reye (necrose gordurosa do fígado) está associada ao uso de ácido acetilsalicílico em pacientes com varicela.

O herpes zoster resulta da reativação da infecção latente pelo vírus varicela-zoster. O curso clínico pode ser mais prolongado, evoluindo com doença grave e maior risco de disseminação nos imunodeprimidos.

A vacina contra varicela (VZ) é usada há mais de 20 anos no Japão e, mais recentemente, tem sido amplamente utilizada na Europa e nos EUA. No Japão e na Europa, é indicada para pessoas imunocompetentes e para imunodeprimidos que atendam a determinados requisitos; nos EUA, a vacina foi liberada apenas para indivíduos imunocompetentes até o momento, seu uso em pacientes imunodeprimidos é excepcional e associado a protocolos de pesquisa.

A imunoglobulina humana contra varicela-zoster (IGHVAZ) é utilizada em suscetíveis que apresentem risco aumentado de varicela grave ou complicações, em situações de pós-exposição.

**12.2 Composição e apresentação**

As vacinas contra varicela são de vírus vivos atenuados, provenientes da cepa Oka. Cada dose da vacina deve conter, no mínimo, 1.350 unidades formadoras de placas (UFP) de vírus de varicela zoster (VVZ) atenuado. As vacinas contra varicela podem conter gelatina e traços de antibióticos, como neomicina, kanamicina e eritromicina.

A imunoglobulina humana antivariçela-zoster (IGHVAZ) é obtida de plasma humano contendo títulos altos de IgG contra o vírus da varicela; contém 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 a 2,5mL; observar as orientações do fabricante a cada nova partida do produto.

### **12.3 Doses, vias de administração, conservação e validade**

A vacina contra varicela (VZ) pode ser aplicada a partir dos 12 meses de idade. A IGHVAZ pode ser aplicada em qualquer idade.

A dose da VZ é de 0,5mL, geralmente. A de IGHVAZ é de 125U para cada 10kg de peso corporal, dose mínima de 125U e máxima de 625U.

A VZ deve ser aplicada por via subcutânea e a IGHVAZ por via intramuscular.

Ambas, VZ e IGHVAZ devem ser conservadas entre + 2 e + 8°C.

Os prazos de validade são indicados pelos fabricantes e devem ser rigorosamente respeitados.

### **12.4 Eficácia**

#### **12.4.1 Eficácia da vacina em pessoas imunocompetentes**

Em crianças sadias com 12 meses a 12 anos de idade, uma única dose da vacina contra varicela induz soroconversão em 97% ou mais dos vacinados.

Em pessoas com 13 ou mais anos de idade, as taxas de soroconversão são de aproximadamente 80% após uma dose e 99% após duas doses, aplicadas com intervalo de um ou dois meses. A concentração de anticorpos é mais baixa depois da vacinação do que após a doença natural.

Estudos realizados no Japão e nos Estados Unidos mostraram persistência de anticorpos oito a 20 anos após a vacinação em 95% dos casos. Como esses estudos foram realizados em épocas em que a circulação do vírus selvagem era ainda alta, pode ter ocorrido efeito de reforço imunológico nos vacinados em decorrência dessa exposição. Novos estudos são necessários na situação epidemiológica de baixa circulação do vírus selvagem.

A varicela que ocorre em vacinados é mais leve do que a que ocorre em não-vacinados, com menor número de lesões cutâneas, menor número de vesículas e duração mais curta da doença.

A efetividade da vacina contra todas as formas de doença é de cerca de 85% e contra formas graves de doença, de 100%.

Estudos realizados no Japão e nos EUA mostraram eficácia protetora de 90% quando a vacina foi aplicada nos primeiros três dias após ter ocorrido contato com doente de varicela, evitando-se assim a doença em comunicantes.

#### 12.4.2 Eficácia da vacina em pacientes imunodeprimidos

A aplicação da vacina contra varicela em 437 crianças com leucemia em remissão induziu soroconversão em 89% dos pacientes após uma dose e 98% após duas doses. Depois de cinco anos de seguimento, 30% eram soronegativos e houve varicela em 8% das crianças vacinadas. Em outro estudo, realizado em crianças leucêmicas suscetíveis vacinadas, mais de 90% apresentavam anticorpos séricos, oito a dez anos após a vacinação.

Os estudos disponíveis de vacina contra varicela em renais crônicos mostram soroconversão de 70% a mais de 90%. Em estágios finais de doença renal e em transplantados renais a soroconversão é menor. Em decorrência disso, os esforços devem ser dirigidos para a vacinação de crianças antes do transplante de órgãos sólidos.

A eficácia e a segurança da vacina contra varicela em crianças HIV/aids ainda não estão seguramente estabelecidas. Mesmo com dados limitados, o CDC recomenda a vacinação de crianças infectadas pelo HIV e assintomáticas ou pouco sintomáticas (N1 e A1).

#### 12.4.3 Eficácia da imunoglobulina em pessoas imunocompetentes

A imunoglobulina humana antivariçela-zoster (IGHVAZ) pode evitar ou atenuar a varicela clínica em pessoas suscetíveis e saudáveis, se administrada por via IM nas primeiras 96 horas após o contato com varicela. Entretanto, não há indicação para usá-la na maioria desses casos.

A administração de IGHVAZ para gestante suscetível exposta é indicada para prevenir as complicações da varicela na grávida. Não há evidências de que essa prática evite viremia e infecção fetal.

A IGHVAZ deve ser aplicada o mais precocemente possível nos recém-nascidos cujas mães tenham manifestado a varicela nos cinco últimos dias de gravidez até os dois primeiros dias após o parto. Cerca de metade dessas crianças, mesmo com a administração profilática da IGHVAZ, vai ter varicela, mas o quadro clínico costuma ser mais benigno.

#### 12.4.4 Eficácia da imunoglobulina em pacientes imunodeprimidos

Embora não haja estudos sistematizados de eficácia da IGHVAZ para prevenção de varicela em imunodeprimidos expostos, a utilização rotineira desta prática continua recomendada.

A imunização passiva falha frequentemente, embora possa diminuir a taxa de ataque entre pacientes imunodeprimidos se for administrada no máximo 96 horas após o contato. Recomenda-se que seja aplicada o mais precocemente possível após

o contato. Embora diminua o risco de pneumonia por varicela, em um dos estudos, 11% das crianças com câncer e que receberam IGHVAZ tiveram esta complicação.

A profilaxia com IGHVAZ não reduz o risco de herpes zoster em populações de alto risco de reativação e a sua administração após o aparecimento dos sintomas não altera a evolução clínica da doença.

## 12.5 Esquemas

### 12.5.1 Vacina

Depende do fabricante. Geralmente, entre 12 meses e 12 anos de idade, uma dose de 0,5mL, por via subcutânea. Em pessoas com 13 anos de idade ou mais, duas doses, com intervalo de quatro a oito semanas; se o intervalo for maior do que esse, não há necessidade de reiniciar o esquema. Em pacientes imunodeprimidos, recomendam-se duas doses da vacina, com intervalo mínimo de um mês entre elas, independente da faixa etária.

A vacina contra varicela pode ser aplicada simultaneamente com outras vacinas do PNI ou com qualquer intervalo, com as exceções da tríplice viral (SCR) e da vacina contra febre amarela (FA), por serem vacinas de vírus vivos atenuados. Nesses casos, recomenda-se vacinação simultânea ou com intervalo de 30 dias.

### 12.5.2 IGHVAZ

Dose única de 125U para cada 10kg de peso (a dose mínima é de 125U e a dose máxima de 625U), administrada nas primeiras 96 horas depois de ter ocorrido o contato. Quanto mais precoce a aplicação, melhor.

## 12.6 Indicações

### 12.6.1 Vacina

Vacinação pré-exposição:

1. leucemia linfocítica aguda e tumores sólidos em remissão há pelo menos 12 meses, desde que apresentem  $> 700$  linfócitos/mm<sup>3</sup>, plaquetas  $> 100.000$ /mm<sup>3</sup> e sem radioterapia;
2. profissionais de saúde, pessoas e familiares suscetíveis à doença e imunocompetentes que estejam em convívio domiciliar ou hospitalar com pacientes imunodeprimidos;
3. candidatos a transplante de órgãos, suscetíveis à doença, até pelo menos três semanas antes do ato cirúrgico, desde que não estejam imunodeprimidas;
4. imunocompetentes suscetíveis à doença e, maiores de 1 ano de idade, no momento da internação em enfermaria onde haja caso de varicela;
5. antes da quimioterapia, em protocolos de pesquisa;

6. nefropatias crônicas;
7. síndrome nefrótica: crianças com síndrome nefrótica, em uso de baixas doses de corticóide (<2 mg/kg de peso/dia até um máximo de 20mg/dia de prednisona ou equivalente) ou para aquelas em que o corticóide tiver sido suspenso duas semanas antes da vacinação;
8. doadores de órgãos sólidos e medula óssea;
9. receptores de transplante de medula óssea: uso restrito, sob a forma de protocolo, para pacientes transplantados há 24 meses ou mais;
10. pacientes infectados pelo HIV/aids se suscetíveis à varicela e assintomáticos ou oligossintomáticos (categoria A1 e N1);
11. pacientes com deficiência isolada de imunidade humoral e imunidade celular preservada;
12. doenças dermatológicas crônicas graves, tais como ictiose, epidermólise bolhosa, psoríase, dermatite atópica grave e outras assemelhadas;
13. uso crônico de ácido acetilsalicílico (suspender uso por seis semanas após a vacinação);
14. asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas;
15. trissomias.

106

Pessoas em uso de corticóides podem ser imunizadas se estiverem recebendo dose de até 2mg/kg de peso/dia até um máximo de 20mg/dia de prednisona ou equivalente. O uso de corticosteróides por via inalatória, tópica ou intra-articular, não contra-indica a administração da vacina.

***Vacinação pós-exposição:***

1. para controle de surto em ambiente hospitalar, nos comunicantes suscetíveis imunocompetentes maiores de 1 ano de idade, até 120 horas após o contágio.

**12.6.2 IGHVAZ**

A sua utilização depende do atendimento de três condições, a saber: suscetibilidade, contato significativo e condição especial de risco, como definidas abaixo:

1. Que o comunicante seja suscetível, isto é:
  - a) pessoas imunocompetentes e imunodeprimidos sem história bem-definida da doença e/ou de vacinação anterior;
  - b) pessoas com imunossupressão celular grave, independentemente de história anterior.

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

**Observações:** O período de transmissibilidade da varicela inicia-se um a dois dias antes da erupção e termina quando todas as lesões estiverem em fase de crosta.

107

## 12.7 Contra-Indicações

### 12.7.1 Vacina

- a) pacientes imunodeprimidos, exceto nos casos previstos nas indicações;
- b) durante o período de três meses após suspensão de terapia imunodepressora, inclusive uso de corticóides;
- c) gestação (mulheres em idade fértil vacinadas devem evitar a gravidez durante um mês após a vacinação);
- d) reação anafilática a dose anterior da vacina ou a algum de seus componentes.

Devido à raridade da transmissão do vírus vacinal, a vacina contra varicela **não é contra-indicada** para pessoas que convivem com pacientes imunodeprimidos, inclusive HIV positivos 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 IGHVAZ nessa circunstância, pois o risco de transmissão é considerado mínimo.

### 12.7.2 IGHVAZ

Anafilaxia à dose anterior.

## 12.8 Eventos adversos

### 12.8.1 Vacina

Locais: sintomas locais como dor, hiperestesia ou rubor podem ocorrer em torno 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 torno de 3,5% dos vacinados.

**Sistêmicos:** febre pode ocorrer em torno de 15% dos vacinados, até 40 dias depois da vacinação. Erupção variceliforme, com cinco lesões, em média, pode ocorrer cinco 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:

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.

O risco de herpes zoster é mais baixo após a vacinação do que após a doença natural. A reativação do vírus vacinal, sob a forma de herpes zoster, em imunodeprimidos, é menos freqüente do que se observa nos indivíduos que tiveram a infecção natural.

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.

A freqüência das manifestações pode variar, na dependência do tratamento quimioterápico e de outros fatores. Caso seja necessário, podem ser tratadas com aciclovir, pois o vírus vacinal é sensível a esse medicamento. As indicações para tratamento com aciclovir são a presença de mais de 50 lesões cutâneas ou exantema com mais de sete dias de duração.

### 12.8.2 IGHVAZ

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

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

**Alérgicos:** anafilaxia é rara.

## Referências bibliográficas

ARVIN, A. M. Varicella-Zoster virus. *Clinical Microbiology Reviews*, [S.l.], v. 9, p. 361-381, 1996.

ASANO, Y. et al. Application of a live attenuated varicella vaccine to hospitalized children and its protective effect on spread of varicella infection. *Biken Journal*, [S.l.], v. 18, 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, p. 3-7, 1977.

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, p. 8-12, 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 Journal*, [S.l.], v. 25, p. 43-45, 1982.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report*, [S.l.], v. 45, p. RR-11, 1996.

\_\_\_\_\_. Prevention of varicella: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*, [S.l.], v. 48, p. RR-6, 1999.

CHAVES, T. S. S. et al. Seroprevalence of antibodies against varicella-zoster virus and response to the varicella vaccine in pediatric renal transplant patients. *Pediatric Transplantation*, [S.l.], v. 9, p. 192-196, 2005.

COMITÉ DE VACUNAS DE SLIPE-API. Vacunaciones en niños inmunodeficientes e inmunodeprimidos. In: ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA. *Manual de vacunas en pediatría*. Espanha, 2000. p. 235-246.

ENDERS, G. et al. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. *Lancet*, [S.l.], v. 343, p. 1548-1551, 1994.

FELDMAN, S.; LOTT, L. Varicella in children with cancer: impact of antiviral therapy and prophylaxis. *Pediatrics*, [S.l.], v. 80, p. 465-472, 1987.

FURTH, S. L. et al. Varicella vaccination in children with chronic renal failure: a report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Pediatr. Nephrol.*, [S.l.], v. 18, p. 33-38, 2003.

GERSHON, A. A.; LARUSSA, P. Clinical trials in immunocompromised individuals. *Infectious Disease Clinics of North America*, [S.l.], v. 10, p. 583-594, 1996.

