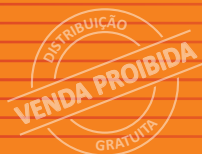


MANUAL DOS CENTROS DE REFERÊNCIA PARA IMUNOBIOLOGICOS ESPECIAIS

5ª edição



MANUAL DOS CENTROS DE REFERÊNCIA PARA IMUNOBIOLOGICOS ESPECIAIS

5ª edição



2013 Ministério da Saúde.



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

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

Tiragem: 5ª edição – 2019 – versão eletrônica

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Vigilância em Saúde – SVS

Departamento de Imunização e Doenças

Transmissíveis – DEIDT

Coordenação-Geral do Programa Nacional
de Imunizações

SRTVN Quadra 701, Via W 5 Norte, Lote D, Edifício PO700,
6º Andar

CEP: 70719-040 – Brasília/DF

(61) 3315-6128

Site: www.saude.gov.br/svs

E-mail: pni.gestao@saude.gov.br

Equipe técnica:

Este documento se fundamenta em várias publicações, documentos, informações e contribuições de muitos profissionais de saúde e instituições. A sua enumeração seria impossível e correria o risco de omissões imperdoáveis. A relação abaixo cita as pessoas mais diretamente envolvidas com a presente publicação.

Responsáveis pela revisão da 5ª edição:

Ernesto Isaac Montenegro Renoier (CGPNI)

Marta Heloisa Lopes (CRIE – São Paulo/SP – Hospital
das Clínicas)

Equipe da revisão da 5ª edição:

Ernesto Isaac Montenegro Renoier (CGPNI)

Jacy Amaral Freire de Andrade (CRIE – Salvador/BA – UFBA)

Lily Yin Weckx (CRIE – São Paulo/SP – Unifesp)

Marta Heloisa Lopes (CRIE – São Paulo/SP – Hospital
das Clínicas)

Maria Angela Wanderley Rocha (CRIE – Pernambuco)

Reinaldo Menezes Martins (Rio de Janeiro/RJ)

Solange Dourado de Andrade (CRIE – Manaus/AM)

Sandra Maria Deotti Carvalho (CGPNI)

Tania Cristina de Mattos Barros Petraglia (CRIE –
Rio de Janeiro/RJ)

Colaboração:

Ana Carolina Cunha Marreiro (CGPNI)

Ana Goretti Kalume Maranhão (CGPNI)

Dilson Fraga Guimarães (CGPNI)

Francieli Fontana Sutile Tardetti Fantinato (CGPNI)

Julio Croda (DEIDT/SVS)

Kelly Cristina Rodrigues de França (CGPNI)

Marta Helena Paiva Dantas (CGPNI)

Marcelo Pinheiro Chaves (CGPNI)

Michelli Flaviane Pinto (CGPNI)

Regina Celia Mendes dos Santos Silva (CGPNI)

Sirlene de Fátima Pereira (CGPNI)

Wanderson Kleber de Oliveira (GAB/SVS)

Diagramação:

Fred Lobo – Nucom/GAB/SVS

Revisão ortográfica:

Angela Gasperin Martinazzo

Normalização:

Editora/MS

Ficha Catalográfica

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis.

Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis, Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. – 5. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2019.

174 p. : il.

Modo de acesso: World Wide Web: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_centros_imunobiologicos_especiais_5ed.pdf>

ISBN 978-85-334-2746-4

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

CDU 615.47

Catalogação na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS – OS 2019/0181

Título para indexação:

Handbook of the Reference Centers for Special Immunobiologicals

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAP – Academia Americana de Pediatria

Ac – Anticorpos

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

Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AgHBe – Antígeno “e” do vírus da hepatite B. O anticorpo é anti-HBe

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

Aids – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

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

Anti-HBe – Ver AgHBe

Anti-HBs – Ver AgHBs

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

CD4 – Glicoproteína da membrana celular dos linfócitos TH

CD8 – Glicoproteína da membrana celular dos linfócitos TC

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

Cifavi – Comitê Interinstitucional de Farmacovigilância de Vacinas e outros Imunobiológicos

CRIE – Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais

CRM 197 – Mutante não tóxico da toxina diftérica

CTAI – Comitê Técnico Assessor de Imunizações, do Programa Nacional de Imunizações

DECH – Doença do enxerto contra o hospedeiro

DHC – Doença hepática crônica

DPOC – Doença pulmonar obstrutiva crônica

DT – Vacina adsorvida difteria e tétano infantil

dT – Vacina adsorvida difteria e tétano adulto

DTP – Vacina adsorvida difteria, tétano e pertússis

DTPa – Vacina adsorvida difteria, tétano e pertússis (acelular infantil)

dTpa – Vacina adsorvida difteria, tétano e pertússis (acelular adulto)

DVP – Derivação ventrículo-peritoneal

EAPV – Evento adverso pós-vacinação

ELISA – Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ensaio de imunoabsorção enzimática)

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

EUA – Estados Unidos da América do Norte

FA – Vacina febre amarela

FNT – Fator de necrose tumoral

GP – Glicoproteína

HA - Vacina hepatite A
HB - Vacina hepatite B
Hib - Vacina *Haemophilus influenzae* tipo b
HIV - Vírus da imunodeficiência humana
HLA - Antígenos de histocompatibilidade humana
HPN - Hemoglobinúria paroxística noturna
Ig - Imunoglobulina
IgA - Imunoglobulina A
IgD - Imunoglobulina D
IgE - Imunoglobulina E
IgG - Imunoglobulina G
IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 - Subclasses da imunoglobulina G
IGHAHB - Imunoglobulina humana anti-hepatite B
IGHAR - Imunoglobulina humana antirrábica
IGHAT - Imunoglobulina humana antitetânica
IGHAVZ - Imunoglobulina humana antivaricela
IgM - Imunoglobulina M
IM - Intramuscular
INF - Vacina *influenza* (inativada)
IRA - Infecção respiratória aguda
IV - Intravenoso
MenACWY - Vacina meningocócica conjugada ACWY
MHC - Complexo maior de histocompatibilidade
MHC-I ou II - Complexo maior de histocompatibilidade de classes I ou II
MMWR - Morbidity and Mortality Weekly Report, publicação do CDC
MenC ou Meningo C - Vacina meningocócica C (conjugada)
MS - Ministério da Saúde
NK - Células "natural killer"
Nt - Neutralizantes
OMS ou WHO - Organização Mundial da Saúde
OPA - Atividade opsonofagocitária
Opas ou OPS - Organização Pan-Americana da Saúde
Penta - Vacina combinada DTP + HB + Hib
Pnc23 - Vacina pneumocócica 23-valente (de polissacarídeos)
PCV10 - Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada)
PCV13 - Vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)
PVDV - Poliovírus derivado de vacina
PVHIV - Pessoas vivendo com HIV/aids

13.7	Contraindicações	106
13.8	Eventos adversos	106
14	VACINA <i>INFLUENZA</i> INATIVADA (INF) – “VACINA CONTRA GRIPE”	107
14.1	Considerações gerais	107
14.2	Composição e apresentação	108
14.3	Doses, via de administração, conservação e validade	108
14.4	Eficácia	108
14.5	Esquemas	109
14.6	Indicações	109
14.7	Contraindicações	109
14.8	Eventos adversos	109
15	VACINA MENINGOCÓCICA C CONJUGADA (MENINGO C) E VACINA MENINGOCÓCICA ACWY CONJUGADA (MENACWY)	111
15.1	Considerações gerais	111
15.2	Composição e apresentação	112
15.2.1	Vacina meningocócica C conjugada	112
15.2.2	Vacinas meningocócicas ACWY conjugadas	112
15.3	Dose e via de administração, conservação e validade	112
15.3.1	Vacina meningocócica C conjugada	112
15.3.2	Vacinas meningocócicas ACWY conjugadas	112
15.4	Eficácia	112
15.4.1	Vacina meningocócica C conjugada	112
15.4.2	Vacinas meningocócicas ACWY conjugadas	112
15.5	Esquemas	112
15.5.1	Vacina meningocócica C conjugada	112
15.5.2	Vacinas meningocócicas ACWY conjugadas	113
15.5.3	Indicação e esquema da vacina meningocócica ACWY conjugada	113
15.6	Indicações e esquema	114
15.7	Contraindicações	114
15.8	Eventos adversos	114
16	VACINAS PNEUMOCÓCICAS POLISSACARÍDICA (PNEUMO 23) E CONJUGADAS (PNEUMO 10 E PNEUMO 13)	117
16.1	Considerações gerais	117
16.2	Composição e apresentação	118
16.2.1	Vacina pneumocócica 23-valente (polissacarídica – Pneumo 23)	118
16.2.2	Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada – Pneumo 10)	118
16.2.3	Vacina pneumocócica 13-valente (conjugada – Pneumo 13)	118

APRESENTAÇÃO

Em 2019, o Programa Nacional de Imunizações (PNI) completa 46 anos de existência, uma história de sucesso e muitos desafios. Nesse ano também se comemoram os 26 anos da iniciativa da instalação, no país, dos primeiros Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais, os CRIE – centros constituídos de infraestrutura e logística específicas, destinados ao atendimento de indivíduos portadores de quadros clínicos especiais. Nesse contexto, a Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), do Ministério da Saúde (MS), publica a quinta edição do *Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais*, contendo as normas relativas à oferta de produtos imunobiológicos nesses centros de referência.

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

A universalidade da atenção é garantida pela oferta de 45 imunobiológicos para todos os grupos selecionados, nos 5.570 municípios, nas mais de 37 mil salas de vacinas distribuídas em todo o país.

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

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

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

INTRODUÇÃO

A oferta de imunobiológicos para as pessoas que apresentam contraindicação à utilização dos produtos disponíveis na rede pública de saúde é uma das atribuições do Programa Nacional de Imunizações. Dessa forma, ao apoiar a instalação dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais, o Programa contribui para o fortalecimento dos princípios de universalidade e equidade do SUS.

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

Esta quinta edição do *Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais* mantém a mesma estrutura das publicações anteriores: cinco partes, um glossário e um anexo contendo a relação dos CRIE em funcionamento no país em 2019, além de tabelas e quadros referidos no corpo do documento.

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

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

A Parte 3 aborda de forma detalhada cada um dos produtos disponíveis nos CRIE, descrevendo para os 20 imunobiológicos, entre outros aspectos: a composição e a apresentação; a dose – via de administração, conservação e validade; o esquema básico e reforço; a indicação, as contraindicações e os eventos adversos associados temporalmente a cada produto.

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

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

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

Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações

RESUMO DAS INDICAÇÕES

RESUMO DAS INDICAÇÕES DOS CRIE, POR IMUNOBIOLOGICO

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

Encefalopatia nos sete dias subsequentes à administração de dose anterior das vacinas Penta, DTP ou DTPa.

2 Vacina adsorvida difteria, tétano e pertússis acelular infantil (DTPa)

- Após os seguintes eventos adversos graves ocorridos com a aplicação da vacina adsorvida difteria, tétano e pertússis (DTP) ou com a vacina adsorvida difteria, tétano, pertússis, hepatite B e *Haemophilus influenzae* tipo b (Penta):
 - Convulsão febril ou afebril nas primeiras 72 horas após a vacinação.
 - Síndrome hipotônico-hiporresponsiva nas primeiras 48 horas após a vacinação.
- Para crianças que apresentem risco aumentado de desenvolvimento de eventos graves à vacina adsorvida difteria, tétano e pertússis (DTP) ou à vacina adsorvida difteria, tétano, pertússis, hepatite B e *Haemophilus influenzae* tipo b (Penta):
 - Doença convulsiva crônica.
 - Cardiopatas ou pneumopatias crônicas com risco de descompensação em vigência de febre.
 - Doenças neurológicas crônicas incapacitantes.
 - Recém-nascido (RN) que permaneça internado na unidade neonatal por ocasião da idade de vacinação.
 - RN prematuro extremo (menos de 1.000 g ou 31 semanas).
- Preferencialmente, nas seguintes situações de imunodepressão:
 - Pacientes com neoplasias e/ou que necessitem de quimioterapia, radioterapia ou corticoterapia (ver Quadro 3).
 - Pacientes com doenças imunomediadas que necessitem de quimioterapia, corticoterapia ou imunoterapia (ver Quadro 5).
 - Transplantados de órgãos sólidos e células-tronco hematopoiéticas (transplante de medula óssea - TMO).

3 Vacina adsorvida difteria, tétano e pertússis acelular adulto (dTpa)

- Gestantes a partir de 20 semanas de gestação e puérperas.
- Todos os profissionais de saúde, principalmente os grupos de profissionais da saúde que atuam em maternidades e em unidades de internação neonatal (UTI/UCI convencional e UCI Canguru) e grupos profissionais com maior contato com recém-nascidos, tais como fisioterapeutas, estagiários de medicina e de enfermagem.
- Transplantados de células tronco-hematopoiéticas (TMO).

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

4 Imunoglobulina humana antitetânica (IGHAT)

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

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

- Nas indicações de substituição de pentavalente por DTP acelular + Hib + HB.
- Transplantados de células-tronco hematopoiéticas (TMO).
- Asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas.

4. HIV/aids.
5. Imunodeficiência congênita isolada de tipo humoral ou deficiência de complemento.
6. Imunodepressão terapêutica ou devida a câncer.
7. Diabetes *mellitus*.
8. Nefropatia crônica/hemodiálise/síndrome nefrótica.
9. Trissomias.
10. Cardiopatia crônica.
11. Pneumopatia crônica.
12. Asma persistente moderada ou grave.
13. Fibrose cística.
14. Fístula liquórica.
15. Doenças de depósito.
16. Transplantados de órgãos sólidos.
17. Doença neurológica incapacitante.
18. Implante de cóclea.

6 Vacina hepatite A (HA)

Nas seguintes condições, se suscetíveis:

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

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

Vacina HB para indivíduos suscetíveis:

Os pacientes suscetíveis ao VHB pertencentes a grupos especiais devem ser vacinados contra hepatite B nos CRIE, caso já não o tenham sido em outros serviços, em virtude da vacinação universal adotada pelo país. O Quadro 9 do capítulo 11 deste manual apresenta as doses e esquemas para os renais crônicos e hemodialisados e para as demais condições. Para os

esquemas e doses em pacientes com HIV/aids menores de 19 anos, consultar a Tabela 11, e em maiores de 19 anos, a Tabela 12.

7.1 Imunoglobulina humana anti-hepatite B para indivíduos suscetíveis:

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

7.2 Imunoprofilaxia pós-exposição

Aplicar vacina e imunoglobulina.

8 Vacina HPV quadrivalente (6, 11, 16 e 18)

1. Na rotina para meninos e meninas de 9 a 14 anos que tenham indicação de vacinação nos CRIE e que não sejam imunocomprometidos: usar duas doses conforme rotina do PNI/MS. Exemplo: cardiopatas, pneumopatas, portadores de fístula liquórica etc.
2. Pessoas com imunodeficiência congênita ou adquirida, de 9 a 26 anos, não vacinadas ou que receberam esquema incompleto de vacinação: nessa situação, sempre usar o esquema de três doses.
3. Homens e mulheres vivendo com HIV/aids entre 9 e 26 anos de idade: sempre usar o esquema de três doses.
4. Transplantados de órgãos sólidos ou de células tronco-hematopoiéticas (TMO): entre 9 e 26 anos de idade.
5. Neoplasias.
6. Doenças autoimunes com prescrição médica.

9 Imunoglobulina humana antirrábica (IGHAR)

1. Indivíduos que apresentaram algum tipo de hipersensibilidade quando da utilização de qualquer soro heterólogo (antitetânico, antiofídico etc.).
2. Uso prévio de imunoglobulinas de origem equina.
3. Existência de contatos frequentes com animais, principalmente equídeos; por exemplo, nos casos de contato profissional (veterinários) ou por lazer.
4. Indivíduos imunocomprometidos, nas indicações de imunoprofilaxia contra raiva, mesmo que vacinados.

5. Nas situações de pós-exposição de risco, conforme o Quadro 3, página 23 das *Normas Técnicas de Profilaxia da Raiva Humana* (1ª edição revisada, 2014, do Ministério da Saúde).
6. Em qualquer situação de agressão por morcego.

10 Vacina *influenza* inativada (INF) – “Vacina contra gripe”

1. HIV/aids.
2. Transplantados de órgãos sólidos e de células-tronco hematopoiéticas (TMO).
3. Doadores de órgãos sólidos e de células-tronco hematopoiéticas (medula óssea) devidamente cadastrados nos programas de doação.
4. Imunodeficiências congênicas.
5. Imunodepressão devida a câncer ou imunodepressão terapêutica.
6. Comunicantes domiciliares de imunodeprimidos.
7. Trabalhadores 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.

11 Vacina meningocócica C conjugada (Meningo C) e vacina meningocócica ACWY conjugada (MenACWY)

1. Asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas.
2. Deficiência de complemento e frações.
3. Terapia com eculizumabe.
4. Pessoas com HIV/aids.
5. Imunodeficiências congênicas e adquiridas.
6. Transplantados de células-tronco hematopoiéticas (TMO).
7. Transplantados de órgãos sólidos.
8. Fístula liquórica e derivação ventrículo-peritoneal (DVP).
9. Implante de cóclea.

10. Microbiologistas.
11. Trissomias.
12. Doenças de depósito.
13. Hepatopatia crônica.
14. Doença neurológica incapacitante.

11.1 Vacina meningocócica ACWY conjugada

Portadores de hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) que irão iniciar o tratamento com eculizumabe.

12 Vacinas pneumocócicas polissacarídica (Pneumo 23) e conjugadas (Pneumo 10 e Pneumo 13)

Em crianças menores de cinco anos de idade: a vacina Pneumo 10-valente seguida da vacina Pneumo 23-valente está indicada nas condições de 1 a 18.

Em maior ou igual a cinco anos de idade: a vacina Pneumo 13-valente seguida da vacina Pneumo 23 está indicada nas condições de 1 a 4. Nas condições de 5 a 18, só está indicada a vacina Pneumo 23.

1. HIV/aids.
2. Pacientes oncológicos.
3. Transplantados de órgãos sólidos.
4. Transplantados de células-tronco hematopoiéticas (TMO).
5. Asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas.
6. Fístula liquórica.
7. Implante de cóclea.
8. Imunodeficiências congênicas.
9. Nefropatias crônicas/hemodiálise/síndrome nefrótica.
10. Pneumopatias crônicas, exceto asma intermitente ou persistente leve.
11. Asma persistente moderada ou grave.
12. Fibrose cística (mucoviscidose).
13. Cardiopatias crônicas.
14. Hepatopatias crônicas.
15. Doenças neurológicas crônicas incapacitantes.
16. Trissomias.
17. Diabetes *mellitus*.
18. Doenças de depósito.

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

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

1. Crianças imunodeprimidas com deficiência imunológica congênita ou adquirida não vacinadas ou que receberam esquema incompleto de vacinação contra poliomielite.
2. Crianças que estejam em contato domiciliar ou hospitalar com pessoa imunodeprimida.
3. Transplantados de órgãos sólidos ou de células-tronco hematopoiéticas (TMO).
4. Crianças com história de paralisia flácida associada à vacina, após dose anterior de vacina poliomielite 1, 3 atenuada, oral (VOP).

14 Vacina varicela (VZ) e imunoglobulina humana antivaricela-zoster (IGHVZ)

Vacinação pré-exposição em suscetíveis:

1. Pessoas imunocompetentes de grupos especiais de risco (profissionais de saúde, cuidadores e familiares), suscetíveis à doença, que estejam em convívio domiciliar ou hospitalar com pacientes imunodeprimidos.
2. Maiores de um ano de idade, imunocompetentes e suscetíveis à doença, no momento da internação, onde haja caso de varicela.
3. Candidatos a transplante de órgãos, suscetíveis à doença, até pelo menos quatro semanas antes do procedimento, desde que não estejam imunodeprimidos.
4. Pacientes com nefropatias crônicas.
5. Pacientes com síndrome nefrótica.
6. Doadores de órgãos sólidos e de células-tronco hematopoiéticas (medula óssea).
7. Transplantados de células-tronco hematopoiéticas (TMO): para pacientes transplantados há 24 meses ou mais, sendo contraindicadas quando houver doença enxerto *versus* hospedeiro.
8. Crianças e adolescentes vivendo com HIV suscetíveis à varicela nas categorias clínicas N, A e B dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), com CD4 >15%. Recomenda-se a vacinação de crianças expostas, mesmo já excluída a infecção pelo HIV, para prevenir a transmissão da varicela em contato domiciliar com imunodeprimidos.
9. Pacientes com deficiência isolada de imunidade humoral (com imunidade celular preservada).
10. Pacientes com doenças dermatológicas graves, tais como: ictiose, epidermólise bolhosa, psoríase, dermatite atópica grave e outras assemelhadas.
11. Indivíduos em uso crônico de ácido acetilsalicílico (suspender uso por seis semanas após a vacinação).
12. Indivíduos com asplenia anatômica e funcional e doenças relacionadas.
13. Pacientes com trissomias.

Vacina pós-exposição

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

Imunoglobulina pós-exposição

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

1. O comunicante deve ser suscetível:
 - a. Pessoas imunocompetentes e imunodeprimidos sem história bem definida da doença e/ou de vacinação anterior.
 - b. Pessoas com imunodepressão celular grave, independentemente de história anterior de varicela.
2. Deve ter havido contato significativo com o vírus varicela-zoster (VVZ):
 - a. Contato domiciliar contínuo: permanência junto ao doente durante pelo menos uma hora em ambiente fechado.
 - b. Contato hospitalar: pessoas internadas no mesmo quarto do doente ou que tenham mantido com ele contato direto prolongado, de pelo menos uma hora.
3. O suscetível deve ser pessoa com risco especial de varicela grave:
 - a. Crianças ou adultos imunodeprimidos.
 - b. Menores de um ano em contato hospitalar com VVZ.
 - c. Gestantes.
 - d. RN de mães nas quais o início da varicela ocorreu nos cinco últimos dias de gestação ou até 48 horas depois do parto.
 - e. RN prematuros, com 28 ou mais semanas de gestação, cuja mãe nunca teve varicela.
 - f. RN prematuros, com menos de 28 semanas de gestação (ou com menos de 1.000g ao nascimento), independentemente de história materna de varicela.

PARTE 1

GERAL

Conceitos básicos em imunizações

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

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

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

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

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

Os anticorpos podem eliminar patógenos na corrente sanguínea, evitando, assim, a disseminação da infecção aos tecidos. A resposta celular, citotóxica, atua em células já infectadas. O complemento, em conjunto com os anticorpos, contribui para a opsonização e destruição de patógenos, especialmente as bactérias encapsuladas, como meningococos, pneumococos e *Haemophilus influenzae* do tipo b. O baço também é muito importante ao filtrar bactérias encapsuladas do sangue e promover sua destruição.

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

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

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

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

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

As imunoglobulinas humanas específicas são direcionadas especialmente para a proteção contra determinados microrganismos ou toxinas, causadores de doenças tais como tétano, hepatite B, raiva e varicela. São obtidas de

doadores humanos selecionados, que apresentam alto título sérico de anticorpos contra a doença específica – geralmente, pessoas recentemente vacinadas contra as doenças que se deseja prevenir.

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

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

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

Tabela 1 – Comparação entre vacinas e imunoglobulinas

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

Fonte: SVS/MS.

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

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

As vacinas podem ser vivas ou inativadas (não vivas). As vacinas vivas são constituídas de microrganismos atenuados, obtidos pela seleção de cepas naturais (selvagens), e atenuados por passagens em meios de cultura especiais (por exemplo, vacinas caxumba, febre amarela, poliomielite oral, rotavírus, rubéola, sarampo e varicela). Como provocam infecção similar à natural, têm, em geral, grande capacidade protetora, conferem imunidade em longo prazo e são utilizadas em menor número de doses que as vacinas inativadas. Isso se deve à replicação dos vírus no organismo receptor, ativando

potentes respostas imunes humorais e celulares. Quando administradas por via mucosa (mucosa digestiva, no caso da vacina poliomielite atenuada e da vacina rotavírus), induzem imunidade secretora na porta de entrada natural. A desvantagem é o risco de provocarem eventos adversos em virtude de virulência residual, como no caso das vacinas febre amarela, caxumba e poliomielite. Também podem causar doença em pacientes com imunodepressão grave.

As vacinas inativadas são obtidas de diversos modos:

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

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

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

Com o desenvolvimento de novas vacinas para o controle de doenças infecciosas, é cada vez maior o número de imunobiológicos utilizados no Calendário Nacional de Vacinação. Isso demanda aplicações simultâneas de diversas vacinas em locais anatômicos diferentes, a maioria delas por injeções. Superados os problemas relativos à produção de combinações dessas vacinas, sem aumento de eventos adversos pós-vacinais e com eficácia conservada para os antígenos individuais, as vantagens dessas combinações são muitas: maior aceitação pelos familiares, menor possibilidade de erro humano (evitam falhas programáticas) e redução de custos operacionais.

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

Vacinas diferentes não podem ser misturadas na mesma seringa.

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

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

Fonte: Modificado de Goldsby, 2006.

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

Vacinas conjugadas são aquelas nas quais antígenos polissacarídicos sofrem mudança química pela associação com proteínas, levando à mudança no tipo de resposta imune ao antígeno, originalmente timo-independente, passando a resposta a timo-dependente. Exemplos são as vacinas conjugadas pneumocócicas, meningocócicas e *Haemophilus influenzae* tipo b. Essa mudança proporciona maior imunogenicidade, havendo resposta de memória com doses repetidas. Além da proteção direta do vacinado, as vacinas conjugadas apresentam importante vantagem no controle das doenças por

levar à proteção de rebanho: ao reduzirem o estado de portador sadio, por meio da imunidade de mucosa, protegem as pessoas não vacinadas à medida que as vacinadas deixam de transmitir a bactéria. Proteínas usadas para a conjugação (toxóide tetânico, toxina diftérica avirulenta, proteína de membrana externa de meningococo) estão presentes em mínimas concentrações e não conferem proteção contra as respectivas doenças. As vacinas conjugadas podem ser combinadas a outras vacinas, como é o caso da vacina Penta (vacina adsorvida difteria, tétano, pertússis, hepatite B recombinante e *Haemophilus influenzae* tipo b conjugada).

1.1 Avaliação da resposta imune às vacinas

A resposta imune específica pode ser de natureza humoral (anticorpos), ou de natureza celular, mediante a produção de linfócitos T CD4+ auxiliares ("helper") e de linfócitos T CD8+ citotóxicos específicos.

A imunidade celular é mais difícil de avaliar e medir do que a imunidade humoral.

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

Por essas razões, a avaliação habitual da resposta imune se dá pela medição de anticorpos, utilizando diversas técnicas, entre as quais a medida de anticorpos bactericidas mediada por complemento, o ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA), métodos de neutralização e a inibição da hemaglutinação.

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

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

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

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

Os marcadores sorológicos de proteção confiáveis, isto é, que estão associados a proteção contra a doença, são chamados correlatos de proteção (ou correlato mecanístico de proteção, segundo Plotkin e Gilbert). Quando o marcador sorológico de proteção ainda não foi estabelecido de maneira confiável, mas é um indicador de proteção, ele é denominado pressuposto de proteção (correlato não-mecanístico de proteção). É o caso da vacina pertússis. No caso da vacina febre amarela, foram propostos vários pontos de corte para soropositividade,

mas não há certeza sobre o nível protetor de anticorpos neutralizantes; a OMS propõe o LNI – *Log neutralization index* – mas esse método não é utilizado habitualmente. A maioria dos pesquisadores utiliza o ponto de corte para o teste de neutralização de 1/10 para indicar soropositividade à febre amarela, mas esse não é um correlato de proteção, e sim um pressuposto. Alguns correlatos sorológicos de proteção após a vacinação constam na Tabela 3.

Tabela 3 – Correlatos sorológicos de proteção

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

Fonte: modificado de Plotkin & Gilbert, 2018.

*Para doença invasiva, em crianças.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Fonte: Modificado de American Academy of Pediatrics 2018.
*Excepcionalmente, em áreas remotas ou de difícil acesso, a vacina febre amarela pode ser aplicada com intervalo de 15 dias.

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

Em algumas situações, a imunização ativa e passiva com imunoglobulinas específicas pode ser realizada simultaneamente, mas em sítios anatômicos diferentes, como em determinados casos de profilaxia do tétano, raiva e hepatite B.

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

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

IMUNOGLOBULINAS HUMANAS ESPECÍFICAS ADMINISTRADAS POR VIA IM		
IMUNOBIOLOGICOS	DOSE HABITUAL	INTERVALO (MESES)
Imunoglobulina humana antitetânica	250 UI (10 mg de IgG/kg)	3
Imunoglobulina humana anti-hepatite B	0,06 mL/kg (10 mg de IgG/kg)	3
Imunoglobulina humana antirrábica	20 UI/kg (22 mg de IgG/kg)	4
Imunoglobulina humana antivaricela-zoster	125 UI/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 (20-60 mg de IgG/kg)	5
Sangue total	10 mL/kg (80-100 mg de IgG/kg)	6
Plasma ou plaquetas	10 mL/kg (160 mg de IgG/kg)	7
Imunoglobulina intravenosa (reposição)	300 a 400 de IgG/kg	8
Imunoglobulina intravenosa (terapêutica*)	1.000 mg de IgG/kg	10
Imunoglobulina intravenosa (terapêutica*)	1.600 a 2.000 mg de IgG/kg	11
Imunoglobulina intramuscular (profilática**)	0,5 mL/kg peso	6

Fonte: *Modificado de American Academy of Pediatrics, 2018.

**Modificado de Gastañaduy et al., 2018.

1.3 Considerações gerais em situações clínicas especiais

- Doenças leves não contraindicam imunização ativa. Nos casos de febre com temperatura axilar maior ou igual a 37,8°C, a vacinação deve ser adiada, a não ser que a condição epidemiológica ou a situação de risco pessoal torne a vacina necessária.
- Pessoas com história de reação anafilática sistêmica após ingestão de ovo (urticária generalizada, hipotensão e/ou obstrução de vias aéreas superiores ou inferiores comprovadas) devem ser vacinadas com precauções, em unidade capacitada para atendimento de emergência. A vacina febre amarela contém proteína de ovo. Vários estudos demonstraram boa tolerância à vacina *influenza* em indivíduos alérgicos a ovo. Crianças com alergia a ovo podem receber a vacina sem precauções adicionais além das recomendadas para quaisquer vacinas.
- Em caso de alergia grave a outros componentes vacinais, tais como antibióticos, gelatina (estabilizante de algumas vacinas virais, como varicela, tríplice viral e tetraviral), deve-se fazer triagem médica antes da vacina. Não é indicado teste cutâneo para avaliação.
- Reações alérgicas de tipo tardio, que ocorram após 48 a 96 horas da vacinação, não representam risco de vida e não contraindicam o uso das vacinas.
- Produtos que contêm mercúrio (timersal) raramente provocam reação de hipersensibilidade, geralmente de tipo local e tardia. A vacinação não é contraindicada nessas situações.
- Crianças prematuras ou de baixo peso podem ter seu esquema vacinal modificado, conforme recomendado na parte específica deste manual.
- Pacientes com síndromes hemorrágicas devem receber vacinas após uso dos fatores de coagulação

indicados para cada caso, devendo-se dar preferência para vacinas combinadas e pela via subcutânea, sempre que possível. Logo após a aplicação, aplicar compressa de gelo no local.