GERSHON, A. A.; STEINBERG, S. P.; GELB, L. Live attenuated varicella vaccine use in immunocompromised children and adults. *Pediatrics*, 1987; 78(suppl):757-762.

GERSHON, A. A.; STEINBERG, S. P. Persistence of immunity to varicella in children with leukemia immunized with live attenuated varicella vaccine. *New England Journal of Medicine*, [S.l.], v. 320, p. 892-897, 1989.

110

GRUMACH, A. S. *Alergia e imunologia na infância e na adolescência*. São Paulo: Atheneu, 2001.

KUBY, J. *Immunology*. 3. ed. New York: W.H. Freeman, 1997. p. 444.

LOPES, M. H.; CHAVES, T. S. S. Conveniência de administrar imunoglobulina específica antivariçela-zoster (VZIG), em imunodeprimido exposto a varicela e relatando já ter sido acometido por essa doença. In: WECKX, L. Y.; NETO, V. A. (Ed.). *Mais algumas controvérsias em imunizações*. São Paulo: Segmento Farma, 2005. p 39-42.

MILLER, E.; CRADOCK-WATSON, J. E.; RIDEHALGH, M. K. Outcome in newborn babies given anti-varicella-zoster immunoglobulin after perinatal maternal infection with varicella-zoster virus. *Lancet*, [S.l.], v. 2, n. 8659, p. 371-373, 1989.

PICKERING, L. K. (Ed.) *Red Book: report of the Committee on Infectious Diseases*. 26<sup>th</sup> ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 2003. p. 382-391.

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

SARTORI, A. M. C. Review of varicella vaccine in immunocompromised individuals. *International Journal of Infectious Diseases*, [S.l.], v. 8, p. 259-270, 2004.

TAKAHASHI, M. et al. Development of a live attenuated varicella vaccine. *Biken Journal*, [S.l.], v. 18, p. 25-35, 1975.

WONG, W. I. Prevention and management of infection in children with sickle cell anaemia. *Paediatr. Drugs*, [S.l.], v. 3, n. 11, p. 793-801, 2001.

ZAMORA, I. et al. Attenuated varicella virus vaccine in children with renal transplants. *Pediatr. Nephrol.*, [S.l.], v. 8, p. 190-192, 1994.

## C A P Í T U L O 13

**Imunoglobulina Humana Anti-Rábica (IGHAR)**

A raiva é um problema de saúde pública no Brasil, não pelo número de casos notificados, mas por sua alta letalidade, de praticamente 100%.

Na América do Sul, o cão ainda é o principal animal transmissor. Nos últimos anos o percentual dos casos de raiva humana transmitidos pelo morcego hematófago tem aumentado no Brasil, principalmente na região amazônica, enquanto os casos de raiva de transmissão urbana por cães e gatos têm diminuído. Variantes do vírus rábico têm sido documentados nos casos de transmissão por morcegos.

A transmissão do vírus da raiva resulta, na maioria das vezes, da inoculação de saliva infectada em tecido subcutâneo ou músculo através de mordida do animal ou inoculação de saliva em pele ou mucosa lesada através de arranhadura ou lambedura.

A prevenção da raiva é realizada através do controle da raiva animal e da profilaxia humana pré-exposição e pós-exposição.

A pré-exposição é indicada para grupos de risco e se justifica pelas seguintes razões:

- a) protege contra exposição inaparente;
- b) protege quando a terapia pós-exposição é retardada;
- c) simplifica a terapia pós-exposição, eliminando a necessidade de imunização passiva, diminuindo o número de doses da vacina e conseqüentemente o custo.

As vacinas de cultivo celular combinam segurança biológica, maior imunogenicidade e baixa reatogenicidade. A vacina de cultivo celular com células de rim de macaco, "Vero cell", permite grande volume de produção com menor custo em relação a outras vacinas de cultivo celular. A resposta após esquema primário e reforço é equivalente àquela obtida com vacina de células diplóides humanas (VCDH), tanto na situação de pré-exposição quanto na de pós-exposição. A vacina VCDH é considerada padrão de referência das vacinas anti-rábicas de cultivo celular.

As vacinas contra raiva obtidas por cultura de células induzem resposta imune ativa, com produção de anticorpos neutralizantes. Essa resposta requer sete a dez dias para se desenvolver e geralmente persiste durante dois anos.

Atualmente o Brasil utiliza apenas vacinas de cultivo celular que são distribuídas na rede básica de saúde tanto para as finalidades de pré quanto de pós-exposição.

A imunização passiva contra raiva pode ser feita com soros (imunoglobulinas he-

terólogas) ou com imunoglobulina anti-rábica humana (imunoglobulinas homólogas).

Os soros são obtidos de eqüídeos imunizados contra raiva e as imunoglobulinas de doadores humanos vacinados contra raiva.

O soro anti-rábico e as imunoglobulinas humanas anti-rábicas conferem imunidade passiva transitória, que persiste durante período curto de tempo, com meia-vida dos anticorpos administrados de aproximadamente 21 dias. A principal vantagem da IGHAR é a sua menor reatogenicidade.

São utilizados apenas na situação de pós-exposição concomitantemente com o uso de vacina contra raiva.

Nos CRIE a IGHAR é utilizada nas situações de contra-indicação de uso do soro heterólogo.

### **13.2 Composição e apresentação**

A IGHAR é constituída de imunoglobulinas específicas contra o vírus da raiva, sendo obtida do plasma de doadores selecionados (pessoas submetidas recentemente à imunização ativa contra raiva) com altos títulos de anticorpos específicos. A IGHAR é apresentada sob forma liofilizada, em frascos-ampola com 150UI (1mL), 300UI (2mL) e 1.500UI (10mL).

113

### **13.3 Dose, via de administração, conservação e validade**

Pode ser aplicada em qualquer idade. A dose, única, é de 20UI/kg. Não aplicar mais do que o volume recomendado, para evitar possível prejuízo na imunização ativa.

A maior parte da imunoglobulina deve ser administrada dentro ou ao redor do ferimento. Havendo sobra por impossibilidade de infiltração no local anatômico, o restante deve ser aplicado por via intramuscular na região glútea. Nunca deve ser aplicada na mesma seringa ou no mesmo local anatômico da vacina.

Deve ser conservada entre +2 e +8°C, não podendo ser congelada. O prazo de validade é indicado pelo laboratório e deve ser rigorosamente respeitado.

### **13.4 Eficácia**

Falha na terapêutica pós-exposição tem sido relatada na literatura e em 90% desses casos a imunoglobulina anti-rábica não foi administrada ou foi administrada de forma incorreta. Desde 1992, a Organização Mundial da Saúde recomenda que a maior parte da gamaglobulina deva ser aplicada dentro e ao redor do ferimento. Esta conduta, que nem sempre é adotada nos serviços de emergência, facilita a neutralização local do vírus rábico. Outros fatores associados à falha terapêutica são: administração da IGHAR mais de 24 horas antes da administração da vacina, limpeza incorreta do local da mordedura, administração da vacina em nádega em

vez da região deltóide e início tardio da imunização.

Nos indivíduos imunodeprimidos com indicação de profilaxia anti-rábica pós-exposição deve-se sempre que possível usar vacina mais IGHAR.

### 13.5 Esquemas

Dose única.

A conduta a ser adotada na profilaxia pós-exposição deve seguir rigorosamente as normas e orientações do Ministério da Saúde.

### 13.6 Indicações

1. Indivíduos que apresentaram algum tipo de hipersensibilidade quando da utilização de soro heterólogo (antitetânico, anti-rábico, antidiftérico, antiofídico, etc.);
2. Indivíduos que não completaram esquema anti-rábico por eventos adversos à vacina;
3. Indivíduos imunodeprimidos – na situação de pós-exposição, sempre que houver indicação de vacinação anti-rábica.

114

### 13.7 Contra-Indicações

Anafilaxia a dose anterior.

**Observação:** gravidez e imunodepressão não constituem contra-indicações.

### 13.8 Eventos adversos

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

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

**Alérgicos:** anafilaxia é rara.

## Referências bibliográficas

ANDRADE, J. Avaliação da resposta imune humoral a quatro esquemas de vacinação anti-rábica pré-exposição. 1997. Tese (Doutorado em Medicina) – Universidade Federal da Bahia, Salvador, 1997. 139 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. *Norma técnica de tratamento profilático anti-rábico humano*. 2. ed. Brasília, 1994.

CAMPOS, E. O. M. et al. Reações tardias com o uso de soro anti-rábico heterólogo: experiência do HC-UNICAMP. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, [S.l.], v. 29, supl. 1, p. 72, 1996.

Centers for Disease Control and Prevention. Human rabies prevention – United States, 1999: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP). *MMWR*, [S.l.], n. R-R-1, p. 1-21, 1999. Disponível em: <[www.cdc.gov/mmwr](http://www.cdc.gov/mmwr)>. Acesso em: 18 jun. 2005.

COSTA, W. A. Profilaxia da raiva humana. 2. ed. São Paulo: Instituto Pasteur, 2000. 33 p. (Manuais, 4).

JERRARD, D. A. The use of rabies immune globulin by emergency physicians. *The Journal of Emergency Medicine*, [S.l.], v. 27, n. 15-19, 2004.

PLOTKIN, S. A.; RUPPRECHT, C. E.; KOPROWSKI, H. Rabies vaccine. In: PLOTKIN, S.; ORENSTEIN, W. (Ed.). *Vaccines*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier, 2004.

RUPPRECHT, C. E.; GIBBONS, R. V. Prophylaxis against rabies. *The New England Journal of Medicine*, [S.l.], v. 351, p. 2626-2635, 2004.

THISYAKORN, U et al. Immunologic and virologic evaluation of HIV-1-infected children after rabies vaccination. *Vaccine*, [S.l.], v. 19, p. 1534-1537, 2001.

## C A P Í T U L O 14

**Vacina contra *influenza*, inativada (INF) – “Vacina contra Gripe”****14.1 Considerações gerais**

*Influenza* é infecção com manifestações sistêmicas tais como febre alta, cefaléia, mal-estar, mialgia e sintomas respiratórios como tosse e coriza. Muitas vezes apresenta também conjuntivite, dor abdominal, náuseas e vômitos.

Os vírus *influenza* são ortomixovírus, classificados em tipos antigênicos A, B e C; o tipo A está associado a pandemias e doenças de maior gravidade, o tipo B causa epidemias regionais e o tipo C, surtos pequenos e isolados.

Os vírus *influenza* A são subclassificados por dois antígenos: a hemaglutinina (H) e a neuraminidase (N). Os principais subtipos de hemaglutininas são H1, H2 e H3 e de neuraminidasas, 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.

Durante as epidemias de gripe, aumentam as consultas médicas e as hospitalizações por infecções respiratórias agudas. Entre as complicações que podem ocorrer, destacam-se a otite média aguda e a pneumonia, viral ou bacteriana. A síndrome de Reye, geralmente associada com o uso simultâneo de aspirina durante a infecção, é mais rara e extremamente grave.

As pessoas nos extremos de idade e aquelas com doenças debilitantes e em estado de imunodepressão correm maior risco de complicações; a incidência anual da doença é maior entre escolares e pré-escolares, conforme estudos americanos, entre 15 e 42% e a vacinação desse grupo etário tem efeito protetor para idosos que convivem com eles.

Mudanças antigênicas denominadas maiores levam ao aparecimento de subtipos totalmente novos (por exemplo, mudança de H1 para H2). Isso costuma ocorrer a intervalos de dezenas de anos e estes novos vírus são responsáveis por pandemias. Mudanças antigênicas menores, dentro de cada subtipo, são causa de epidemias anuais ou surtos regionais.

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/Hong Kong 1/68” foi responsável, no passado, por uma pandemia de grandes proporções.

Outras doenças respiratórias de etiologia viral são freqüentes, especialmente em crianças e vulgarmente chamadas de “gripe” pela população, o que pode levar a

interpretações errôneas sobre a eficácia da vacina e suas complicações. A vacina contra *influenza* diminui as hospitalizações e mortes por pneumonia em idosos e crianças pequenas.

Hoje a vacina contra *influenza* faz parte do calendário de rotina do PNI para pessoas com 60 anos ou mais em todo o território nacional. Nos CRIE a vacina pode ser obtida para os grupos especiais de risco relacionados abaixo.

#### 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 está fazendo 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 são trivalentes, obtidas a partir de culturas em ovos embrionados de galinha. Geralmente contém 15µg de cada um de dois subtipos do sorotipo A e 15µg de uma cepa do sorotipo B.

Utilizam-se dois tipos de vacinas inativadas contra *influenza*:

- a) vacinas de vírus fracionados;
- b) vacinas de subunidades.

117

Na composição das vacinas, entram antibióticos como a neomicina ou polimixina e podem conter timerosal como conservante.

As vacinas têm sido fornecidas em seringas com doses individuais, contendo 0,25 e 0,5mL, bem como em frascos com múltiplas doses. Recomenda-se consultar sempre a bula do produto.

No inverno de 2005, nos Estados Unidos, iniciou-se o uso de uma vacina de vírus vivos atenuados contra *influenza*, para pessoas entre 5 e 59 anos de idade, com bons resultados. Esse tipo de vacina não deve ser usado em imunodeprimidos ou em pessoas que convivem com imunodeprimidos.

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

A dose da vacina inativada é de 0,25mL para menores de 3 anos de idade e de 0,5mL daí em diante.

A vacina pode ser aplicada a partir dos 6 meses de idade, por via intramuscular. Deve ser conservada entre +2 a +8°C. O prazo de validade estabelecido pelo produtor deve ser rigorosamente respeitado.

#### 14.4 Eficácia

A maioria das crianças e 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.

Crianças com doença cardíaca instável têm resposta imunológica semelhante a de crianças saudias.

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 da ordem de 30 a 40%.

A resposta de anticorpos é menor em pacientes com câncer do que em controles saudios. A soroconversão é da ordem de 24 a 71% neste grupo.

As crianças que não estão em quimioterapia há mais de quatro semanas e com  $>1.000$  linfócitos/mm<sup>3</sup> têm altas taxas de soroconversão com o uso da vacina.

Em pacientes submetidos à diálise, a resposta imunológica é menor do que em indivíduos normais, mas em uma série de dez pacientes pediátricos em hemodiálise houve boa resposta.

Em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, as respostas foram boas ou baixas, conforme o uso de corticosteróides. Não houve piora clínica da doença de base com a vacinação.

A vacina contra *influenza* induz a produção de anticorpos em títulos protetores nas pessoas HIV+ com poucos sintomas de imunodeficiência e contagens adequadas de linfócitos CD4+. Entre as pessoas com HIV/aids com doença avançada e contagens baixas de linfócitos CD4+, a vacina pode não induzir anticorpos protetores e uma segunda dose não melhora a resposta imunológica à vacina. Não foi verificada piora clínica entre os pacientes com HIV/aids vacinados contra *influenza*, embora possa ocorrer, transitoriamente, aumento da carga viral e diminuição dos linfócitos 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 o uso nessa faixa etária.

### 14.5 Esquemas

Seguir a orientação anual do Ministério da Saúde quanto à época da vacinação.

A vacina contra *influenza* pode ser aplicada simultaneamente com outras vacinas do calendário PNI ou com qualquer intervalo entre elas.

**Tabela 18. Esquemas da vacina contra *influenza* conforme as diversas idades**

Idade	Dose (ml)	N.º: 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

\* Crianças < 9 anos, ao receberem a vacina pela 1ª primeira vez, requerem duas doses com intervalo de 4 quatro a 6 seis semanas. Apenas uma dose anual é suficiente nas vacinações subseqüentes.

### 14.6 Indicações

1. HIV/aids;
2. Transplantados de órgãos sólidos e medula óssea;
3. Doadores de órgãos sólidos e medula óssea devidamente cadastrados nos programas de doação;
4. Imunodeficiências congênitas;
5. Imunodepressão devido a câncer ou imunossupressão terapêutica;
6. Comunicantes domiciliares de imunodeprimidos;
7. Profissionais de saúde;
8. Cardiopatias crônicas;
9. Pneumopatias crônicas;
10. Asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas;
11. Diabetes *mellitus*;
12. Fibrose cística;
13. Trissomias;
14. Implante de cóclea;
15. Doenças neurológicas crônicas incapacitantes;
16. Usuários crônicos de ácido acetilsalicílico;
17. Nefropatia crônica/síndrome nefrótica;
18. Asma;
19. Hepatopatias crônicas.

### 14.7 Contra-Indicações

História de anafilaxia a proteínas do ovo ou a outros componentes da vacina. Alguns estudos demonstraram boa tolerância à vacina contra *influenza* em indivíduos alérgicos a ovo. Caso se opte por vacinar, após avaliação médica de risco e benefício, fazê-lo em ambiente hospitalar com precauções.

### 14.8 Eventos adversos

**Locais:** eritema, dor e enduração, de pequena intensidade, com duração de até dois dias.

**Sistêmicos:** febre, mal-estar e mialgia, mais freqüentes em pessoas que não tiveram exposição anterior aos antígenos da vacina. A vacinação não agrava sintomas de pacientes asmáticos nem induz sintomas respiratórios. Um aumento do número de casos de síndrome de Guillain-Barré foi associado à vacinação de 1976 nos Estados Unidos (gripe suína). Alguns autores relatam um aumento de risco de desenvolvimento dessa patologia após a vacinação (um caso adicional por milhão de doses aplicadas).

**Alérgicos:** reação anafilática é rara.

## Referências bibliográficas

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Committee on Infectious Diseases. Policy statement: recommendations for influenza immunization of children. *Pediatrics*, [S.l.], v. 113, n. 5, p. 1441-1447, 2004.

\_\_\_\_\_. Influenza. PICKERING, L. K. (Ed.) *Red Book: report of the Committee on Infectious Diseases*. 26<sup>th</sup> ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 2003. p. 382-391.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. 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, p. 1-16, 2006. Early release.

\_\_\_\_\_. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR*, [S.l.], v. 54, p. 1-40, 2005. Early release.

Furuda K, Levandowski RA, Bridges CB, Cox NJ. Inactivated Influenza Vaccine. PLOTKIN, S.; ORENSTEIN, W. (Ed.). *Vaccines*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier, 2004. p 339-370.

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

SCHATTNER, A. Consequence or coincidence? The occurrence, pathogenesis and significance of autoimmune manifestations after viral vaccines. *Vaccine*, [S.l.], v. 23, p. 3876-3886, 2005.

## C A P Í T U L O 15

**Vacinas contra Pneumococo**

*Vacina Polissacarídica 23 Valente (Vacina Contra Pneumococo, Pn23)*

*Vacina Conjugada 7 Valente (Vacina Contra Pneumococo Conjugada, Pnc7)*

**15.1 Considerações gerais**

O pneumococo faz parte da microbiota normal da nasofaringe, sendo causa freqüente de otite média aguda, pneumonias, bacteremias, meningites. A maior incidência de doença pneumocócica ocorre nos primeiros anos de vida e no idoso.

O *Streptococcus pneumoniae* é bactéria gram-positiva, capsulada, que tem 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 patogenicidade e da classificação por sorotipos. Os sorotipos mais freqüentemente associados à doença invasiva nos Estados Unidos são 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F. No Brasil, além desses, são importantes os sorotipos 1 e 5.

122

O pneumococo pode ser isolado de nasofaringe em 5 a 70% de adultos saudáveis. A freqüência de portador diminui para 5 a 10% quando o adulto não convive com crianças. No Brasil, há registros de taxas de portadores que variam de 21,1% em São Paulo a 49% em Fortaleza.

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 esta vacina foi substituída por outra, com 23 sorotipos (Pn23) que são os mais freqüentemente isolados de doenças invasivas.

A resposta a antígenos polissacarídicos é T-independente, de curta duração e não induz memória imunológica. Esse tipo de resposta não induz soroproteção abaixo de 2 anos de idade. Esta vacina protege contra bacteremia, porém é menos eficaz na prevenção de outros tipos de infecção pneumocócica. Em virtude dessas limitações, a vacina contra pneumococo polissacarídica não conjugada é utilizada apenas como imunobiológico especial, para determinados grupos de pacientes que apresentam suscetibilidade aumentada à infecção pneumocócica.

Dispõe-se atualmente de uma vacina conjugada 7 valente contra pneumococo (Pnc7), conseguida através da conjugação de polissacarídeos de alguns sorotipos de

pneumococo com a proteína CRM197, produzida por uma cepa mutante do *Corynebacterium diphtheriae*. Esta é uma vacina de alta imunogenicidade, T-dependente, indutora de memória imunológica e de resposta anamnésica, o que possibilitou sua utilização em crianças a partir dos 2 meses de idade, faixa etária onde a morbimortalidade da doença pneumocócica é muito elevada.

A proteção oferecida pelas vacinas pneumocócicas depende da coincidência entre os sorotipos mais prevalentes na região e os sorotipos contidos nas vacinas. No Brasil, o projeto SIREVA (Vigilância Epidemiológica de *Streptococcus pneumoniae* na América Latina) descreveu a prevalência dos sorotipos isolados de doenças invasivas e a resistência à penicilina dos diversos sorotipos em diferentes regiões. Quanto à meningite, o potencial de cobertura oferecido pela Pnc7 em relação aos sorotipos prevalentes no Brasil, para crianças de 7 meses a 2 anos de idade, corresponde a 58,6%, o que é inferior ao dos Estados Unidos. Em relação à pneumonia, o potencial de cobertura para crianças de 7 meses a 2 anos foi de 70%. Essa diferença se deve à ausência dos sorotipos 1 e 5 na Pnc7, os quais são freqüentes em doenças invasivas no Brasil. Quando se avalia o potencial de cobertura em relação aos sorotipos contidos na vacina polissacarídica 23 valente, ele é de aproximadamente 86,2%.

Alguns grupos populacionais são especialmente suscetíveis à doença invasiva pelo pneumococo. Eles podem ser contemplados nos CRIE com os dois tipos de vacinas contra pneumococo: pneumo conjugada 7 valente (Pnc7) e pneumo polisacarídica 23 valente (Pn23), na dependência da idade e da situação clínica.

123

## 15.2 Composição e apresentação

### 15.2.1 Pn23

É constituída de uma suspensão de antígenos polissacarídicos purificados, com 23 sorotipos de pneumococo, em solução salina e conservada por fenol. Uma dose contém 25µg 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, 33F.

A vacina da Aventis Pasteur contém Fenol e sais tampões, além dos polissacarídeos citados.

### 15.2.2 Pnc7

É apresentada em frascos com doses individuais. A dose de 0,5mL contém 2µg de polissacarídeo de cada um dos seguintes sorotipos: 4, 9V, 14, 19F, 23 F, 18C e 6B.

Além da proteína de conjugação, CRM197, a vacina contém cloreto de sódio (4,5mg) e água (q.s.p. 0,5mL). O adjuvante utilizado é o fosfato de alumínio, 0,5mg. Essa vacina não contém conservantes.

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

#### 15.3.1 Pn23

Deve ser administrada a partir dos 2 anos de idade. A via de administração recomendada é a intramuscular, podendo eventualmente ser feita por via subcutânea. Conservar entre +2 e +8°C. O prazo de validade indicado pelo fabricante deve ser rigorosamente respeitado.

#### 15.3.2 Pnc7

Deve ser aplicada a partir dos 2 meses de idade, por via intramuscular profunda, no vasto lateral da coxa. Nos CRIE está indicada para menores de 5 anos de idade.

Deve ser conservada entre +2 e +8°C. O prazo de validade indicado pelo fabricante na embalagem deve ser rigorosamente respeitado.

### 15.4 Eficácia

#### 15.4.1 Pn23

A vacina Pn23 induz anticorpos que aumentam a opsonização, a fagocitose e a destruição dos pneumococos. A indução de resposta é por mecanismos T-independentes e 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 um 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 do que em outros. Não há resposta anamnésica com a revacinação, como ocorre com os antígenos T-dependentes. A resposta à segunda dose é mais baixa do que a observada com a primeira e muito baixa com doses adicionais, razão pela qual não se indica a revacinação além de uma vez.

A duração dos anticorpos pode ser mais curta (cerca de três a cinco anos) nos imunodeprimidos, incluindo os pacientes com esplenectomia anatômica ou funcional.

Segundo alguns autores o uso de vacina conjugada (Pnc7) previamente à Pn23 resulta em melhor resposta sorológica a esta última.

#### 15.4.2 Pnc7

Após quatro doses da vacina conjugada, a soroconversão para todos os sete sorotipos é maior que 90% em crianças hígdas.

Em relação aos adultos, não há ainda evidência de que a Pnc7 seja mais eficaz que a Pn23.

Há evidências de que a vacina conjugada diminui o número de portadores do pneumococo em nasofaringe dos vacinados.

A duração da proteção após vacinação ainda não é conhecida.

Nos Estados Unidos, o impacto da vacinação contra pneumococo evidenciou diminuição de novas visitas e novos episódios de otite média aguda, bem como diminuição do número de timpanostomias, na população avaliada no Northern California Kaiser Permanent Vaccine Study Center Group (NCKP).

Resposta sorológica adequada após esquema completo da Pnc7 tem sido observada em crianças com HIV/aids, doença de Hodgkin e anemia falciforme. Contudo, como não há definição do nível sérico protetor contra o pneumococo, fica difícil a interpretação dos resultados.

## 15.5 Esquemas

### 15.5.1 Pn23

Dose única.

A revacinação é indicada **uma única vez**, devendo ser realizada cinco anos após a dose inicial.

### 15.5.2 Pnc7

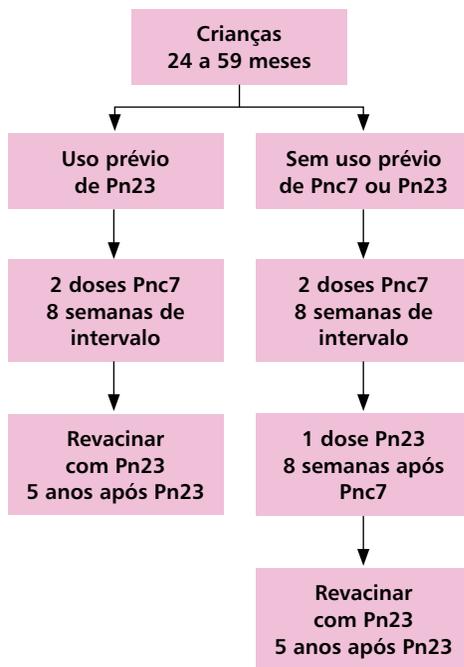
125

**Quadro 7. Esquema de vacinação contra pneumococo, conforme a idade, para todas as crianças contempladas nas indicações neste manual**

Faixa etária de Início	Esquema Primário	Reforços	
	Pnc7	Pnc7	Pn23
2 a 6 meses	3 doses (0/2/4 meses)	Com 12 a 15 meses de idade	A partir de 2 anos de idade:
7 a 11 meses	2 doses (0/2 meses)	Com 12 a 15 meses de idade	
12 a 23 meses	2 doses (0/2 meses)	Nenhum	1. <sup>a</sup> dose, pelo menos 6 a 8 semanas após a última dose da Pnc7.
≥ 24 meses	2 doses (0/2 meses)	Nenhum	2. <sup>a</sup> dose, 5 anos após a 1. <sup>a</sup> dose de Pn23.

Para crianças maiores de 2 anos e menores de 5 anos de idade, contempladas nas indicações deste manual, com esquema incompleto ou sem vacinação prévia contra pneumococo, seguir a orientação da figura 1. As crianças de idade ≥ 5 anos receberão, nos CRIE, apenas a vacina Pn23.

**Figura 1. Esquema de vacinação contra pneumococo para crianças com indicações contempladas neste manual, com esquema incompleto ou sem vacinação prévia contra pneumococo, nas idades entre 2 e <5 anos**



126

### 15.6 Indicações

1. HIV/aids;
2. Asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas;
3. Pneumopatias crônicas, exceto asma;
4. Asma grave em usos de corticóide em dose imunossupressora;
5. Cardiopatias crônicas;
6. Nefropatias crônicas/hemodiálise/síndrome nefrótica;
7. Transplantados de órgãos sólidos ou medula óssea;
8. Imunodeficiência devido a câncer ou imunossupressão terapêutica;
9. Diabetes *mellitus*;
10. Fístula liquórica;
11. Fibrose cística (mucoviscidose);

12. Doenças neurológicas crônicas incapacitantes;
13. Implante de cóclea;
14. Trissomias;
15. Imunodeficiências congênitas;
16. Hepatopatias crônicas;
17. Doenças de depósito;
18. Crianças menores de 1 ano de idade, nascidas com menos de 35 semanas de gestação e submetidas à assistência ventilatória (CPAP ou ventilação mecânica).