- Eventos adversos após doses anteriores do imunobiológico devem ser examinados caso a caso quanto à contraindicação de dose subsequente, à modificação do esquema vacinal ou ao uso de imunobiológico substitutivo, menos reatogênico.
- Doses de reforço após período de imunodepressão medicamentosa precisam ser discutidas de forma individualizada.

Bibliografia

AAP (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS). Simultaneous administration of multiple vaccines. In: KIMBERLIN, D. W. et al. (Ed.). **Red book: report of the Committee on Infectious Diseases**. 31. ed. Itasca: American Academy of Pediatrics, 2018. Edição eletrônica.

ABAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Cellular and molecular immunology**. Philadelphia: Elsevier, 2018. Edição eletrônica.

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

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

CDC (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION). General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). **MMWR Recomm. Rep.**, [S.l.], v. 60, n. 2, p. 1-61, 2011.

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

GOLDSBY, R. A.; KINDT, T. J.; OSBORNE B. A. et al. **Immunology**. 6. ed. New York: Unknown Binding, 2006.

MALE, D.; BROSTOFF, J.; ROTH, D. B. et al. **Immunology**. 8. ed. London: Elsevier, 2013. Edição eletrônica.

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

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

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

SIEGRIST, C. A. Vaccine Immunology. In: PLOTKIN, S. A.; ORENSTEIN, W. A.; OFFIT, P. A. et al. (Ed.). **Vaccines**. 7. ed. Philadelphia: Elsevier, 2018. Edição eletrônica.

Situações que podem alterar a resposta imune

2.1 Imunizações no paciente imunocompetente e no imunodeprimido

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

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

A idade também constitui um fator importante em relação à resposta imune e precisa ser considerada em algumas situações. Recém-nascidos e lactentes apresentam imaturidade do sistema imune e não devem receber antígenos polissacarídicos antes de dois anos de idade; recém-nascidos de gestantes que utilizam drogas modificadoras da resposta imune não devem fazer uso de vacina BCG, antígeno vivo atenuado, pois nascem imunodeprimidos, sendo necessário aguardar a metabolização da droga em seu organismo para receberem a vacina BCG. Na faixa etária dos idosos, acima de 60 anos, a imunossenescência representa fator importante na diminuição da resposta imune a vacinas, sobretudo quando associada a comorbidades comuns nessa época da vida, como diabetes *mellitus* e outras alterações metabólicas e neoplasias. Os avanços tecnológicos têm favorecido maior sobrevivência e, com isso, maior engajamento dos indivíduos imunodeprimidos, idosos ou não, em atividades ocupacionais e de lazer, o que os torna mais expostos a doenças imunopreveníveis.

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

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

Quadro 1 – Variáveis importantes na triagem da vacinação de imunodeprimidos

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

Fonte: adaptada de Rubin LG et al, 2014.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Quadro 2 – Situações de alto e baixo grau de imunodepressão

ALTO GRAU	BAIXO GRAU
• Doenças associadas à imunodeficiência primária • Quimioterapia para câncer • Período de até 2 meses pós-transplante de órgão sólido (variável) • PVHIV adultos e adolescentes com CD4 <200 céls/mm³ e crianças e lactentes com CD4 <15% • Corticoide em doses ≥20 mg/dia (ou >2 mg/kg/dia em menores de 10 kg) de prednisona ou equivalente por ≥14 dias • Drogas modificadoras da resposta imune	• PVHIV adultos e adolescentes assintomáticos com CD4 200-499 céls/mm³ e lactentes e crianças com CD4 ≥15% • Corticoide em doses menores que as definidas para alto grau por mais de 14 dias ou dias alternados • Metotrexato em doses de 0,4 mg/kg/semana • Azatioprina ≤3 mg/kg/dia • 6-mercaptopurina ≤1,5 mg/kg/dia

Fonte: Adaptado de Rubin et al., 2014.

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

VACINA/IMUNOGLOBULINA	EFICÁCIA EM IMUNOCOMPETENTES	EFICÁCIA EM IMUNODEPRIMIDOS
VIP: vacina poliomielite 1, 2 e 3 inativada	Imunidade sérica: 2 doses – 95% 3 doses – 99% a 100% Imunidade de mucosa: <que a obtida com a vacina poliomielite oral atenuada.	Resposta igual ou inferior em relação à população geral na dependência do grau de imunossupressão. Maioria dos estudos em PVHA.
HB: vacina hepatite B recombinante	Imunidade sérica (títulos de anti-AgHBs ≥ 10 mUI/mL): ≥ 3 doses – 90% em adultos ≥ 3 doses – 95% em lactentes Menor resposta em obesidade, tabagismo, estresse, alcoolismo, haptoglobina 2-2. Não há resposta em alguns haplotipos HLA.	Imunidade sérica (títulos de anti-AgHBs ≥ 10 mUI/mL): Hepatopatia terminal: 44%-54% Hemodiálise/IRA: 50%-88% Infecção por HIV: 24%-43% QT em crianças: 67% QT em adultos: 73% Idade avançada: 46%
IGHAHB: imunoglobulina anti-hepatite B	Eficaz na proteção de transmissão vertical, acidentes percutâneos e relações sexuais de risco, quando utilizada concomitantemente com a vacina.	Eficaz na proteção de transmissão vertical, acidentes percutâneos, relações sexuais de risco, quando utilizada concomitantemente com a vacina.
HA: vacina adsorvida hepatite A (vírus inativados da hepatite A)	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 variável em PVHA e menores títulos em hepatopatas graves e outras situações de imunodepressão.
VZ: vacina varicela atenuada	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.	Imunidade sérica: 1 dose – 89% em leucêmicos em remissão 2 doses – 93% em leucêmicos em remissão 76% de conversão em crianças hemodialisadas. Não vacinar pacientes com déficit de imunidade celular.
IGHVZ: imunoglobulina humana antivariçela-zoster	Eficaz se aplicada até 96 horas após a exposição. Indicada para gestantes suscetíveis em qualquer fase da gravidez e recém-nascidos, em determinadas situações.	Reduz a gravidade das manifestações da varicela, mas a prevenção da doença não é total. Deve ser aplicada o mais precocemente possível, preferencialmente nas primeiras 24 a 48 horas após a exposição. Indicação preventiva e não terapêutica.

Continua

VACINA/IMUNOGLOBULINA	EFICÁCIA EM IMUNOCOMPETENTES	EFICÁCIA EM IMUNODEPRIMIDOS
INF: vacina <i>influenza</i> inativada	Eficácia contra cepas homólogas varia conforme a idade – 70% a 90% em menores de 65 anos.	Eficácia diminuída.
Pneumo 23: vacina pneumocócica 23-valente polissacarídica	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.	Resposta diminuída em pacientes imunodeprimidos, variando conforme o tipo de imunocomprometimento.
Pneumo 10: vacina pneumocócica 10-valente conjugada	Imunogênica após 6 semanas de vida em crianças <5 anos.	Poucos estudos de imunogenicidade dessa vacina em imunodeprimidos.
Pneumo 13: vacina pneumocócica 13-valente conjugada	Imunogênica após 6 semanas de vida.	Estudos de imunogenicidade mostram boa resposta em imunodeprimidos.
Hib: vacina <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b conjugada	Altamente imunogênica após 6 semanas de vida e com elevada proteção para as doenças invasivas por <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b.	Imunogênica em PVHA, crianças com boa resposta à TARV.
DTPa: vacina adsorvida difteria, tétano e pertússis acelular infantil	Menos imunogênica do que a vacina celular para o componente pertússis.	Poucos estudos de imunogenicidade desta vacina em imunodeprimidos.
dTpa: vacina adsorvida difteria, tétano e pertússis acelular adulto	Imunogênica em adultos incluindo gestantes.	Poucos estudos de imunogenicidade desta vacina em imunodeprimidos.
DT: vacina adsorvida difteria e tétano infantil	Semelhante à obtida com a DTP, com relação a difteria e tétano.	Poucos estudos de imunogenicidade dessa vacina em imunodeprimidos.
IGHAT: imunoglobulina humana antitetânica	Eficaz se aplicada conforme esquema de profilaxia preconizado.	Eficaz se aplicada conforme esquema de profilaxia preconizado.
Meningo C: vacina meningocócica C conjugada	Vacina altamente imunogênica após 6 semanas de vida.	Imunogenicidade diminuída.
HPV quadrivalente: vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante)	Boa imunogenicidade entre 9 e <15 anos com esquema reduzido de duas doses.	Imunogenicidade diminuída; utilizar sempre esquema de 3 doses.
IGHAR: imunoglobulina humana antirrábica	Efetiva se usada pós-exposição conforme as <i>Normas Técnicas de Profilaxia da Raiva Humana</i> /MS/SVS.	Indicar imunoglobulina independentemente do estado vacinal.

Fonte: SVS/MS.

2.2 Vacinas vivas em indivíduos imunodeprimidos

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

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

É muito importante que o indivíduo imunodeprimido seja esclarecido sobre a possibilidade da ocorrência de um evento adverso pós-vacinação (EAPV) para que possa ser atendido precocemente pelo profissional de saúde do CRIE ou de uma Unidade Básica de Saúde (UBS).

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

- Crianças expostas ao HIV devem receber vacina BCG, em função da situação epidemiológica do Brasil.
- Crianças expostas ao HIV devem receber vacina oral de rotavírus humano na idade prevista no Calendário Nacional de Vacinação.
- Em situações de risco de exposição à febre amarela (viagem ou moradia em área de circulação viral) e em áreas de epizootia confirmada para febre amarela, adultos, crianças acima de seis meses de idade e gestantes podem ser vacinados.
- Crianças e adultos, incluindo gestantes em qualquer idade gestacional, que irão se deslocar para área de circulação do vírus selvagem da poliomielite ou outros vírus derivados do poliovírus em circulação no local, devem utilizar preferencialmente a vacina vírus inativado da poliomielite (VIP).
- PVHIV, crianças e adultos, devem usar vacina tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola) e de varicela, conforme grau de imunodepressão já bem estabelecido na literatura.
- Na situação de doenças inflamatórias intestinais, reumatológicas ou outras condições de utilização dos biológicos, para aplicação de vacina viva atenuada é necessário observar intervalo entre a suspensão ou reintrodução do medicamento e a vacinação. Esse intervalo pode ser variável, como indicado para vacina febre amarela, na Tabela 4.
- Indivíduos imunodeprimidos com frequência utilizam múltiplas medicações. Suspenda medicação antiviral, a exemplo de aciclovir e outros, 24 horas antes até 14 dias após utilização de vacina com antígeno atenuado do vírus varicela.
- Em gestantes imunodeprimidas, avaliar cuidadosamente as indicações e contraindicações das vacinas atenuadas.
- Corticoide de uso tópico, inalatório ou intra-articular e dose de reposição não contraindicam vacinas atenuadas.
- Os conviventes dos indivíduos imunodeprimidos devem se vacinar mesmo com antígenos atenuados, mantendo seu calendário vacinal atualizado, com o objetivo de proteger essas pessoas. Tal situação inclui os **profissionais de saúde** que cuidam de indivíduos com doenças crônicas e imunodeprimidos. Contudo, se um convivente desenvolve exantema vesicular após a vacina para varicela, não deve ter contato direto com o indivíduo imunodeprimido enquanto durarem as lesões (7 a 25 dias).

Bibliografia

AAP (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS). Simultaneous administration of multiple vaccines. In: KIMBERLIN, D. W. et al. (Ed.). **Red book: report of the Committee on Infectious Diseases**. 31. ed. Itasca: American Academy of Pediatrics, 2018. Edição eletrônica.

CDC (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION). **General recommendations on immunization: Pink Book**. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/genrec.pdf>. Acesso em: 13 set. 2019.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

PARTE 2

INDICAÇÕES DOS IMUNOBIOLÓGICOS DOS CRIE

Pessoas imunocompetentes elegíveis para o uso de imunobiológicos especiais nos CRIE

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

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

3.1 Pessoas imunocompetentes

3.1.1 Comunicantes suscetíveis de pacientes com doenças transmissíveis

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

Hepatite B

Convívio contínuo domiciliar e sexual

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

Contato eventual ou exposição eventual não percutânea

1. Imunoglobulina humana anti-hepatite B (IGHAHB) e vacina hepatite B recombinante (HB) para pessoas presumidamente suscetíveis (não vacinadas) expostas a portadores conhecidos ou potenciais do vírus da hepatite B (VHB) por agressão sexual, o mais precocemente possível, no máximo até 14 dias após a exposição.

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

Varicela

Convívio hospitalar

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

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

3.1.2 Pessoas que convivem com doentes imunodeprimidos

Com o advento da aids, da moderna terapia antineoplásica e imunodepressora para inúmeras doenças e dos transplantes de órgãos sólidos e de células tronco-hematopoiéticas, tem aumentado o número de pessoas

imunodeprimidas que vivem bem por longos períodos. Uma das abordagens para melhorar a qualidade de vida dessas pessoas é vaciná-las com imunobiológicos das mais variadas naturezas. Entretanto, muitas vezes essas pessoas não podem receber determinadas vacinas ou respondem insatisfatoriamente ao estímulo vacinal. Os indivíduos que convivem com essas pessoas, familiares ou profissionais de saúde, são fontes involuntárias de germes patogênicos, muitas vezes imunopreveníveis. Devem, portanto, ser vacinados convenientemente, para diminuir os riscos de transmissão de doenças. Além das vacinas de rotina para a faixa etária, as seguintes vacinas devem ser administradas:

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

3.1.3 Profissionais de saúde expostos a riscos

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

Considera-se que profissionais de saúde têm significativa probabilidade de contrair ou transmitir doenças como hepatite B, *influenza*, sarampo, caxumba, rubéola, varicela, tuberculose e doenças por *Neisseriae meningitidis* (no caso dos microbiologistas rotineiramente expostos a isolamento desses germes), todas preveníveis por meio de vacinas. Para outras infecções, como hepatite C e HIV, até o momento não existem vacinas disponíveis, sendo sempre necessária a adoção de normas de segurança, além da profilaxia medicamentosa pós-exposição, no caso do HIV.

Os profissionais de saúde, além das vacinas preconizadas para adultos conforme o Calendário Nacional de Vacinação, podem receber nos CRIE as vacinas *influenza* inativada (INF), hepatite B recombinante (HB), varicela (VZ), para aqueles sem história prévia de doença ou vacinação, e duas doses de vacina sarampo, caxumba e rubéola (tríplice viral), independentemente da idade. A vacina meningocócica C conjugada (Meningo C) é recomendada aos microbiologistas, como descrito acima, e a vacina tríplice acelar do adulto (dTpa) a todos os profissionais de saúde, principalmente médicos, anestesistas, ginecologistas, neonatologistas, obstetras, pediatras, enfermeiros, técnicos e auxiliares de enfermagem, fisioterapeutas e estagiários de medicina e enfermagem que atuam em maternidades e em unidades de internação neonatal (UTI/UCI convencional e UCI Canguru), atendendo recém-nascidos. As vacinas hepatite B recombinante (HB) e *influenza* inativada (INF) também estão disponíveis **na rede pública de saúde** para esses profissionais.

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

Hepatite B

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

Profissionais que já tiveram hepatite B estão imunes à reinfecção. Para profissionais soronegativos que só realizaram teste sorológico mais de seis meses após a série vacinal original, uma dose adicional de vacina deve ser administrada e seguida de retestagem quatro a oito semanas depois. Se a sorologia for positiva, o profissional será considerado imune; se negativa, deverá completar o esquema com mais duas doses de vacina. Os esquemas vacinais pré e pós-exposição encontram-se nas Tabelas 7 e 8, respectivamente.

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

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

Fonte: SVS/MS.

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

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

SITUAÇÃO VACINAL E SOROLÓGICA DO PROFISSIONAL DE SAÚDE EXPOSTO	PACIENTE-FONTE		
	AGHBS POSITIVO	AGHBS NEGATIVO	AGHBS DESCONHECIDO OU NÃO TESTADO
Não vacinado	IGHAHB + iniciar vacinação	Iniciar vacinação	Iniciar vacinação ¹
Com vacinação incompleta	IGHAHB + completar vacinação	Completar vacinação	Completar vacinação ¹
Previamente vacinado			
Com resposta vacinal conhecida e adequada (≥ 10 UI/mL)	Nenhuma medida específica	Nenhuma medida específica	Nenhuma medida específica
Sem resposta vacinal após a primeira série (3 doses)	IGHAHB + primeira dose da vacina contra hepatite B ou IGHAB (2x) ²	Iniciar nova série de vacina (três doses)	Iniciar nova série (3 doses) ¹
Sem resposta vacinal após a segunda série (6 doses)	IGHAHB (2x) ²	Nenhuma medida específica	IGHAHB (2x) ²

Continua

SITUAÇÃO VACINAL E SOROLÓGICA DO PROFISSIONAL DE SAÚDE EXPOSTO	PACIENTE-FONTE		
	AGHBS POSITIVO	AGHBS NEGATIVO	AGHBS DESCONHECIDO OU NÃO TESTADO
Com resposta vacinal desconhecida	Testar o profissional de saúde:	Testar o profissional de saúde:	Testar o profissional de saúde:
	Se anti HBs ≥ 10 UI/mL: nenhuma medida específica	Se resposta vacinal adequada: nenhuma medida específica	Se resposta vacinal adequada: nenhuma medida específica
	Se anti HBs ≤ 10 UI/mL: IGHAHB + primeira dose da vacina hepatite B	Se resposta vacinal inadequada: aplicar segunda série de vacinação	Se resposta vacinal inadequada: aplicar segunda série de vacinação ¹

Fonte: SVS/MS.

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

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

Varicela

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

Influenza

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

Pertússis

Para a proteção do RN, além da indicação da vacina para as gestantes, é de fundamental importância a vacinação de todos os profissionais de saúde, principalmente médicos anestesiastas, ginecologistas, neonatologistas, obstetras, pediatras, enfermeiros, técnicos e auxiliares

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

Meningococo

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

3.1.4 Viajantes para áreas endêmicas para doenças imunopreveníveis

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

3.1.5 Pessoas que apresentaram eventos 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:

1. Reações à vacina Penta (adsorvida difteria, tétano, pertússis, hepatite B recombinante e *Haemophilus influenzae* tipo b ou tríplice bacteriana celular (adsorvida difteria, tétano, pertússis – DTP);
 - 1.1. Convulsões nas 72 horas pós-vacinação: substituir por vacina adsorvida difteria, tétano, pertússis acelular (DTPa), mais vacina *Haemophilus influenzae* tipo b conjugada, mais vacina hepatite B recombinante, separadamente, ou apenas por DTPa quando apropriado, conforme a idade.
 - 1.2. Síndrome hipotônico-hiporresponsiva nas 48 horas pós-vacinação: substituir por vacina adsorvida difteria, tétano, pertússis acelular (DTPa), mais vacina *Haemophilus influenzae* tipo b conjugada, mais vacina hepatite B recombinante ou apenas por DTPa, quando apropriado, conforme a idade.
 - 1.3. Encefalopatia nos primeiros sete dias pós-vacinação: substituir por vacina adsorvida difteria e tétano infantil (DT) mais vacina *Haemophilus influenzae* tipo b conjugada, mais vacina hepatite B recombinante ou apenas por vacina DT quando apropriado, conforme a idade.
2. Reações à vacina poliomielite 1, 3 atenuada (VOP)
 - 2.1. Paralisias flácidas: substituir por vacina poliomielite 1, 2, 3 inativada (VIP).

3.1.6 Pessoas alérgicas a soros heterólogos

Pessoas que tenham apresentado manifestações urticariformes ou sistêmicas do tipo edema 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 antirrábico: substituir por imunoglobulina humana antirrábica (IGHR).

3.1.7 Gestantes

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

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

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

3.1.8 Pessoas com doenças hemorrágicas

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

1. Prevenção contra hepatites A e B.
2. Necessidade de proteção contra hemorragias secundárias à aplicação de injeções intramusculares. Avaliar cada caso, comparando o risco de hemorragia pelo imunobiológico com o risco de deixar de aplicá-lo. Para minimizar o risco de hematoma no local da aplicação da vacina, são recomendadas as seguintes orientações: aplicar gelo local antes e após a aplicação da vacina; usar agulha de menor calibre possível; fazer pressão firme por, pelo menos, dois minutos no local de aplicação, sem friccionar; dar preferência para grupos musculares mais robustos, a exemplo do vasto lateral da coxa. Se o fator VIII foi administrado entre 24 e 48 horas antes da vacina, a via intramuscular pode ser utilizada com mais segurança. Os pacientes com síndromes hemorrágicas devem, na medida do possível, receber vacinas combinadas para diminuir o número de injeções. A via subcutânea pode ser usada alternativamente à via intramuscular para as vacinas hepatite B, hepatite A, VIP e pneumocócica 23-valente.
3. Necessidade de receber vacinas vivas após transfusão de sangue ou hemoderivados: observar o intervalo recomendado para administração dessas vacinas após transfusões (consultar Tabela 5).

3.2. Recém-nascidos

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

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

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

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

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

Com o aumento da eficiência das 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.

3.2.1 Imunobiológicos de uso eventual na unidade neonatal

Imunoglobulina humana anti-hepatite B (IGHAHB)

A imunoglobulina humana anti-hepatite B (IGHAHB) deve ser aplicada preferencialmente nas primeiras 12h a 24h de vida para RN de qualquer peso ou idade gestacional, filhos de mães AgHBs positivas. A dose da imunoglobulina é 0,5 mL por via intramuscular

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

Imunoglobulina humana antivaricela-zoster (IGHAVZ)

Está indicada nas seguintes situações:

1. Para o RN cuja mãe tenha apresentado quadro clínico de varicela de 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 1.000 g de peso expostos à varicela, independentemente da história materna de varicela.

A dose é de 125 UI por via IM.

Imunoglobulina humana antitetânica (IGHAT)

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

1. RN que apresentem situação de risco para tétano, e cujas mães sejam desconhecidas ou com história vacinal desconhecida ou que não tenham história vacinal que garanta proteção contra o tétano neonatal (vacina adsorvida difteria e tétano adulto com esquema de três doses ou reforço com dT ou dTpa há menos de cinco anos);
2. RN prematuros com lesões potencialmente tetanogênicas, independentemente da história vacinal da mãe.

3.2.2 Imunização do lactente que permanece internado na unidade neonatal

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

A vacina adsorvida difteria, tétano e pertússis acelular (DTPa), mais a vacina *Haemophilus influenzae* tipo b

(Hib), mais a vacina hepatite B recombinante (HB) e a vacina poliomielite inativada (VIP) deverão ser usadas preferencialmente para essas crianças ainda internadas na unidade neonatal, voltando ao esquema habitual do PNI após a alta.

3.2.3 Imunização do prematuro ou baixo peso

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

Em crianças nascidas com menos de 1.000 g ou menos de 31 semanas de gestação (prematuro extremo), a primeira dose pode ser feita a partir de dois meses de idade, como segue:

1. DTP acelular, de preferência isoladamente e, posteriormente, Hib, HB.
2. VIP.

As demais doses devem ser preferencialmente feitas com a vacina adsorvida difteria, tétano, pertússis acelular, hepatite B e *Haemophilus influenzae* tipo b e VIP, na rotina, conforme a idade.

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

Bibliografia

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

AAP (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS). Simultaneous administration of multiple vaccines. In: KIMBERLIN, D. W. et al. (Ed.). **Red book: report of the Committee on Infectious Diseases**. 31. ed. Itasca: American Academy of Pediatrics, 2018. Edição eletrônica.

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

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

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

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

CDC (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION). Prevention and control of *influenza*: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. **MMWR**, [S.l.], v. 54, p. 1-40, 2005.

CDC (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION). General recommendations on immunization of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). **MMWR**, [S.l.], v. 60, n. 2, p. 1-61, 2011.

CDC (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.

CDC (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION). 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 Recomm. Rep.**, [S.l.], v. 46, n. RR-18, p. 1-44, 1997.

CDC (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION). Sexually transmitted diseases: treatment guidelines 2010. **MMWR Recomm. Rep.**, [S.l.], v. 59, n. RR-12, p. 1-110, 2010.

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

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

KFOURI, R. A.; BRICKS, L. F. Vacinação de prematuros. In: AMATO NETO, V. (Ed.). **Atualizações, orientações e sugestões sobre imunizações**. São Paulo: Segmento Farma, 2011. p. 455-464.

LOPES, M. H. et al. Hepatitis B revaccinations for healthcare workers who are anti-HBs-negative after receiving a primary vaccination series. **R. Soc. Bras. Med. Trop.**, [S.l.], v. 45, n. 5, p. 639-342, 2012.

MARQUES, H. H. S. Uso de imunoglobulinas e soros em doenças infecciosas. In: FARHAT, C. K. et al. (Ed.). **Imunizações, fundamentos e prática**. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2008. p. 523-533.

PIER-ANGELO, T.; LAZIER, L.; VERSACE, A. Hepatitis B virus and hepatitis C virus infections in children. **Curr. Opin. Infect. Dis.**, [S.l.], v. 18, p. 261-266, 2005.

POLAND, G. A.; JACKOBSON, R. M. Prevention of hepatitis B with the hepatitis B vaccine. **NEJM**, [S.l.], v. 251, p. 2832-2838, 2004.

POURCYROUS, M. et al. Primary immunizations of premature infants with gestational age <35 weeks: cardiorespiratory complications and C-reactive protein responses associated with administration of single and multiple separate vaccines simultaneously. **J. Pediatr.**, [S.l.], v. 15, n. 2, p. 167-172, 2007.

RIBEIRO, J. G. L.; MIGOWSKI, E.; HAANWINCKEL, R. Z. Vacinas na proteção de profissionais de saúde. In: AMATO NETO, V. (Ed.). **Atualizações, orientações e sugestões sobre imunizações**. São Paulo: Segmento Farma, 2011. p. 465-474.

SARTORI, A. M. C.; LOPES, M. H. Vacinação do profissional de saúde. In: FARHAT, C. K. et al. (Ed.). **Imunizações, fundamentos e prática**. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2008. p. 215-230.

STIEHLM, E. R.; KELLER, M. A. Passive immunization. In: PLOTKIN, S. A.; ORENSTEIN, W. A.; OFFIT, P. (Ed.). **Vaccines**. 6. ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 2013. p. 80-88.

UK HEALTH PROTECTION AGENCY. Immunoglobulin: when to use. From: Public Health England. Disponível em: <https://www.gov.uk/government/publications/immunoglobulin-when-to-use>. Acesso em: 13 set. 2019.

WEBER, D. J.; RUTALA, W. A. Vaccines for health care personnel. In: PLOTKIN, S. A.; ORENSTEIN, W. A.; OFFIT, P. et al. (Ed.). **Vaccines**. 7. ed. Philadelphia: Elsevier, 2018. p.1402-1419.

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

Pessoas imunodeprimidas elegíveis para uso de imunobiológicos especiais nos CRIE

4.1 Imunodeficiências congênitas

As imunodeficiências congênitas são doenças incomuns. Podem ser classificadas em:

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

Essas imunodeficiências 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 os CRIE devem trabalhar junto à equipe de saúde que acompanha esses pacientes para a tomada da melhor decisão quanto ao seu esquema vacinal.

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

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

Tabela 9 – Vacinas indicadas nos CRIE para pessoas com imunodeficiências congênitas

IMUNODEFICIÊNCIA	VACINAS*
Deficiências combinadas da imunidade celular e humoral	VIP, Pneumo 10/Pneumo 13**, Pnemo 23, Meningo C, INF, HA, HPV. 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, Pneumo 10/Pneumo 13**, Pnemo 23, Meningo C, INF, HA, HPV e demais vacinas da rotina do PNI, exceto BCG.
Deficiência de IgA e de subclasses de imunoglobulinas	VIP, VZ, Pneumo 10/Pneumo 13**, Pnemo 23, Meningo C, INF, HA, HPV e demais vacinas da rotina do PNI.
Deficiências do complemento	VZ, Pneumo 10/Pneumo 13**, Pnemo 23, Meningo C, INF, HA, HPV e demais vacinas da rotina do PNI.
Deficiências da fagocitose: doença granulomatosa crônica	Pneumo 10/Pneumo 13**, Pnemo 23, Meningo C, INF, HA, HPV e demais vacinas de rotina do PNI, exceto BCG.

Fonte: Modificado de American Academy of Pediatrics, 2018.

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

** Se a Pneumo 13-valente estiver dentro das indicações descritas neste manual.

4.2 Imunodeficiência adquirida – HIV/aids

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

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

Fica 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 vivendo com HIV/aids, sem alterações imunológicas e sem sinais ou sintomas clínicos indicativos de imunodeficiência, devem receber vacinas o mais precocemente possível. À medida que

aumenta a imunodepressão, também aumenta o risco da aplicação de vacinas de agentes vivos atenuados, bem como a possibilidade de resposta imunológica insuficiente ou inadequada.

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

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

Tabela 10 – Categorias imunológicas conforme percentual de CD4 e idade

ALTERAÇÃO IMUNOLÓGICA	CONTAGEM DE LT CD4+ EM CÉLULAS POR MM ³		
	IDADE <12 MESES	IDADE 1 A 5 ANOS	IDADE 6 A 12 ANOS
Ausente (1)	>1.500 (>25%)	>1.000 (>25%)	≥500 (≥25%)
Moderada (2)	750 – 1.499 (15% – 24%)	500 – 999 (15% – 24%)	200 – 499 (15% – 24%)
Grave (3)	<750 (15%)	<500 (15%)	<200 (15%)
ALTERAÇÃO IMUNOLÓGICA	CONTAGEM DE LT CD4+ EM CÉLULAS POR MM ³		
	A PARTIR DE 13 ANOS		
Pequena ou ausente (1)	≥350		
Moderada (2)	Entre 200 e 350		
Grave (3)	<200		

Fonte: SVS/MS.