- Nos casos de esplenectomia eletiva, a vacina deve ser aplicada pelo menos duas semanas antes da cirurgia.
- Em casos de quimioterapia, a vacina deve ser aplicada preferencialmente 15 dias antes do início da QT.

### 15.7 Contra-Indicações

**Pn23 e Pnc7:** reação anterior de hipersensibilidade imediata (anafilaxia) à vacina.

127

### 15.8 Eventos adversos

#### 15.8.1 Pn23

**Locais:** eritema, endureção e dor.

**Sistêmicos:** febre baixa, astenia, cefaléia e mialgia podem ocorrer, sendo mais intensos e mais freqüentes na revacinação.

**Alérgicos:** anafilaxia é rara.

#### 15.8.2 Pnc7

**Locais:** rubor, endureção e dor de intensidade leve.

**Sistêmicos:** irritabilidade, sonolência e choro excessivo são descritos, porém de intensidade leve.

**Alérgicos:** anafilaxia é rara.

## Referências bibliográficas

ACIP/CDC PNEUMOCOCCAL VACCINATION FOR COCHLEAR IMPLANT CANDIDATES AND RECIPIENTS. Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR*, [S.l.], v. 52, n. 31, p. 739-740, 2003.

BLACK, S et al. Poslicensure surveillance for pneumococcal invasive disease after use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in northern California kaiser permanente. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, [S.l.], v. 23, p. 485-489, 2004.

BRANDILEONE, M. C. et al. Appropriateness of a pneumococcal conjugate vaccine in Brazil: potential impact of age and clinical diagnosis, with emphasis on meningitis. *JID*, [S.l.], v. 187, p. 1206-1212, 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. *Recomendações para imunização ativa e passiva de doentes com neoplasias*. Brasília, 2002.

128 \_\_\_\_\_ . Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. *Recomendações para vacinação em pessoas infectadas pelo HIV*. Brasília, 2002. 18 p.

BREUKELS, M. A. et al. Complement dependency of splenic localization of pneumococcal polysaccharide and conjugate vaccines. *Scandinavian Journal of Immunology*, [S.l.], v. 61, p. 322-328, 2005.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report*, [S.l.], v. 46, p. RR-8, 1997.

COMITÉ DE VACUNAS DE SLIPE-API. Vacinacion contra el neumococo. In: ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA. *Manual de vacunas en pediatría*. Espanha, 2000. p 179-188.

ESKOLA, J.; BLACK, S.; SHINEFIELD, H. Pneumococcal conjugate vaccines. In: PLOTKIN, S.; ORENSTEIN, W. (Ed.). *Vaccines*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier, 2004. p 589-624.

HUDSON, M. M. Lymphoma. In: BEHRMAN, R. E.; KLIEGMAN, R. M.; ARVIN, A. M. (Ed.). *Nelson textbook of pediatrics*. 15<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders, 1996. p. 1457-1459.

LUCAREVSCHI, 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. *Jornal de Pediatria*, [S.l.], v. 79, p. 215-220, 2003.

NASCIMENTO-CARVALHO, C. M. et al. Cepas invasivas de pneumococo isoladas em crianças e adolescentes em Salvador. *Jornal de Pediatria*, [S.l.], v. 79, p. 209-214, 2003.

OSELKA, G. Prevenção da doença pneumocócica no Brasil. Editorial. *Jornal de Pediatria*, [S.l.], v. 79, p. 195-196, 2003.

PICKERING, L. K. (Ed.) *Red Book: report of the Committee on Infectious Diseases*. 26<sup>th</sup> ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 2003.

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

PREVENTING pneumococcal disease among infants and young children. *MMWR*, [S.l.], v. 49, n. RR09, p. 1-38, 2000.

TALBOT, T. R. et al. Asthma as a risk factor for invasive pneumococcal disease. *NEJM*, [S.l.], v. 352, p. 2082-2090, 2005.

## C A P Í T U L O 1 6

**Vacina contra *Haemophilus influenzae* do tipo b (Hib)****16.1 Considerações gerais**

O *Haemophilus influenzae* é 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 freqüente de otite média, sinusite e infecção das mucosas respiratórias, são as cepas capsuladas, particularmente as do sorotipo b, 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 (particularmente meningite, mas também sepse, pneumonia, epiglote, celulite, artrite séptica, osteomielite e pericardite) pertençam ao sorotipo b.

As doenças invasivas por *Haemophilus influenzae* tipo b são mais comuns após os 3 meses de idade, à medida que diminuem os títulos de anticorpos maternos transmitidos por via placentária. A maioria dos casos ocorre em crianças com menos de 5 anos de idade, com maior concentração nos dois primeiros anos de vida e acentuada mortalidade no primeiro ano.

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

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

A importância do PRP relaciona-se com o 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. Entretanto, o PRP é um imunógeno relativamente fraco, à semelhança do que se observa com outros polissacarídeos, por atuarem como antígenos T-independentes, que não induzem a formação de células de memória e não são suficientemente imunogênicos antes dos 2 anos de idade.

A solução encontrada foi a conjugação do PRP a diferentes proteínas. Essa conjugação altera a imunogenicidade do PRP, que passa a comportar-se 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 de maneira eficaz, com estímulo da memória imunológica.

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

- a) a resposta de anticorpos é quantitativamente maior, especialmente em crianças de baixa idade;
- b) doses de reforço provocam respostas anamnésicas;
- c) a resposta imunológica é predominantemente de imunoglobulinas da classe IgG, ao contrário das vacinas polissacarídicas não conjugadas, que provocavam primordialmente a produção de imunoglobulinas da classe IgM.

A eficácia clínica das vacinas conjugadas contra *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 reduzir ou a eliminar os portadores de *Haemophilus influenzae* tipo b, diminuindo a circulação desse patógeno na comunidade, protegendo indiretamente os não-vacinados (imunidade de rebanho).

A Hib faz parte do calendário básico do Programa Nacional de Imunizações, compondo a vacina tetravalente (Difteria/Tétano/Pertússis/Hib).

Conseqüentemente, a indicação da Hib fica restrita a situações especiais, nos CRIE.

## 16.2 Composição e apresentação

Há várias vacinas disponíveis no mercado, com o PRP sendo conjugado a diferentes proteínas, tais como o toxóide tetânico (PRP-T), o mutante não tóxico da toxina diftérica (CRM-197), as proteínas da membrana externa do meningococo do grupo B (HbOC). Podem conter trometanol 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.

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

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

Conservar entre +2 e +8°C e não congelar. O prazo de validade é indicado pelo fabricante e deve ser rigorosamente respeitado.

## 16.4 Eficácia

### 16.4.1 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.

A vacina confere elevada proteção contra doenças invasivas por *Haemophilus influenzae* tipo b, diminui o número de portadores assintomáticos e protege as pessoas não-vacinadas (imunidade 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.

132

### 16.4.2 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. Exemplos: pacientes com HIV/aids, com deficiência de imunoglobulinas, com asplenia anatômica ou funcional, com anemia falciforme, assim como pacientes em quimioterapia.

Em adultos submetidos a transplante de medula óssea, aumenta o risco de infecção por microrganismos capsulados no período pós-transplante tardio.

## 16.5 Esquemas

Conforme a tabela abaixo, nas indicações dos CRIE.

Tabela 19. 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*
1 a 19 anos	- Dose única - 2 doses (4 a 8 semanas de intervalo)*	-

\* Para imunodeprimidos (HIV/aids, imunossupressão devido a drogas e câncer, imunodeficiência congênita com deficiência isolada de tipo humoral ou deficiência de complemento, transplantados).

## 16.6 Indicações

1. Nas indicações de substituição de tetravalente por DTP acelular + Hib.
2. Transplantados de medula óssea e órgãos sólidos.
3. Nos menores de 19 anos e não-vacinados, nas seguintes situações:
  - a) HIV/aids;
  - b) imunodeficiência congênita isolada de tipo humoral ou deficiência de complemento;
  - c) imunodepressão terapêutica ou devido a câncer;
  - d) asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas;
  - e) diabetes mellitus
  - f) nefropatia crônica/hemodiálise/síndrome nefrótica
  - g) trissomias;
  - h) cardiopatia crônica;
  - i) pneumopatia crônica;
  - j) asma persistente moderada ou grave;
  - k) fibrose cística;
  - l) fistula liquórica;
  - m) doenças de depósito.

133

## 16.7 Contra-Indicações

Anafilaxia a dose anterior ou a algum componente da vacina.

## 16.8 Eventos adversos

São incomuns e de pequena intensidade, ocorrendo em menos de 10% dos vacinados e se limitam às primeiras 24 horas após a vacinação:

**Locais:** dor, eritema e endureção.

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

**Alérgicos:** anafilaxia é rara.

## Referências bibliográficas

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Haemophilus influenzae infections. In: PETER, G. (Ed.). *Red book: report of the Committee on Infectious Diseases*. 24<sup>th</sup> ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 1997. p. 220-231.

COMITÉ DE VACUNAS DE SLIPE-API. Vacunacion contra el haemophilus influenzae tipo b. In: ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA. *Manual de vacunas en pediatría*. Espanha, 2000. p. 117-127.

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

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

WENGER, J. D.; WARD, J. In: PLOTKIN, S.; ORENSTEIN, W. (Ed.). *Vaccines*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier, 2004. p 229-268.

## C A P Í T U L O 17

**Vacina tríplice acelular (DTPa)****17.1 Considerações gerais**

A vacina tríplice acelular (DTPa) contém antígenos contra difteria, tétano e coqueluche, este do tipo acelular.

Na rede pública brasileira, a vacina utilizada habitualmente é a tetravalente bacteriana (TETRA), que contém a tríplice celular (DTP), cujo componente contra coqueluche é de bactérias inteiras, associada à vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib). Essas vacinas são produzidas no Brasil pelo Instituto Butantã (DTP) e pelo Laboratório Biomanguinhos (Hib) e reconstituídas no momento da aplicação.

As vacinas contra coqueluche de células inteiras ou vacinas celulares foram desenvolvidas no início da década de 40, sendo utilizadas de forma combinada com os toxóides diftérico e tetânico e, mais recentemente, com a vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo b.

A coqueluche é uma doença causada pela bactéria gram-negativa *Bordetella pertussis*. Apresenta alta contagiosidade, com taxa de infecção secundária em mais de 90% nos contatos intradomiciliares suscetíveis. Atualmente ainda ocorre morbidade significativa pela coqueluche em algumas regiões brasileiras, embora com baixa letalidade. Estudos recentes verificaram a importância desta bactéria em adolescentes e adultos, em quem a infecção é oligossintomática ou assintomática, mas servindo de fonte de infecção para crianças pequenas, nas quais a doença é mais grave.

A doença caracteriza-se, nos pré-escolares e escolares, por crises de tosse paroxística de evolução prolongada, geralmente superior a um mês, acompanhadas por vômitos, dificuldade respiratória e cianose. Em crianças pequenas previamente saudáveis pode cursar apenas com crises de apnéia e cianose.

A doença clínica apresenta grande número de complicações, mais frequentemente respiratórias (crises de apnéia, pneumonia e atelectasia) e neurológicas (convulsões), que se concentram em lactentes menores de 1 ano, particularmente no primeiro trimestre de vida. A coqueluche, antes do advento da vacina, era uma das principais causas de mortalidade infantil.

No Brasil a notificação de casos de coqueluche caiu de 40.000 casos anuais, no início da década de 80, para um máximo de 2.000 casos anuais a partir de 1996, com um coeficiente de incidência de aproximadamente 1:100.000 habitantes, mantido desde então. Essa queda, observada mesmo com a melhora da notificação e das ações de vigilância epidemiológica, acompanhou os esforços de ampliação de cobertura empreendidos pelo país por meio do PNI. Nos últimos anos, entretanto, surtos de coque-

luche vêm sendo registrados em populações com baixa cobertura vacinal. Estima-se que anualmente ocorram de 20 a 40 milhões de casos no mundo, além de 200.000 a 400.000 óbitos pela doença (1999 – World Health Organization).

Na vacina DTP, o componente pertússis é o principal responsável por reações indesejáveis, tais como febre, choro e irritabilidade, além de outras potencialmente mais graves, como convulsões e síndrome hipotônico-hiporresponsiva. A suspeita de que pudesse estar associada a casos de encefalopatia e óbitos, atualmente questionável, levou à diminuição do uso dessa vacina em muitos países. Onde a cobertura vacinal diminuiu, ocorreram epidemias de coqueluche, com aumento de hospitalizações e de óbitos.

Embora a vacina de células inteiras (celular) contra coqueluche seja bastante reatogênica, considera-se hoje que ela é segura e eficaz. Muitos eventos adversos graves antes atribuídos à vacina não mostraram relação de causa e efeito após a aplicação de métodos epidemiológicos modernos na investigação desses episódios. A vacina não é responsável por morte súbita em crianças ou encefalopatias com lesões permanentes. Entretanto, ainda hoje, quando há associação temporal entre a vacinação e o evento adverso grave ou óbito, freqüentemente continua-se a atribuir à vacina celular esta responsabilidade, tornando a expectativa por uma vacina menos reatogênica um elemento de pressão sobre os serviços. Estudo brasileiro de 2005, com cerca de 21.000 mães ou responsáveis sendo entrevistados antes e após a vacinação com a vacina tetravalente (TETRA), mostrou que a vacina brasileira não é mais reatogênica que as internacionais, com taxas de convulsão de 1 para 5.266 vacinados e de síndrome hipotônico hiporresponsiva de 1 para 1.505 vacinados.

A suposição de que essas reações fossem mais graves, inclusive podendo causar mortes, estimularam as pesquisas para o preparo de vacinas contra coqueluche menos reatogênicas, nas décadas de 60 e 70. No início da década de 80, foram desenvolvidas no Japão as vacinas acelulares contra coqueluche. Elas são preparadas com componentes antigênicos de *Bordetella pertussis*, purificados por tratamento químico ou por engenharia genética, sendo por isso chamadas de vacinas acelulares. Como as vacinas de células inteiras (celulares), elas também se prestam a combinações com outras vacinas, além da combinação tradicional com os toxóides diftérico e tetânico. Há associações com a hepatite B, com a vacina inativada contra poliomielite, com a vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo b. O uso simultâneo com outras vacinas injetáveis pode ser realizado em locais anatômicos distintos.

Estudos demonstraram que as vacinas acelulares são eficazes e menos reatogênicas do que as celulares, sendo assim adotadas em vários países da Europa, nos EUA e no Japão.

A Organização Mundial da Saúde 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 tem a mesma recomendação para a América Latina.

O PNI ainda não inclui a tríplice bacteriana acelular (DTPa) no calendário de rotina devido a alguns fatores:

- a) na maioria dos estudos, as vacinas acelulares não são mais eficazes do que as 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 este último antígeno do que as vacinas celulares;
- c) a tríplice bacteriana celular (DTP) é produzida no Brasil;
- d) o custo das vacinas acelulares é muito maior.

Diante dessas circunstâncias, a vacina DTPa está disponível nos CRIE, para circunstâncias específicas relacionadas neste capítulo.

## 17.2 Composição e apresentação

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

Essas vacinas utilizam como preservativo o timerosal ou o fenoxietanol. São adsorvidas a sais de alumínio, como adjuvante, tal como ocorre na vacina celular.

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

A dose é de 0,5mL. 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 feita a partir dos 2 meses de idade, sendo a idade máxima < 7 anos, por via intramuscular profunda.

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

## 17.4 Eficácia

A eficácia na proteção contra coqueluche clínica e a imunogenicidade contra difteria e tétano das vacinas DTPa com três ou cinco componentes se assemelham às da DTP.

O grande benefício das vacinas DTPa é sua menor reatogenicidade, em comparação com a DTP.

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

Estudos demonstraram que os toxóides tetânico e diftérico são imunogênicos nos receptores de transplante de medula óssea, quando administrados aos 12 e 24 meses após o transplante. As respostas foram melhores quando os doadores da medula óssea foram vacinados antes da doação.

Ainda não se dispõe de informações adequadas sobre o uso das vacinas DTPa em pacientes com imunodepressão. Deve-se esclarecer que imunodepressão, em princípio, não constitui contra-indicação a uso da vacina tríplice bacteriana celular (DTP).

### 17.5 Esquemas

O esquema de vacinação é aos 2, 4 e 6 meses, com um reforço aos 15 meses e outro entre 4 e 6 anos. O intervalo mínimo entre as doses é de um mês. Crianças que já tenham recebido doses anteriores de DTP celular ou tetravalente deverão completar o esquema com DTPa, quando indicado.

Quando a DTPa estiver sendo aplicada em substituição à tetravalente, a criança deverá receber simultaneamente vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo b, aplicada com seringa individual, em grupo muscular diferente.

### 17.6 Indicações

1. Após os seguintes eventos adversos graves ocorridos com a aplicação da vacina DTP celular ou tetravalente:
  - a) convulsão febril ou afebril nas primeiras 72 horas após vacinação;
  - b) síndrome hipotônica hiporresponsiva nas primeiras 48 horas após vacinação.
2. Para crianças que apresentem risco aumentado de desenvolvimento de eventos graves à vacina DTP ou tetravalente:
  - a) doença convulsiva crônica;
  - b) cardiopatias ou pneumopatias crônicas em menores de 2 anos de idade com risco de descompensação em vigência de febre;
  - c) doenças neurológicas crônicas incapacitantes;
  - d) RN que permaneça internado na unidade neonatal por ocasião da idade de vacinação;
  - e) RN prematuro extremo (menor de 1.000g ou 31 semanas).

### 17.7 Contra-Indicações

As seguintes ocorrências contra-indicam o uso da vacina tríplice acelular:

- a) choque anafilático provocado por aplicação da vacina tetravalente ou da tríplice celular (DTP), ou da tríplice acelular (DTPa) das vacinas antitetânico-diftéricas duplas (DT e dT) e da vacina antitetânica;
- b) encefalopatia instalada no período de até sete dias depois da aplicação da vacina tetravalente ou da vacina DTP celular ou da DTP acelular, devendo o esquema nesses casos ser completado com vacina dupla (DT ou dT).

### 17.8 Eventos adversos

**Locais:** são os mesmos das vacinas celulares, dor, endureção, 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 hipotônicos hiporresponsivos têm sido observados eventualmente. Não há ainda informações sobre a incidência de encefalopatia, uma vez que se trata de evento raro.

**Alérgicos:** anafilaxia é rara.

139

### Referências bibliográficas

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. *Saúde Brasil 2004: uma análise da situação de saúde*. Brasília, 2004. p. 304-305.

EDWARDS, K. M.; DECKER, M. D. *Pertussis vaccine*. In: PLOTKIN, S. A.; ORENSTEIN, W. (Ed.). *Vaccines*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier, 2004. p. 471-528.

FARHAT, C. K. et al. *Imunizações: fundamentos e prática*. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2000.

MARTINS, R. M. et al. *Relatório do estudo de vigilância ativa de eventos adversos associados à vacina DTP/Hib utilizada no Programa Nacional de Imunizações*. [S.l.], 2005. Reprodução xerográfica.

PICKERING, L. K. (Ed.) *Red Book: report of the Committee on Infectious Diseases*. 26<sup>th</sup> ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 2003.

## C A P Í T U L O 1 8

### Vacina dupla infantil (DT)

#### 18.1 Considerações gerais

A vacina dupla infantil (DT) é constituída pelos toxóides diftérico e tetânico, em concentrações similares às encontradas nas vacinas triplices celulares. Trata-se de vacina de uso hoje extremamente restrito, destinada a crianças menores de 7 anos que não possam receber o componente pertússis nem em sua forma celular, nem em sua forma acelular.

#### 18.2 Composição e apresentação

A vacina contém 10 Lf de toxóide tetânico e 10 a 12 Lf de toxóide diftérico a cada 0,5mL, precipitados pelo alumínio e contém timerosal como conservante resíduos de formaldeído. Apresentada em frascos individuais ou com 10 doses de vacina.

#### 18.3. Dose, via de administração, conservação e validade

Indicada para crianças a partir de 2 meses a <7 anos. A dose é de 0,5mL, que deve ser aplicada por via intramuscular profunda. Conservar entre 2 e 8°C, não devendo ser congelada. O prazo de validade indicado pelo fabricante deve ser rigorosamente respeitado.

#### 18.4 Eficácia

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

#### 18.5 Esquemas

Em substituição às vacinas tetravalente, DTP e DTP acelular, nos casos em que estas vacinas são contra-indicadas.

#### 18.6 Indicações

Encefalopatia nos sete dias subseqüentes à administração de dose anterior de vacina tetravalente, DTP celular ou DTP acelular.

#### 18.7 Contra-Indicações

Reação anafilática anterior às vacinas tetravalente, DTP celular, DTP acelular ou DT.

### 18.8 Eventos adversos

**Locais:** dor, rubor e endureção locais são freqüentes. Nódulos subcutâneos e abscessos assépticos podem ocorrer infreqüentemente.

**Sistêmicos:** febre de até 38,5 graus é relativamente freqüente. Convulsões febris e episódio hipotônico hiporresponsivo são relatados com freqüência menor do que os observados com a vacina DTP celular.

**Alérgicos:** anafilaxia é rara.

### Referências bibliográficas

EDWARDS, K. M.; DECKER, M. D. Pertussis vaccine. In: PLOTKIN, S.; ORENSTEIN, W. (Ed.). *Vaccines*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier, 2004. p. 471-528.

FARHAT, C. K. et al. *Imunizações: fundamentos e prática*. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2000.

PICKERING, L. K. (Ed.) *Red Book: report of the Committee on Infectious Diseases*. 26<sup>th</sup> ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 2003.

WASSILAK, S. G. Et al. PLOTKIN, S. A.; ORENSTEIN, W. (Ed.). *Vaccines*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier, 2004. p 959-987.

WHARTON, M.; VITEK, C. R. Diphtheria toxoid. In: PLOTKIN, S. A.; ORENSTEIN, W. (Ed.). *Vaccines*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier, 2004. p 211-228.

## C A P Í T U L O 19

**Imunoglobulina humana antitetânica (IGHAT)****19.1 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 1mL ou 2mL, contendo 250UI.

**19.2 Dose, via de administração, conservação e validade**

Pode ser administrada em qualquer idade, por via intramuscular e em grupo muscular diferente daquele onde for aplicada a vacina que contenha o toxóide tetânico. A dose é de 250UI, tanto para adultos quanto para crianças. Deve ser conservada entre 2 e 8°C e não deve ser congelada. Deve-se respeitar rigorosamente o prazo de validade orientado pelo produtor.

**19.3 Eficácia**

O nível sérico mínimo de anticorpos para proteger contra o tétano é de 0,01UI/mL. Aceita-se que este 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 este. 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 normais.

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 do tempo de duração desta proteção.

**19.4 Esquemas**

Dose única.

### 19.5 Indicações

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

### 19.6 Contra-Indicações

Anafilaxia a dose anterior.

Gravidez e imunodepressão não constituem contra-indicações.

### 19.7 Eventos adversos

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

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

**Alérgicos:** anafilaxia é rara.

143

## Referências bibliográficas

BALDY, J. L. S. Tétano. In: FARHAT, C. K. et al. *Imunizações: fundamentos e prática*. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2000. p. 319-330.

PICKERING, L. K. (Ed.) *Red Book: report of the Committee on Infectious Diseases*. 26<sup>th</sup> ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 2003.

SIEHM, E. R.; KELTR, M. A. Passive immunization. In: FEIGIN, R. D. *Textbook of pediatric infectious diseases*. 5. ed. Philadelphia: Saunders, 2004.

## C A P Í T U L O 2 0

**Vacina contra meningococo conjugada C (MncC)****20.1 Considerações gerais**

A *Neisseria meningitidis* (meningococo) de tipo C é causa de bacteremia, meningite e meningococcemia; tem importância epidemiológica relevante em algumas regiões geográficas. Surto são frequentes, com alta letalidade. No Brasil, a distribuição é variável de região para região.

Desde meados da década de 70, o Brasil dispõe de vacina polissacarídica contra meningococos de tipo A e C. Essas vacinas, importantes no controle de surtos e epidemias, 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.

Em 1999 foi liberada na Inglaterra vacina de polissacarídeos capsulares do meningococo C conjugados a proteínas (toxóide tetânico e CRM197). Essa vacina é T-dependente, induz memória imunológica, efeito *booster* e proteção de longa duração. Pode ser aplicada a lactentes jovens, tal como outras vacinas conjugadas. Sua eficácia é maior que 95% e os trabalhos publicados na Inglaterra indicam efeito de proteção dos não-vacinados quando se obtém altas coberturas vacinais na população. Experiências em outros países, tais como o Canadá, confirmaram os estudos ingleses. Em 2005 foi liberada nos Estados Unidos vacina conjugada contra meningococos A, C, Y e W-135, para indivíduos entre 11 e 55 anos.

No Brasil, a vacina conjugada contra meningococo C tem sido utilizada nos CRIE para subgrupos especiais desde 2003.

**20.2 Composição e apresentação**

Cada dose corresponde a 0,5mL de suspensão e contém 10µg do polissacarídeo do meningococo C conjugado a toxóide tetânico ou CRM197. Contém hidróxido de alumínio como adjuvante.

**20.3 Dose, via de administração e conservação**

A partir dos 2 meses de idade, por via IM, em dose de 0,5mL. Em crianças com menos de 1 ano, na região ântero-lateral da coxa e em crianças maiores e adultos, na região deltóide ou na região ântero-lateral da coxa.

A vacina deve ser conservada entre 2 a 8°C e não deve ser congelada.

O prazo de validade é indicado pelo fabricante e deve ser rigorosamente respeitado.

## 20.4 Eficácia

A eficácia é de 90% ou mais para todos os grupos etários.

## 20.5 Esquemas

A partir de 2 meses de idade, duas ou três doses no primeiro ano de vida, de acordo com as indicações do fabricante, com uma dose de reforço a partir dos 12 meses de vida. Em crianças maiores de 12 meses e adultos, dose única.

## 20.6 Indicações

1. Asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas;
2. Imunodeficiências congênitas da imunidade humoral, particularmente do complemento e de lectina fixadora de manose;
3. Pessoas menores de 13 anos com HIV/aids;
4. Implante de cóclea;
5. Doenças de depósito.

**Obs.:** Dependendo da situação epidemiológica, a vacina conjugada contra meningococo C poderá ser administrada para pacientes com condições de imunodepressão contempladas neste manual.

145

## 20.7 Contra-Indicações

Pacientes com hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da vacina.

## 20.8 Eventos adversos

**Locais:** eritema, endureção e dor.

**Sistêmicos:** febre baixa e irritabilidade.

**Alérgicos:** anafilaxia é rara.

## Referências bibliográficas

BORROW, R. et al. Immunogenicity of, and immunologic memory to, a reduced primary schedule of meningococcal C-tetanus toxoid conjugate vaccine in infants in the United Kingdom. *Infection and Immunity*, [S.l.], v. 71, p. 5549-5555, 2003.

GRANOF, D. M.; FEAVERS, I. M.; BORROW, R. Meningococcal vaccines. In: PLOTKIN, S. A.; ORENSTEIN, W. (Ed.). *Vaccines*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier, 2004. p. 959-987.

MAIDEN, M. C.; STUART, J. M. UK meningococcal carriage group: carriage of serogroup C meningococci 1 year after meningococcal C conjugate polysaccharide vaccination. *Lancet*, [S.l.], v. 359, p. 1829-1830, 2003.

RANSAY, M. E. et al. Efficacy of meningococcal serogroup C conjugate vaccine in teenagers and toddlers in England. *Lancet*, [S.l.], v. 357, p. 195-196, 2001.

WECKX, L. et al *Mais algumas controvérsias em imunizações*. São Paulo: Segmentofarma, 2004.