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

IDADE (MESES/ANOS)	VACINA				
0 (RN)	BCG ¹	HB ²			
2 m	VIP ³	Penta ⁴	Pneumo 10	VORH ⁶	
3 m	Meningo C ⁷				
4 m	VIP	Penta	Pneumo 10	VORH	
5 m	Meningo C				
6 m	VIP	Penta	Pneumo 10	INF ⁸	
7 m	INF				
9 m	FA ⁹				
12 m	Tríplice viral ¹⁰	Pneumo 10	Varicela ¹¹	HA ¹²	
15 m	Penta	VIP	Meningo C	Tríplice viral	Varicela
18 m	HA ¹²				
24 m	Pneumo 23 ¹³				
4 anos	DTP	VIP			
5 anos	Pneumo 13				
7 anos	Meningo C	Pneumo 23			
11 a 19 anos	Meningo C				
14 a 19 anos	dT				
9 a 19 anos	HPV ¹⁴				

Fonte: SVS/MS.

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. Deve receber o mesmo esquema da tabela acima até a definição do diagnóstico.

Observações:

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

2. Vacina hepatite B (HB): iniciar ao nascimento, preferencialmente nas primeiras 12 horas de vida. Se a mãe for AgHBs positiva, aplicar simultaneamente, em outro local, IGHAHB, 0,5 mL. O esquema deve ser de 0 (ao nascimento, vacina monovalente), 2, 4, 6 e 15 meses (vacina pentavalente). Recomenda-se a realização de sorologia 30 a 60 dias após o término do esquema. Se anti AgHBs M10 UI/mL, repetir esquema de quatro doses com vacina hepatite B monovalente, com o dobro da dose. Para crianças não vacinadas previamente, usar o esquema de quatro doses de vacina hepatite B monovalente, com o dobro da dose.

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

4. Vacina pentavalente: vacina adsorvida difteria, tétano, pertússis celular, hepatite B e *Haemophilus influenzae* tipo b conjugada, aos 2, 4, 6 e 15 meses de idade.

5. Vacina *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib): em maiores de 12 meses, nunca vacinados, aplicar duas doses, com intervalo de dois meses.

6. Vacina rotavírus humano atenuada (VORH): administrar duas doses da vacina aos dois e quatro meses de idade. A primeira dose deve ser aplicada a partir de um mês e 15 dias até três meses e 15 dias de idade; a segunda a partir de três meses e 15 dias até sete meses e 29 dias de idade. As crianças expostas verticalmente ao HIV e as infectadas podem receber a vacina, bem como as crianças que convivem com imunodeprimidos.
7. Vacina meningocócica conjugada: para maiores de 12 meses de idade e não vacinados anteriormente, duas doses com intervalo de oito semanas. Aplicar uma dose de reforço após cinco anos da última dose recebida e outra dose de reforço na adolescência entre 11 e 19 anos.
8. Vacina *influenza* inativada: deve ser aplicada a partir dos seis meses de idade e repetida em dose única anual, levando em conta a sazonalidade da infecção. Utiliza-se dose de 0,25 mL até 36 meses de idade e, após essa idade, 0,5 mL. As crianças com menos de nove anos de idade, ao receberem a vacina pela primeira vez, requerem duas doses, com intervalo de quatro a seis semanas.
9. Vacina febre amarela: não deve ser aplicada em crianças com imunodepressão grave (categoria imunológica 3). Ver Tabelas 10 e 13.
10. Vacina sarampo, caxumba e rubéola (tríplice viral): não deve ser aplicada em crianças com imunodepressão grave (categoria imunológica 3); uma segunda dose é recomendada com intervalo mínimo de quatro semanas.
11. Vacina varicela: não deve ser aplicada em crianças com imunodepressão grave (categoria imunológica 3). Aplicar uma segunda dose, com intervalo mínimo de três meses, até 12 anos de idade. Para crianças a partir de 13 anos de idade, duas doses com intervalo mínimo de quatro semanas. Crianças vivendo com HIV não devem receber tetraviral.
12. Vacina hepatite A: indicada a partir de 12 meses de idade, em duas doses, com intervalo entre 6 e 12 meses.
13. Pneumo 13: aplicar uma dose a partir dos cinco anos de idade.
- Pneumo 23-valente: aplicar uma segunda dose cinco anos após a primeira dose.
14. Vacina HPV: está indicada para PVHIV, homens e mulheres de 9 a 26 anos de idade, independentemente da contagem de LT-CD4+, em esquema de três doses, 0, 2 e 6 meses. Adolescentes que já tenham recebido as duas primeiras doses (0 e 6 meses), deverão receber a terceira dose com intervalo mínimo de três meses após a última dose.

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

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

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

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

VACINA	ESQUEMA
Pneumo 13	1 dose. Vacinação anterior com Pnc23: observar 1 ano de intervalo entre as duas.
Pneumo 23	2 doses com intervalo de 5 anos, independentemente da idade. Observar 1 ano de intervalo entre a Pnc23 e a PCV13.
HB	4 doses, aos 0, 1, 2, 6 a 12 meses, com o dobro da dose.
Tríplice Viral	Aplicar 2 doses, conforme a Tabela 10.
VZ	Se susceptível, aplicar conforme a Tabela 10.
FA	Avaliar risco/benefício individual conforme situação imunológica e epidemiológica da região e, se necessário, aplicar conforme a Tabela 13. Ver item 4.7.
INF	Aplicar anualmente, de acordo com as indicações do Ministério da Saúde.
HA	Se susceptível, aplicar 2 doses com intervalo de 6 a 12 meses.
dT	3 doses (0, 2, 4 meses) e reforço a cada 10 anos. Gestantes: 1 ou 2 doses em qualquer momento de gestação com vacinação incompleta para tétano e difteria.
dTpa	Gestantes com esquema completo de dT: aplicar uma dose de dTpa em cada gestação a partir da 20ª semana.
HPV	Três doses (0, 2 e 6 meses) de 9 a 26 anos de idade.
Meningo C	2 doses com intervalo de 8 a 12 semanas; revacinar após 5 anos.

Fonte: SVS/MS.

Vacina febre amarela em PVHIV

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

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

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

Tabela 13 – Indicação de vacina febre amarela conforme categoria imunológica

CATEGORIAS IMUNOLÓGICAS CONFORME PERCENTUAL DE CD4 EM CRIANÇAS <13 ANOS			
CONTAGEM DE LT CD4+	RISCO EPIDEMIOLÓGICO		
ALTERAÇÃO IMUNOLÓGICA	ALTO	MÉDIO	BAIXO
Ausente, CD4 ≥ 25%	Indicar vacinação	Oferecer a vacina*	Não vacinar
Moderada, CD4 15% a 25%	Oferecer a vacina*	Não vacinar	Não vacinar
Grave, CD4 <15%	Oferecer a vacina*	Não vacinar	Não vacinar

CATEGORIAS IMUNOLÓGICAS CONFORME PERCENTUAL DE CD4 EM ADOLESCENTES >13 ANOS E ADULTOS			
CONTAGEM DE LT CD4+	RISCO EPIDEMIOLÓGICO		
ALTERAÇÃO IMUNOLÓGICA	ALTO	MÉDIO	BAIXO
>350 ou ≥20%	Indicar vacinação	Oferecer a vacina*	Não vacinar
200 a 350 ou 15% a 20%	Oferecer a vacina*	Não vacinar	Não vacinar
<200 ou <15%	Não vacinar	Não vacinar	Não vacinar

Fonte: <http://www.saude.sp.gov.br/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica-prof.-alexandre-vranjac/>.

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

4.3 Imunodeficiências devidas a câncer

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

antes da introdução da terapêutica imunodepressora. O esquema vacinal deverá ser atualizado, sempre que possível, até 14 dias antes do início da terapia imunodepressora.

Aspecto importante é a vacinação das pessoas que convivem com o paciente imunodeprimido, seja no domicílio ou no hospital, pois elas constituem fonte importante de transmissão de várias doenças imunopreveníveis para esses pacientes.

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

Na imunodepressão secundária à quimioterapia, radioterapia e corticoterapia para tratamento de câncer, a duração da condição de imunodepressão e o histórico vacinal são importantes para a avaliação do paciente. Preferencialmente, a vacinação não deve ocorrer durante o período máximo de imunodepressão, para que se obtenha melhor resposta imunológica e se evite o risco de provocar doença pelo agente vacinal. As vacinas vivas não devem ser administradas durante esse período. Se houver necessidade, ditada por condições epidemiológicas, as vacinas inativadas podem ser utilizadas ainda durante o procedimento da quimioterapia, da radioterapia ou da 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 a seis meses de cessada a condição de imunodepressão, o paciente pode utilizar vacinas vivas, bacterianas ou virais, a depender de sua situação clínica. Essa condição praticamente exclui a vacinação contra rotavírus, devido à faixa etária restrita de sua indicação. Muitas vezes, conforme a evolução clínica de um paciente imunodeprimido, o esquema vacinal programado pode sofrer mudanças importantes; daí a necessidade de um trabalho integrado entre os CRIE e a equipe que assiste ao paciente.

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

Quadro 3 – Vacinas recomendadas para pacientes com neoplasias submetidos à quimioterapia, radioterapia ou corticoterapia e pessoas que convivem com esses pacientes¹

VACINAS	PACIENTES		CONVIVENTE ⁵
	ANTES DO TRATAMENTO	DURANTE O TRATAMENTO	
BCG	Não	Não	
DPT/DT/dT/DTPa	Sim ³	Sim ³	
VOP	Não	Não	Não
VIP	Sim	Sim	Sim
HB	Sim	Sim	
Tríplice viral	Sim ⁴	Não	Sim ²
VZ	Sim ⁴ , se suscetível	Não	Sim, se suscetível
FA	Sim ⁴	Não	
Hib	Sim, se <19 anos	Sim, se <19 anos	
INF	Sim	Sim	Sim
HA	Sim	Sim	
Meningo C (2 doses)	Sim	Sim	
HPV (3 doses)	Sim (9 a 26 anos)	Sim (9 a 26 anos)	
Pneumo (de acordo com a idade) Pneumo10/Pneumo13/Pneumo23	Sim	Sim	

Fonte: SVS/MS.

¹ Seguir, sempre que possível, os intervalos do calendário vacinal de rotina do PNI.

² De acordo com as normas de vacinação de rotina do PNI.

³ Aplicar preferencialmente DTPa.

⁴ Se não houver doença que contraindique o uso de vacinas vivas.

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

4.4 Transplantes de órgãos sólidos

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

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

A imunogenicidade e eficácia da vacina hepatite B recombinante (HB) em pacientes imunodeprimidos,

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

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

A imunoglobulina humana anti-hepatite B (IGHAB) para transplantados de fígado que sejam portadores de AgHbs está regulamentada pela Portaria nº 86, de 5 de fevereiro de 2002, da Secretaria de Assistência à Saúde, e não é de responsabilidade dos CRIE.

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

Quadro 4 – Vacinas para candidatos e receptores de transplantes de órgãos sólidos, pessoas que convivem com transplantados e doadores cadastrados em programa de transplante¹

VACINAS	PACIENTES		CONVÍVIO DOMICILIAR ⁶	DOADOR
	ANTES DO TRANSPLANTE (CANDIDATO A RECEPTOR)	APÓS O TRANSPLANTE (TRANSPLANTADO)		
BCG	Não	Não		Não
DPT, DTPa, DT, dT ou dTpa	Sim ³	Sim ³		Sim ²
VOP	Não	Não	Não	Não
VIP	Sim ²	Sim ²	Sim ²	Sim ²
HB	Sim	Sim		Sim ²
Tríplice viral	Sim ⁴	Não	Sim ²	Sim ²
VZ	Sim ⁴	Não	Sim, se suscetível	Sim, se suscetível
Hib	Sim ²	Sim ²		Sim ²
INF	Sim	Sim	Sim	Sim
FA	Sim	Não		Sim ²

Continua

VACINAS	PACIENTES		CONVÍVIO DOMICILIAR ⁶	DOADOR
	ANTES DO TRANSPLANTE (CANDIDATO A RECEPTOR)	APÓS O TRANSPLANTE (TRANSPLANTADO)		
HA	Sim	Sim	Sim para conviventes de transplantados hepáticos, se suscetíveis	Sim
Meningo C (2 doses)	Sim	Sim		Sim ²
HPV (3 doses)	Sim (9 a 26 anos)	Sim (9 a 26 anos)		Sim ²
Pneumo (de acordo com idade ⁵) Pneumo 10/ Pneumo 13/Pneumo 23	Sim	Sim		Não

Fonte: SVS/MS.

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

²De acordo com as normas de vacinação de rotina do PNI.

³Aplicar preferencialmente DTPa.

⁴Se não houver doença que contraindique o uso de vacinas vivas.

⁵Ver Quadros 12 e 13.

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

4.5 Transplante de células tronco hematopoiéticas (medula óssea)

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

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

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

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

Estudos têm demonstrado que os transplantados de células-tronco hematopoiéticas (TMO), tanto alogênicos quanto autólogos, perdem a imunidade protetora no pós-transplante. Esses indivíduos devem ter seu esquema vacinal refeito.

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

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

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

Tabela 14 – Esquema sugerido para reiniciar vacinação para transplantados de células-tronco hematopoiéticas (medula óssea)¹

VACINAS	NÚMERO DE DOSES	INTERVALOS SUGERIDOS ENTRE AS DOSES
DTP, DTPa ² , dTpa ² , dT	3 doses, mais uma dose de reforço a cada 10 anos	Mínimo de 30 dias entre cada dose
Hib	3 doses	Mínimo de 30 dias entre cada dose
VIP	3 doses	Mínimo de 30 dias entre cada dose
HB	3 doses com dose simples	0, 1 e 6 meses
HA	2 doses	0 e 6 meses
Tríplice viral ³	2 doses, sendo a primeira 12 a 24 meses após o transplante	30 a 60 dias entre cada dose
Pneumo 10	<5 anos de idade, 3 doses	30 a 60 dias entre cada dose
Pneumo 13	A partir de 5 anos de idade, 3 doses	30 a 60 dias entre cada dose
Pneumo 23	Para maiores de 2 anos de idade, uma dose seguida de outra dose após 5 anos	5 anos
VZ ³	2 doses, sendo a primeira dose 24 meses após o transplante	<13 anos, 90 dias entre cada dose ≥13 anos, 30 dias entre cada dose
INF	1 dose: ≥9 anos de idade 2 doses: <9 anos de idade na primovacinação pós transplante	Anualmente
FA ³	A partir de 24 meses após transplante. 1 dose	
Meningo C/MenACWY	2 doses	8 a 12 semanas entre cada dose. Revacinar após cinco anos
HPV	3 doses, para indivíduos de 9 a 26 anos de idade	0, 2 e 6 meses

Fonte: SVS/MS.

¹ Reiniciar vacinação 3 a 12 meses após o transplante.

² Em <7 anos de idade, administrar preferencialmente DTPa. A partir de 7 anos de idade, administrar 2 doses de dT e 1 dose de dTpa.

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

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

Nº VISITA	TEMPO APÓS TCTH	INTERVALO ENTRE AS VISITAS	VACINAS
1	3 – 6 meses		dT (>7 anos) ou DTPa (<7 anos), Hib, VIP
2	4 – 7 meses	30 dias	Pneumo 13, HB, HA
3	5 – 8 meses	30 dias	dT, Hib, VIP
4	6 – 9 meses	30 dias	Pneumo 13, HB, MenC/MenACWY
5	7 – 10 meses	30 dias	dTpa, Hib, VIP
6	8 – 11 meses	30 dias	Pneumo13, MenC/MenACWY, HPV
7	10 – 13 meses	60 dias	HB, HA, HPV
8	12 meses	60 dias	Pneumo 23
	12 – 24 meses		Tríplice viral1, 2 doses com intervalo de 30 dias entre elas
9	14 – 17 meses	60 dias	HPV
10	24 meses		Varicela1, FA1, com intervalo de 30 dias entre elas. Priorizar de acordo com a epidemiologia local. FA: 1 dose, varicela: 2 doses

Fonte: SVS/MS.

¹Contraindicadas em pacientes com doença enxerto contra hospedeiro (DECH) ou na vigência de terapêutica imunodepressora.

Observação: vacina *influenza* anualmente, iniciando 3 a 6 meses após o transplante. Número de doses de acordo com a idade. Menor de 9 anos 2 doses na primovacinação após o TCTH.

4.6 Imunodeficiências decorrentes de imunodepressão terapêutica

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

4.6.1 Imunodeficiência secundária a altas doses de medicação imunossupressora

1. Corticoides

Os **corticosteroides** são considerados imunossupressores em dose ≥ 2 mg/kg/dia de prednisona ou seu equivalente, para crianças, ou ≥ 20 mg/dia por 14 dias ou mais, para crianças e adultos.

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

2. Imunossupressores não biológicos (também conhecidos como DMARDS)

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

3. Agentes biológicos (qualquer dose é considerada imunossupressora)

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

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

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

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

Por segurança, as vacinas de vírus vivos devem ser administradas 14 a 30 dias antes da introdução e só após três a seis meses do término da terapia

imunodepressora. Podem ser administradas três meses após quimioterapia, mas pelo menos seis meses após terapêutica com anticorpos anticélulas B (rituximabe).

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

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

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

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

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

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

Quadro 5 – Vacinas recomendadas para pacientes com doenças imunomediadas* que necessitem corticoterapia ou imunoterapia** e pessoas que convivem com esses pacientes¹

VACINAS ²	PACIENTES SUSCETÍVEIS		CONVIVENTE ⁶
	ANTES DO TRATAMENTO	DURANTE O TRATAMENTO	
BCG	Não	Não	
DPT/DT/dT/DTPa	Sim ³	Sim ³	
VOP	Não	Não	Não
VIP	Sim ²	Sim ²	Sim ²
HB	Sim	Sim	Sim
Tríplice viral	Sim ⁴	Não	Sim ²
VZ	Não ⁵	Não ⁵	Sim, se suscetível
FA	Ver item 4.7	Ver item 4.7	
Hib	Sim, se <19 anos	Sim, se <19 anos	
INF	Sim	Sim	Sim
HA	Sim	Sim	

Continua

Conclusão

VACINAS ²	PACIENTES SUSCETÍVEIS		CONVIVENTE ⁶
	ANTES DO TRATAMENTO	DURANTE O TRATAMENTO	
Meningo C/MenACWY	Sim	Sim	
HPV	Sim ²	Sim ²	
Pneumo (de acordo com a idade) Pneumo 10/Pneumo 23	Sim	Sim	

Fonte: SVS/MS.

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

**Ver item 4.6.1.

1. Seguir sempre que possível os intervalos do calendário vacinal de rotina do PNI.

2. De acordo com as normas de vacinação do PNI.

3. Aplicar preferencialmente DTPa.

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

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

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

4.7 Vacinação contra febre amarela em situações especiais

4.7.1 Vacina febre amarela em indivíduos imunodeprimidos

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

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

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

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

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

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

CONDIÇÃO CLÍNICA	USO DA VACINA
Leucemias agudas; linfoma de Hodgkin e não Hodgkin	Após 6 meses da última quimioterapia/radioterapia.
Leucemia mieloide crônica	Para pacientes ≤ 70 anos, estáveis sem insuficiência renal ou hepática, com leucócitos >1.000 e neutrófilos >500 céls/mm ³ .
Síndrome mieloproliferativa crônica	Vacinar se padrão laboratorial estável e neutrófilos >1.500 céls/mm ³ .
Mieloma múltiplo	Para pacientes ≤ 70 anos transplantados há mais de 24 meses, estáveis. Para pacientes ≤ 70 anos sem transplante, após 12 meses da última quimioterapia/radioterapia.
Tumores sólidos	Até 30 dias antes do início da quimioterapia.
	Após 3 meses do final da quimioterapia.
	Após 3 meses do final da radioterapia.
	Após 6 meses da suspensão de biológicos.
Transplante de células-tronco hematopoiéticas	A partir de 24 meses após transplante, se não houver doença enxerto versus hospedeiro e/ou recaída da doença de base e ou uso de imunossupressor.
Doença de Graves; tireoidite de Hashimoto; insuficiência adrenal congênita	Vacinar se área de risco.
Doenças reumatológicas sem uso de imunodepressor	Vacinar se área de risco.
Doença reumatológica em uso de uma droga imunodepressora. • Metotrexate ≤ 20 mg/semana • Leflunomida 0,25-0,5 mg/kg/dia	
HIV/aids	Vacinar indivíduos sem sintomatologia grave (categorias clínicas A e B) ou imunodepressão moderada ($CD4 \geq 15\%$ ou ≥ 200 céls/mm ³). Ver Tabela 10.
Terapia com corticoide	Vacinar em dose ≤ 2 mg/kg/dia de prednisona ou seu equivalente, para crianças, ou ≤ 20 mg/dia, por menos de 14 dias.
Imunossupressores não biológicos (DMARD)	Avaliar caso a caso

Fonte: SVS/MS.

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

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

Fonte: SVS/MS.

4.8 Revacinação pós quimioterapia

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

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

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

Bibliografia

AAP (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS). Simultaneous administration of multiple vaccines. In: KIMBERLIN, D. W. et al. (Ed.). **Red book: report of the Committee on Infectious Diseases**. 31. ed. Itasca: American Academy of Pediatrics, 2018. Edição eletrônica.

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

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

BRASIL. Ministério da Saúde. **Nota Informativa nº 94**, 2017/CGPNI/DEVIT/SVS/MS. Orientações e indicação de dose única da vacina febre amarela. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/novembro/16/Nota-Informativa-n94-Dose-unica-vacina-febre-amarela.pdf>. Acesso em: 26 jul. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância à Saúde. Diretoria de Vigilância Epidemiológica. **Recomendações para terapia antirretroviral em adultos infectados pelo HIV**. Brasília: Ministério da Saúde, 2008. 207 p.

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

CDC (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION). General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). **MMWR Recomm. Rep.**, [S.l.], v. 60, n. RR-02, p.1-60, 2011.

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

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

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

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

GARCIA, I. F. G.; COIC, L.; LECLER, J. M. et al. Protection against vaccine preventable diseases in children treated for acute lymphoblastic leukemia. **Pediatric Blood & Cancer**, [S.l.], July, 2016. DOI: 10.1002/pbc26187.

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

HARRIS, A. E et al. Pretransplant vaccinations in allogeneic stem cell transplantation donors and recipients: an often-missed opportunity for immunoprotection? **Bone Marrow Transplantation**, [S.l.], v. 50, p. 899-903, 2015.

HEIJSTEK, M. et al. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. **Ann Rheum Dis.**, [S.l.], v. 70, n. 10, p. 1704-12, out. 2011. Citado em: **Journal of Infection**, [S.l.], v. 72, p. S13eS22, 2016.

KANO, H. et al. Efficacy and safety of immunization for pre and post liver transplant children. **Transplantation**, [S.l.], v. 74, n. 4, p. 543-550, 2002.

LIVOLTI, S. et al. Immune status and immune response to diphtheria-tetanus and polio vaccines in allogeneic bone marrow-transplanted thalassemic patients. **Bone Marrow Transplant.**, [S.l.], v. 14, n. 2, p. 225-7, 1994.

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

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

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

MACHADO, C. M. et al. Early measles vaccination in bone marrow transplant recipients recipients. **Bone Marrow Transplant.**, [S.l.], v. 35, p. 787-791, 2005.

MACHADO, C. M. Reimmunization after bone marrow transplantation: current recommendations and perspectives. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, [S.l.], v. 37, n. 1, p. 151-158, 2004.

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

MALLET, V. et al. Management of viral hepatitis in patients with haematological malignancy and in patients undergoing haemopoietic stem cell transplantation: recommendations of the 5th European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-5). **Lancet Infect. Dis.**, [S.l.], v. 16, p. 606-17, 2016.

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

MOSS, W. J.; SUTCLIFFE, C. G.; HALSEY, N. A. Vaccination of human immunodeficiency virus-infected persons. In: PLOTKIN, S. A.; ORENSTEIN, W. A.; OFFIT, P. (Ed.). **Vaccines**. 6. ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 2013. p. 1257-1269.

PILEGGI, G. S. et al. Brazilian recommendations on the safety and effectiveness of the yellow fever vaccination in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases. **Adv Rheumatol.**, [S.l.], v. 59, n. 1, p. 17, 29 abr. 2019.

PINTO, M. V. et al. Immunisation of the immunocompromised child. **Journal of Infection**, [S.l.], v. 72, p. S13eS22, 2016.

RAHIER, J. F. et al. Vaccinations in patients with immune-mediated inflammatory diseases. **Rheumatology**, [S.l.], v. 49, n. 10, p. 1815-1827, 2010.

SÃO PAULO (Estado). Secretaria de Estado da Saúde. **CVE – Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”** [Internet]. Disponível em: <http://www.saude.sp.gov.br/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica-prof.-alexandre-vranjac/>. Acesso em: 7 out. 2019.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.2. Outras condições clínicas crônicas de risco

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

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

CONDIÇÃO CLÍNICA	VACINAS A ACRESCENTAR/SUBSTITUIR NO ESQUEMA DE ROTINA
Trissomias (Síndrome de Down e outras)	INF, Pneumo 23, VZ, Hib, HA, Meningo C
Pneumopatias crônicas: 1. Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) 2. Pneumonite alveolar 3. Doença respiratória resultante de exposição ocupacional ou ambiental 4. Bronquiectasias 5. Bronquite crônica 6. Sarcoidose 7. Neurofibromatose de Wegener 8. Doença pulmonar crônica do lactente (antiga displasia bronco-pulmonar)	INF, Pneumo 23, Hib
Asma persistente moderada ou grave	INF, Pneumo 23, Hib
Fibrose cística	INF, Pneumo 23, HA, HB, Hib
Cardiopatias crônicas	INF, Pneumo 23, Hib
Cardiopatía ou pneumopatía crônica em crianças com risco de descompensação precipitada por febre	DTPa*
Uso crônico de ácido acetilsalicílico	INF, VZ (suspender aspirina por 6 semanas após a vacina varicela)
Fístula líquórica	Pneumo 23, Hib, Meningo C
DVP	Pneumo 23, Hib, Meningo C
Hepatopatía crônica	INF, HA, HB, Pneumo 23, Meningo C/MenACWY
Doenças de depósito, tais como Gaucher, Niemann-Pick, mucopolissacarídeos tipos I e II, glicogenoses	INF, HA, HB, Pneumo 23, Meningo C/MenACWY, Hib
Diabetes mellitus	INF, Pneumo 23, Hib
Nefropatia crônica/Síndrome nefrótica	INF, Pneumo 23, VZ**, Hib
Doença neurológica crônica incapacitante	DTPa*, INF, Pneumo 23, Meningo C/MenACWY, Hib
Doença convulsiva crônica	DTPa*, INF
Implante coclear	INF, Pneumo 23, Meningo C/MenACWY, Hib
Doenças dermatológicas crônicas graves, tais como epidermólise bolhosa, psoríase, dermatite atópica grave, ictiose e outras, assemelhadas	VZ**

Fonte: SVS/MS.

*Se menor de 7 anos.

**Se não houver condição que contraindique o uso de vacinas vivas.

Bibliografia

AAP (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS). Simultaneous administration of multiple vaccines. In: KIMBERLIN, D. W. et al. (Ed.). **Red book: report of the Committee on Infectious Diseases**. 31. ed. Itasca: American Academy of Pediatrics, 2018. Edição eletrônica.

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

AAP (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. **Pediatrics**, [S.l.], v. 116, n. 2, p. 496-505, 2005.

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

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

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

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

CDC (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION). Recommendations and reports: improving *influenza*, pneumococcal polysaccharide, and

hepatitis B vaccination coverage among adults aged <65 years at high risk. **MMWR Recomm. Rep.**, [S.l.], v. 54, n. RR-05, p. 1-11, 2005.

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

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

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

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

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

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

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

PARTE 3

OS IMUNOBIOLÓGICOS DOS CRIE

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

6.1 Considerações gerais

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

6.2 Composição e apresentação

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

6.3 Dose e via de administração, conservação e validade

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

6.4 Eficácia

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

6.5 Esquemas

Em substituição às vacinas Penta, DTP e DTPa, nos casos em que essas vacinas forem contraindicadas.

6.6 Indicações

Encefalopatia nos sete dias subsequentes à administração de dose anterior das vacinas Penta, DTP ou DTPa.

6.7 Contraindicações

Reação anafilática anterior às vacinas pentavalente, DTP celular, DTP acelular ou DT.

6.8 Eventos adversos

Locais: dor, rubor e enduração locais são frequentes. Nódulos subcutâneos e abscessos frios ou assépticos podem ocorrer, infreqüentemente.

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

Alérgicos: anafilaxia é rara.

Bibliografia

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

KIMBERLIN, D. W. et al. (Ed.). **Red book: report of the Committee on Infectious Diseases**. 31. ed. Itasca: American Academy of Pediatrics, 2018. Edição eletrônica.

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

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

ROPER, M. H. et al. Tetanus toxoid. In: PLOTKIN, S.A.; ORENSTEIN, W.A.; OFFIT, P.A. et al. (Ed.). **Vaccines**. 7. ed. Philadelphia: Elsevier, 2018. p. 1052-1079.

TIWARI, T. S. P.; WHARTON, M. Diphtheria toxoid. *In*: PLOTKIN, S. A.; ORENSTEIN, W.A.; OFFIT, P.A.; et al. (Ed.). **Vaccines**. 7. ed. Philadelphia: Elsevier, 2018. p. 261-275.

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

Vacinas adsorvidas difteria, tétano e pertússis acelarar infantil e adulto (DTPa e dTpa)

7.1 Considerações gerais

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

Na rede pública brasileira, desde julho de 2012, a vacina utilizada habitualmente é a pentavalente (Penta), que contém a tríplice celular (DTP), cujo componente contra pertússis (coqueluche) é de bactérias inteiras, combinada com a vacina *Haemophilus influenzae* tipo b (conjugada – Hib) e com a vacina hepatite B recombinante (HB). Essas vacinas são produzidas no Brasil pelo Instituto Butantã (DTP) e pelo Laboratório Biomanguinhos (Hib). As vacinas pertússis de células inteiras, ou vacinas celulares, foram desenvolvidas no início da década de 1940, sendo utilizadas de forma combinada com os toxoides diftérico e tetânico e, mais recentemente, com a vacina *Haemophilus influenzae* tipo b e hepatite B, além de outras combinações disponíveis no mercado.