## C A P Í T U L O 2 1

**Vacinas combinadas****21.1 Considerações gerais**

Vacinas combinadas são associações de antígenos independentes em uma mesma composição farmacológica. As vacinas combinadas são utilizadas há muito tempo no calendário infantil e do adulto, a exemplo da tríplice bacteriana (difteria, tétano e coqueluche), dupla infantil e adulto (difteria e tétano), vacina oral combinada contra poliovírus tipos 1, 2 e 3 (Sabin), dupla viral (sarampo/rubéola) e tríplice viral (sarampo/caxumba/rubéola), tríplice acelular tipo infantil e tipo adulto, vacina inativada combinada contra poliovírus tipos 1, 2, e 3 (Salk).

Com o desenvolvimento de novas vacinas para o controle de doenças infecciosas, é cada vez maior o número de imunobiológicos utilizados no calendário básico de imunizações. Isso demanda inúmeras aplicações simultâneas, a maioria delas por injeções, com desconforto para os pacientes. 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 (evita confusão entre imunobiológicos) 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.

Não confundir vacinas combinadas com vacinas conjugadas (pneumocócica, meningocócica e anti-hemófilo) nas quais antígenos polissacarídicos são associados a proteínas levando à mudança no tipo de resposta imune ao antígeno, originalmente de células T-independentes, passando a resposta T-dependente. Essa mudança proporciona maior imunogenicidade, havendo resposta de memória com doses repetidas. As vacinas conjugadas podem, por sua vez, ser combinadas a outras vacinas, como é o caso da tetravalente (difteria/tétano/pertússis/anti-hemófilo conjugada).

Vacinas diferentes não devem ser misturadas na mesma seringa, salvo quando a apresentação original for apropriada para este fim.

É importante salientar que não há evidência científica de que o sistema imune da criança se sobrecarregue com a administração simultânea de múltiplas vacinas, sendo seguro e eficaz, portanto, a utilização tanto de vacinas combinadas quanto a administração simultânea de vacinas.

O uso das vacinas combinadas é seguro em pessoas imunocomprometidas.

## Referências bibliográficas

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Policy statement: combination vaccines for childhood immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), the American Academy of Pediatrics (AAP), and the American Academy of Family Physicians (AAFP) (RE9909). *Pediatrics*, [S.l.], v. 103, n. 5, p. 1064-1077, 1999.

DECKER, M. D.; EDWARDS, K. M.; BOGAERTS, H. H. Combination vaccines. In: PLOTKIN, S.; ORENSTEIN, W. (Ed.). *Vaccines*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier, 2004. p. 825-861.

PARTE

# 4

## OS CRIE E OS EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAÇÃO



## C A P Í T U L O 22

---

### Os CRIE e os eventos adversos pós-vacinação

Os CRIE são referência para os eventos adversos graves pós-vacinação de sua região de cobertura e podem eventualmente se deparar com eventos adversos graves que ocorram em seu próprio ambiente de trabalho. Para isso, os CRIE devem contar com apoio hospitalar e laboratorial para atendimento e investigação desses casos, conforme normas estabelecidas pela SVS/MS (Portaria n.º 48 de 28/7/2004) e ainda não operacionalizadas em vários CRIE.

Segundo orientação do “Manual de Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação”, o formulário de atendimento desses casos deve ser preenchido cuidadosamente, devendo ser enviado o mais rapidamente possível para o nível central; no caso dos CRIE, para a Secretaria Estadual da Saúde de seu respectivo Estado.

A Ficha de Notificação de Eventos Adversos contém campos para descrição detalhada dos eventos e cuidado especial deve ser dispensado ao preenchimento de campos referentes a lotes, doses e locais anatômicos de vacinação. Além do preenchimento dessa ficha, na dependência 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 para o PNI.

Quando necessário para o esclarecimento diagnóstico ou para a recuperação do paciente, exames laboratoriais complementares e internamentos devem ser providenciados. É preciso que os CRIE disponham de acesso a profissionais médicos experientados que possam orientar o diagnóstico diferencial, através de anamnese, exame clínico e realização de exames complementares que estejam indicados.

A conduta a ser seguida nestes episódios está padronizada no “Manual de Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação”. 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 profissionais de outras especialidades podem ser necessárias e, nesses casos, arranjos locais com as instituições nas quais os CRIE estão abrigados ou com o gestor de atenção à saúde local devem ser

feitos, para que este atendimento seja disponibilizado com a maior presteza possível.

O fluxo de comunicação entre os CRIE e os locais de apoio definidos pelo PNI deve ser fácil 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.

Aspecto fundamental no atendimento de eventos adversos é o esclarecimento minucioso para a família sobre todos os acontecimentos observados no decorrer do acompanhamento do paciente.

Na eventualidade de óbito em crianças ou adultos, a necropsia deve ser realizada com a colaboração de serviço com experiência em exames histopatológicos, lembrando que a família sempre deve ser informada sobre a necessidade desse procedimento.

As reações de anafilaxia sistêmicas são raras com as vacinas e mais comuns após imunização passiva com soros, tais como os soros antitetânico, antidiftérico e antirábico, especialmente quando esses já foram usados anteriormente pelo paciente, mas a anafilaxia grave é possível após o uso de qualquer imunobiológico ou medicamento, mesmo quando utilizados pela primeira vez. Trata-se de uma reação alérgica ou de hipersensibilidade grave, envolvendo dois ou mais sítios ou sistemas, ou reações envolvendo trato respiratório nas primeiras duas horas após qualquer vacinação, sendo mais frequentes nos primeiros 30 minutos. Nessas situações é fundamental a rapidez do atendimento. A adrenalina é a medicação de urgência mais importante, nesse caso.

152

Apesar de raros, eventos anafiláticos sistêmicos podem ocorrer com qualquer imunobiológico. 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 de saúde devem ser oferecidas aos profissionais dos CRIE.

Não confundir anafilaxia com a síncope das reações vasovagais (palidez, tontura, desmaio), comum 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.

Em função desses eventos raros, os CRIE devem ter sempre disponível material de emergência e ressuscitação, constituído no mínimo dos itens discriminados no quadro 8. Os procedimentos detalhados de atendimento a esses casos estão especificados no Manual de Eventos Adversos às Vacinações. Um algoritmo de atendimento a esses casos deve ser mantido à vista.

**Quadro 8. Material necessário para o atendimento de emergências alérgicas e outras nos CRIE**

Equipamentos e fármacos para emergências		
Tipo	Descrição	Dose
Equipamento para assistência ventilatória	Máscaras de alto fluxo. Ambú com máscaras adequadas às várias idades.- Sondas de Gedell de vários calibres. Cilindro e dosímetro de oxigênio.	
Fármacos	Adrenalina 1:1.000	0,01mL/kg, máx 0,5mL IM até 3 vezes a cada 20 min.
	Prometazina injetável.	0,5 a 1 mg/kg, IM.
	Hidrocortizona.	5mg/kg/dose cada 4 ou 6h IV.
Material para venoclise	Agulhas, escalpes e equipos.	
Outras drogas úteis		
Tipo	Descrição	Dose
Fármacos	Paracetamol oral 100mg/mL.	10-15mg/kg VO q 4-6h VO.
	Dipirona injetável 500mg/mL.	6 a 16mg/kg/dose IV.
	Dipirona oral 500mg/mL.	6 a 16mg/kg/dose VO.
	Fenobarbital injetável 100mg/mL.	10mg/kg/dose, IM (anticonvulsivante).
	Fenobarbital oral 40mg/mL.	3 a 5mg/kg/dia, VO.
	Diazepam injetável 5mg/mL.	0,04 a 0,2mg/kg/dose IM ou IV (anticonvulsivante).
Informativos úteis		
Tipo	Descrição	Disponibilidade
Publicações	Manual de eventos adversos a vacinações.	a mão
Fluxogramas	Algoritmo de atendimento à anafilaxia.	à vista

A retroalimentação das fichas de eventos adversos deve ser feita de maneira ágil, possibilitando a discussão do evento e a tomada de novas decisões, se necessário.

O **Anexo 1** do “Manual de Vigilância Epidemiológica dos Eventos Adversos Pós-Vacinação” dá 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 Sistema de Informações sobre Eventos Adversos Pós-Vacinais (SI-EAPV) é um sistema de banco de dados informatizado, implantado nas coordenadorias de imunizações das secretarias estaduais de saúde e na Coordenadoria do Programa Nacional de Imunizações, em nível federal, para onde são centralizadas as informações sobre eventos adversos investigadas em todo o estado. Os casos atendidos pelos CRIE devem ser reportados a este sistema através da regional de saúde respectiva ou diretamente à secretaria estadual de saúde, conforme os arranjos locais de coordenação e subordinação de cada CRIE.

## Referências bibliográficas

BRASIL. Ministério da Saúde. *Manual de vigilância dos eventos adversos pós-vacinação*. Brasília, 1998.

154

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. *Manual de vigilância dos eventos adversos pós-vacinação*. 2. ed. Brasília, [2006?]. Em preparação. Arquivo eletrônico disponibilizado pelo comitê revisor.

CANADA. Minister of Health. Population and Public Health Branch. *National Advisory Committee on Immunization. Canadian Immunization Guide*. 6<sup>th</sup> ed. Toronto: Canadian Medical Association; 2002. Disponível em: <<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/>>. Acesso em: 6 out. 2005.

SÃO PAULO (Município). PMSP/SMS/COGESP. *Instrução técnica para a prescrição e a utilização de penicilinas*. São Paulo, 2003. Disponível em: <[http://www.prefeitura.sp.gov.br/arquivos/secretarias/saude/consulta\\_publica/0001/Penicilinas.doc](http://www.prefeitura.sp.gov.br/arquivos/secretarias/saude/consulta_publica/0001/Penicilinas.doc)>. Acess em: 15 jul. 2004.

PICKERING, L. K. (Ed.) *Red Book: report of the Committee on Infectious Diseases*. 26<sup>th</sup> ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 2003. p. 382-391.

SILVA, M. V. Uso de soros em acidentes com toxinas e animais peçonhentos. In: FARHAT, C. K. et al. *Imunizações: fundamentos e prática*. 4. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2000. p. 273-287.

PARTE

# 5

## ASPECTOS ADMINISTRATIVOS E GERENCIAIS DOS CRIE



## C A P Í T U L O 23

### Conservação e manipulação dos imunobiológicos especiais

Para que se obtenham bons resultados com a aplicação de imunobiológicos, é necessário mais do 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.

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.

É preciso que os equipamentos da rede de frio dos CRIE estejam funcionando adequadamente.

As recomendações de armazenamento e exigências de manutenção térmica contidas na bula devem ser consultadas para cada imunobiológico, uma vez que podem ocorrer modificações nas orientações relativas a novos produtos.

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. Examinar o aspecto físico dos frascos e a data de validade. Os produtos não deverão ser recebidos se forem constatadas irregularidades nesses itens. O mesmo 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 para temperaturas 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 adjuvante, tais como os toxóides, 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 dos procedimentos de manutenção da rede de frio, deve-se consultar o Manual de Rede de Frio e o Manual de Procedimentos para Vacinação, do Ministério da Saúde, que devem ser facilmente acessíveis a todos os funcionários dos CRIE.

Os quadros 9 e 10 fornecem orientações sobre as 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 ser utilizados.

## Referências bibliográficas

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Vaccine handling and storage. In: PETER, G. (Ed.). *Red book: report of the Committee on Infectious Diseases*. 24<sup>th</sup> ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 1997. p. 6-15.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Manual de procedimentos para vacinação*. Brasília, 1998.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. *Manual de procedimentos para vacinação*. 4. ed. Brasília, 2001.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. *Manual de redes de frio*. 3. ed. Brasília, 2001.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Recommendations for handling and storage of selected biologicals. [S.l.], 2005. Disponível em: <[www.cdc.gov/nip/publications/vac\\_mgt\\_book.pdf](http://www.cdc.gov/nip/publications/vac_mgt_book.pdf)>. Acesso em: 29 jan. 2006.

COMITÉ DE VACUNAS DE SLIPE-API. Conservacion y manipulacion de vacunas. In: ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRIA. *Manual de vacunas en pediatría*. Espanha, 2000. p. 15-24.

SOCIEDADE DE PEDIATRIA DO RIO DE JANEIRO. *Manual de imunizações do comitê de infectologia pediátrica*. Rio de Janeiro: Medsi, 2004.

ROCHA, C. M. V. et al. *Manual de rede de frio*. Brasília: Ministério da Saúde, 2001. 80 p. il. Disponível em: <[http://dtr2001.saude.gov.br/svs/pub/pdfs/manu\\_rede\\_frio.pdf](http://dtr2001.saude.gov.br/svs/pub/pdfs/manu_rede_frio.pdf)>. Acesso em: 6 out. 2005.

ARANDA, C. M. S. S. et al. *Manual de procedimentos para vacinação*. 4. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2001. 316 p. il. Disponível em <<http://dtr2001.saude.gov.br/svs/pub/MPV/mpv00.htm>>. Acesso em: 6 out. 2005.

**Quadro 9. Conservação dos imunobiológicos especiais – vacinas**

Imunobiológico	Temperatura recomendada	Duração da estabilidade/ validade	Aparência normal
DTPa (contra difteria, tétano e pertússis, acelular)	+2 a +8°C. Não congelar. 24 horas a <2°C ou >25°C pode provocar formação de grumos difíceis de dissolver.	No máximo 18 meses após saída do fabricante. Verificar data na ampola ou frasco.	Suspensão turva e esbranquiçada. Não usar se o produto contiver grumos que não se desfazem após agitação vigorosa.
Hib (contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b)	Sol. Injetável: +2 a +8°C. Não congelar. Líofilo, diluente e após diluição: +2 a +8°C. Não congelar.	No máximo 2 anos após saída do fabricante.	Sol. Injetável, unidose ou Líofilo + diluente, 5 doses.
HA (contra hepatite A inativada)	+2 a +8°C. Não congelar.	2 anos, sob refrigeração.	Suspensão turva e branca.
HB (contra hepatite B recombinante)	Idem.	No máximo 2 anos desde a saída do fabricante.	Após agitação cuidadosa, suspensão branca ligeiramente turva.
INF (contra <i>influenza</i> )	+2 a +8°C. Não congelar	Usar a vacina apenas no ano para a qual foi produzida.	Líquido claro e incolor.
Pn23 (Contra pneumococo 23V)	+2 a +8°C	Ver prazo de validade na bula.	Líquido claro e incolor ou ligeiramente turvo, esbranquiçado.
Pnc7 (contra pneumococo conjugada 7V)	+2 a +8°C. Não congelar	18 meses após a saída do fabricante. Verificar data na ampola ou frasco.	Líquido claro e homogêneo.
VIP (poliomielite inativada)	+2 a +8°C. Não congelar	No máximo após 1 ano após a saída do fabricante.	Suspensão clara e sem cor.
MenC (Meningocócica conjugada C)	+2 a +8°C. Não congelar.	18 meses após a saída do fabricante. Verificar data na ampola ou frasco.	Sobrenadante claro.
VZ (Contra a varicela)	+2 a +8°C (consultar a bula)	Vide bula/prazo de validade.	Vide bula.