As vacinas pertússis acelulares são constituídas de componentes purificados dos antígenos da *Bordetella pertussis*: toxina pertússis (PT), hemaglutinina filamentosa (FHA), pertactina (PRN) e fímbricas (FIM) tipos 1, 2 e 3.

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 no Brasil. Estudos recentes verificaram a importância dessa bactéria em adolescentes e adultos, em quem a infecção pode ser oligossintomática ou assintomática, mas serve 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, acompanhada por vômitos, dificuldade respiratória e cianose. Em lactentes mais jovens, pode cursar apenas com crises de apneia e cianose.

A doença clínica apresenta grande número de complicações, mais frequentemente respiratórias (crises de apneia, pneumonia e atelectasia) e neurológicas (convulsões), que se concentram em lactentes menores de um 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 mil casos anuais, no início da década de 80, para um máximo de 2 mil a partir de 1996, com um coeficiente de incidência de aproximadamente 1:100 mil habitantes, mantido desde então. Essa queda, observada mesmo com a melhora da notificação e ações de vigilância epidemiológica, acompanhou os esforços de ampliação de cobertura empreendidos no país por meio do PNI. Nos últimos anos, entretanto, tem ocorrido uma mudança do padrão epidemiológico da coqueluche, com aumento do número de casos, o que vem sendo registrado em diferentes regiões geográficas. Alguns fatores têm sido sugeridos para justificar a mudança do padrão epidemiológico, tais como: variações genéticas da *Bordetella pertussis*, resultando em menor efetividade da vacina; diminuição da imunidade induzida pela vacina com o passar do tempo; melhora na vigilância epidemiológica; melhora no diagnóstico laboratorial da coqueluche; maior reconhecimento de quadros clínicos atípicos em adolescentes e adultos. Atualmente, têm ocorrido surtos de coqueluche mesmo com coberturas vacinais elevadas no grupo etário infantil.

Por ano, estima-se que ocorram 50 milhões de casos de coqueluche no mundo, com aproximadamente 300 mil mortes anuais, a maioria delas em países em desenvolvimento, ocorrendo em lactentes não vacinados ou com esquema incompleto de vacinação.

No momento, os dados epidemiológicos do Brasil evidenciam que a incidência de coqueluche tem aumentado. Foram notificados 6.073 casos entre 2001 e 2006, sendo 64% em menores de um ano. Em anos recentes notou-se um aumento do número de casos,

sendo de 594 em 2010, 2.131 em 2011 e mais de 4 mil casos em 2012. Em 2015, foram notificados 3.531 casos de coqueluche, sendo 1.861 em menores de seis meses e 1.670 em maiores de seis meses. Aproximadamente 70% dos casos notificados concentram-se em menores de um ano de idade. Países vizinhos notaram aumento semelhante no número de casos.

Na vacina DTP, o componente pertússis é o principal responsável por eventos adversos 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 questionáveis, levou à diminuição do uso dessa vacina em muitos países. Nos locais em que 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, é hoje considerada segura e eficaz. Muitos eventos adversos graves, antes atribuídos à vacina, não mostraram relação de causalidade e efeito após a aplicação de métodos epidemiológicos modernos na investigação desses episódios. A vacina não é responsável por morte súbita ou encefalopatias com lesões permanentes em crianças que a receberam. Entretanto, ainda hoje, quando há associação temporal entre a vacinação e o evento adverso grave ou óbito, frequentemente se continua a atribuir a responsabilidade a essa vacina celular, tornando-se a expectativa por uma vacina menos reatogênica um elemento de pressão sobre os serviços. Um estudo brasileiro realizado em 2005, com cerca de 21 mil mães ou responsáveis – entrevistados antes e após a vacinação com a vacina adsorvida difteria, tétano, coqueluche combinada com a *Haemophilus influenza* tipo b (Tetra) –, mostrou que a vacina brasileira não é mais reatogênica que as internacionais, observando-se incidência de convulsão de 1/5.266 vacinados e de síndrome hipotônico-hiporresponsiva de 1/1.505 vacinados.

A suposição de que esses eventos adversos fossem mais graves, inclusive podendo causar mortes, estimularam a realização de pesquisas para o preparo de vacinas contra coqueluche menos reatogênicas, nas décadas de 1960 e 1970. No início da década de 1980 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 toxoides diftérico e tetânico. Há associações com a vacina hepatite B recombinante, com a vacina poliomielite 1, 2 e 3 inativada e com a vacina *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 vacina adsorvida difteria, tétano e pertússis acelular (DTPa) no calendário de rotina, em vista dos seguintes aspectos:

- a) Na maioria dos estudos, as vacinas acelulares não são mais eficazes 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 vacina adsorvida difteria, tétano e pertússis (DTP) é produzida no Brasil;
- d) O custo das vacinas acelulares é muito maior.

Diante disso, a vacina DTPa está disponível nos CRIE, nas indicações específicas até a idade de seis anos, 11 meses e 29 dias. A partir dessa idade, a literatura recomenda a vacina adsorvida difteria, tétano e pertússis acelular adulto (dTpa).

A imunidade induzida pelas vacinas contra coqueluche, tanto celulares como acelulares, diminui com o passar do tempo, tornando suscetíveis os adolescentes e os adultos, que podem transmitir a doença para lactentes não imunizados ou com esquema de vacinação incompleto. A introdução planejada da vacina acelular de tipo adulto (dTpa), para grupos de pessoas com maior contato com recém-nascidos e gestantes, tem se constituído em política de vacinação em alguns países. Em 2014, o Brasil incorporou a dTpa no calendário de vacinação das gestantes, ampliando posteriormente a

indicação para puérperas. É de fundamental importância a vacinação de todos os profissionais de saúde, principalmente os que atuam em maternidades e em unidades de internação neonatal (UTI/UCI convencional e UCI Canguru), atendendo recém-nascidos, tais como fisioterapeutas, estagiários de medicina e de enfermagem e grupos profissionais com maior contato com recém-nascidos.

7.2 Composição e apresentação

7.2.1 Vacina adsorvida difteria, tétano e pertússis celular (DTPa)

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) e aglutinogênios (proteínas das fímbrias). Esses antígenos são combinados com os toxoides diftéricos e tetânicos.

Essas vacinas utilizam como conservante o timerosal ou o fenoxietanol. São adsorvidas a sais de alumínio, como adjuvantes, tal como ocorre na vacina celular. São disponibilizadas isoladamente ou combinadas com outros componentes.

7.2.2 Vacina adsorvida difteria, tétano e pertússis acelular adulto (dTpa)

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

7.3 Doses, via de administração, conservação e validade

7.3.1 Vacina adsorvida difteria, tétano e pertússis acelular (DTPa)

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

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

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

7.3.2 Vacina adsorvida difteria, tétano e pertússis acelular adulto (dTpa)

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

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

7.4 Eficácia das vacinas adsorvidas difteria tétano e pertússis acelulares

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

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

Após a última dose de vacinação com DTP, em geral entre quatro e seis anos de idade, a imunidade diminui progressivamente, não sendo ainda bem estabelecido um correlato sérico de proteção contra pertússis.

Quando utilizada na gestante, a vacina pertússis acelular pode ser administrada a partir de 20 semanas de gestação, a cada gestação.

7.5 Esquemas

7.5.1 Vacina adsorvida difteria, tétano e pertússis acelular (DTPa)

O esquema de vacinação é aos 2, 4 e 6 meses, com um reforço aos 15 meses e outro aos quatro anos de idade. O intervalo entre as doses é de 60 dias e o mínimo de 30 dias. Crianças que já tenham recebido doses anteriores de DTP celular ou de Penta deverão completar o esquema com DTPa, quando indicado, complementada pelas vacinas monovalentes contra o *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) e a hepatite B (HB). As vacinas devem ser aplicadas em grupos musculares diferentes, nesses casos.

7.6 Indicações

7.6.1 Vacina adsorvida difteria, tétano e pertússis acelular (DTPa)

1. Após os seguintes eventos adversos graves ocorridos com a aplicação da vacina adsorvida difteria, tétano e pertússis (DTP) ou com a vacina adsorvida difteria, tétano, pertússis, hepatite B e *Haemophilus influenzae* tipo b (Penta):
 - a. Convulsão febril ou afebril nas primeiras 72 horas após a vacinação.
 - b. Síndrome hipotônico-hiporresponsiva nas primeiras 48 horas após a vacinação.
2. Para crianças que apresentem risco aumentado de desenvolvimento de eventos graves à vacina adsorvida difteria, tétano e pertússis (DTP) ou à vacina adsorvida difteria, tétano, pertússis, hepatite B e *Haemophilus influenzae* tipo b (Penta):
 - a. Doença convulsiva crônica.
 - b. Cardiopatias ou pneumopatias crônicas 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 (menos de 1.000 g ou 31 semanas).

3. Preferencialmente, nas seguintes situações de imunodepressão:

- a. Pacientes com neoplasias e/ou que necessitem de quimioterapia, radioterapia ou corticoterapia (ver Quadro 3).
- b. Pacientes com doenças imunomediadas que necessitem de quimioterapia, corticoterapia ou imunoterapia (ver Quadro 5).
- c. Transplantados de órgãos sólidos e células-tronco hematopoiéticas (TMO) (ver Quadro 4).

7.6.2 Vacina adsorvida difteria, tétano e pertússis acelular adulto (dTpa)

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

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

7.7 Contraindicações

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

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

7.8 Eventos adversos

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

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

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

Alérgicos: anafilaxia é rara.

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

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

Bibliografia

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. **Saúde Brasil 2004:** uma análise da situação de saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2004. p. 304-305.

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

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

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

CDC (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION). Immunization of health-care personnel: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). **MMWR Recomm. Rep.**, [S.l.], v. 60, n. RR-7, p. 1-45, 2011.

CDC (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION). Updatet recommendation for use of tetanus toxoid, reduced diphteria toxoid and acelular

pertússis vaccine (Tdap) in pregnant women and persons who have or anticipate having close contact with an infant aged <12 months. **MMWR**, [S.l.], v. 60, n. 41, p. 1424-1426, 2011.

EDWARDS K.M.E.; DECKER, M.D. Pertússis vaccines. In: PLOTKIN, S. A.; ORENSTEIN, W. A.; OFFIT, P. A. et al. (Ed.). **Vaccines.** 7. ed. Philadelphia: Elsevier, 2018. p. 771-761.

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

KIMBERLIN, D. W. et al. (Ed.). **Red book:** report of the Committee on Infectious Diseases. 31. ed. Itasca: American Academy of Pediatrics, 2018. Edição eletrônica.

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

MARTINS, R. M. et al. **Relatório do estudo de vigilância ativa de eventos adversos associados à vacina DTP/Hib utilizada no Programa Nacional de Imunizações.** Reprodução xerográfica, agosto de 2005.

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

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

SILVA, S. B. et al. Consenso para el diagnóstico clínico y microbiológico y la prevención de la infección por *Bordetella pertussis*: consensus on the clinical and microbiologic diagnosis of *Bordetella pertussis*, and infection prevention. **Salud Publica Mex.**, [S.l.], v. 53, n. 1, p. 57-65, 2011.

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

WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION). Pertússis vaccine: WHO position paper. **Weekly Epidemiological Record**, Geneva, v. 85, n. 40, p. 385-400, 2010.

Imunoglobulina humana antitetânica (IGHAT)

8.1 Considerações gerais

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

8.2 Composição e apresentação

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

8.3 Doses, via de administração, conservação e validade

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

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

8.4 Eficácia

O nível sérico mínimo de anticorpos para proteger contra o tétano é de 0,01 UI/mL. Aceita-se que esse nível, medido por técnicas de neutralização, seja suficiente para proteção na grande maioria das situações, embora haja relatos esporádicos de doença clínica com

níveis inclusive mais elevados que 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 para conhecer o tempo de duração dessa proteção.

8.5 Esquemas

Dose única.

8.6 Indicações

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

8.7 Contraindicações

Anafilaxia a dose anterior.

Gravidez e imunodepressão não constituem contraindicações.

8.8 Eventos adversos

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

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

Alérgicos: anafilaxia é rara.

SLIFKA, M. K.; AMANNA, I. J. Passive immunization. In: PLOTKIN, S. A.; ORENSTEIN, W. A.; OFFIT, P. A. et al. (Ed.). **Vaccines**. 7. ed. Philadelphia: Elsevier, 2018. p. 84-95.

WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION). WHO Position Paper. Tetanus vaccines. **Weekly Epidemiological Record**, Geneva, v. 6, p. 53-76, 2017.

Bibliografia

AAP (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS). Active and passive immunization. In: KIMBERLIN, D. W. et al. (Ed.). **Red book: report of the Committee on Infectious Diseases**. 31. ed. Itasca: American Academy of Pediatrics, 2018. Edição eletrônica.

AAP (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS). American Academy of Pediatrics. Tetanus. In: KIMBERLIN, D. W. et al. (Ed.). **Red book: report of the Committee on Infectious Diseases**. 31. ed. Itasca: American Academy of Pediatrics, 2018. Edição eletrônica.

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

CDC (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION). **Tetanus for clinicians**. Disponível em: <https://www.cdc.gov/tetanus/clinicians.html>. Acesso em: 24/11/2017.

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

IMMUNIZATION ACTION COALITION. Ask the experts: Diseases & vaccines - Diphtheria, tetanus, and pertussis. Disponível em: http://www.immunize.org/askexperts/experts_per.asp#wound. Acesso em: 24 nov. 2017.

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

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

9.1 Considerações gerais

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

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

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

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

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

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

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

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

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

A eficácia clínica das vacinas conjugadas *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) é próxima a 100% em pessoas imunocompetentes. Estudos realizados em muitos países mostraram redução drástica no número de casos de infecção invasiva por *Haemophilus influenzae* tipo b, superior inclusive ao que se poderia esperar com base nas coberturas vacinais obtidas. Isso se

deve à capacidade da Hib de reduzir ou eliminar os portadores de *Haemophilus influenzae* tipo b, diminuindo a circulação desse patógeno na comunidade, protegendo indiretamente os não vacinados (imunidade coletiva).

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

9.2 Composição e apresentação

Há várias vacinas disponíveis no mercado, com o PRP sendo conjugado a diferentes proteínas. As utilizadas no Brasil são as conjugadas ao toxoide tetânico (PRP-T), ao mutante não tóxico da toxina diftérica (CRM-197) e às proteínas da membrana externa do meningococo do grupo B (HbOC). As formulações das vacinas podem conter 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.

9.3 Doses, via de administração, conservação e validade

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

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

9.4 Eficácia

9.4.1 Eficácia em pessoas imunocompetentes

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

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

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

9.4.2 Eficácia em pacientes imunodeprimidos

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

9.5 Esquemas

Conforme a Tabela 16 abaixo, nas indicações do CRIE.

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

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

Fonte: SVS/MS.

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

9.6 Indicações

1. Nas indicações de substituição de pentavalente por DTP acelular + Hib + HB.
2. Transplantados de células-tronco hematopoiéticas (TMO).
3. Asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas.
4. HIV/aids.
5. Imunodeficiência congênita isolada de tipo humoral ou deficiência de complemento.
6. Imunodepressão terapêutica ou devida a câncer.
7. Diabetes *mellitus*.
8. Nefropatia crônica/hemodiálise/síndrome nefrótica.
9. Trissomias.
10. Cardiopatia crônica.
11. Pneumopatia crônica.
12. Asma persistente moderada ou grave.
13. Fibrose cística.
14. Fístula líquórica.
15. Doenças de depósito.
16. Transplantados de órgãos sólidos.
17. Doença neurológica incapacitante.
18. Implante de cóclea.

9.7 Contraindicações

Anafilaxia a dose anterior ou a algum componente da vacina.

9.8 Eventos adversos

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

Locais: dor, eritema e edema.

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

Alérgicos: anafilaxia é rara.

Bibliografia

AAP (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS). *Haemophilus influenzae* Infections. In: KIMBERLIN, D. W. et al. (Ed.). **Red book:** report of the Committee on Infectious Diseases. 31. ed. Itasca: American Academy of Pediatrics, 2018. Edição eletrônica. p. 367-375.

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

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

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

NANDURI, S. A. et al. *Haemophilus influenzae* Type b Vaccines. In: PLOTKIN, S. A.; ORENSTEIN, W.; OFFIT, P. A. et al. (Ed.). **Vaccines.** 7. ed. Philadelphia: Elsevier, 2018. p. 301-318.

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

WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION). *Haemophilus influenzae* type b (Hib) Vaccination Position Paper – September 2013. **Weekly Epidemiological Record**, Geneva, v. 39, 27 Sep. 2013.

Vacina hepatite A (HA)

10.1 Considerações gerais

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

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

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

10.2 Composição e apresentação

As vacinas hepatite A atualmente em uso e licenciadas no Brasil são preparadas a partir de culturas celulares em fibroblastos humanos e inativadas pela formalina. O conteúdo de antígenos de cada vacina é expresso em unidades ELISA (EL.U.) ou unidades (U), de acordo com o laboratório produtor; têm como adjuvante

hidróxido de alumínio e não contêm antibióticos. A depender da apresentação, podem ter o fenoxietanol como conservante.

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

10.3 Doses, via de administração, conservação e validade

Se isolada, tanto na apresentação adulta como infantil, a vacina hepatite A pode ser administrada em uma ou duas doses, de 0,5 mL. A vacina é licenciada a partir de um ano de idade. De acordo com o laboratório produtor, a apresentação infantil é recomendada até 18 anos (MSD e GSK) e até 15 anos (Sanofi).

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

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

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

10.4 Eficácia e imunogenicidade

10.4.1 Eficácia e imunogenicidade em pessoas imunocompetentes

A hepatite é altamente imunogênica e os títulos de anticorpos após a vacinação variam com a dose e o esquema utilizado. O nível mínimo de anticorpos protetores contra o VHA ainda não está padronizado, sendo a concentração desses anticorpos medidos em

relação a um padrão de imunoglobulina referenciado pela Organização Mundial da Saúde e expresso em $\mu\text{U/mL}$. Anticorpos contra o vírus da hepatite A em níveis protetores são detectados em 95% a 97% dos vacinados, um mês após a primeira dose, e em mais de 99% dos indivíduos, após a segunda dose. A vacinação contra hepatite A raramente induz IgM anti-VHA detectável pelos métodos convencionais.

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

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

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

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

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

10.4.2 Eficácia e imunogenicidade em pacientes imunodeprimidos

A soroconversão após a vacina hepatite A tem sido avaliada em pessoas com estado imunológico comprometido. Em indivíduos HIV positivos, as taxas de soroconversão, após duas doses da vacina, variam de 52% a 94%, sendo que a melhor resposta é observada em indivíduos com níveis de CD4 maiores que 300. Estudo em indivíduos tratados com esquemas antirretrovirais atuais observou resposta sorológica em 130 de 214 indivíduos vacinados, e essa resposta também se correlacionou apenas com o nível de células CD4, sendo nula quando esse nível foi menor que 200 e mais intensa quando maior que 500/mm³.

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

10.5 Esquemas

Pode ser aplicada a partir de um ano de idade.

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

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

10.6 Indicações

Nas seguintes condições, se suscetíveis:

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

10.7 Contraindicações

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

10.8 Eventos adversos

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

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

Bibliografia

AAP (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS). Hepatitis A. In: KIMBERLIN, D. W. et al. (Ed.). **Red book: report of the Committee on Infectious Diseases**. 31. ed. Itasca: American Academy of Pediatrics, 2018. Edição eletrônica. p. 392-400.

BALLALAI, I.; MALUF, E. M. C. P.; CRUZ, C. R. Hepatite A. In: AMATO NETO, V. (Ed.). **Atualizações, orientações e sugestões sobre imunizações**. São Paulo: Segmento Farma, 2011. p. 243-250.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Vacina de hepatite A**. Brasília: Ministério da Saúde, 2012. 113 p.

FERRAZ, M. L. G.; MATOS, C. A. L. Hepatite A. In: FARHAT, C. K. et al. (Ed.). **Imunizações, fundamentos e prática**. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2008. p. 347-356.

FIORI, A. E. et al. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). **MMWR Recomm. Rep.**, [S.l.], v. 55, n. RR-07, p. 1-23, 2006.

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

WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION). Position paper on hepatitis A vaccines – June 2012. **Weekly Epidemiological Record**, Geneva, v. 28-29, 13 Jul. 2012.

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

11.1 Considerações gerais

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

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

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

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

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

A transmissão do VHB ocorre de mãe para filho ao nascimento, por via sexual, por ferimentos cutâneos, por compartilhamento de seringas e agulhas entre usuários

de drogas, por transfusão de sangue ou hemoderivados e em acidentes com materiais biológicos. A prevalência da infecção em uma região influi na frequência com que esses tipos de transmissão ocorrem.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Fonte: SVS/MS.

11.2 Composição e apresentação

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

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

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

11.3 Doses, via de administração, conservação e validade

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

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

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

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

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

11.4 Eficácia

11.4.1. Em pessoas imunocompetentes

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

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

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

11.4.2 Em pessoas imunodeprimidas

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

11.5 Esquemas

11.5.1 Vacina hepatite B (HB)

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

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

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

11.5.2 IGHAHB

A dose de IGHAHB é geralmente única.

11.6 Indicações

Vacina HB para indivíduos suscetíveis:

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

Imunoglobulina humana anti-hepatite B para indivíduos suscetíveis:

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

11.6.1 Imunoprofilaxia pós-exposição

Aplicar vacina e imunoglobulina.

11.6.1.1 Prevenção da infecção perinatal pelo vírus da hepatite B

Crianças a termo de mães AgHBs positivas devem receber HB mais IGHAHB, administradas em grupos musculares separados. Ambas devem ser realizadas o mais precocemente possível, nas primeiras 12 a 24 horas de vida. Nessas condições, a proteção conferida contra a transmissão no momento do parto é de praticamente 100%. A vacinação isolada nas primeiras 12 horas após o nascimento é altamente eficaz na prevenção da transmissão vertical do VHB; 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 intraútero, situação na qual a imunoprofilaxia é ineficaz. Crianças nascidas de mãe com perfil sorológico desconhecido para o VHB devem receber apenas a vacina.

O aleitamento materno não é contraindicado para filhos de mãe AgHBs positivas, se tiverem recebido imunoprofilaxia adequada.

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

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

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

11.6.1.3. Comunicantes sexuais de casos agudos de hepatite B

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

11.6.1.4 Vítimas de violência sexual

Se a vítima não for vacinada ou estiver com vacinação incompleta contra hepatite B, vacinar ou completar a vacinação. Não se recomenda o uso rotineiro de IGHAHB, exceto se a vítima for suscetível e o responsável pela violência seja AgHBs positivo ou pertencente a grupo de risco (usuários de droga, por exemplo). Quando indicada, a IGHAHB deve ser aplicada o mais precocemente possível, até, no máximo, 14 dias após a exposição.

IGHAHB e vacina contra hepatite B são recomendadas como profilaxia para pessoas suscetíveis, expostas a portadores conhecidos ou potenciais do vírus da hepatite B por **violência sexual**.

IGHAHB e vacina contra hepatite B são recomendadas como profilaxia para pessoas suscetíveis com exposição sexual à pessoa com **hepatite B aguda**.

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Profilaxia Pós-Exposição (PEP) de risco à infecção pelo HIV, IST e hepatites virais, 2017.

11.6.1.5 Imunodeprimidos após exposição de risco, mesmo que previamente vacinados

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

Transplantados de fígado infectados pelo VHB

O uso da IGHAHB em pacientes infectados pelo VHB submetidos a transplante de fígado é regulamentado pela Portaria nº 86, de 5 de fevereiro de 2002, da Secretaria de Assistência à Saúde, e essa indicação não é de responsabilidade dos CRIE.

11.7 Contraindicações

Ocorrência de reação anafilática após a aplicação de dose anterior.

11.8 Eventos adversos

11.8.1 Vacina hepatite B

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

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

Alérgicos: anafilaxia é rara.

11.8.2 IGHAHB

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

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

Alérgicos: anafilaxia é rara.

Quadro 9 – Vacina hepatite B em outros grupos especiais

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

Fonte: SVS/MS.

Bibliografia

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

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

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

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

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para profilaxia pós-exposição (PEP) de risco à infecção pelo HIV, IST e hepatites virais**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

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

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

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

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

CDC (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION). Sexually transmitted diseases treatment guidelines. **MMWR Recomm. Rep.**, [S.l.], v. 64, n. 3, p. 1-135, 2015.

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

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

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

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

KIMBERLIN, D. W. et al. (Ed.). **Red book: report of the Committee on Infectious Diseases**. 31. ed. Itasca: American Academy of Pediatrics, 2018. Edição eletrônica.

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

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

LEISE M. D., et al. Immunizations in Chronic Liver Disease: What Should be Done and What is the Evidence. **Curr. Gastroenterol. Rep.**, [S.l.], v. 15, p. 300, 2013.

LEURIDAN, E.; VAN DAMME, P. Hepatitis B and the need for a booster dose. **Clin. Infect. Dis.**, [S.l.], v. 53, n. 1, p. 68-75, 2011.

LOPES, M. H. et al. Hepatitis B revaccinations for healthcare workers who are anti-HBs-negative after receiving a primary vaccinations series. **R. Soc. Bras. Med. Trop.**, [S.l.], v. 45, n. 5, p. 639-642, 2012.

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

OSHIKATA, C. T. et al. Atendimento de emergência a mulheres que sofreram violência sexual: características das mulheres e resultados até seis meses pós-agressão. **Cad. Saúde Pública**, [S.l.], v. 21, n. 1, p. 192-9, 2005.

POLAND, G. A.; JACOBSON, R. M. Prevention of hepatitis B with the hepatitis B vaccine. **N. Engl. J. Med.**, [S.l.], v. 351, p. 2832-8, 2004.

POOVORAWAN, Y. et al. Long term hepatitis B vaccine in infants born to hepatitis B antigen positive mothers. **Arch. Dis. of Child. Fetal Neonatal.**, [S.l.], v. 77, n.1, p. F47-F51, 1997.

POOVORAWAN, Y. et al. Protective efficacy of a recombinant DNA hepatitis B vaccine in neonates of HBe antigen-positive mothers. **JAMA**, [S.l.], v. 261, n. 22, p. 3278-81, 1989.

TENGAN, F. M.; BARONE, A. A. Hepatite B. In: AMATO NETO, V. (Ed.). **Atualizações, orientações e sugestões sobre imunizações**. São Paulo: Segmento Farma, 2011. p. 221-234.

TOVO, P. A. et al. Hepatitis B and hepatitis C virus infecions in children. **Curr. Op. Infect. Dis.**, [S.l.], v. 18, n. 5, p. 261-266, 2005.

VAN DAMME, P. et al. Hepatitis B vaccines. In: PLOTKIN, S. A.; ORENSTEIN, W. A.; OFFIT, P. A. et al. (Ed.). **Vaccines**. 6. ed. Philadelphia: Elsevier, 2013. p. 205-234.

YOSHIOKA, N. et al. Durability of immunity by hepatitis B vaccine in Japanese health care workers depends on primary response titers and durations. **Plos One**, [S.l.], v. 12, n. 11, p. e0187661, nov. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187661>. Acesso em: 8 dez. 2017.

WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION). **Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection**. Geneva: WHO, mar. 2015. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/154590/1/9789241549059_eng.pdf?ua=1&ua=. Acesso em: 8 dez. 2017.

WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION). **Global Hepatitis Report, 2017**. Disponível em: <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017-executive-summary/en/>. Acesso em: 8 dez. 2017.

Vacina HPV quadrivalente (6,11,16 e 18)

12.1 Considerações gerais

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

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

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

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

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

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

Existem duas vacinas HPV licenciadas no Brasil, a bivalente e a quadrivalente. Uma terceira vacina, a nonavalente, ainda não está disponível no país.

A vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) (HPV) foi introduzida no Calendário Nacional de Vacinação como uma estratégia de saúde

pública em março de 2014, e em 2015 foi recomendada para meninas e mulheres de 9 a 26 anos de idade vivendo com HIV/aids. Mais recentemente, foram incorporadas no CRIE as seguintes indicações para a vacina: transplante de órgãos sólidos, transplante de células tronco-hematopoiéticas e neoplasias.

12.2 Composição e apresentação

Composição da vacina HPV inativada quadrivalente:

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

Apresentação:

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

12.3 Doses, via de administração, conservação e validade

- É recomendada de 9 a 14 anos de idade e administrada em duas doses na rotina.
- Em pessoas imunocomprometidas entre 9 e 26 anos é administrada em três doses.
- A via de aplicação é intramuscular na região deltoide ou anterolateral da coxa. Não deve ser aplicada por via subcutânea.
- A conservação deve ser entre +2°C e +8°C.
- O prazo de validade é indicado pelo fabricante e deve ser rigorosamente respeitado.

12.4 Eficácia

12.4.1. Em pessoas imunocompetentes

As respostas sorológicas após a vacinação com as vacinas disponíveis são robustas quando comparadas àquelas provocadas pela infecção natural; em seguida, decaem paulatinamente e se estabilizam após 18 meses, aproximadamente. Correlatos de proteção não estão definidos ainda.

Os estudos para licenciamento da vacina quadrivalente, em um esquema de três doses (0, 2 e 6 meses), demonstraram soropositividade da ordem de 97,6%, 96,3%, 100% e 91,4%, respectivamente, para os tipos de HPV 6, 11, 16 e 18, e eficácia para lesão de alto grau cervical, vulvar e vaginal de 98,2% (95% IC: 93,3-99,8). Para faixas etárias precoces, o licenciamento foi feito a partir de estudos de imunogenicidade, baseados na comparação com os resultados de indivíduos acima de 16 anos, devido às questões éticas envolvidas para estudos de eficácia.

Nas indicações especiais preconizadas para os CRIE, não se recomenda esquema de duas doses, que segue rotina do calendário básico de vacinação nacional.

12.4.2. Em pacientes imunodeprimidos

Os dados disponíveis sobre a imunogenicidade das vacinas HPV em indivíduos imunocomprometidos e infectados pelo HIV são muito limitados.

Os trabalhos conduzidos sobre o uso de vacinas HPV com três doses em mulheres e homens soropositivos, assim como em crianças vivendo com HIV/aids, com idade entre 7 e 12 anos, apontam para um bom perfil de segurança. As taxas de soroconversão obtidas entre HIV positivos são comparáveis às dos HIV negativos vacinados. Os títulos de anticorpos foram expressivos, porém mais baixos para portadores de CD4+ <200 céls/mm³, sendo estatisticamente significativos apenas para o HPV 6. Em outro trabalho, não houve diferenças entre gêneros ou com grupo controle de não infectados, para CD4+ >350 céls/mm³.

No estudo IMPAACT (International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials), foram vacinados com a vacina quadrivalente meninas e meninos de 7 a 12 anos infectados pelo HIV, com CD4+ ≥15%. A soroconversão foi de 90% a 100%; porém, detectaram-se diferenças em relação aos títulos de anticorpos, que foram menores

para os tipos 6 e 18, comparados a grupos históricos da mesma faixa etária, não infectados pelo HIV. Cabe ressaltar que, ao se compararem os títulos do HPV 6 com os títulos de anticorpos de indivíduos de 16 a 26 anos não infectados pelo HIV, não houve diferenças, o que comprova títulos de anticorpos provocados pela vacina superiores à infecção natural.

Estudos avaliando transplantados de órgãos sólidos e portadores de doenças autoimunes encontraram títulos de anticorpos inferiores quando comparados aos controles. O tipo de droga utilizada também pode interferir na resposta imune. Muito importante foi a demonstração de um bom perfil de segurança e a ausência de exacerbação de doenças de base após a vacinação nesses grupos.

12.5 Esquemas

- De 9 a <15 anos: duas doses aos 0 e 6 meses, **exceto em imunocomprometidos**.
- Nas indicações do CRIE: de 9 a 26 anos, três doses aos 0,2 e 6 meses.
- No setor privado, o esquema de doses é diferenciado, assim como faixas etárias.

Observação: caso o esquema de vacinação seja interrompido, não há necessidade de reiniciá-lo.

12.6 Indicações

1. Na rotina para meninos e meninas de 9 a 14 anos que tenham indicação de vacinação nos CRIE e que não sejam imunocomprometidos: usar duas doses conforme rotina do PNI/MS. Exemplo: cardiopatas, pneumopatas, portadores de fístula liquórica etc.
2. Pessoas com imunodeficiência congênita ou adquirida, de 9 a 26 anos, não vacinadas ou que receberam esquema incompleto de vacinação: nessa situação, sempre usar o esquema de três doses.
3. Homens e mulheres vivendo com HIV/aids entre 9 e 26 anos de idade: nessa situação, sempre usar o esquema de três doses.
4. Transplantados de órgãos sólidos ou de células tronco-hematopoiéticas (TMO): entre 9 e 26 anos de idade.
5. Neoplasias.
6. Doenças autoimunes com prescrição médica.

12.7 Contraindicações

- Hipersensibilidade a algum componente da vacina.
- Gestação.

Observação: gestantes inadvertidamente vacinadas devem ser notificadas e acompanhadas.

12.8 Precauções

Indivíduos com trombocitopenia e outros defeitos de coagulação: utilizar a técnica em Z e aplicar compressa de gelo no local logo após a aplicação.

Doença febril aguda grave: evidência de infecção leve como resfriado pode indicar a vacina.

Doenças agudas com repercussão sistêmica: a vacina não deve ser aplicada sem avaliação médica.

12.9 Eventos adversos

Locais: dor no local de aplicação, edema e eritema leve a moderado.

Sistêmicos: cefaleia, febre de 38°C ou mais, síncope, reações de hipersensibilidade.

A síncope vasovagal é comum em adolescentes ou adultos com alguma labilidade emocional. Fatores que podem desencadear a síncope: jejum prolongado, medo de injeção, locais quentes ou superlotados, permanência em pé por longo tempo, fadiga, etc.

Recomenda-se que a pessoa fique sentada por 15 minutos após a vacinação, para evitar queda.

Bibliografia

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças Transmissíveis. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. **Informe Técnico da Vacina Papilomavírus Humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante)**. Brasília: Ministério da Saúde, fev. 2015. 38 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Nota Informativa nº 62-SEI/2017-CGPNI/DEVIT/SVS/MS**. Orienta os serviços de vacinação para a otimização do uso da Vacina HPV Quadrivalente, com ampliação temporária da faixa etária. 17 ago 2017. Disponível em: https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/agosto/18/SEI_MS-0290791-Nota-Informativa.pdf. Acesso em: 17 set. 2019.

CDC (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION). **HPV Vaccine**. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hpv.html>. Acesso em: 6 out. 2017.

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

DOMINGUES, Carla M. A. S.; MARANHÃO, Ana Goretti K. Vaccine against HPV in boys in the National Immunizations Program/2017. Letter to the Editor. **J. Bras. Doenças Sex. Transm.**, [S.l.], v. 28, n. 3, p. 96-97, 2016.

GERETTI, Anna Maria; DOYLE, Tomas. Immunization for HIV-positive individuals. **Current Opinion in Infectious Diseases**, [S.l.], v. 23, p. 32-38, 2010.

LORRY, G. R.; MYRON, J. L.; PER, L. et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. **Clinical Infectious Diseases**, [S.l.], v. 58, n. 3, p. e44-100, 2014.

VICHNIN, M.; BONANNI, P.; KLEIN, N. P. et al. An Overview of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Safety 2006 to 2015. **The Pediatric Infectious Diseases Journal**, [S.l.], v. 34, n. 9, p. 983-991, set. 2015.

VILLA, L. L.; COSTA, R. L. R.; PETTA, C. A. et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. **Br. J. Cancer**, [S.l.], v. 95, n. 11, p. 1459-1466, 2006.

WARNER, K. H.; JOURA, E. A.; GUILIANO, A. R. et al. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16-26 years: a randomised, double-blind trial. **Lancet**, [S.l.], v. 390, n. 10108, p. 2143-2159, 11 nov. 2017.

WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION). Human papillomavirus vaccines: WHO position paper. **Weekly Epidemiological Record**, Geneva, v. 19, n. 92, p. 241-268, 12 May 2017. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255353/1/WER9219.pdf?ua=1>. Acesso em: 17 set. 2019.

ZEYBEK, B.; RODRIGUEZ, A. Comparison of long-term impact and clinical outcomes of reduced dose vs standard dose quadrivalent human papillomavirus vaccine in the United States: a database study. In: ANNUAL MEETING OF THE SOCIETY OF GYNECOLOGIC ONCOLOGY, 48., 12-15 mar. 2017, National Harbor. **Papers...** Illinois: SGO, 2017. Disponível em: https://www.mdlinx.com/psychiatry/conference-abstract.cfm/60950/?conf_id=23_9030&searchstring=&coverage_day=0&nonus=0&page=1. Acesso em: 1 maio 2017.

Imunoglobulina humana antirrábica (IGHAR)

13.1 Considerações gerais

A imunoglobulina humana específica para raiva (IGHAR) é utilizada na situação de pós-exposição ao vírus da raiva e tem a finalidade de neutralizar o vírus antes que ele penetre nas terminações nervosas do local anatômico onde ocorreu a lesão. Essa neutralização local do vírus é a etapa mais importante da profilaxia pós-exposição. A IGHAR tem produção restrita, com difícil acesso em algumas áreas geográficas, mesmo naquelas onde o risco de exposição ao vírus da raiva é grande.

Deve ser utilizada na situação de pós-exposição o mais breve possível, junto com o esquema vacinal. Após o sétimo dia de esquema de vacinação antirrábica pós-exposição (ou seja, após a terceira dose), não há mais necessidade de administrar IGHAR, vez que após a terceira dose o indivíduo já estará produzindo anticorpos. A sua meia-vida é de 21 dias.

13.2 Composição e apresentação

A imunoglobulina humana antirrábica é constituída de anticorpos específicos contra raiva, obtida de um *pool* de indivíduos vacinados para raiva.

A IGHAR é apresentada em frascos de 2 mL com 150 UI/mL, sendo importante sempre checar as informações do fabricante.

13.3 Doses, via de administração, conservação e validade

Pode ser administrada em qualquer idade na dose de 20 UI/kg, tanto para adultos como para crianças.

Deve ser infiltrada na(s) porta(s) de entrada, na maior quantidade possível, sempre que o local anatômico permitir. Quando a lesão for localizada nos dedos, a administração deve ser cautelosa, injetando lentamente, com cuidado para evitar síndrome compartimental. No caso de lesões múltiplas, a dose pode ser diluída, o

menos possível, em soro fisiológico, para que todas as lesões sejam infiltradas. O restante da IGHAR deve ser aplicado via IM em local anatômico distante da aplicação da vacina, nádega ou vasto lateral da coxa em caso de criança. A região deltoide é reservada para a aplicação da vacina.

A IGHAR é conservada entre +2°C e +8°C e não deve ser congelada. Respeitar rigorosamente o prazo de validade orientado pelo laboratório produtor.

A infiltração da IGHAR no local da agressão tem como objetivo neutralizar o vírus da raiva antes que ele alcance as terminações nervosas.

13.4 Eficácia

Como a raiva é uma doença fatal, estudos comparando o uso ou não de IGHAR em situações de pós-exposição, quando indicada, não seriam éticos.

A avaliação direta da proteção contra raiva nas situações em que está indicado o uso de vacina + IGHAR é baseada na eficácia desse esquema nas situações de pós-exposição a animais com diagnóstico de raiva comprovado.

Além disso, não há um correlato de proteção para raiva, sendo aceito na literatura médica e pela Organização Mundial da Saúde um título mínimo de 0,5 UI/mL como referência a ser alcançado com ou sem utilização de IGHAR nas situações de profilaxia pós-exposição de risco, independentemente da idade do indivíduo. A sorologia é apenas uma estimativa da resposta imune ao vírus da raiva, quer seja pela exposição ou pela vacinação.

Na literatura, considera-se que o uso de vacina para raiva e/ou IGHAR, quando indicado, é adequado para situações de risco pós-exposição.

O retardo para iniciar vacina e/ou IGHAR, ou ainda a falha em completar a correta indicação do esquema de profilaxia pós-exposição, podem resultar em morte, especialmente quando o local anatômico da lesão for cabeça, pescoço ou mãos.

Falha verdadeira na profilaxia pós-exposição é considerada rara na literatura médica.

13.5 Esquemas

Dose única. Deve ser aplicada até a utilização da terceira dose da vacina antirrábica no esquema de pós-exposição, o que corresponde ao 7º dia após início do esquema. A justificativa é que a partir da terceira dose há evidência de produção adequada de anticorpos antirrábicos, não havendo mais necessidade de usar a IGHAR.

13.6 Indicações

- Indivíduos que apresentaram algum tipo de hipersensibilidade quando da utilização de qualquer soro heterólogo (antitetânico, antiofídico etc.).
- Uso prévio de imunoglobulinas de origem equina.
- Existência de contatos frequentes com animais, principalmente equídeos; por exemplo, nos casos de atividade profissional (veterinários) ou por lazer.
- Indivíduos imunocomprometidos, nas indicações de imunoprofilaxia contra raiva, mesmo que vacinados.
- Nas situações de pós-exposição de risco, conforme o Quadro 3, página 23, das *Normas Técnicas de Profilaxia da Raiva Humana* (1ª edição revisada, 2014, do Ministério da Saúde).
- Em qualquer situação de agressão por morcego.

13.7 Contraindicações

Anafilaxia a dose anterior.

13.8 Eventos adversos

Locais: eritema, edema e dor. Pode ocorrer síndrome compartimental se a quantidade da IGHAR for excessiva no local da infiltração.

Sistêmicos: febre baixa. Hipersensibilidade é rara.

Bibliografia

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Normas técnicas de profilaxia da raiva humana**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 60 p.

JENTES, E. S.; BLANTON, J. D.; JOHNSON, K. J. et al. The Global Availability of Rabies Immune Globulin and Rabies Vaccine in Clinics Providing Direct Care to Travelers. **Journal of Travel Medicine**, [S.l.], v. 20, p. 148-158, 2013.

MOORE, Susan M.; HANLON, Cathleen A. Rabies-Specific Antibodies: Measuring Surrogates of Protection against a Fatal Disease. **Plos One**, [S.l.], v. 4, n. 3, p. e595-7, March 2010.

NICHOLAS, J.; ADAM, F. C.; ANTHONY, R. F. et al. The immune response to rabies virus infection and vaccination. **Vaccine**, [S.l.], v. 28, p. 3896-3901, 2010.

PLOTKIN, S. A. Rabies: State-of-the-art clinical article. **Clinical Infectious Diseases**, [S.l.], v. 30, p. 4-12, 2000.

RUPPRECHT, C. E.; HANLON, C. A.; HEMACHUDHA, T. Rabies re-examined. **Lancet Infectious Diseases**, [S.l.], 2002, v. 2, n. 6, p. 327-343, 1 jun. 2002.

SÃO PAULO (Estado). Instituto Pasteur. **Profilaxia da raiva humana: Manual Técnico**. 2. ed. São Paulo: Instituto Pasteur, 2000. Disponível em: http://www.saude.sp.gov.br/resources/instituto-pasteur/pdf/manuais/manual_04.pdf. Acesso em: 7 out. 2017.

SUWANRINSON, K. et al. Short Report: Is Injecting a Finger With Rabies Immunoglobulin Dangerous? **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, [S.l.], v. 75, n. 2, p. 363-364, 2006.

VIGILATO, M.; CLAVIJO, A.; KNOBL, T. et al. 2013 Progress toward eliminating canine rabies: policies and perspectives from Latin America and the Caribbean. **Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.**, [S.l.], v. 368, p. 20120143, 24 jun. 2013.

WILDE, H. Failures of post-exposure rabies prophylaxis. **Vaccine**, [S.l.], 25, p. 7605-7609, 2007.

WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION). Rabies vaccines: WHO position paper. **Weekly Epidemiological Record**, Geneva, v. 85, n. 32, 6 ago. 2010.

Vacina *influenza* inativada (INF) – “Vacina contra gripe”

14.1 Considerações gerais

A *influenza* (gripe) é uma infecção viral aguda que se caracteriza por sintomas respiratórios como tosse, coriza e dor de garganta, e por manifestações sistêmicas como febre alta, cefaleia, mal-estar e mialgia. Muitas vezes também provoca conjuntivite, dor abdominal, náuseas e vômitos. Nos casos mais graves existe dificuldade respiratória, o que geralmente requer hospitalização. A complicação que mais frequentemente leva à hospitalização e à morte é a pneumonia, que pode ser causada pelo próprio vírus ou por superinfecção bacteriana.

Doença de alta transmissibilidade, apresenta maior gravidade em gestantes, idosos, crianças menores de dois anos, obesos, portadores de morbidades como pacientes pneumopatas, cardiopatas, imunodeprimidos e portadores de doenças metabólicas.

Os vírus *influenza* são ortomixovírus, classificados em três tipos antigênicos: A, B e C. O tipo A está associado a pandemias e a doença de maior gravidade; tem ampla distribuição na natureza, acometendo, além do homem, porcos, cavalos, galinhas, perus, patos e outras aves migratórias, principalmente as aquáticas e as silvestres, que desempenham importante papel na disseminação natural da doença. O tipo B causa epidemias regionais e tem os seres humanos como hospedeiros. O tipo C responde por surtos pequenos e isolados em seres humanos e suínos.

Os vírus *influenza* A são subclassificados de acordo com os tipos de proteínas de sua superfície: a hemaglutinina (HA) e a neuraminidase (N). Os principais subtipos de hemaglutininas são H1, H2 e H3, e os de neuraminidases, N1 e N2.

A imunidade a esses antígenos – especialmente à hemaglutinina – reduz a probabilidade de infecção e diminui a gravidade da doença. A imunidade a um subtipo confere pouca ou nenhuma proteção contra outros subtipos.

As alterações antigênicas nos dois antígenos de superfície, HA e N, decorrentes de mutações nos genes que codificam as proteínas HA e N, levam à emergência de cepas variantes do vírus. Essas mudanças antigênicas menores, dentro de cada subtipo, são conhecidas como *drift* e causam epidemias anuais ou surtos regionais.

Mudanças antigênicas maiores, denominadas *shift*, levam ao aparecimento de subtipos totalmente novos (por exemplo, mudança de H1 para H2). Isso costuma ocorrer a intervalos de dezenas de anos e esses novos vírus são responsáveis por pandemias.

As cepas são descritas segundo o tipo antigênico, o lugar geográfico de isolamento, o número do cultivo e o ano de identificação. Por exemplo, a cepa A/California/7/2009 (H1N1) pdm09 foi responsável pela última pandemia de 2009, que começou no México, espalhou-se para os Estados Unidos e posteriormente atingiu mais de 200 países. O comportamento desse vírus mostrou-se mais brando que o esperado, porém com capacidade de debilitar e causar mortes. No Brasil, a taxa de síndrome respiratória aguda grave foi de 14,5 casos por 100 mil habitantes em 2009, e as regiões Sul e Sudeste foram as mais acometidas, com incidências de 66,2 e 9,7/100 mil habitantes, respectivamente.

O Brasil promoveu uma campanha de vacinação em 2010, utilizando a vacina monovalente H1N1, com e sem adjuvante, para enfrentamento da pandemia em populações de maior risco, quais sejam: profissionais de saúde, gestantes, população indígena aldeada, crianças de seis meses a menores de dois anos, população de 20 a 39 anos e portadores de doenças crônicas. A partir de então, a vacinação sazonal passou a ser realizada utilizando vacina trivalente inativada (H1N1, H3N2 e B), tendo como alvo profissionais de saúde, crianças de seis meses a menores de dois anos e maiores de 60 anos. Em 2013, foi ampliada para povos indígenas, gestantes, puérperas (até 45 dias após o parto), reclusos, portadores de doenças crônicas não transmissíveis

e outras condições clínicas especiais. Em 2014, a vacinação de crianças foi estendida para aquelas de seis meses a menores de cinco anos.

A vacina contra *influenza* diminui as hospitalizações e mortes por pneumonia em idosos e crianças. Outras doenças respiratórias de etiologia viral são frequentes, especialmente em crianças, sendo vulgarmente chamadas de “gripe” pela população, o que pode levar a interpretações errôneas sobre a eficácia da vacina e suas complicações.

Nos CRIE, a vacina pode ser obtida, inclusive fora do período de campanha, para os grupos especiais de risco relacionados em Indicações, neste capítulo.

14.2 Composição e apresentação

A composição da vacina é estabelecida anualmente pela OMS, com base nas informações recebidas de laboratórios de referência sobre a prevalência das cepas circulantes. A partir de 1998, a OMS faz recomendações sobre a composição da vacina no segundo semestre de cada ano, para atender às necessidades de proteção contra *influenza* no inverno do Hemisfério Sul.

As vacinas atualmente utilizadas no PNI são trivalentes, obtidas de fluido alantoide, a partir de culturas em ovos embrionados de galinha. Geralmente contêm 15 µg de cada um de dois subtipos do sorotipo A e 15 µg de uma cepa do sorotipo B. Está disponível no mercado uma vacina *influenza* quadrivalente que contém as três cepas da vacina trivalente mais uma cepa do sorotipo B, de acordo com as recomendações da OMS.

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

- a. Vacinas de vírus fracionados (*split-virus*). As vacinas atualmente disponíveis no Brasil são desse tipo.
- b. Vacinas de subunidades.

Na composição das vacinas entram antibióticos como a neomicina ou polimixina, e as vacinas em frascos de multidoses podem conter timerosal como conservante.

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

14.3 Doses, via de administração, conservação e validade

A dose da vacina inativada é de 0,25 mL para menores de três anos de idade e de 0,5 mL para aqueles acima de três anos.

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

As pessoas mais idosas ou com algumas doenças crônicas podem apresentar títulos mais baixos de anticorpos séricos após a vacinação e continuar suscetíveis à *influenza*. Entretanto, estudos realizados na América do Norte e na Europa mostram que, mesmo nesses casos, os vacinados têm menor risco de pneumonia, hospitalização e morte por *influenza*. Entre os idosos mais debilitados, a eficácia na prevenção da *influenza* é de cerca de 30% a 40%.

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

As crianças que não estão em quimioterapia há mais de quatro semanas, com linfócitos totais acima de 1.000/mm³, têm altas taxas de soroconversão com o uso da vacina.

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

A vacina *influenza* inativada induz a produção de anticorpos em títulos protetores nas pessoas HIV+ com poucos sintomas de imunodeficiência e contagens adequadas de linfócitos T CD4+. Entre as pessoas com HIV/aids com doença avançada e contagens baixas de

linfócitos T 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 T CD4+.

Os dados sobre eficácia, reatogenicidade e segurança das vacinas contra gripe em crianças com menos de seis meses de idade são insuficientes, não se recomendando seu uso nessa faixa etária.

14.5 Esquemas

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

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

Tabela 18 – Esquemas da vacina *influenza* inativada, conforme as diversas idades

IDADE	DOSE (ML)	NÚMERO DE DOSES
6 meses a <3 anos	0,25	1 - 2*
3 a 8 anos	0,5	1 - 2*
≥9 anos e adultos	0,5	1

Fonte: SVS/MS.

* Crianças <9 anos, ao receberem a vacina pela primeira vez, requerem duas doses com intervalo de quatro a seis semanas. Apenas uma dose anual é suficiente nas vacinações subsequentes. Caso tenham recebido apenas uma dose na primeira vacinação, receberão duas doses no ano seguinte.

14.6 Indicações

- 1) HIV/aids.
- 2) Transplantados de órgãos sólidos e de células-tronco hematopoiéticas (TMO).
- 3) Doadores de órgãos sólidos e de células-tronco hematopoiéticas (medula óssea) devidamente cadastrados nos programas de doação.
- 4) Imunodeficiências congênitas.
- 5) Imunodepressão devida a câncer ou imunodepressão terapêutica.
- 6) Comunicantes domiciliares de imunodeprimidos.
- 7) Trabalhadores 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 Contraindicações

História de anafilaxia a dose anterior da vacina.

Vários estudos demonstraram boa tolerância à vacina *influenza* em indivíduos alérgicos a ovo. Pessoas com alergia a ovo de qualquer gravidade podem receber a vacina sem precauções adicionais além das recomendadas para quaisquer vacinas.

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 frequentes em pessoas que não tiveram exposição anterior aos antígenos da vacina. A vacinação não agrava sintomas de pacientes asmáticos nem induz sintomas respiratórios.

Raramente, a aplicação de algumas vacinas pode anteceder o início da Síndrome de Guillain-Barré (SGB). Os sintomas geralmente aparecem na segunda semana e no máximo em até seis semanas após a administração da vacina *influenza*. A relação causal entre vacinas *influenza* e SGB apresenta resultados contraditórios.

É desconhecido, até o momento, se a vacina *influenza* pode aumentar o risco de ocorrência da SGB em indivíduos com história pregressa dessa patologia.

Alérgicos: a reação anafilática é rara.

Bibliografia

AAP (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS). *Influenza*. In: KIMBERLIN, D. W. et al. (Ed.). **Red book: report of the Committee on Infectious Diseases**. 31. ed. Itasca: American Academy of Pediatrics, 2018. Edição eletrônica. p. 476-490.

AAP (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS). Committee on Infectious Diseases. Recommendations for Prevention and Control of *Influenza* in Children, 2017-2018. **Pediatrics**, [S.l.], v. 140, n. 4, p. e20172550, 2017.

ARMSTRONG, C. Practice guidelines: CDC releases guidelines on H1N1 vaccination and prevention of seasonal *influenza*. **Am. Fam. Physician**, [S.l.], v. 80, n. 7, p. 744-748, 2009.

BLACK, S. et al. Importance of background rates of disease in assessment of vaccine safety during mass immunization with pandemic H1N1 *influenza* vaccines. **Lancet**, [S.l.], v. 374, n. 9707, p. 2115-2122, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Informe Técnico Influenza 2018**. Brasília: Ministério da Saúde, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Nota Técnica nº 05/2010 DEVEP/SUS/MS**. Estratégia de vacinação contra o vírus de *influenza* A(H1N1) 2009 pandêmico e sazonal. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

CDC (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION). Prevention and control of *influenza* with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). **MMWR Recomm. Rep**, v. 59, n. RR-8, p. 1-62, 2010.

CDC (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION). Prevention and control of *influenza* with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). **MMWR**, v. 60, n. 33, p. 1128-1132, 2011.

CINTRA, O. A. L.; ARRUDA, E. *Influenza*. In: FARHAT, C. K. et al. (Ed.). **Imunizações, fundamentos e prática**. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2008. p. 425-449.

FIORA, A. E. et al. Inactivated *influenza* vaccines. In: PLOTKIN, S. A.; ORENSTEIN, W. A.; OFFIT, P. A. et al. (Ed.). **Vaccines**. 6. ed. Philadelphia: Elsevier, 2013. p. 257-293.

KELSO, J. M.; WANG, J.; SICHERER, S. H. et al. *Influenza* vaccination in individuals with egg allergy. **Up to Date**, [S.l.], ago. 2019. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/influenza-vaccination-in-individuals-with-egg-allergy>. Acesso em: 17 set. 2019.

KFOURI, R. A.; MARANO, S. B. *Influenza*. In AMATO NETO, V. (Ed.). **Atualizações, orientações e sugestões sobre imunizações**. São Paulo: Segmento Farma, 2011. p. 297-310.

SCHATTNER, A. Consequence or coincidence: the occurrence, pathogenesis and significance of autoimmune manifestations after viral vaccines. **Vaccine**, v. 23, n. 10, p. 3876-3886, 2005.

SHARLAND, M. et al. *Influenza and parainfluenza*. In: SHARLAND, M. et al. (Ed.). **OSH manual of childhood infections: The Blue Book**. 3 ed. Oxford: Oxford University Press, 2011. p. 595-599.

ZHU, F. C. et al. A novel *influenza* A(H1N1) vaccine in various ages groups. **N. Engl. J. Med.**, [S.l.], v. 361, p. 2414-2423, 2009.

Vacina meningocócica C conjugada (Meningo C) e vacina meningocócica ACWY conjugada (MenACWY)

15.1 Considerações gerais

A *Neisseria meningitidis* (meningococo) é causa de doença meningocócica, cujas apresentações clínicas mais frequentes são meningite, bacteremia e meningococcemia. Tem importância epidemiológica relevante em algumas regiões geográficas. Surto são frequentes, com alta letalidade. Dos 12 sorogrupos reconhecidos de *N. meningitidis*, seis (A, B, C, W, X e Y) são responsáveis virtualmente por todas as doenças meningocócicas no mundo. No Brasil, a distribuição é variável de região para região, e desde a segunda metade da década de 2000 tem predominado o sorogrupo C. A epidemiologia é bastante dinâmica e os dados do SIREVA 2016 mostram a seguinte participação de sorotipos, considerando todas as faixas etárias: C: 55,0%; B: 27,3%; W: 9,6%; Y: 6,6%; X: 1,5%.

Desde meados da década de 70, o Brasil dispõe de vacina polissacarídica contra meningococos dos tipos A e C. Essas vacinas são importantes no controle de surtos e epidemias, mas apresentam os mesmos problemas que as demais vacinas polissacarídicas: são T-independentes; não induzem memória imunológica; a proteção obtida é de curta duração; e não são eficazes em crianças menores de dois anos de idade. Devido a esses fatores, são de uso limitado.

Em 1999 foi licenciada, no Reino Unido, uma vacina de polissacarídeos capsulares do meningococo C conjugados a proteínas (toxóide tetânico e CRM197). Essa vacina é T-dependente, induz memória imunológica, tem efeito *booster* e sua proteção é de longa duração. Também reduz a colonização do meningococo na orofaringe. Pode ser aplicada a lactentes jovens, tal como outras vacinas conjugadas. Sua eficácia é maior que 90% e proporciona efeito de proteção nos não vacinados quando se obtêm

altas coberturas vacinais na população, incluindo vacinação de adolescentes (proteção coletiva). Em 2005, foram licenciadas as vacinas conjugadas contra meningococos A, C, W, Y e, mais recentemente, as vacinas proteicas contra o meningococo B.

No Brasil, a vacina meningococo C conjugada tem sido utilizada nos CRIE para subgrupos especiais desde 2003 e foi introduzida na rotina, no calendário de imunizações de crianças, a partir de 2010, sendo preconizada a partir de dois meses de idade. Em 2017, foi incluída a vacina MenC para adolescentes de 11 a 14 anos, como dose única ou reforço, de acordo com a situação vacinal, pois estes são os principais portadores e, portanto, transmissores do meningococo.

Alguns grupos de alto risco, como asplênicos e imunodeficientes, podem não responder adequadamente à vacina meningocócica, necessitando de duas doses para imunização primária, quando iniciam esquema após um ano de idade. Também, como ocorre queda mais precoce e acentuada dos anticorpos, há necessidade de revacinação a cada cinco anos. Em particular, indivíduos recebendo ou que vão receber o medicamento biológico eculizumabe (inibidor de complemento) possuem risco aumentado para infecção meningocócica e devem ser vacinados, de preferência, duas semanas antes do início da terapêutica.

Pacientes com risco aumentado para doença meningocócica podem se beneficiar com vacinas polivalentes, que conferem uma proteção mais ampliada. Assim, havendo disponibilidade, deve-se dar preferência ao uso da vacina meningocócica conjugada ACWY. Indivíduos que já receberam a vacina meningo C podem ser vacinados com a menACWY, respeitando intervalo mínimo de um mês após a última dose da meningo C.

No Brasil, as seguintes vacinas meningocócicas conjugadas estão licenciadas:

- Meningococo C conjugada: MenC-CRM; MenC-TT.
- Meningococo ACWY conjugada: MenACWY-CRM; MenACWY-TT; MenACWY-D.

15.2 Composição e apresentação

15.2.1 Vacina meningocócica C conjugada

Cada dose corresponde a 0,5 mL de suspensão e contém 10 µg do polissacarídeo do meningococo C conjugado a toxoide tetânico ou proteína diftérica (CRM197). Contém hidróxido de alumínio como adjuvante.

15.2.2 Vacinas meningocócicas ACWY conjugadas

Cada dose corresponde a 0,5 mL de suspensão e contém polissacarídeos de meningococo A, C, W, Y conjugados a CRM197, toxoide tetânico (TT) ou toxoide diftérico (D), conforme laboratório produtor.

15.3 Dose e via de administração, conservação e validade

15.3.1 Vacina meningocócica C conjugada

A partir dos dois meses de idade, por via IM, em dose de 0,5 mL. Em crianças com menos de um ano, na região anterolateral da coxa e, em crianças maiores e adultos, na região deltoide ou na região anterolateral da coxa.