**Quadro 10. Conservação de imunobiológicos especiais: imunoglobulinas**

Imunobiológico	Temperatura recomendada	Duração da estabilidade/validade	Aparência Normal
IGHAT (Imunoglobulina Humana Antitetânica)	2 + 8°C. Não congelar.	V. bula/prazo de validade.	Sol injetável, frasco ampola. Incolor.
IGHAHB (Imunoglobulina Humana Anti-hepatite B)	2 + 8°C. Não congelar.	V. bula/prazo de validade.	Sol injetável, frasco ampola. Incolor.
IGHVAZ (Imunoglobulina Humana Antivaricela-zoster)	2 + 8°C. Não congelar.	V. bula/prazo de validade.	Sol injetável, frasco ampola. Incolor.
IGHAR (Imunoglobulina Humana Anti-rábica)	2 + 8°C. Não congelar.	V. bula/prazo de validade.	Sol injetável, frasco ampola. Incolor.

## C A P Í T U L O 24

---

### **Normas administrativas dos CRIE**

Existem no país 38 CRIE (janeiro de 2006), distribuídos por todos os estados. Eles estão vinculados às secretarias estaduais de saúde e contam com equipe técnica mínima composta de médico, enfermeiro e auxiliar/técnico de enfermagem, capacitados para atuar na área de imunizações. Os CRIE funcionam em período integral para dispensação dos imunobiológicos em casos de urgência, inclusive nos períodos noturnos, fins de semana e feriados.

Os CRIE atendem ao público que necessita de imunobiológicos especiais, de alta tecnologia e alto custo, de forma personalizada. Essas pessoas devem ser encaminhadas aos CRIE acompanhadas das indicações médicas dos imunobiológicos, bem como dos exames laboratoriais que as justifiquem. Essas indicações serão avaliadas pelo médico ou enfermeiro responsáveis pelo CRIE e os imunobiológicos dispensados se as indicações estiverem contempladas pelas normas em vigor.

Os CRIE estão subordinados administrativamente às instituições onde estão implantados e tecnicamente às respectivas secretarias estaduais de saúde e à Coordenação do Programa Nacional de Imunizações.

Para atender aos objetivos propostos, é fundamental que as diretrizes de funcionamento geral estabelecidas para a implantação dos CRIE sejam cumpridas, bem como o estrito seguimento às normas de indicação dos imunobiológicos especiais. O volume de recursos investidos nessa atividade é significativo, fazendo-se necessário monitoramento eficiente para o planejamento racional da previsão, aquisição, distribuição e administração desses imunobiológicos, de modo a evitar a falta ou o desperdício dos mesmos. Tal monitoramento só é possível com fluxo de informações consistente e ágil. Nesse sentido a avaliação qualitativa e quantitativa deve ser realizada nos diversos níveis de gerenciamento e execução.

## 24.1 Normas legais

Os CRIE são atualmente regidos pela seguinte norma:

*Secretaria da Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde  
Portaria n.º 48, de 28 de julho de 2004*

Institui, em todo território nacional, as diretrizes gerais para o funcionamento e operacionalização dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais – CRIE, e define as competências da SVS, dos Estados, Distrito Federal e CRIE.

O SECRETÁRIO DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, no uso das atribuições que lhe confere o Art. 36, do Decreto n.º 4.726, de 09 de junho de 2003 e considerando a necessidade de regulamentar o funcionamento dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais – CRIE, RESOLVE:

### CAPÍTULO I

#### Das Disposições Iniciais

Art. 1.º Instituir as diretrizes gerais para o funcionamento e operacionalização dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais – CRIE, que terão os seguintes objetivos:

I. 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 Programa Nacional de Imunizações – PNI; e

II. garantir os mecanismos necessários para investigação, acompanhamento e elucidação dos casos de eventos adversos graves e/ou inusitados associados temporariamente às aplicações de imunobiológicos.

### CAPÍTULO II

#### Da Organização

Art. 2.º Os CRIE serão subordinados administrativamente à instituição onde está implantado e tecnicamente à Secretaria Estadual de Saúde – SES

Art. 3.º Para funcionamento dos CRIE, as SES devem disponibilizar as instalações mínimas abaixo definidas, que deverão estar em conformidade com as normas técnicas da Resolução RDC n.º 50, de 21 de fevereiro de 2002, e sua alteração, determinadas pela – RDC, n.º 189, de 18 de julho 2003, ambas da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA:

I. recepção;

II. consultório;

III. sala de vacinas; e

IV. sanitário.

Art. 4.º Para organização e funcionamento da sala de vacinas dos CRIE deverão ser observados o Manual de Procedimentos para Vacinação do PNI/SVS, bem como as seguintes condições:

I. ser de fácil acesso à população;

II. instalada de preferência em ambiente hospitalar, que possua equipamentos de apoio para emergência e análise laboratorial, nas proximidades de hospitais universitários, centros de oncohematologia ou ambulatórios de especialidades;

III. dispor de equipamentos para manter refrigerados os produtos, de forma a garantir a qualidade de sua conservação;

IV. funcionar diariamente e em tempo integral, com disponibilidade de imunobiológicos especiais nos casos de urgências, inclusive no período noturno, feriados e finais de semanas;

VI. dispor de equipe técnica mínima composta de médico, enfermeiro e técnico/auxiliar de enfermagem, devidamente habilitados para desenvolver as atividades de vacinação, que deverá ser providenciada pelas SES, quando o CRIE for vinculado àquela.

Parágrafo Único. O técnico com formação em medicina será o responsável pela avaliação das indicações dos imunobiológicos especiais e dos eventos adversos graves e/ou inusitados.

### CAPÍTULO III

#### Das Competências

##### Seção I

##### Da União

Art. 5.º Compete à Secretaria de Vigilância em Saúde – SVS, como gestora nacional do Programa Nacional de Imunizações:

I. elaborar e manter atualizadas as normas técnicas de funcionamento dos CRIE;

II. elaborar e manter atualizados os protocolos de investigação dos eventos adversos;

III. apoiar tecnicamente às secretarias estaduais de saúde na avaliação, implantação, capacitação e controle dos CRIE;

IV. adquirir e distribuir os imunobiológicos especiais;

V. receber e analisar os dados do Sistema de Informações do Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais – SI-CRIE;

- VI. receber e analisar as solicitações mensais de imunobiológicos;
- VII. apoiar tecnicamente e financeiramente a realização de estudos, atividades de ensino e pesquisas, propostas pelos CRIE; e
- VIII. apoiar tecnicamente a investigação, acompanhamento e elucidação dos eventos adversos graves e/ou inusitados associados temporalmente à aplicação de imunobiológicos.

## Seção II

### Dos Estados

#### Art. 6.º Compete as SES:

- I. dispor de meios para armazenamento das vacinas, garantindo a sua perfeita conservação de acordo com as normas do Programa Nacional de Imunizações e as especificações do fabricante;
- II. promover a capacitação dos recursos humanos que atuarão nos CRIE;
- III. distribuir os imunobiológicos para os CRIE;
- IV. providenciar a divulgação das atividades dos CRIE e das normas específicas, junto à comunidade científica do Estado;
- V. receber e analisar mensalmente as informações do banco de dados do SI-CRIE;
- VI. receber e analisar a solicitação dos imunobiológicos;
- VII. encaminhar a SVS o banco de dados do SI-CRIE do seu estado, sendo que aqueles com mais de um centro deverão enviar a informação consolidada de seus CRIE;
- VIII. monitorar o registro de doses aplicadas de imunobiológicos especiais no Sistema de Informações do Programa Nacional de Imunizações/Avaliação do Programa de Imunizações – SI-PNI/API;
- IX. incluir no Movimento Mensal de Imunobiológicos as solicitações e as perdas de imunobiológicos especiais;
- X. fornecer os insumos necessários para a operacionalização das ações de imunizações nos CRIE;
- XI. providenciar e assegurar os meios necessários para a investigação e elucidação dos eventos adversos graves e/ou inusitados, associados temporalmente à aplicação dos imunobiológicos;
- XII. estabelecer um sistema de fluxo de referência e contra-referência para os casos de indicações de imunobiológicos especiais e de investigação clínica ambulatorial e laboratorial especializada para os casos de eventos adversos notificados;
- XIII. estruturar um sistema de referência hospitalar especializado, para os casos

de internação em unidades hospitalares não especializadas com suspeita de evento adverso pós-vacinal, com adoção de medidas de encaminhamento para hospitais de referência, hospital universitário ou sede dos CRIE;

XIV. estabelecer sistemas de referência interestaduais para casos mais especializados quando o estado não detiver as condições terciárias necessárias à investigação e tratamento do vacinado; e

XV. promover e organizar cursos de atualização em eventos adversos, para aprimoramento do sistema e eficiência clínica dos casos emergenciais e demais casos notificados.

### Seção III

#### Dos Centros de Referências para Imunobiológicos Especiais

##### Art. 7.º Compete aos CRIE:

I. observar as normas estabelecidas pelo Programa Nacional de Imunizações – PNI da SVS;

II. orientar, avaliar, aplicar e acompanhar o esquema vacinal dos pacientes que necessitem de imunobiológicos especiais;

III. alimentar e retroalimentar o SI-CRIE com o objetivo de subsidiar as Secretarias Estaduais de Saúde na manutenção do banco de dados para envio ao nível nacional, bem como da solicitação de reposição dos imunobiológicos;

IV. possibilitar a realização dos estudos, atividades de ensino e pesquisas científicas relacionadas aos imunobiológicos especiais, com apoio da SVS, Secretarias Estaduais de saúde, coordenações estaduais de imunização e comissões estaduais de imunização;

V. participar da investigação, acompanhamento e elucidação dos eventos adversos graves e/ou inusitados associados temporalmente à aplicação dos imunobiológicos;

VI. realizar as atividades de vacinação conforme as normas do Manual de Procedimentos para Vacinação;

VII. manter registro individual dos pacientes com todas as vacinas aplicadas, acessíveis aos usuários e as SES;

VIII. informar mensalmente, ao gestor municipal, as doses aplicadas, segundo os modelos padronizados pelo Programa Nacional de Imunizações, para alimentação do SI-PNI/API;

IX. registrar as vacinas aplicadas em cartão próprio a ser entregue ao usuário, obedecendo ao modelo único padronizado pelo Ministério da Saúde, onde deve constar o lote de fabricação de cada vacina;

X. desenvolver uma estrutura para receber em atendimento ambulatorial os ca-

sos de eventos adversos e encaminhados pela rede para avaliação pelo médico do CRIE, que deverá encaminhar e acompanhar o vacinado para avaliações e tratamentos especializados; e

XI. apoiar tecnicamente as SES nos treinamentos regionais e locais de eventos adversos para unidades básicas de saúde e unidades de serviços de emergência não especializados e dos hospitais de referência.

#### Seção IV

##### Do Distrito Federal

Art. 8.º Aplicam-se ao Distrito Federal, no que couber, as competências referentes aos estados e municípios.

#### CAPÍTULO IV

##### Das Disposições Finais

Art. 9.º Nas situações em que o CRIE não pertença à rede estadual de saúde, a manutenção de recursos humanos e materiais será acordada mediante termo de cooperação técnica entre a SES e a outra instituição.

166

Art. 10. Nas situações em que o paciente esteja hospitalizado ou impossibilitado de comparecer ao CRIE, o imunobiológico poderá ser encaminhado, observados os seguintes procedimentos:

I. o médico solicitante deve entrar em contato com o CRIE e, com a confirmação da indicação, providenciar a retirada dos imunobiológicos, encaminhando a documentação necessária;

II. a regional da SES, quando intermediária nesta solicitação, deve realizar os mesmos procedimentos enviando a documentação para retirada dos imunobiológicos;

III. o registro da liberação deve constar no SI-CRIE com os dados do paciente que irá receber o produto; e

IV. o registro da aplicação do imunobiológico encaminhado deve constar no SI-PNI/API do município que recebeu o produto, sendo de sua responsabilidade o monitoramento dessas aplicações.

Art. 11. Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

## 24.2 Gerenciamento de informações nos CRIE

O SI-CRIE (Sistema de Informações dos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais) é um sistema de banco de dados informatizado de gerenciamento de informações sobre pacientes e imunobiológicos implantado em todos os CRIE, nas coordenadorias de imunização das secretarias de saúde dos estados e na Coordenação do Programa Nacional de Imunizações.

Aos CRIE compete:

- a) identificar os pacientes, com dados pessoais e endereço, cadastrá-los no SI-CRIE, bem como os imunobiológicos prescritos e dispensados e os aprazamentos de retornos para novas aplicações;
- b) encaminhar as planilhas de dados mensais do SI-CRIE à Secretaria de Saúde do Estado;
- c) encaminhar o boletim mensal de doses aplicadas por faixa etária à Secretaria de Saúde do Município para inclusão no Avaliação do Programa de Imunizações (API);
- d) anotar no Cartão da Criança ou do Adulto os imunobiológicos aplicados, datar e rubricar (não esquecer de anotar a lápis a data de dose subsequente, se houver);
- e) preencher no final do mês o Mapa de Controle dos Imunobiológicos Especiais em duas vias: a 1.<sup>a</sup> para o CRIE, a 2.<sup>a</sup> para a Coordenação Estadual de Imunização;
- f) preencher mensalmente o controle mensal de estoque de imunobiológicos especiais e encaminhar à Coordenação Estadual de Imunização para solicitação de reposição.

167

## Referências bibliográficas

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância à Saúde. Portaria n.º 48 de 28 de julho de 2004. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, v. 145, p. 63-64.

## Glossário

Adjuvante – substância não antigênica que aumenta o estímulo antigênico de uma vacina.