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

15.3.2 Vacinas meningocócicas ACWY conjugadas

A partir de dois meses de idade para MenACWY-CRM, a partir de seis semanas de idade para MenACWY-TT e a partir de nove meses de idade para MenACWY (Quadro 10), por via IM, em dose de 0,5 mL. Em crianças com menos de um ano, administrar na região anterolateral da coxa e, em crianças maiores e adultos, na região deltoide ou na região anterolateral da coxa.

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

15.4 Eficácia

15.4.1 Vacina meningocócica C conjugada

A eficácia é de 90% ou mais para todos os grupos etários.

15.4.2 Vacinas meningocócicas ACWY conjugadas

Os estudos de imunogenicidade mostraram resposta protetora para os quatro sorogrupos nas três vacinas licenciadas.

15.5 Esquemas

15.5.1 Vacina meningocócica C conjugada

Administrar duas doses na rotina, aos três e cinco meses de idade, com intervalo de 60 dias entre as doses, mínimo de 30 dias e um reforço entre 12 e 15 meses, preferencialmente aos 15 meses, podendo ser aplicada até os quatro anos, 11 meses e 29 dias; uma segunda dose de reforço deve ser dada entre 9 a 14 anos. Em adultos, administrar dose única.

15.5.2 Vacinas meningocócicas ACWY conjugadas

Quadro 10 – Idade de início e número de doses da vacina meningocócica

VACINA MENINGOCÓCICA CONJUGADA ACWY-CRM	
IDADE DE INÍCIO DA VACINAÇÃO	NÚMERO DE DOSES
2 a 6 meses	3 doses, com intervalo de 2 meses entre elas, aos 3, 5 e 7 meses de idade. Reforço aos 12-15 meses. Esquema 3 +1.
7 a 23 meses	2 doses, com a segunda dose administrada no 2º ano de vida e pelo menos 2 meses após a 1ª dose.
Crianças com 24 meses ou mais, adolescentes e adultos	Uma dose.
VACINA MENINGOCÓCICA CONJUGADA ACWY-TT	
IDADE DE INÍCIO DA VACINAÇÃO	NÚMERO DE DOSES
Lactentes com mais de 6 semanas	2 doses, com intervalo de 2 meses entre elas, aos 3 e 5 meses de idade. Reforço aos 12-15 meses. Esquema 2 +1.
Crianças com 12 meses ou mais, adolescentes e adultos	Uma dose.
VACINA MENINGOCÓCICA CONJUGADA ACWY-D	
IDADE DE INÍCIO DA VACINAÇÃO	NÚMERO DE DOSES
9 a 23 meses	2 doses, com no mínimo 3 meses de intervalo entre elas.
Crianças de 24 meses ou mais, adolescentes e adultos até 55 anos	Uma dose.

Fonte: SVS/MS.

15.5.3 Indicação e esquema da vacina meningocócica ACWY conjugada

A vacina ACWY está indicada para pacientes com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) a partir de 14 anos de idade que irão iniciar o tratamento com eculizumabe. Administrar uma dose no mínimo duas semanas antes de iniciar o tratamento com eculizumabe. Reforço a cada três anos.

Nas indicações constantes do Quadro 11, abaixo, que compreendem situações de risco para doença meningocócica, em pessoas acima dos 12 meses de idade, administrar uma ou duas doses com intervalo de 8 a 12 semanas, de acordo com a condição de risco, e uma dose de reforço após cinco anos, repetindo uma dose a cada cinco anos ou não, também de acordo com cada uma das situações de risco que constam do Quadro 11.

15.6 Indicações e esquema

Quadro 11 – Esquema de vacinação com meningocócica C conjugada ou ACWY conjugada em situações de risco para doença meningocócica, em pessoas acima dos 12 meses de idade

INDICAÇÃO	IMUNIZAÇÃO PRIMÁRIA	REFORÇOS
Asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas	2 doses com intervalo de 8 semanas	1 dose a cada 5 anos
Deficiência de complemento e frações	2 doses com intervalo de 8 semanas	1 dose a cada 5 anos
Terapia com eculizumabe	2 doses com intervalo de 8 semanas	1 dose a cada 5 anos
Pessoas com HIV/aids	2 doses com intervalo de 8 semanas	1 dose a cada 5 anos
Imunodeficiências congênicas e adquiridas	2 doses com intervalo de 8 semanas	1 dose a cada 5 anos
Transplantados de células-tronco hematopoiéticas (TMO)	2 doses com intervalo de 8 semanas	1 dose após 5 anos
Transplantados de órgãos sólidos	2 doses com intervalo de 8 semanas	1 dose a cada 5 anos
Fístula líquórica e DVP	1 dose	1 dose a cada 5 anos
Implante de cóclea	1 dose	1 dose a cada 5 anos
Microbiologistas	1 dose	1 dose a cada 5 anos (se persistir o risco)
Trissomias	1 dose	–
Doenças de depósito	1 dose	–
Hepatopatia crônica	1 dose	–
Doença neurológica incapacitante	1 dose	–

Fonte: SVS/MS.

15.7 Contraindicações

Pacientes com hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da vacina.

15.8 Eventos adversos

Locais: eritema, enduração e dor.

Sistêmicos: febre baixa e irritabilidade.

Alérgicos: anafilaxia é rara.

Bibliografia

AAP (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS). Meningococcal Infections. In: KIMBERLIN, D. W. et al. (Ed.). **Red book**: report of the Committee on Infectious Diseases. 31. ed. Itasca: American Academy of Pediatrics, 2018. Edição eletrônica. p. 550-562.

BALMER, P.; FALCONER, M.; MCDONALD, P. et al. Immune Response to Meningococcal Serogroup C Conjugate Vaccine in Asplenic Individuals. **Infection and Immunity**, [S.l.], v. 72, n. 1, p. 332-337, 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças Transmissíveis. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. **Nota Informativa sobre as mudanças no Calendário Nacional de vacinação para o ano de 2017**. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/dezembro/28/Nota-Informativa-384-Calendario-Nacional-de-Vacinacao-2017.pdf>. Acesso em: 17 set. 2019.

MACNEIL, J. R.; RUBIN, L. G.; PATTON, M. et al. Recommendations for Use of Meningococcal Conjugate Vaccines in HIV-Infected Persons – Advisory Committee on Immunization Practices, 2016. **MMWR**, [S.l.], v. 65, n. 43, p. 1189-1194, 2016.

SÃO PAULO (Estado). Secretaria de Estado da Saúde. Instituto Adolfo Lutz. Informação da vigilância das pneumonias e meningites bacterianas. **SIREVA II Brasil OPAS**. 2016. Disponível em: http://www.ial.sp.gov.br/resources/insituto-adolfo-lutz/publicacoes/sireva_2016.pdf. Acesso em: 7 out. 2019.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES. **Nota Técnica Conjunta – SBIm/SBP – 11/07/2018**. Vacinas Meningocócicas Conjugadas no Brasil em 2018 – intercambialidade e diferentes esquemas de doses. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/files/ntconjunta-sbimsbp-vacinas-meningo-brasil-2018.pdf>. Acesso em: 17 set. 2019.

SOUZA, A. R.; MARUYAMA, C. M.; SÁFADI, M. A. P. et al. Antibody persistence after serogroup C meningococcal conjugate vaccine in children with sickle cell disease. **Vaccine**, [S.l.], v. 34, p. 4327-4334, 2016.

Vacinas pneumocócicas polissacarídica (Pneumo 23) e conjugadas (Pneumo 10 e Pneumo 13)

16.1 Considerações gerais

O pneumococo é causa frequente de otite média aguda, pneumonias, bacteremias e meningites. A maior incidência de doença pneumocócica ocorre nos primeiros anos de vida e na idade avançada.

O *Streptococcus pneumoniae* é bactéria Gram-positiva, capsulada, com 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.

O principal reservatório do *Streptococcus pneumoniae* é a nasofaringe. Taxas de colonização variam de acordo com a idade; estima-se que de 30% a 70% das crianças e menos que 10% dos adultos sejam colonizados pelo *S. pneumoniae*.

Durante cinco décadas, a penicilina foi efetiva contra o pneumococo; porém, cepas resistentes à penicilina se disseminaram progressivamente pelo mundo entre 1970 e 1990, aumentando a importância da prevenção contra o pneumococo, sobretudo em relação às cepas resistentes.

A primeira vacina polissacarídica foi licenciada nos EUA, em 1977, com 14 sorotipos. Em 1983, essa vacina foi substituída por outra, com 23 sorotipos (Pneumo 23) que são os mais frequentemente isolados de doenças invasivas.

A resposta a antígenos polissacarídicos é T-independente, de curta duração, e não induz memória imunológica. Embora haja controvérsias a respeito, há evidências na literatura de que a vacina antipneumocócica polissacarídica é efetiva contra doença pneumocócica em adultos, reduzindo o risco de doença invasiva. Por esse motivo é utilizada como imunobiológico especial, para determinados grupos de pacientes, a partir de dois anos de idade, que apresentam suscetibilidade aumentada à infecção pneumocócica.

Em 2000 foi licenciada, nos EUA, a primeira vacina pneumocócica conjugada heptavalente, substituída, no ano de 2009, pela vacina pneumocócica conjugada 13-valente. Também desde 2009 está disponível a vacina pneumocócica conjugada 10-valente.

As vacinas conjugadas, por meio de ligação covalente, de polissacarídeos capsulares do pneumococo com proteínas carreadoras são capazes de induzir resposta imunológica T-dependente, memória imunológica e proteção de longa duração. Além disso, as vacinas pneumocócicas conjugadas influenciam no estado de portador de pneumococo na nasofaringe, diferentemente do que é observado na vacina polissacarídica.

O uso de vacinas pneumocócicas conjugadas (7, 10 e 13-valente) em crianças tem sido motivo de muitas publicações científicas, havendo evidência, além de boa resposta imune a essas vacinas, de eficácia e impacto na redução de doença pneumocócica invasiva.

Em muitos países, o uso das vacinas pneumocócicas conjugadas, na vacinação de rotina das crianças, reduziu dramaticamente a incidência de doença pneumocócica invasiva. Em alguns locais, levou ao desaparecimento de doença pneumocócica invasiva causada pelos sorotipos contidos na vacina, mesmo em faixas etárias não contempladas pela vacinação (proteção de rebanho).

A vacina pneumocócica conjugada 7-valente foi a primeira vacina pneumocócica conjugada a ser usada no Programa Nacional de Imunização (PNI), e só era disponibilizada pelos CRIE para crianças em situações especiais. Foi substituída, em março de 2010, pela vacina pneumocócica conjugada 10-valente, que, além das indicações dos CRIE, foi introduzida também no esquema de rotina do Programa Nacional de Imunização (PNI).

A partir do segundo semestre de 2019, a vacina pneumocócica conjugada 13-valente está disponível nos CRIE para indivíduos ≥ 5 anos de idade, incluindo adultos, nas situações especificadas neste manual.

Atualmente, os CRIE dispõem de três vacinas pneumocócicas. Uma vacina pneumocócica 23-valente (polissacarídica – Pneumo 23) e as vacinas pneumocócicas 10-valente (conjugada – Pneumo 10) e 13-valente (conjugada – Pneumo 13). As vacinas conjugadas são de alta imunogenicidade, T-dependentes, indutoras de memória imunológica e de resposta anamnésica, e podem ser utilizadas em crianças a partir dos dois meses de idade, faixa etária em que a morbimortalidade da doença pneumocócica é muito elevada. A vacina pneumocócica 23-valente é polissacarídica, T-independente, e só pode ser utilizada em crianças a partir de dois anos de idade.

Alguns grupos populacionais são especialmente suscetíveis à doença invasiva pelo pneumococo. Eles podem ser contemplados no CRIE com os três tipos de vacinas pneumocócicas citadas acima, a depender da idade e da situação clínica do paciente.

16.2 Composição e apresentação

16.2.1 Vacina pneumocócica 23-valente (polissacarídica – Pneumo 23)

É constituída de uma suspensão de antígenos polissacarídicos purificados, com 23 sorotipos de pneumococo, em solução salina, conservada por fenol. Uma dose contém 25 µg de cada polissacarídeo. É apresentada em frascos com doses individuais.

Os 23 tipos capsulares de pneumococos incluídos na vacina são: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F e 33F.

16.2.2 Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada – Pneumo 10)

A vacina antipneumocócica conjugada 10-valente é constituída por dez sorotipos de pneumococos, sendo oito sorotipos conjugados com a proteína D de *Haemophilus influenzae* não tipáveis (NT), um sorotipo conjugado ao toxoide diftérico e um sorotipo conjugado ao toxoide tetânico. A vacina possui como adjuvante o fosfato de alumínio e tem cloreto de sódio e água para injeção. Não contém conservantes. É apresentada em frascos com doses individuais. Cada dose de 0,5 mL contém os seguintes sorotipos:

- Conjugados à proteína D de *Haemophilus influenzae* não tipável: 1 (1 µg), 4 (3 µg), 5 (1 µg), 6B (1 µg), 7F (1 µg), 9V (1 µg), 14 (1 µg), 23F (1 µg).

- Conjugado a toxoide diftérico: 19F (3 µg).
- Conjugado a toxoide tetânico: 18C (3 µg).

16.2.3 Vacina pneumocócica 13-valente (conjugada – Pneumo 13)

A vacina pneumocócica conjugada 13-valente é constituída por 13 sorotipos de pneumococos conjugados à proteína CRM197, que é uma proteína diftérica não tóxica.

Cada 0,5 mL da vacina pneumocócica conjugada 13-valente contém os seguintes sorotipos:

- 2,2 µg de sacarídeo por sorotipo 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F.
- 4,4 µg de sacarídeo para o sorotipo 6B.

Todos os sorotipos são conjugados a aproximadamente 32 µg de proteína CRM197. A vacina pneumocócica conjugada 13-valente contém 0,125 mg de fosfato de alumínio como adjuvante.

16.3 Doses, via de administração, conservação e validade

16.3.1 Pneumo 23-valente

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

16.3.2 Pneumo 10-valente

Deve ser aplicada a partir dos dois meses de idade, até quatro anos, 11 meses e 29 dias de idade, por via intramuscular profunda, no vasto lateral da coxa ou deltoide. Conservar entre +2°C e +8°C. O prazo de validade indicado pelo fabricante na embalagem deve ser rigorosamente respeitado.

16.3.3 Pneumo 13-valente

Nos CRIE está disponível para aplicação a partir de cinco anos de idade, por via intramuscular profunda, apesar de estar licenciada para crianças a partir de dois meses de idade. Conservar entre +2°C e +8°C. O prazo de validade indicado pelo fabricante na embalagem deve ser rigorosamente respeitado.

16.4 Eficácia

16.4.1 Pneumo 23-valente

A vacina Pneumo 23 induz anticorpos que aumentam a opsonização, a fagocitose e a destruição dos pneumococos. Contudo, a indução de resposta por mecanismos T-independentes não induz boa proteção em menores de dois anos de idade.

A resposta aos vários sorotipos é heterogênea. Em 80% das crianças e dos adultos jovens, observa-se aumento de duas ou mais vezes na concentração de anticorpos tipo específicos. Em idosos, pacientes com cirrose, com doença pulmonar obstrutiva crônica, com diabetes *mellitus* e com imunodepressão a resposta é mais baixa.

Os níveis de anticorpos diminuem após cinco a dez anos, e essa queda é mais rápida em alguns grupos que em outros, não havendo correlato de proteção em relação aos títulos de anticorpos. A queda de anticorpos é mais rápida na população adulta sob maior risco de doença pneumocócica invasiva. A duração dos anticorpos pode ser mais curta (cerca de três a cinco anos) nos imunodeprimidos, incluindo os pacientes com esplenectomia anatômica ou funcional.

A revacinação, quando indicada, deve ser realizada apenas uma vez após cinco anos da primeira dose. O aumento do nível dos anticorpos após a revacinação é menor que na primo-vacinação, não havendo evidência definitiva de tolerância imunológica. Contudo, a revacinação a intervalos curtos não é benéfica.

16.4.2 Pneumo 10-valente

A avaliação da eficácia potencial da vacina Pneumo 10 contra doença pneumocócica invasiva foi baseada na comparação das respostas imunes aos sete sorotipos comuns entre a vacina pneumocócica 10-valente conjugada e a vacina pneumocócica 7-valente conjugada. Foi demonstrado, em ensaio clínico de comparação direta com a vacina Pnc 7-valente, a não inferioridade da resposta imune à vacina Pnc 10-valente, medida por ELISA para todos os sorotipos, exceto 6B e 23F. No mesmo ensaio clínico, a vacina Pneumo 10-valente demonstrou gerar anticorpos funcionais (OPA – atividade opsonofagocitária) contra todos os sorotipos da vacina. A administração da dose de reforço, no segundo ano de vida, demonstrou resposta anamnésica para os dez sorotipos incluídos na vacina.

As vacinas conjugadas contra pneumococo impedem a infecção de mucosas (otite média aguda e colonização), mas até o momento não há correlatos de proteção definidos para proteção de mucosas. Há evidências de que a vacina conjugada diminui o número de portadores do pneumococo em nasofaringe dos vacinados, evitando a transmissão para indivíduos suscetíveis e não vacinados, base da proteção de rebanho, responsável pelo grande impacto da utilização das vacinas conjugadas em geral.

Em estudo com crianças brasileiras após a introdução da vacina pneumocócica conjugada 10-valente, a efetividade contra doença pneumocócica invasiva foi de 83,3% para os sorotipos contidos na vacina e de 77,9% para os sorotipos relacionados. Esses achados permitiram concluir que no programa de vacinação de rotina, no Brasil, a vacina pneumocócica conjugada 10-valente previne doença invasiva causada pelos sorotipos contidos na vacina e pode fornecer proteção cruzada para sorotipos relacionados.

Cinco anos após a introdução da vacina pneumocócica conjugada 10-valente, na vacinação de rotina no Brasil, foi observada também relevante redução nas hospitalizações por pneumonia nos grupos etários vacinados (crianças de dois meses a quatro anos de idade).

16.4.3 Pneumo 13-valente

Há muito debate sobre as vantagens do uso das vacinas conjugadas em adultos, tanto em termos de imunogenicidade, quanto de potencial efetividade, quando comparada com a vacinação com Pneumo 23-valente. Há algumas evidências de que as vacinas pneumocócicas conjugadas são mais imunogênicas em adultos que a vacina pneumocócica polissacarídica, embora não tenham sido consistentemente demonstradas.

A vacina pneumocócica conjugada 13-valente teve eficácia de 45% para pneumonia adquirida na comunidade, causada pelos sorotipos contidos na vacina, e de 75% para doença pneumocócica invasiva, em estudo para avaliar efetividade realizado na Holanda, com indivíduos saudáveis de 65 ou mais anos de idade.

Considerando estudos em adultos vivendo com HIV/ aids, tratados com drogas antirretrovirais, vacinados com vacinas pneumocócicas conjugadas 7V ou 13V, as vacinas pneumocócicas conjugadas parecem induzir títulos mais altos de anticorpos, por tempo mais prolongado.

Em estudo realizado com pacientes adultos previamente tratados para linfoma de Hodgkin, a vacina pneumocócica conjugada 7V induziu memória imunológica.

Pacientes transplantados de células tronco hematopoiéticas têm baixa resposta tanto às vacinas conjugadas quanto à vacina pneumocócica polissacarídica, em função do tempo após o transplante. A resposta às vacinas conjugadas é mais precoce, enquanto a habilidade de responder aos antígenos polissacarídeos T-independentes é de recuperação mais lenta. Os anticorpos induzidos pela vacina pneumocócica conjugada persistem por tempo mais prolongado.

A resposta às vacinas pneumocócicas é muito heterogênea nos diferentes tipos de transplantes de órgãos sólidos. Há estudos em transplantados renais e cardíacos de maior imunogenicidade com as vacinas conjugadas. A resposta final, contudo, é mais baixa em transplantados de órgãos sólidos que em controles saudáveis.

Desde junho de 2012, o Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) – Comitê Assessor em Práticas de Imunização, do Centro de Controle de Doenças (CDC) dos EUA recomenda, para pacientes adultos ≥ 19 anos, imunodeprimidos, asplênicos, com fístula liquórica e implante coclear, a vacina pneumocócica conjugada 13-valente.

16.5 Esquemas

16.5.1 Pneumo 23-valente

Dose única.

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

16.5.2 Pneumo 10-valente

Doses conforme a idade, como indicado no Quadro 12.

Quadro 12 – Esquema de vacinação antipneumocócica com Pneumo 10 e Pneumo 23, conforme idade, para crianças menores de 5 anos de idade contempladas nas indicações deste manual

FAIXA ETÁRIA DE INÍCIO	ESQUEMA PRIMÁRIO	REFORÇOS	
	PNEUMO 10	PNEUMO 10	PNEUMO 23
2 a 6 meses	3 doses (0, 2 e 4 meses)	De 12 a 15 meses de idade	A partir de 2 anos de idade: 1ª dose: pelo menos 6 a 8 semanas após a última dose da Pnc 10 2ª dose: 5 anos após a 1ª dose de Pnc23
7 a 11 meses	2 doses (0 e 2 meses)	De 12 a 15 meses de idade	
12 a 59 meses	2 doses (0 e 2 meses)	Nenhum	

Fonte: SVS/MS.

16.5.3 Pneumo 13

A partir de cinco anos de idade, para grupos específicos, doses conforme doença de risco, como indicado no Quadro 13.

A vacina Pneumo 13 não está recomendada para aqueles que foram imunizados previamente com Pneumo 10. Quem já recebeu a Pneumo 23 deve receber uma única dose de Pneumo 13-valente, pelo menos oito semanas após a última dose de Pneumo 23.

Quadro 13 – Esquema de vacinação antipneumocócica com Pneumo 10 e Pneumo 23, conforme idade, para crianças menores de 5 anos de idade contempladas nas indicações deste manual

INDICAÇÕES	PNEUMO 13	PNEUMO 23	
	RECOMENDADO	RECOMENDADO (8 SEMANAS APÓS PNEUMO 13)	REVACINAÇÃO APÓS 5 ANOS
HIV/aids	1 dose	1 dose	1 dose
Pacientes oncológicos	1 dose	1 dose	1 dose
Transplantados de órgãos sólidos	1 dose	1 dose	1 dose
Transplantados de células-tronco hematopoiéticas (TMO)	3 doses	1 dose	1 dose

Fonte: SVS/MS.

Quadro 13.1 – Esquemas de vacinação com Pneumo 13 e Pneumo 23 para crianças acima de 5 anos de idade, adolescentes e adultos segundo situação de risco

INDICAÇÕES	PNEUMO 13-VALENTE	PNEUMO 23-VALENTE
	RECOMENDADA UM ANO APÓS A DOSE DE 23-VALENTE	UMA SEGUNDA DOSE APÓS 5 ANOS DA PRIMEIRA DOSE DE PNEUMO 23
HIV/aids	1 dose	1 dose
Pacientes oncológicos	1 dose	1 dose
Transplantados de órgãos sólidos	1 dose	1 dose

Fonte: SVS/MS.

Observação: transplantados de medula óssea vacinados anteriormente ao transplante devem ser considerados como não vacinados.

Em pessoas a partir de cinco anos de idade que receberam uma dose de Pneumo 23-valente após TCTH: aplicar uma dose de Pneumo 13-valente após um ano da Pneumo 23-valente. Uma segunda dose da Pneumo 23-valente deve ser aplicada cinco anos após a última dose da Pneumo 23-valente.

16.6 Indicações

Em crianças menores de cinco anos de idade: a vacina Pneumo 10-valente seguida da vacina Pneumo 23-valente está indicada nas condições de 1 a 18.

Em maior ou igual a cinco anos de idade: a vacina Pneumo 13-valente seguida da vacina Pneumo 23 está indicada nas condições de 1 a 4. Nas indicações de 5 a 18 só está indicada a vacina Pneumo 23.

1. HIV/aids.
2. Pacientes oncológicos.
3. Transplantados de órgãos sólidos.

4. Transplantados de células-tronco hematopoiéticas (TMO).
5. Asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas.
6. Fístula liquórica.
7. Implante de cóclea.
8. Imunodeficiências congênitas.
9. Nefropatias crônicas/hemodiálise/síndrome nefrótica.
10. Pneumopatias crônicas, exceto asma intermitente ou persistente leve.
11. Asma persistente moderada ou grave.
12. Fibrose cística (mucoviscidose).
13. Cardiopatias crônicas.
14. Hepatopatias crônicas.
15. Doenças neurológicas crônicas incapacitantes.
16. Trissomias.
17. Diabetes *mellitus*.
18. Doenças de depósito.

Observações:

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

Pessoas que receberam uma dose da vacina Pneumo 23-valente, e estão na indicação da Pneumo 13-valente, irão receber uma segunda dose da Pneumo 23-valente cinco anos após aplicação da primeira dose da Pneumo 23-valente.

16.7 Contraindicações

16.7.1 Pneumo 23, Pneumo 10 e Pneumo13

Reação anterior de hipersensibilidade imediata (anafilaxia) à vacina.

16.8 Eventos adversos

16.8.1 Pneumo 23

Locais: eritema, enduração e dor.

Sistêmicos: febre baixa, astenia, cefaleia e mialgia podem ocorrer, sendo mais intensos e mais frequentes na revacinação.

Alérgicos: anafilaxia é rara.

16.8.2 Pneumo 10

Locais: rubor, enduração e dor de intensidade leve.

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

Alérgicos: anafilaxia é rara.

16.8.3 Pneumo 13

Locais: geralmente leves a moderados. Dor no local da injeção, vermelhidão e enduração.

Sistêmicos: irritabilidade, falta de apetite, cefaleia, mialgia e febre que pode ocorrer nos primeiros um a dois dias.

Alérgicos: anafilaxia é rara.

Bibliografia

AAP (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS). Pneumo. In: KIMBERLIN, D. W. et al. (Ed.). **Red book:** report of the Committee on Infectious Diseases. 31. ed. Itasca: American Academy of Pediatrics, 2018. Edição eletrônica. p. 639-651.

BLACK, S. et al. Post licensure surveillance for pneumococcal invasive disease after use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in northern California Kaiser Permanente. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, [S.l.], v. 23, n. 6, p. 485-489, 2004.

BRANDILEONE, M. C. Conveniências de incluir mais sorotipos na vacina contra o pneumococo: indicar quais, se necessário. In: WECKX, L. Y. et al. **Controvérsias em imunizações:** 2009. São Paulo: Segmento Farma, 2010. p. 31-35.

BRANDILEONE, M. C. et al. Appropriateness of a pneumococcal conjugate vaccine in Brazil: potential impact of age and clinical diagnosis with emphasis on meningitis. **J. Infect. Dis.**, [S.l.], v. 187, n. 8, p. 1206-1212, 2003.

BRANDILEONE, M. C.; KFOURI, R. A. Doenças pneumocócicas. In: AMATO NETO, V. (Ed.). **Atualizações, orientações e sugestões sobre imunizações.** São Paulo: Segmento Farma, 2011. p. 339-358.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Recomendações para terapia antirretroviral em crianças e adolescentes infectados pelo HIV 2009.** Brasília: Ministério da Saúde, 2010. 72 p. Supl. I.

BREUKELS, M. A. et al. Complement dependency of splenic localization of pneumococcal polysaccharide and conjugate vaccines. **Scand. J. Immunol.**, [S.l.], v. 61, n. 4, p. 322-328, 2005.

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

CDC (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION). Preventing pneumococcal disease among infants and young children. **MMWR Recomm. Rep.**, [S.l.], v. 49, n. RR-9, p. 1-38, 2000.

CDC (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION). Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). **MMWR Recomm. Rep.**, [S.l.], v. 46, n. RR-8, p. 1-24, 1997.

CDC (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION). Recommendations and reports: prevention of pneumococcal disease among infants and children use of 13-Valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-Valent pneumococcal polysaccharide vaccine. **MMWR Recomm. Rep.**, [S.l.], v. 59, n. RR-11, p. 1-18, 2010.

CDC (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION). Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-Valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). **MMWR**, [S.l.], v. 59, n. 34, p. 1102-1106, 2012.

DOMINGUES, C. M.; VERANI, J. R.; MONTENEGRO RENOINER, E. I. et al. Brazilian Pneumococcal Conjugate Vaccine Effectiveness Study Group. Effectiveness of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease in Brazil: a matched case-control study. **Lancet Respir Med.**, [S.l.], v. 2, n. 6, p. 464-71, jun. 2014.

GLAXO SMITH KLINE. **Modelo de texto de bula:** vacina pneumocócica 10-valente (conjugada). Disponível em: <http://vacinar.com.br/bulas/Synflorix%20-%20Pneumo%2010%20-%20GSK.pdf>. Acesso em 13 de jun de 2013.

HAMMITT, L. L. et al. Repeat revaccination with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged 55-74 years living in Alaska: no evidence of hypo responsiveness. **Vaccine**, [S.l.], v. 29, n. 12, p. 2287-2295, 2011.

HUNG, I. F. et al. Prevention of myocardial infarction and stroke among persons by dual pneumococcal and influenza vaccination: a prospective cohort study. **Clin. Infect. Dis.**, [S.l.], v. 51, n. 19, p. 1007, 2010.

JACKSON, L.A. Pneumococcal polysaccharide vaccines. In: PLOTKIN, S. A.; ORENSTEIN, W. A.; OFFIT, P. A. et al. (Ed.). **Vaccines**. 6. ed. Philadelphia: Elsevier, 2013. p. 542-572.

JOHNSTONE, J. et al. Effect of pneumococcal vaccination in hospitalized adults with community-acquired pneumonia. **Arch. Intern. Med.**, [S.l.], v. 167, n. 18, p. 1938-1943, 2007.

KAYHTY, H. et al. **The immunological basis for immunization series:** module 12: pneumococcal vaccines. Geneva: World Health Organization, 2009. 50 p.

KLEMETS, P. et al. Risk of invasive pneumococcal infections among working age adults with asthma. **Thorax**, [S.l.], v. 65, n. 8, p. 698-702, 2010.

KLUGMAN, K.P. et al. Pneumococcal conjugate vaccines and pneumococcal common protein vaccines. In: PLOTKIN, S. A.; ORENSTEIN, W. A.; OFFIT, P. A. et al. (Ed.). **Vaccines**. 6. ed. Philadelphia: Elsevier, 2013. p. 504-541.

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. **J. Pediatr.**, Rio de Janeiro, v. 79, n. 3, p. 215-220, 2003.

MIERNYK, K. M. et al. Immunogenicity and reactogenicity of pneumococcal polysaccharide and conjugate vaccines in Alaska native adults 55-70 years of age. **Clin. Infect. Dis.**, [S.l.], v. 49, n. 2, p. 241-8, 2009.