Aids – doença 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 freqüente em predispostos (“atópicos”).

Alogênico – membros geneticamente diferentes da mesma espécie; transplante recebido de um 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; sistêmica (choque anafilático), disseminada (urticária generalizada) ou localizada (urticária leve, edema).

Anticorpo – molécula de imunoglobulina que se fixa especificamente a um antígeno.

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 – as 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 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 contém antígenos estranhos em sua superfície.

Cepa – raça (variedade) de uma mesma espécie microbiana; aplica-se a linhagens de vírus e também 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 de baixo peso molecular que atuam de forma semelhante a hormônios, potencializando a resposta imune; em geral atuam localmente, diferentemente dos hormônios, que tem ação mais sistêmica.

Complexo maior de histocompatibilidade (MHC) – um grupo de genes que codificam moléculas da superfície celular, que são necessárias para a apresentação de antígenos às células T e para a 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.

Contato – v. 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 auto-imune – doença crônica resultante da auto-agressão pelo próprio sistema imunológico, independentemente da exposição recente a um antígeno; não confundir com doença alérgica.

170

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; freqüente após 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-se distinguir 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 seqüelas de natureza neurológica, com componentes sensoriais, motores, cognitivos e comportamentais.

Endemia – doença presente continuamente numa comunidade.

Enduração – endurecimento difuso do tecido, o mesmo que induração.

Epidemia – aumento súbito da freqüência de uma doença numa comunidade.

Episódio (Síndrome) hipotônico-hiporresponsivo – instalação súbita de quadro clínico constituído por hipotonia, hiporresponsividade, cianose ou palidez nas primeiras 48 horas pós-vacinação, sem causa aparente que justifiquem o episódio tais 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 subaracnóide 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 homem.

Imunidade humoral – imunidade adaptativa (específica, adquirida) mediada por anticorpos.

172

Imunidade celular – imunidade adaptativa (específica, adquirida) mediada por linfócitos T, macrófagos ativados e suas citocinas.

Imunidade 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.

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 microorganismos 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 microorganismos 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 imunossupressores, 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.

Insuficiência renal crônica – incapacidade de realizar adequadamente a função renal necessitando de monitoramento contínuo e, freqüentemente, de diálise periódica.

Linfócitos T helper (auxiliares) – linfócitos T com antígeno CD4 na sua membrana que, através da secreção de citocinas, estimulam linfócitos B, linfócitos citotóxicos, macrófagos e outras células do sistema imune.

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 – ligação de opsoninas (anticorpos ou complemento) a um antígeno para torná-lo mais apropriado à fagocitose.

Poliomielite associada à vacina – paralisia flácida e aguda que se inicia entre quatro e 40 dias após o recebimento da vacina oral contra a poliomyelite (VOP) e que apresenta seqüela 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 quatro a 85 dias após a vacinação e deve apresentar seqüela 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.

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 2,5kg 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 – V. 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 equína).

Soroconversão – aparecimento de anticorpos específicos no soro em resposta à vacinação, indicando mudança de condição do indivíduo, de suscetibilidade para imunidade.

Toxóide – toxina que foi alterada, geralmente pelo formaldeído, com perda de suas propriedades patogênicas e conservação de seu poder antigênico.

Trasnfusão – transferência de sangue ou de hemoderivados de uma pessoa para outra.

Transmissão vertical – no presente documento refere-se à transmissão de agentes infecciosos da mãe para o feto (congénita) ou para o recém-nascido (perinatal).

Trasplantado – 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 pertússis 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, tetravalente, contra a difteria, o tétano e a coqueluche, misturados 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 tríplice tetravalente, VOP e HB.

176

Vida média – tempo correspondente à média de decaimento dos átomos radioativos de um rádio-isótopo; 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.

RELAÇÃO DOS CENTROS  
DE REFERÊNCIA DE  
IMUNOBIOLOGICOS  
ESPECIAIS

(JANEIRO DE 2006)



## **AC**

### **Maternidade Bárbara Heliodoro**

Av. Getúlio Vargas 811, Bosque

Rio Branco, AC

Cep: 69908-650

Tel.: (68) 3228-7723

## **AL**

### **Hospital Escola Dr. José Carneiro – Pediatria**

Av. Siqueira Campos 2095, Trapiche Da Barra

Maceió, AL

Cep: 57010-001

Tel.: (82) 3336-1633

## **AM**

### **Instituto de Medicina Tropical**

Av. Pedro Teixeira, N.º 25, Bairro D. Pedro

Manaus, AM

Cep: 69040-900

Tel.: (92) 3238-1711/3656-3937

179

## **AP**

### **Coordenação De Vigilância Em Saúde**

Av. Mendonça Furtado, N.º 1266, Bairro Central

Macapá, AP

Cep: 68900-060

Tel.: (96) 212-6217

## **BA**

### **Hospital Couto Maia**

Rua Rio São Francisco S/n, Monte Serrat

Salvador, BA

Cep: 40415-100

Tel.: (71) 3316-3084/3316-3467

## **BA**

### **Centro Pediátrico Professor Hosanah de Oliveira – UFBA**

Rua Padre Feijó, S/n, Canela

Salvador, BA

Cep: 40110-170

Tel.: (71) 3339-6161/3339-6162

## **CE**

### **Hospital Infantil Albert Sabin**

Rua Tertuliano Sales N.º 544, Vila União

Fortaleza, CE

Cep: 60410-790

Tel.: (85) 488-9662/488-9603/488-9606/488-9680

## **DF**

### **Hospital Materno Infantil De Brasília – HMIB**

Av. L2 Sul, Q. 608/609 – Bloco A – Hras

Brasília, DF

Cep: 70203-900

Tel.: (61) 3443-2322 R 307/3445-7644

## **DF**

### **Hospital Regional Da Asa Norte – HRAN**

Setor Médico Hospitalar Norte, Quadra 101, Área Especial

Brasília, DF

Cep: 70710-100

Tel.: (61) 3325-4362/3328-7562

## **DF**

### **Hospital Regional da Ceilândia – HRC**

Qmn 17, Área Especial 01

Ceilândia, DF

Cep: 72215-170

Tel.: (61) 3371-2889/3471-9083

## **DF**

### **Hospital Regional de Taguatinga**

Setor C Norte, QNC – Area Especial N.º 24

Taguatinga, DF

Cep: 72119-900

Tel.: (61) 3352-3320/3353-1181

## **ES**

### **Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória**

Av. Alameda Mary Ubirajara 205, Praia do Canto

Vitória, ES

Cep: 29055-120

Tel.: (27) 3137-2401

## **GO**

### **Hospital Materno Infantil**

Rua 7 esq. Av Perimetral s/n, Setor Oeste

Goiania, GO

Cep: 74510-210

Tel.: (62) 3291-4900/3291-4409 R. 228

181

## **MA**

### **Hospital Universitário – Unidade Materno-infantil**

Rua Silva Jardim s/n, Centro, São Luís, MA

Cep: 65021-000

Tel.: (98) 3219-1115/3219-1161

## **MG**

### **Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais**

Santa Casa de Misericórdia, Anexo

Av. Francisco Sales, 1.111, Barro Santa Efigênia

Belo Horizonte, MG

Cep: 30150-221

Tel.: (31) 3277-4949/3277-4431

## **MS**

**Ambulatório do Hospital Regional Rosa Pedrossian**  
Av. Engenheiro Lutero Lopes, S/n. Bairro Aero Rancho  
Campo Grande, MS  
Cep: 79084-180  
Tel.: (67) 3378-2500/3378-2729

## **MT**

**Centro Regional de Saúde**  
Rua Thogo Da Silva Pereira, S/n  
Cuiabá, MT  
Cep: 78020-500  
Tel.: (65) 3613-2694

## **PA**

**Hospital Ofir de Loyola**  
Av. Magalhães Barata, N.º 992  
Belém, PA  
Cep: 66063-240  
Tel.: (91) 3229-4287

182

## **PB**

**Hospital Infantil Arlindo Marques**  
Rua Alberto De Brito, S/n, Bairro Jaguaribe  
João Pessoa, PB  
Cep: 58015-320  
Tel.: (83) 3218-5778

## **PE**

**Hospital Universitário Oswaldo Cruz – Huoc – Dip Infantil**  
Rua Arnobio Marques, 310  
Recife, PE  
Cep: 50100-130  
Tel.: (81) 2101-1339/3413-1339/3413-1300

## **PI**

### **Hospital Infantil Lucídio Portela**

Rua Gov. Raimundo A De Vasconcelos, N.º 220, Centro

Teresina, PI

Cep: 64001-450

Tel. (86) 3221-3435 R. 224 Ou 260/3261-3680

## **PR**

### **Centro de Referência de Imunobiológicos**

Rua Barão Do Rio Branco, N.º 465 – 180

Curitiba, PR

Cep: 80010-180

Tel.: (41) 3322-2299 R 207

## **PR**

### **Campus Universitário de Londrina, Ambulatório do Hospital das Clínicas**

Rodovia Celso Garcia Cid – Pr 445, Km 380

Londrina, PR

Cep: 86051-990

Tel.: (43) 3328-3533/3371-5750

183

## **RJ**

### **Hospital Municipal Jesus**

Rua Oito de Dezembro, N.º 717. Vila Isabel

Rio De Janeiro, RJ

Cep: 20550-200

Tel.: (21) 2569-1088/2569-4088 R 205

## **RJ**

### **Posto de Saúde Raul Travassos**

Rua 10 de Maio N.º 892. Centro

Itaperuna, RJ

Cep: 28300-000

Tel.: (22) 3822-1950/3822-0192 – 24h

## **RN**

### **Ambulatório do Hospital de Pediatria – UFRN**

Av. Gal. Gustavo Cordeiro de Farias, s/n, Petrópolis

Natal, RN

Cep: 59010-180

Tel.: (84) 3215-4400/3232-1551

## **RO**

Hospital de Base Ary Pinheiro.

Av Jorge Texeira, N.º 3766, Setor Industrial

Porto Velho, RO

Cep: 78964-050

Tel.: (69) 3216-5710

## **RN**

Hospital Materno Infantil Nossa Senhora de Nasareth

Rua Presidente Costa E Silva, 950. São Francisco

Boa Vista, RR

Cep: 69306-010

Tel.: (95) 623-3300

184

## **RS**

### **Hospital Sanatório Partenon**

Rua Bento Gonçalves, N.º 3722, Partenon

Porto Alegre, RS

Cep: 90650-001

Tel.: (51) 3228-0709

## **SC**

### **Hospital Joana de Gusmão**

Rua Rui Barbosa, N.º 152, Agrônômico

Florianópolis, SC

Cep: 88025-301

Tel.: (48) 3251-9066

## **SE**

### **Hospital Governador João Alves Filho (Anexo)**

Av. Tancredo Neves s/n.aracaju, SE.

Cep: 49080-900

Tel.: (79) 32593656

## **SP**

### **Centro de Imunizações do Hospital das Clínicas – Fmusp**

Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, N.º 155, Pr. dos Ambulatórios – 4.º A. – Bl. 8.

São Paulo, SP

Cep: 05403-900

Tel.: (11) 3069.6392/30696413 (Período Noturno, Feriados e Fins de Semana)

## **SP**

### **Hosp. das Clínicas – Fac. de Medicina de Ribeirão Preto.**

Av. Bandeirantes 3.900, Campus Monte Alegre

Ribeirão Preto, SP

Cep: 14048-900

Tel.: (16) 602-2841/602-2335/602-2634/602-2625

185

## **SP**

### **Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais**

Hospital de Clínicas. Campus da Unesp

Rubião Júnior. Botucatu, SP

Cep: 18618-970

Tel.: (14) 3811-6200

## **SP**

### **Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais – Unifesp**

Rua Borges Lagoa, N.º 770, Vila Clementino

São Paulo, SP

Cep: 04-038-001

Tel.: (11) 5084-5005

## **SP**

Centro de Imunobiológicos – Unicamp/hospital das Clínicas  
Cidade Univ. Zeferino Vaz, Rua Carlos Gomes 241, Hospital das Clínicas 3.º  
Andar, Núcleo de Vigilância Epidemiológica, Campinas, SP  
Cep: 13083-970  
Tel.: (19) 3788-7763/3788-7916 (Plantão)

## **SP**

Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais – Hospital Mário Covas  
Rua Henrique Calderazzo N.º 331, Santo André  
Cep: 09190-610  
Tel.: (11) 6829-5165/6829-5037. Em Feriados e finais de semana: (11) 6829-5024

## **TO**

Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais  
Rua 02 Esquina C/ Rua 03 s/n, Setor Rodoviário  
Araguaina, TO  
Cep: 77818-020  
Tel.: (63) 3411-6000/3411.6018/3414-8121

## **Equipe técnica**

**Reinaldo de Menezes Martins (Fiocruz)**

Supervisor Geral da Revisão dos Manuais EAPV e CRIE

**Gerson Zanetta de Lima (CRIE – Paraná/ Londrina)**

Coordenador do Grupo de Trabalho

**Jacy Amaral Freire de Andrade (CRIE/UFBA)**

Membro do Grupo de Trabalho

**Maria Angela Wanderley Rocha (CRIE – Pernambuco)**

Membro do Grupo de Trabalho

**Marta Heloisa Lopes (CRIE – São Paulo/ Hospital de Clínicas)**

Membro do Grupo de Trabalho

**Solange Dourado de Andrade (CRIE – Amazonas)**

Membro do Grupo de Trabalho

**Flavio S. Araújo (Técnico PNI)**

Membro do Grupo de Trabalho

**Ernesto Isaac Montenegro Renoier (Técnico PNI)**

Membro do Grupo de Trabalho

187

## **Colaboradores**

Comitê Revisor do Manual de Eventos Adversos às Vacinações do PNI.

Comitê Assessor para Terapia Anti-Retroviral em Crianças Infectadas pelo HIV.

Coordenação do Programa Nacional de Hepatites Virais.

Instituto Nacional de Câncer (Inca/MS).



ISBN 85-334-1095-6



9 798533 410953



disque saúde: 0800 61 1997

[www.saude.gov.br/svs](http://www.saude.gov.br/svs)

[www.saude.gov.br/bvs](http://www.saude.gov.br/bvs)

Secretaria de  
Vigilância em Saúde

Ministério  
da Saúde