MOBERLEY, S. et al. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. **Cochrane Database Syst Rev.**, [S.l.], v. 1, p. CD000422, 31 jan. 2013. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000422.pub3/abstract>. Acesso em: 30 jun. 2013.

MORAES, J. C.; VERAS, M. A. S. M. Vacinas antipneumocócicas. In: FARHAT, C. K. et al. (Ed.). **Imunizações, fundamentos e prática**. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2008. p. 403-413.

MUSHER, D. M. et al. Safety and antibody response, including antibody persistence for 5 years, after primary vaccination or revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine in middle-aged and older adults. **J. Infect. Dis.**, [S.l.], v. 201, n. 4, p. 516-524, 2010.

MUSHER, D. M. et al. The potential role for protein-conjugate pneumococcal vaccine in adults: what is the supporting evidence? **Clin. Infect. Dis.**, [S.l.], v. 52, n. 5, p. 633-640, 2011.

NASCIMENTO-CARVALHO, C. M. et al. Cepas invasivas de pneumococo isoladas em crianças e adolescentes em Salvador. **J. Pediatr.**, Rio de Janeiro, v. 79, n. 3, p. 209-214, 2013.

NISHIKAWA, A. M.; SARTORI, A. M. C.; MAINARDI, G. M. et al. Systematic review of economic evaluations of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) in individuals 60 years of age or older. **Vaccine**, [S.l.], v. 36, n. 19, p. 2510-2522, 3 maio 2018.

KLUGMAN, K. P.; GAGAN, R.; MALLEY, R. et al. Pneumococcal conjugate vaccine and pneumococcal common protein vaccines. In: PLOTKIN, S. A.; ORENSTEIN, W. A.; OFFIT, P. A. et al. (Ed.). **Vaccines**. 7. ed. Philadelphia: Elsevier, 2018. p. 773-815.

OSELKA, G. Prevenção da doença pneumocócica no Brasil. **J. Pediatr.**, Rio de Janeiro, v. 79, n. 3, p. 195-196, 2003.

REGEV-YOCHAY, G.; RAZ, M.; DAGAN, R. et al. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* by adults and children in community and family settings. **Clin. Infect. Dis.**, [S.l.], v. 38, p. 632-9, 2004.

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

VESIKARI, T. et al. Immunogenicity of 10-valent pneumococcal non-typeable vaccinations to children 7 months to 5 years of age. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, [S.l.], v. 30, n. 8, p. e130-141, 2011.

VESIKARI, T. et al. Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenza* Protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) compared to the licensed 7vCRM vaccine. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, [S.l.], v. 28, n. 4, p. S66-76, 2009.

Vacina poliomielite 1, 2 e 3 inativada (VIP)

17.1 Considerações gerais

O vírus da poliomielite foi cultivado e isolado em cultura de células de tecidos em 1949, em pleno século XX. Em 1954, foi desenvolvida a primeira vacina contra essa doença, constituída por vírus inativados pelo formaldeído, denominada vacina Salk. Nos EUA, a vacina poliomielite injetável, constituída por vírus inativados (VIP), foi liberada para uso irrestrito em 1955, sendo empregada com grande impacto sobre a incidência da poliomielite no país.

Em 1961 foi licenciada, para uso nos EUA, a vacina poliomielite oral, vírus vivo atenuado (VOP), também conhecida como vacina Sabin.

No Brasil, a VOP tem sido utilizada rotineiramente desde 1962. Entretanto, altas coberturas vacinais só foram obtidas a partir de 1980, quando foram instituídos os Dias Nacionais de Vacinação. Estes compreenderam dois dias anuais de vacinação contra poliomielite, de toda a população com menos de cinco anos de idade, independentemente do estado vacinal prévio de cada indivíduo.

Pela facilidade de administração, eficácia, incidência mínima de eventos adversos e baixo custo, a VOP foi a vacina recomendada pela OMS e pelo Ministério da Saúde do Brasil para uso na rotina e em campanhas ou bloqueios vacinais. É capaz de induzir forte imunidade intestinal, bloqueando a circulação do vírus selvagem da poliomielite ou de mutantes vacinais neurovirulentos (poliovírus derivado de vacina – PVDV). Ao circular pela comunidade, nos comunicantes dos vacinados, promove imunização coletiva. Foi com o uso da VOP que se eliminou a poliomielite das Américas, alcançando-se, em breve, a erradicação global.

Em 2017, a Organização Mundial de Saúde (OMS) apontou que apenas três países ainda têm a circulação do vírus: o Paquistão, o Afeganistão e a Nigéria.

Tal permanência inspira preocupação em todo mundo e a OMS alerta para a necessidade da manutenção das ações de vigilância e prevenção da poliomielite. Na África Subsaariana, os recursos têm sido insuficientes para a manutenção do programa de erradicação e há resistência religiosa à vacinação.

Por outro lado, o contingente de pessoas imunodeprimidas tornou-se mais numeroso nos últimos anos, em virtude do maior uso de terapias imunodepressoras e da epidemia de aids. A VOP pode apresentar maior risco de provocar poliomielite parálitica associada à vacina nos imunodeprimidos. Entretanto, estima-se que, nos últimos 20 anos, mais de 500 mil crianças infectadas pelo HIV tenham recebido uma ou mais doses de VOP no mundo e, apesar disso, há relato de poliomielite parálitica associada à VOP em poucas crianças. Não há evidências de que o risco de poliomielite associada à vacina seja maior em pessoas que vivem com HIV/aids; mesmo assim, indica-se a vacina inativada no lugar da vacina atenuada para esses pacientes.

A vacina inativada atual é de potência aumentada em relação à que se usou inicialmente, sendo eficaz e segura e não provocando poliomielite vacinal. Por **estimular** baixa imunidade intestinal (imunidade de mucosa), não impede a circulação do vírus selvagem por via intestinal, não protegendo os comunicantes dos vacinados.

17.2 Composição e apresentação

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

17.3 Doses, via de administração, conservação e validade

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

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

17.4 Eficácia

17.4.1. Em pessoas imunocompetentes

Após a aplicação de duas doses, a VIP confere proteção sérica a 95% dos receptores e 99% a 100% após três doses, com altos títulos de anticorpos. A imunidade é de longa duração, porém recomendam-se mais duas doses de reforço (aos 15 meses e aos quatro anos de idade).

Em 2012, o Brasil utilizou o esquema sequencial para crianças saudáveis, de duas doses de VIP aos dois e quatro meses com intervalo de 60 dias, completando o esquema de vacinação com a vacina poliomielite (VOP) aos seis meses para crianças híginas. Desde 2016 o Brasil adota todo o esquema básico com a vacina VIP, aos 2, 4 e 6 meses, mantendo os reforços e campanhas com a vacina VOP (atualmente VOP bivalente, contendo P1 e P3).

17.4.2. Em pacientes imunodeprimidos

A VIP induz níveis adequados de anticorpos séricos, comparáveis aos induzidos pela VOP, em pessoas assintomáticas infectadas pelo HIV.

Em pacientes com imunodepressão grave, congênita ou adquirida, a resposta sorológica é menor e pode mesmo ser ausente.

17.5 Esquemas

Esquema básico VIP: três doses com intervalo de 60 dias, intervalo mínimo de 30 dias, a partir de dois meses de idade, aos 2, 4 e 6 meses.

Reforços: administrar dois reforços aos 15 meses e aos quatro anos.

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

17.6 Indicações

1. Crianças imunodeprimidas com deficiência imunológica congênita ou adquirida não vacinadas ou que receberam esquema incompleto de vacinação contra poliomielite.
2. Crianças que estejam em contato domiciliar ou hospitalar com pessoa imunodeprimida.
3. Transplantados de órgãos sólidos ou de células-tronco hematopoiéticas (TMO).
4. Crianças com história de paralisia flácida associada à vacina, após dose anterior de vacina poliomielite 1, 3 atenuada, oral (VOP).

17.7 Contraindicações

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

17.8 Eventos adversos

Locais: eritema discreto no local da aplicação.

Sistêmicos: febre moderada.

Alérgicos: anafilaxia é rara.

Bibliografia

AAP (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS). Poliovirus Infections. In: KIMBERLIN, D. W. et al. (Ed.). **Red book:** report of the Committee on Infectious Diseases. 31. ed. Itasca: American Academy of Pediatrics, 2018. Edição eletrônica. p. 657-664.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de IST, HIV/Aids e Hepatites Virais. **Recomendações para terapia antirretroviral em crianças e adolescentes infectados pelo HIV.** Brasília: Ministério da Saúde, 2009. 72 p. Supl. 1.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Epidemiológica. Diretoria de Vigilância Epidemiológica. Coordenadoria Geral do Programa Nacional de Imunizações. **Informe técnico da introdução da vacina inativada poliomielite.** Brasília: Ministério da Saúde, 2012. 18 p. Disponível em: <http://www.sgc.goias.gov.br/upload/arquivos/2012-08/informe-tecnico-introducao-da-vacina-inativada-poliomielite-vip-2012.pdf>. Acesso em: 18 set. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Epidemiológica. Diretoria de Vigilância Epidemiológica. Coordenadoria Geral do Programa Nacional de Imunizações. **Nota Informativa nº 149, de 2015/CGPNI/DEVIT/SVS/MS**. Informa as mudanças no Calendário Nacional de Vacinação para o ano 2016. Brasília, 20 out. 2015. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/legislacao/nota-informativa-no-1492015>. Acesso em: 18 set. 2019.

MOSS, W. J.; CLEMENTS, J.; HALSEY, N. A. Immunization of children at risk of infection with human immunodeficiency virus. **Bull. World Health Organ.**, [S.l.], v. 81, n. 1, p. 61-70, 2003.

VIDOR, E. Poliovirus vaccine-inactivated. In: PLOTKIN, S. A.; ORENSTEIN, W.; OFFIT, P. A. et al. (Ed.). **Vaccines**. 7. ed. Philadelphia: Elsevier, 2018. p. 841-865.

WECKX, L. Y. Poliomielite. In: AMATO NETO, V. (Ed.). **Atualizações, orientações e sugestões sobre imunizações**. São Paulo: Segmento Farma, 2011. p. 185-196.

WECKX, L. Y. Poliomielite. In: FARHAT, C. K. et al. (Ed.). **Imunizações, fundamentos e prática**. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2008. p. 287-299.

WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION). **Polio global eradication initiative: strategic plan 2010-2012**. Geneva: WHO, 2010. 63 p. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70373/WHO_Polio_10.01_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acesso em: 7 jul. 2012.

WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION). Polio vaccines: WHO position paper – March, 2016. **Weekly Epidemiological Report**, Geneva, v. 12, ano 91, p. 145-168, 2016. Disponível em: <http://www.who.int/wer/2016/wer9112.pdf>. Acesso em: 13 ago. 2018.

Vacina varicela (VZ) e imunoglobulina humana antivaricela-zoster (IGHAVZ)

18.1 Considerações gerais

A varicela, doença infectocontagiosa comum na infância, resulta da infecção primária produzida por vírus da família *Herpesviridae*, denominado vírus varicela-zoster (VVZ). Após a primo-infecção, o VVZ pode permanecer latente no organismo humano por longo período. Sua reativação resulta em herpes-zoster, enfermidade que ocorre com maior frequência em indivíduos imunodeprimidos e em idosos.

A varicela é doença de alta contagiosidade e sua transmissão se dá predominantemente pelo contato direto com pessoas que apresentam a doença, seja por meio de secreções respiratórias ou do contato com o conteúdo das vesículas cutâneas. O período de contágio tem início dois dias antes do aparecimento do exantema e estende-se até que todas as lesões estejam em fase de crosta.

O período médio de incubação da doença é de 14 a 16 dias, mas pode variar entre 10 e 21 dias. O exantema característico da varicela é polimórfico e pruriginoso, e as lesões tendem a concentrar-se na cabeça e tronco (distribuição centrípeta). As lesões cutâneas aparecem em grupos e podem ser encontradas em uma mesma área cutânea, em diversos estágios, pois evoluem rapidamente de máculas para pápulas, vesículas e crostas.

Em crianças imunocompetentes, a varicela costuma ter curso benigno e autolimitado; no entanto, eventualmente pode cursar com complicações, das quais as mais frequentes são as infecções bacterianas secundárias de pele e subcutâneas, seguidas pelas complicações neurológicas, que incluem ataxia cerebelar aguda transitória e encefalite. A encefalopatia associada à síndrome de Reye é atualmente considerada complicação rara da doença, e a redução na sua incidência tem sido associada à contra-indicação ao uso de aspirina para indivíduos com varicela.

Em adolescentes e adultos, a varicela costuma ter evolução mais grave que em crianças, e a pneumonia é complicação relativamente frequente nesse grupo populacional. A pneumonia pode ser primária (causada pelo próprio vírus) ou secundária (superinfecção bacteriana). A pneumonia também é complicação comum e importante causa de óbito em indivíduos imunodeprimidos e gestantes. Em gestantes, quando a infecção ocorre nas primeiras 16 semanas de gestação, pode causar a síndrome da varicela congênita e ter como consequência as seguintes alterações no conceito: baixo peso ao nascimento, cicatrizes cutâneas, alterações oculares, hipoplasia de membros, atrofia cortical e retardo mental. O início da varicela em gestantes no período compreendido entre cinco dias antes e dois dias após o parto pode resultar em varicela grave em recém-nascidos.

A profilaxia da varicela deve ser feita preferencialmente pré-exposição, por intermédio de vacina. A vacina também pode ser utilizada pós-exposição para indivíduos imunocompetentes suscetíveis. Para indivíduos imunodeprimidos, é indicado para profilaxia pós-exposição o uso de imunoglobulina humana específica (IGHAVZ).

18.2 Composição e apresentação

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

A vacina varicela está licenciada no Brasil na apresentação monovalente ou combinada com a vacina tríplice sarampo, caxumba e rubéola (tetra viral).

A imunoglobulina humana antivaricela (IGHAVZ) é obtida de plasma humano contendo títulos altos de IgG contra o vírus da varicela; possui de 10% a 18% de globulina e timerosal como conservante. Geralmente as apresentações contêm 125 unidades por frasco, com o volume variando de 1,25 mL a 2,5 mL; observar as orientações do fabricante a cada nova partida do produto.

18.3 Doses, via de administração, conservação e validade

A vacina varicela é recomendada a partir dos 12 meses de idade. Na profilaxia pós-exposição, ela pode ser utilizada a partir de nove meses de idade. A dose da vacina VZ é de 0,5 mL, devendo ser aplicada por via subcutânea.

A dose de IGHAVZ é de 125 UI para cada 10 kg de peso corporal, dose mínima de 125 UI e máxima de 625 UI, devendo ser aplicada por via intramuscular.

Ambas a VZ e a IGHAVZ devem ser conservadas entre +2°C e +8°C.

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

18.4 Eficácia

18.4.1 Eficácia da vacina em imunocompetentes

Aproximadamente 85% das crianças imunocompetentes maiores de 12 meses de idade, vacinadas com vacina varicela, desenvolvem resposta imunológica do tipo celular e humoral em níveis associados à proteção contra doença. Os níveis de proteção são significativamente mais elevados com duas doses da vacina.

A eficácia com uma dose da vacina varia de 70% a 90% contra infecção e 95% contra doença grave. Nos estudos pós-licenciamento, a vacina tem se mostrado altamente efetiva para prevenir formas graves da doença. Os estudos também têm demonstrado que crianças imunocompetentes que recebem duas doses da vacina têm 3,3 vezes menos risco de desenvolver varicela em um período de dez anos pós-imunização que aquelas que recebem uma única dose.

Desde os estudos pré-licenciamento da vacina, indivíduos maiores de 13 anos de idade têm apresentado taxas de soroconversão, a uma dose da vacina, inferiores às observadas em crianças, variando de 72% a 94%.

Com a administração da segunda dose, com intervalo de 4 a 8 semanas em relação à primeira dose, essas taxas elevam-se para 94% a 99%.

De maneira geral, a varicela que se desenvolve em vacinados tende a ser menos intensa quanto às manifestações clínicas que aquela que ocorre em não vacinados. Os vacinados costumam apresentar poucas lesões de pele (<50) e tendem a se recuperar mais rapidamente da doença. As manifestações clínicas da varicela em vacinados, algumas vezes, são tão discretas que dificultam o diagnóstico. No entanto, mesmo com poucas lesões, o risco de contágio existe.

Quanto à duração da imunidade produzida pela vacina, estudos desenvolvidos no Japão indicam persistência de anticorpos por pelo menos 20 anos. No entanto, esses estudos foram conduzidos em um período em que o vírus selvagem circulava de forma significativa na comunidade, induzindo reforço da imunidade natural. Com o aumento das coberturas vacinais nos países em que a vacina faz parte do calendário nacional de vacinação, são necessários mais estudos para avaliar a persistência de anticorpos e a proteção em longo prazo conferida contra a doença.

18.4.2 Eficácia da vacina em imunodeprimidos

Embora seja uma vacina constituída de vírus vivos atenuados, nos Estados Unidos e Canadá, desde o final da década de 70, a vacina varicela foi amplamente utilizada em pesquisas clínicas envolvendo crianças com leucemia. Nessa população vacinada, a taxa de proteção avaliada pós-exposição domiciliar à varicela foi de 86%. Nas pessoas que desenvolveram varicela, a doença foi considerada leve quanto à gravidade e nenhum paciente necessitou de tratamento com drogas antivirais. Estudos também têm demonstrado persistência de anticorpos séricos na maioria das crianças, oito a dez anos após a vacinação.

Mesmo os estudos tendo demonstrado eficácia em crianças com leucemia, a segurança da vacina nessa população e em outras neoplasias ainda não está totalmente estabelecida.

A vacina tem sido estudada em outros grupos de imunodeprimidos, como aqueles com doença renal crônica, e em transplantados de órgãos sólidos. As taxas de eficácia são variáveis, em geral superiores a 70%. Da mesma forma que nas crianças leucêmicas, os que desenvolveram doença apresentaram formas

menos graves que os não vacinados. A indicação de vacina para esses grupos deve ser feita precocemente, pois, em estágios finais de doença renal e em transplantados renais, as taxas de soroconversão pós-vacinais são mais baixas.

18.5 Esquemas

18.5.1. Vacina:

- Crianças imunocompetentes suscetíveis com idade entre 1 e 12 anos em convívio domiciliar com indivíduos imunodeprimidos: duas doses de 0,5 mL por via subcutânea, com intervalo mínimo de três meses entre as doses.
- Pessoas imunocompetentes suscetíveis com 13 anos de idade ou mais, em convívio domiciliar com indivíduos imunodeprimidos: duas doses de 0,5 mL por via subcutânea, com intervalo de quatro a oito semanas entre as doses.
- Pessoas imunodeprimidas em qualquer idade: duas doses de 0,5 mL por via subcutânea com intervalo de três meses entre as doses, desde que as condições para a indicação da vacinação sejam atendidas.

A vacina varicela pode ser aplicada simultaneamente a outras vacinas do PNI, ou com qualquer intervalo, à exceção das vacinas tríplice viral e febre amarela (FA), por serem vacinas de vírus atenuados. Nesses casos, recomenda-se vacinação simultânea ou com intervalo de 30 dias entre as duas. Em menores de dois anos de idade, as vacinas tetraviral ou tríplice viral e febre amarela devem ser administradas com intervalo de 30 dias e não simultaneamente.

A vacina tetraviral (sarampo, caxumba, rubéola, varicela) está licenciada para crianças de 1 a 12 anos de idade. Caso a criança ainda não tenha recebido a vacina tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola), esta deverá ser administrada previamente. Administrar a vacina tetraviral com intervalo mínimo de quatro semanas após a tríplice viral. Devido a falta de dados de segurança, em crianças com alteração da imunidade, incluindo as infectadas pelo HIV com qualquer grau de imunossupressão, utilizar somente a vacina varicela monovalente e não a tetraviral.

Observação: não utilizar medicamentos contendo ácido acetilsalicílico nas seis semanas após a aplicação da vacina varicela.

18.5.2 IGHAVZ

Dose única de 125 UI para cada 10 kg de peso (a dose mínima é de 125 UI e a dose máxima de 625 UI), administrada nas primeiras 96 horas após ocorrido o contato.

18.6 Indicações

18.6.1 Vacina

Vacinação pré-exposição em suscetíveis:

1. Pessoas imunocompetentes de grupos especiais de risco (profissionais de saúde, cuidadores e familiares), suscetíveis à doença, que estejam em convívio domiciliar ou hospitalar com pacientes imunodeprimidos.
2. Maiores de um ano de idade imunocompetentes e suscetíveis à doença, no momento da internação, onde haja caso de varicela.
3. Candidatos a transplante de órgãos, suscetíveis à doença, até pelo menos quatro semanas antes do procedimento, desde que não estejam imunodeprimidos.
4. Pacientes com nefropatias crônicas.
5. Pacientes com síndrome nefrótica.
6. Doadores de órgãos sólidos e de células-tronco hematopoiéticas (medula óssea).
7. Transplantados de células-tronco hematopoiéticas (TMO): para pacientes transplantados há 24 meses ou mais, sendo contraindicadas quando houver doença enxerto *versus* hospedeiro.
8. Crianças e adolescentes vivendo com HIV suscetíveis à varicela nas categorias clínicas N, A e B dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), com CD4 >15%. Recomenda-se a vacinação de crianças expostas, mesmo já excluída a infecção pelo HIV, para prevenir a transmissão da varicela em contato domiciliar com imunodeprimidos.
9. Pacientes com deficiência isolada de imunidade humoral (com imunidade celular preservada).
10. Pacientes com doenças dermatológicas graves, tais como: ictiose, epidermólise bolhosa, psoríase, dermatite atópica grave e outras assemelhadas.

11. Indivíduos em uso crônico de ácido acetilsalicílico (suspender uso por seis semanas após a vacinação).
12. Indivíduos com asplenia anatômica e funcional e doenças relacionadas.
13. Pacientes com trissomias.

Pessoas em uso de corticoides podem ser imunizadas:

1. Se estiverem recebendo baixas doses (menor que 2 mg/kg de peso/dia até um máximo de 20 mg/dia de prednisona ou equivalente). O uso de corticosteroides por via inalatória, tópica ou intra-articular não contraindica a administração da vacina.
2. Se o corticoide tiver sido suspenso há pelo menos um mês, quando usado em doses superiores às referidas acima.

Vacinação pós-exposição:

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

18.6.2 IGHAVZ

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

1. O comunicante deve ser suscetível:
 - a) Pessoas imunocompetentes e imunodeprimidos sem história bem definida da doença e/ou de vacinação anterior.
 - b) Pessoas com imunodepressão celular grave, independentemente de história anterior de varicela.
2. Deve ter havido contato significativo com o vírus varicela-zoster (VVZ):
 - a) Contato domiciliar contínuo: permanência junto com o doente durante pelo menos uma hora em ambiente fechado.
 - b) Contato hospitalar: pessoas internadas no mesmo quarto do doente ou que tenham mantido com ele contato direto prolongado, de pelo menos uma hora.

3. O suscetível deve ser pessoa com risco especial de varicela grave:
 - a) Crianças ou adultos imunodeprimidos.
 - b) Menores de um ano em contato hospitalar com VVZ.
 - c) Gestantes.
 - d) RN de mães nas quais o início da varicela ocorreu nos cinco últimos dias de gestação ou até 48 horas depois do parto.
 - e) RN prematuros, com 28 ou mais semanas de gestação, cuja mãe nunca teve varicela.
 - f) RN prematuros, com menos de 28 semanas de gestação (ou com menos de 1.000 g ao nascimento), independentemente de história materna de varicela.

Observações:

1. O período de transmissibilidade da varicela inicia-se dois dias antes da erupção e termina quando todas as lesões estiverem em fase de crosta.
2. A IGHAVZ não tem qualquer indicação terapêutica. Seu uso tem finalidade exclusivamente profilática.

18.7 Contraindicações

18.7.1 Vacina

- a) Pacientes imunodeprimidos, exceto nos casos previstos nas indicações.
- b) Durante o período de três meses após a suspensão de terapia imunodepressora ou um mês, em caso de corticoterapia.
- c) Gestação (mulheres em idade fértil vacinadas devem evitar a gravidez durante um mês após a vacinação).
- d) Reação anafilática à dose anterior da vacina ou a algum de seus componentes.
- e) Administração recente de sangue, plasma ou imunoglobulina (recomenda-se intervalo mínimo de três meses entre a administração desses produtos e a vacina). Ver Tabela 5.

Devido à raridade da transmissão do vírus vacinal, a vacina varicela **não é contraindicada** para pessoas que convivem com pacientes imunodeprimidos, inclusive aqueles infectados pelo HIV e mulheres grávidas.

Por cautela, os vacinados que desenvolvem exantema variceliforme, pós-vacinação, devem evitar o contato com pacientes imunodeprimidos e grávidas. Não se recomenda o uso de IGHAVZ nessa circunstância, pois o risco de transmissão é considerado mínimo.

18.7.2. IGHAVZ

Anafilaxia à dose anterior.

18.8 Eventos adversos

18.8.1 Vacina

Locais: sintomas como dor, hiperestesia ou rubor podem ocorrer em 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: pode ocorrer febre em cerca de 15% dos vacinados, até 40 dias depois da vacinação. Erupção variceliforme, com cinco lesões, em média, pode ocorrer de 5 a 26 dias após a vacinação. Encefalite, ataxia, eritema polimorfo e anafilaxia foram relatados raramente, assim como plaquetopenia.

Alérgicos: anafilaxia é rara.

Outros problemas associados à vacinação:

1. A transmissão do vírus vacinal a outras pessoas pode ocorrer, mas é rara (menos de 1%) e só em presença de exantema. O vírus permanece atenuado, quando se transmite.
2. O risco de herpes-zoster é mais baixo após a vacinação que após a doença natural. A reativação do vírus vacinal, sob a forma de herpes-zoster em imunodeprimidos, é menos frequente que a observada em indivíduos que tiveram a infecção natural.
3. O exantema após a vacinação de imunodeprimidos é geralmente maculopapular e vesicular e pode, às vezes, assemelhar-se a uma forma leve de varicela. A maioria das lesões é maculopapular, mas, nos casos mais intensos, podem predominar as vesículas e o risco de transmissão é maior do que nos imunocompetentes. A evolução pode ser arrastada, com duração de até dois meses.
4. A frequência das manifestações pode variar em função do tratamento quimioterápico e de outros fatores. Caso seja necessário, as manifestações pós vacina 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.

18.8.2 IGHAVZ

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

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

Alérgicos: anafilaxia é rara.

Bibliografia

AAP (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS). Varicella. In: KIMBERLIN, D. W. et al. (Ed.). **Red book:** report of the Committee on Infectious Diseases. 31. ed. Itasca: American Academy of Pediatrics, 2018. Edição eletrônica. p. 869-883.

ASANO, Y. et al. Application of a live attenuated varicella vaccine to hospitalized children and its protective effect on spread of varicella infection. **Biken J.**, [S.l.], v. 18, n. 1, p. 35-40, 1975.

ASANO, Y. et al. Protection against varicella in family contacts by immediate inoculation with live varicella vaccine. **Pediatrics**, [S.l.], v. 59, n. 1, p. 3-7, 1977.

ASANO, Y. et al. Protective effect of immediate inoculation of a live varicella vaccine in household contacts in relation to the viral dose and interval between exposure and vaccination. **Biken J.**, [S.l.], v. 25, n. 1, p. 43-45, 1982.

ASANO, Y. et al. Protective efficacy of vaccination in children in four episodes of natural varicella and zoster in the ward. **Pediatrics**, [S.l.], v. 59, n. 1, p. 8-12, 1977.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Recomendações para terapia antirretroviral em crianças e adolescentes infectados pelo HIV 2009.** Brasília: Ministério da Saúde, 2009. p. 9-16. Supl. 1.

BRICKS, L. F. Varicela. In: FARHAT, C. K. et al. (Ed.). **Imunizações, fundamentos e prática.** 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2008. p. 414-424.

CDC (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION). Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). **MMWR Recomm. Rep.**, [S.I.], v. 56, n. RR-4, p. 1-40, 2007.

CHAVES, T. S. et al. Seroprevalence of antibodies against varicella-zoster virus and response to the varicella vaccine in pediatric renal transplant patients. **Pediatr. Transplant.**, [S.I.], v. 9, n. 2, p. 192-196, 2005.

ENDERS, G. et al. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1.739 cases. **Lancet**, [S.I.], v. 343, n. 8912, p. 1548-51, 1994.

GERSHON, A. A. et al. Collaborative varicella vaccine study group-live attenuated varicella vaccine: efficacy for children with leukemia in remission. **JAMA**, [S.I.], v. 252, p. 355-362, 1984.

GERSHON, A. A. et al. Varicella vaccines. In: PLOTKIN, S. A.; ORENSTEIN, W. A.; OFFIT, P. A. et al. (Ed.). **Vaccines**. 7. ed. Philadelphia: Elsevier, 2018. p. 1145-1180.

GERSHON, A. A. et al. Varicella vaccine: use in immunocompromised patients. In: WHITE, J.; ELLIS, R. (Ed.). **Infectious disease clinics of North America**. Philadelphia: Saunders, 1996. Vol. 10, p. 583-594.

GERSHON, A. A.; STEIMBERG, S. P. Persistence of immunity to varicella in children with leukemia immunized with live attenuated varicella vaccine. **N. Engl. J. Med.**, [S.I.], v. 320, p. 892-897, 1989.

LEVI, M. Varicela. In: AMATO NETO, V. (Ed.). **Atualizações, orientações e sugestões sobre imunizações**. São Paulo: Segmento Farma, 2011. p. 359-366.

LOPEZ, A. et al. Varicella. In: CDC (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION). **Manual for surveillance of VPD**. Disponível em: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt17-varicella.pdf>. Acesso em: 13 mar. 2013.

LOPEZ, A. et al. Vaccination recommendations for the adult immunosuppressed patient: A systematic review and comprehensive field synopsis. **Journal of Autoimmunity**,

MARIN, M. et al. Varicella prevention in the United States: a review of successes and challenges. **Pediatrics**, [S.I.], v. 122, n. 3, p. 744-751, 2008.

MILLER, E. et al. Outcome in newborns babies given anti-varicella-zoster immunoglobulin after perinatal maternal infection with varicella-zoster virus. **Lancet**, [S.I.], v. 2, n. 8.659, p. 371-373, 1989.

SARTORI, A. M. C. Review of varicella vaccine in immunocompromised individuals. **Internat. J. Infect. Dis.**, [S.I.], v. 8, p. 259-270, 2004.

SBP (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA). **Calendário Vacinal 2011/2012**. Disponível em: <http://www.sbp.com.br>. Acesso em: 10 fev. 2012.

STUCCHI, Raquel S. B.; LOPES, Marta Heloisa; KUMAR, Deepali et al. Vaccine Recommendations for Solid-Organ Transplant Recipients and Donors. **Transplantation**, [S.I.], v. 102, n. 2S, p. S72-S80, fev. 2018.

SUCCI, R. C. M. Varicella-zoster. In: FARHAT, C. K., CARVALHO, L. H. R. F.; SUCCI, R. C. M. (Ed.). **Infectologia pediátrica**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2007. p. 755-767.

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

WETERING, M. D. et al. Varicella vaccination in pediatric oncology patients without interruption of chemotherapy. **Journal of Clinical Virology**, [S.I.], v. 75, p. 47-52, 2016.

ZAMORA, I. et al. Attenuated varicella virus vaccine in children with renal transplants. **Pediatr. Nephrol.**, [S.I.], v. 8, n. 2, p. 190-192, 1994.

OS CRIS E OS EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAÇÃO

Os CRIE e os eventos adversos pós-vacinação

Os CRIE são referência para investigação, acompanhamento e elucidação dos casos de eventos adversos pós-vacinação graves e/ou inusitados, associados temporalmente à administração de imunobiológicos. Para isso, esses Centros devem contar com apoio hospitalar e laboratorial para atendimento e investigação dos casos, conforme normas estabelecidas pelo MS/SVS (Portaria nº 48, de 28 de julho de 2004).

Segundo orientação do *Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação*, deve-se preencher cuidadosamente o formulário de notificação/investigação desses casos e enviá-lo o mais rapidamente possível ao nível central – no caso dos CRIE, à Secretaria Estadual de Saúde de seu estado – ou realizar o registro no Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações, módulo on-line de Eventos Adversos Pós-Vacinação – SIPNI/SIEAPV.

Essa notificação deverá chegar ao nível federal em até 24 horas e poderá ser feita por telefone, e-mail ou até WhatsApp. Todos os casos graves deverão ser investigados e, para fins de vigilância epidemiológica, a investigação deverá ser iniciada em até 48 horas após a notificação do caso suspeito.

O formulário de notificação/investigação de eventos adversos contém campos para a descrição detalhada dos eventos; também se deve dispensar cuidado especial ao preenchimento dos campos referentes a lotes, doses e locais anatômicos de vacinação. Além do preenchimento dessa ficha, a depender de cada caso, um prontuário médico deve ser aberto para que se possa documentar o acompanhamento do paciente.

Deve-se procurar documentar o evento adverso com imagem digital (fotografia) sempre que possível, após a obtenção do consentimento do paciente, como nos casos de reação a BCG, abscessos, eritemas, edemas ou outras situações oportunas, com o objetivo de constituir acervo documentado. Essa documentação deverá ser arquivada e oportunamente encaminhada ao PNI.

Quando necessário ao esclarecimento diagnóstico ou à recuperação do paciente, exames laboratoriais complementares e internamentos devem ser providenciados. É preciso que os CRIE disponham de acesso a profissionais médicos experientados que possam orientar o diagnóstico diferencial, por meio de anamnese, de exame clínico e da realização de exames complementares que estejam indicados.

A conduta a ser seguida nesses episódios está padronizada no *Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação*. Os eventos adversos mais frequentes são problemas clínicos menores e autolimitados, que geralmente se resolvem na rede de atendimento local, exceto quando se manifestam em surtos com casos repetitivos. Tais surtos, bem como eventos de maior gravidade, requerem acompanhamento dos CRIE e medidas de vigilância epidemiológica.

Eventos adversos graves são raros. Consultas com outras especialidades podem ser necessárias e, nesses casos, arranjos locais com as instituições em que os CRIE estão abrigados ou com o gestor de atenção à saúde local devem ser realizados, para que esse atendimento seja disponibilizado com a maior presteza possível.

Os fluxos de comunicação entre os CRIE e os locais de apoio definidos pelo PNI devem ser fáceis, para que os procedimentos como internamentos, coleta de material (líquor, sangue, fezes, secreção de orofaringe etc.) e outros exames subsidiários e anatomopatológicos sejam obtidos e encaminhados de forma adequada e em tempo hábil.

Aspectos fundamentais no atendimento de eventos adversos devem ser esclarecidos à família, sobretudo os acontecimentos observados no decorrer do acompanhamento do paciente.

A retroalimentação das fichas de eventos adversos deve ser realizada de maneira ágil, possibilitando a análise, a avaliação de causalidade e a tomada de novas decisões, se necessário.

Apesar de raros, eventos anafiláticos graves sistêmicos podem ocorrer após o uso de qualquer imunobiológico, incluindo os soros (como o antitetânico, o antidiftérico e o antirrábico), especialmente quando estes já foram usados anteriormente pelo paciente, mas a anafilaxia grave é possível após qualquer medicamento, mesmo quando utilizado pela primeira vez. Trata-se de uma reação de hipersensibilidade grave, envolvendo dois ou mais sistemas. Nessas situações, é fundamental a rapidez do atendimento. A adrenalina é a medicação de urgência mais importante, nesse caso.

Por essa razão, as equipes de saúde dos CRIE devem estar devidamente treinadas, devendo ser oferecido a todo profissional curso específico para tal situação – Suporte Básico de Vida (SBV). Além desse treinamento, atualizações periódicas, promovidas pelas Secretarias Estaduais e/ou Municipais de Saúde, devem ser oferecidas aos profissionais dos CRIE.

Em função desses eventos raros, os CRIE devem ter sempre disponível material de emergência e ressuscitação, constituído no mínimo dos itens discriminados abaixo.

19.1 Materiais necessários para tratamento da anafilaxia e que devem estar contidos nos carrinhos de emergência

Os procedimentos detalhados de atendimento a esses casos estão especificados no *Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação*, que apresenta orientação quanto à conduta a ser adotada diante de eventos adversos comuns a vários imunobiológicos. Deve-se, além disso, consultar cada capítulo, para as peculiaridades de cada um deles. O Quadro 14 demonstra resumidamente a conduta para o atendimento de casos de anafilaxia. Um algoritmo de atendimento a esses casos deve ser mantido à vista.

Quadro 14 – Condutas prioritárias e medidas sequenciais diante de um caso de anafilaxia

EQUIPAMENTOS E FÁRMACOS PARA EMERGÊNCIAS	
Equipamento para assistência ventilatória	• Estetoscópio e esfigmomanômetro (pediátrico e adulto); • Torniquetes, seringas, agulhas; • Equipamento para suplementação de O²; • Material para punção venosa e administração de fluidos; • Laringoscópio e cânulas de diferentes tamanhos (pediátricas e adultos); • Máscara facial ou laríngea/ambu; • Desfibrilador automático.
CONDUTAS PRIORITÁRIAS E MEDIDAS SEQUENCIAIS DIANTE DE UM CASO DE ANAFILAXIA	
a) Avaliar A-B-C: vias aéreas, respiração, circulação;	
b) Adrenalina: a via adequada para tratamento da anafilaxia é intramuscular (músculo vasto lateral da coxa), e a dose, 0,3-0,5 mL da diluição 1:1.000 (0,01 mg/kg em crianças – máximo 0,3 mL). Repetir a cada 5-15 minutos, se necessário;	
c) Colocar o paciente em decúbito dorsal horizontal, com as pernas elevadas;	
d) Manter vias aéreas pérvias: IOT ou traqueostomia, se necessário;	
e) Oxigênio: 6-8 litros/min;	
f) Expansão de volume: SF 0,9% 20 mL/kg IV rápido, ou coloides para hipotensão grave;	
g) Difenidramina: 50 mg IV ou 1,0 mg/kg/dose;	
h) Nebulização com salbutamol (2,5-5,0 mg);	
i) Drogas vasoativas: dopamina, 2-20 mcg/g/min;	
j) Glucagon: 1-5 mg/dose (indicado se o paciente está em uso de betabloqueador);	
k) Metilprednisolona: 1-2 mg/kg em 24 horas (previne a fase tardia da reação bifásica).	

Fonte: SVS/MS; Guia de Imunização SBI/ASBAI – Asma, Alergia e Imunodeficiências 2015-2016.

Não confundir anafilaxia com síncope ou reações vasovagais (palidez, tontura, desmaio), comuns depois de injeções em adolescentes. A reação vasovagal ocorre imediatamente após a injeção ser aplicada e melhora rapidamente com o decúbito horizontal; a pressão arterial está dentro dos limites normais ou discretamente diminuída. Podem ocorrer náuseas e sudorese. O paciente com esse quadro deve ser mantido em observação cuidadosa, em ambiente bem ventilado e com temperatura amena, até sua recuperação completa. Adolescentes e adultos devem estar sentados ou deitados durante a vacinação e é recomendado observar o paciente por 15 minutos após a vacinação para diminuir o risco de traumas caso eles desmaiem. Se um quadro de síncope ocorrer, os pacientes devem ser observados até que os sintomas se resolvam (*General Best Practice Guidelines for Immunization*. ACIP, 2017).

Na eventualidade de óbito em crianças ou adultos, a necropsia deve ser realizada com a colaboração do serviço experimentado em exames histopatológicos, lembrando que a família sempre deve ser informada sobre a necessidade desse procedimento.

Notificação e investigação:

- Notificar as manifestações locais graves, bem como os casos de abscesso e “surto” de eventos adversos, pois podem estar relacionados aos lotes e ou erros de imunizações.
- Notificar e investigar todos os eventos adversos não graves se detectados acima do esperado (“surto”).
- Notificar e investigar todos os eventos adversos graves.

Atenção: para mais informações, consultar o *Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação*.

Bibliografia

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação**. 3. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

EZEANOLUE, E.; HARRIMAN, K.; HUNTER, P. et al. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). **General Best Practice Guidelines for Immunization, 2017**. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf>. Acesso em: 4 out. 2019.

IMMUNIZATION ACTION COALITION. **Medical Management of Vaccine Reactions in Children and Teens**. Disponível em: <https://www.immunize.org/catg.d/p3082a.pdf>. Acesso em: 18 set. 2019.

MASSACHUSETTS DEPARTMENT OF PUBLIC HEALTH. Division of Epidemiology and Immunization. **Emergency Treatment for Vaccine Reactions**. Disponível em <http://www.mass.gov/eohhs/docs/dph/cdc/immunization/mso-emergency-treatment.pdf>. Acesso em: 18 set. 2019.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES; ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALERGIA E IMUNOLOGIA. **Guia de Imunização SBIm/ASBAI**: Asma, Alergia e Imunodeficiências 2015-2016. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/files/guia-sbim-asbai-151110-bx.pdf>. Acesso em: 18 set. 2019.

PARTE 5

ASPECTOS ADMINISTRATIVOS E GERENCIAIS DOS CRIE

Conservação e manipulação dos imunobiológicos especiais

Para que se obtenham bons resultados com a aplicação de imunobiológicos, é necessário mais que vacinas eficazes, produzidas com boa qualidade. É preciso atentar para outros detalhes, como a manutenção da rede de frio desde o laboratório produtor até o nível local e o uso de técnicas adequadas de administração dos imunobiológicos.

O correto funcionamento da cadeia de frio envolve recursos humanos, procedimentos e materiais. Pode-se considerar que as práticas de armazenamento e manuseio de imunobiológicos são bem-sucedidas na medida em que a equipe envolvida nas atividades esteja adequadamente treinada. Uma falha de atuação da equipe envolve incremento de custos relacionados e reduz a credibilidade dos resultados esperados com a vacinação, uma vez que pode, inclusive, resultar no adoecimento do usuário vacinado ou mesmo demandar revacinação do usuário final, a depender do imunobiológico.

Deve-se ressaltar que os imunobiológicos dos CRIE são, em geral, de custo elevado, e que sua utilização correta resultará em considerável economia de recursos; para isso, é necessário que os equipamentos da rede de frio dos CRIE funcionem adequadamente.

A Política de Imunização e os procedimentos de armazenamento e manuseio são o recurso mais oportuno para promover a oferta de um serviço qualificado e padronizado. Assim, devem estar adequadamente delineados, descritos e disponíveis à equipe atuante.

As condições de transporte, armazenamento e manuseio dos imunobiológicos sofrem influência das condições do ambiente e das características do equipamento no qual são armazenados, sendo a qualidade e eficácia do medicamento diretamente proporcional à capacidade de manutenção de sua estabilidade em condições de transporte, armazenamento e manuseio.

As recomendações de armazenamento e as exigências de manutenção térmica contidas nas bulas dos imunobiológicos devem ser consultadas para cada imunobiológico, uma vez que podem ocorrer modificações nas orientações relativas a novos produtos ou àqueles já em uso.

As condições de transporte e o tempo decorrido desde a saída da armazenagem central até a entrega no CRIE devem ser verificadas quando os imunobiológicos são recebidos. Examinar o aspecto físico dos frascos e a data de validade. Os produtos não deverão ser recebidos se forem constatadas irregularidades nesses itens. Isso também se aplica caso as condições de armazenamento no CRIE estejam inadequadas.

O controle da temperatura deve ser rigoroso. Os refrigeradores atuais requerem atenção especial, pois utilizam novos gases refrigerantes e são mais instáveis para temperaturas altas e baixas.

Como os CRIE distribuem imunobiológicos especiais para outras unidades de saúde, é necessário providenciar condições de transporte apropriadas. O acondicionamento das vacinas deve ser adequado, o tempo de transporte o menor possível e a caixa térmica não deve ser aberta.

A termoestabilidade dos imunobiológicos varia de acordo com as características de cada produto. As vacinas constituídas de vírus vivos atenuados, por exemplo, são mais sensíveis ao calor. As que contêm derivados de alumínio como adjuvantes, tais como os toxoides, são mais tolerantes às temperaturas elevadas, mas o congelamento pode inutilizá-las. Outros imunobiológicos são sensíveis à luz, como a vacina BCG-ID; por isso, são envasados em ampolas/frascos de cor âmbar.

Para maiores detalhes sobre os procedimentos de manutenção da rede de frio, deve-se consultar o *Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação*, do Ministério

da Saúde, que deve ser facilmente acessível a todos os funcionários dos CRIE.

Os Quadros 15 e 16 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 vir a ser utilizados.

Quadro 15 – Conservação dos imunobiológicos especiais: vacinas

IMUNOBIOLÓGICO	TEMPERATURA RECOMENDADA	DURAÇÃO DA ESTABILIDADE/VALIDADE	APARÊNCIA NORMAL
DTPa	De +2°C a +8°C. Não congelar. Manter ao abrigo da luz.	Validade de 36 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.	Após a homogeneização, suspensão turva de coloração branca a amarelada homogênea.
dTpa	De +2°C a +8°C. Não congelar. Manter ao abrigo da luz.	Validade de 36 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.	Após a homogeneização, suspensão branca e turva. Durante o armazenamento, pode ser observado um depósito branco e um sobrenadante claro.
Hib	De +2°C a +8°C. Manter ao abrigo da luz.	Validade de 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.	Pó lífilo de coloração branca e diluente límpido e incolor. Após a reconstituição, a suspensão deve ser homogênea, límpida e isenta de qualquer partícula.
HA	De +2°C a +8°C. Não congelar.	Validade de 36 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem. Uso imediato.	Após a homogeneização, suspensão branca, ligeiramente opaca.
HB	De +2°C a +8°C. Não congelar.	Validade de 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.	Após a homogeneização, suspensão de coloração branca, levemente opalescente.
INF	De +2°C a +8°C. Não congelar.	Validade de 12 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.	Suspensão que apresenta um líquido levemente opalescente.
Pneumo 23	De +2°C a +8°C. Não congelar.	Validade de 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.	Solução transparente e incolor.
Pneumo 10	De +2°C a +8°C. Não congelar. Manter ao abrigo da luz.	Validade de 48 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem. Uso imediato.	Após a homogeneização, suspensão branca e turva. Durante o armazenamento, pode ser observado um depósito branco e um sobrenadante claro.
Pneumo 13	De +2°C a +8°C. Não congelar. Manter ao abrigo da luz.	Validade de 48 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem. Uso imediato.	Após a homogeneização, suspensão branca e homogênea.

Continua

Conclusão

IMUNOBiolÓGICO	TEMPERATURA RECOMENDADA	DURAÇÃO DA ESTABILIDADE/ VALIDADE	APARÊNCIA NORMAL
VIP	De +2°C a +8°C. Não congelar.	Validade de 36 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.	Solução límpida e sem cor.
Meningo C/MenACWY	De +2°C a +8°C. Não congelar.	Validade de 36 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.	Suspensão branca, opalescente, livre de partículas estranhas visíveis.
HPV	De +2°C a +8°C. Não congelar. Manter ao abrigo da luz.	Validade de 36 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.	Após agitação, suspensão branca e turva.
VZ	De +2°C a +8°C. Não congelar. Manter ao abrigo da luz.	Validade de 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.	Pó lífilo de coloração levemente amarelada ou rosada e diluente límpido e incolor. Após a reconstituição, a cor da vacina pode variar de pêssego límpido a rosa.

Fonte: SVS/MS.

Quadro 16 – Conservação dos imunobiológicos especiais: imunoglobulinas

IMUNOBiolÓGICO	TEMPERATURA RECOMENDADA	DURAÇÃO DA ESTABILIDADE/ VALIDADE	APARÊNCIA NORMAL
IGHAT (imunoglobulina humana antitetânica)	De +2°C a +8°C. Não congelar.	Ver bula/prazo de validade.	Solução injetável, frasco-ampola. Incolor.
IGHAHB (imunoglobulina humana anti-hepatite B)	De +2°C a + 8°C. Não congelar.	Ver bula/prazo de validade.	Solução injetável, frasco-ampola. Incolor.
IGHVZ (imunoglobulina humana antivaricela-zoster)	De +2°C a + 8°C. Não congelar.	Ver bula/prazo de validade.	Solução injetável, frasco-ampola. Incolor.
IGHAR (imunoglobulina humana antirrábica)	De +2°C a + 8°C. Não congelar.	Ver bula/prazo de validade.	Solução injetável, frasco-ampola. Incolor.

Fonte: SVS/MS.

Bibliografia

AAP (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS). Vaccine handling and storage. In: PETER, G. et al. (Ed.). **Red book: report of the Committee on Infectious Diseases**. 24. ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 1997. p. 6-15.

ARANDA, Clelia M. S. S. et al. **Manual de procedimentos para vacinação**. 4. ed. Brasília: Ministério da Saúde/Fundação Nacional da Saúde, 2001. 316 p. Disponível em: <http://dtr2001.saude.gov.br/svs/pub/MPV/mpv00.htm>. Acesso em: 18 set. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

CDC (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION). **Recommendations for handling and storage of selected biologicals**. Atlanta: CDC, 1991.

RIO DE JANEIRO (Estado). Sociedade de Pediatria. **Manual de imunizações do Comitê de Infectologia Pediátrica**. Rio de Janeiro: Medsi, 2004.

ROCHA, Cristina M. V. et al. **Manual de redes de frio**. 3. ed. Brasília: Ministério da Saúde/Fundação Nacional da Saúde, 2001. 78 p. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_rede_frio.pdf. Acesso em: 18 set. 2019.

Normas administrativas dos CRIE

21.1 Considerações gerais

Os Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE) têm como finalidade facilitar o acesso da população – em especial, dos portadores de imunodeficiência congênita ou adquirida e de outras condições especiais de morbidade ou exposição a situações de risco – aos imunobiológicos especiais para prevenção das doenças que são objeto do Programa Nacional de Imunizações (PNI), bem como garantir os mecanismos necessários para investigação, acompanhamento e elucidação dos casos de eventos adversos graves e/ou inusitados associados temporalmente à aplicação de imunobiológicos.

O Ministério da Saúde (MS), atendendo aos princípios e diretrizes do Sistema Único de Saúde (SUS), em conformidade com a Constituição Federal, implantou de forma gradual os CRIE em todo o território brasileiro. As primeiras unidades foram estabelecidas no segundo semestre de 1993, ano de sua criação, no Paraná, São Paulo, Distrito Federal, Ceará e Pará. Até 2000, todas as Unidades Federadas contavam com ao menos uma unidade do CRIE. Atualmente, existem 51 unidades localizadas em todo o território nacional.

O PNI foi criado em 1973, regulamentado no ano de 1975 pela Lei nº 6.259, de 30 de outubro de 1975, e pelo Decreto nº 78.231, de 30 de dezembro de 1976, representando um instrumento destinado à proteção da população brasileira contra doenças que podem ser evitadas com o uso de imunobiológicos, incluindo as vacinas. Atualmente, o PNI preconiza a vacinação para a família e, além da imunização de crianças, oferece também a vacinação para adolescentes, adultos, idosos, povos indígenas e populações com necessidades especiais ou situações clínicas especiais.

Os CRIE são subordinados administrativamente às instituições em que estão implantados e, tecnicamente, às respectivas Secretarias Estaduais de Saúde (SES) e à Coordenação do PNI.

Ao PNI compete: elaborar e manter atualizadas as normas técnicas de funcionamento dos CRIE; elaborar e manter atualizados os protocolos de investigação dos eventos adversos; apoiar tecnicamente as SES na avaliação, na implantação, na capacitação e no controle dos CRIE; adquirir e distribuir os imunobiológicos especiais; receber e analisar os dados do Sistema de Informações do CRIE (SI-CRIE); receber e analisar as solicitações mensais de imunobiológicos; apoiar tecnicamente a investigação, o acompanhamento e a elucidação dos eventos adversos graves e/ou inusitados associados temporalmente à aplicação de imunobiológicos.

Compete às SES: promover a capacitação dos recursos humanos que atuarão nos CRIE; distribuir os imunobiológicos para esses centros; receber e analisar mensalmente as informações do banco de dados; receber e analisar a solicitação dos imunobiológicos especiais das localidades que não possuem CRIE; encaminhar ao PNI o banco de dados; monitorar o registro de doses aplicadas de imunobiológicos especiais no Sistema de Informações do PNI (SI-PNI).

Os CRIE atendem de forma personalizada o público que necessita de produtos especiais, de alta tecnologia e de alto custo, que são adquiridos pelo PNI. Porém, para fazer uso desses imunobiológicos, é necessário apresentar a prescrição com indicação médica e um relatório clínico sobre seu caso. Essas indicações serão avaliadas pelo médico ou enfermeiro responsáveis pelo CRIE e os imunobiológicos dispensados, se as indicações estiverem contempladas pelas normas em vigor. As ações desses centros são apoiadas pelo Comitê Técnico Assessor em Imunizações (CTAI) e pelo Comitê Interinstitucional de Farmacovigilância de Vacinas e outros Imunobiológicos (Cifavi), criados mediante portarias ministeriais. Esse apoio foi fundamental para a expansão dos CRIE.

O funcionamento e operacionalização desses centros estão também legitimados pela Portaria nº 48, de 28 de julho de 2004, da Secretaria de Vigilância em Saúde, que institui diretrizes gerais para funcionamento dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE), define as competências da Secretaria de Vigilância em Saúde, dos Estados, Distrito Federal e CRIE e dá outras providências.

Os CRIE devem manter o registro individual do usuário, com todas as vacinas aplicadas. As vacinas administradas devem ser registradas em cartão próprio, a ser entregue à pessoa, contendo o número do lote, data, dose aplicada e nome da vacina. Os CRIE deverão registrar as doses de vacinas aplicadas no SI-PNI, escolhendo a estratégia “Especial”. Essa dose será computada para as coberturas vacinais e constará no histórico de vacinas do usuário.

Para atender aos objetivos propostos, é fundamental que as diretrizes de funcionamento geral e as normas de indicação dos imunobiológicos especiais sejam rigorosamente cumpridas. Os CRIE devem funcionar diariamente, em tempo integral, com disponibilidade de imunobiológicos especiais para os casos de urgências, inclusive no período noturno, feriados e finais de semana. Sua equipe técnica mínima deve ser composta por médico, enfermeiro e técnico/auxiliar de enfermagem, devidamente habilitados para desenvolver as atividades de vacinação.

Os CRIE devem dispor de instalações mínimas, de preferência em área hospitalar, com os seguintes ambientes: recepção, consultório, sala de vacinas e sanitário. Devem estar em local de fácil acesso à população, dispondo de equipamentos para manter os produtos em temperatura adequada, de forma a garantir sua qualidade e conservação. Devem, ainda, dispor de condições técnicas para o atendimento de pacientes imunodeprimidos e situar-se, preferencialmente, nas proximidades de hospitais universitários, centros de onco-hematologia ou ambulatorios de especialidades, além de possuírem equipamentos de apoio para emergência e análise laboratorial.

Faz-se necessário o planejamento eficiente da aquisição, do armazenamento, da distribuição e da administração dos imunobiológicos, de modo a evitar a falta ou a perda deles. O monitoramento do fluxo de informações é de suma importância, devendo a avaliação qualitativa e quantitativa ser realizada nos diversos níveis de gerenciamento e execução.

21.2 Norma legal

Os CRIE são atualmente regidos pela Portaria nº 48, de 28 de julho de 2004, da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, que “institui diretrizes gerais para funcionamento dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais – CRIE, define as competências da Secretaria de Vigilância em Saúde, dos Estados, Distrito Federal e CRIE e dá outras providências”, conforme transcrita a seguir:

O SECRETÁRIO DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, no uso das atribuições que lhe confere o Art. 36, do Decreto nº. 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. 1º 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 temporalmente às aplicações de imunobiológicos.

CAPÍTULO II

Da Organização e Funcionamento

Art. 2º Os CRIE serão subordinados administrativamente às instituições onde estão implantados e tecnicamente às Secretarias Estaduais de Saúde - SES.

Art. 3º Para funcionamento dos CRIE, as SES deverão disponibilizar as instalações mínimas abaixo definidas, em conformidade com as normas técnicas da Resolução-RDC Nº. 50, de 21 de fevereiro de 2002 e sua alteração, determinada pela Resolução-RDC nº. 189, de 18 de julho de 2003, ambas da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA:

- I. recepção;
- II. consultório;
- III. sala de vacinas; e
- IV. sanitário.

Art. 3º Para organização e funcionamento de sala de vacinas dos CRIE, deverão ser observadas as disposições contidas no 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 onco-hematologia 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, inclusive no período noturno, feriados e finais de semanas; e
- V. 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 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. 5º 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 implantação, capacitação e avaliação 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. prestar apoio técnico e financeiro para realização de estudos, atividades de ensino e pesquisas propostas pelos CRIE, conforme disposto em regulamentação específica da SVS; 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. 6º 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. divulgar as atividades dos CRIE e das normas específicas, junto à comunidade científica dos Estados;
- V. receber e analisar mensalmente os dados do SI-CRIE;
- VI. receber e analisar a solicitação dos imunobiológicos;
- VII. encaminhar a SVS os dados do SI-CRIE, constantes do banco de dados do seu estado, sendo que aqueles com mais de um centro deverão enviar a informação consolidada de seus CRIE;
- VIII. registrar as 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 contrareferência, quando da ocorrência de casos de indicações de imunobiológicos especiais e de investigação clínica ambulatorial e laboratorial especializada

e 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. 7º Compete aos CRIE:

I. observar as normas estabelecidas pelo Programa Nacional de Imunizações - PNI da SVS; II. avaliar, orientar, aplicar e acompanhar o esquema vacinal dos pacientes que necessitem de imunobiológicos especiais; III. alimentar e retro alimentar o SI-CRIE, garantindo a manutenção do banco de dados estadual que será enviado a instância nacional, bem como para solicitação da reposição dos imunobiológicos especiais; 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 da SVS; 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 casos 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. 8º Aplicam-se ao Distrito Federal, no que couber, as competências referentes aos Estados.

CAPÍTULO IV Das Disposições Finais

Art. 9º 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 instituição mantenedora do CRIE.

Art. 10. Nas situações em que o paciente esteja hospitalizado ou impossibilitado de comparecer ao CRIE, o imunobiológico poderá ser encaminhado, desde que sejam 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.

21.3 Gerenciamento de informações nos CRIE

O gerenciamento de informações nos CRIE será o mesmo realizado pelas demais salas de vacinação de rotina, utilizando o SI-PNI como principal ferramenta de apoio e observando as instruções contidas no manual do referido sistema de informação e demais instruções emitidas pelo PNI.

Aos CRIE compete:

- a) Instalar, configurar e utilizar o SI-PNI;
- b) Cadastrar o operador do SI-PNI;
- c) Cadastrar o vacinador;
- d) Organizar o registro do vacinado;
- e) Registrar as doses de vacinas aplicadas na caderneta de vacinação do vacinado;
- f) Registrar as doses de vacinas aplicadas no SI-PNI;
- g) Realizar o aprazamento do esquema vacinal;
- h) Registrar o movimento de imunobiológicos no SI-PNI;
- i) Exportar os dados registrados no SI-PNI para instâncias superiores;
- j) Manter atualizada a versão do SI-PNI;
- k) Manter atualizadas as tabelas de instâncias e de lotes de vacinas;
- l) Efetuar o *backup* do SI-PNI rotineiramente, em equipamentos externos, para evitar perda dos dados;
- m) Utilizar os relatórios do SI-PNI para o planejamento e monitoramento das ações de vacinação;
- n) Observar as instruções do Manual do SI-PNI.

Bibliografia

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Portaria Conjunta nº 92, de 9 de outubro de 2008. Dispõe sobre o estabelecimento de mecanismo de articulação entre a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, a Secretaria de Vigilância em Saúde e o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz sobre farmacovigilância de vacinas e outros imunobiológicos no âmbito do Sistema Único de Saúde e define suas competências. **Diário Oficial da União**, Brasília, n. 197, Seção 1, 10 out. 2008. Disponível em: <http://www.brasilsus.com.br/legislacoes/conjuntas/14737-92.html>. Acesso em: 9 set. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância à Saúde. Decreto nº 78.231, de 12 de agosto de 1976. Institui o Sistema de Vigilância Epidemiológica e da Notificação Compulsória de Doenças. **Diário Oficial da União**, Brasília, Seção 1, 13 ago. 1976. Disponível em: http://www.saude.salvador.ba.gov.br/arquivos/viep/DecretoFederal_1976_78231.pdf. Acesso em: 9 set. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância à Saúde. **Lei nº 6.259, de 30 de outubro de 1975**. Dispõe sobre a organização das ações de Vigilância Epidemiológica, sobre o Programa Nacional de Imunizações, estabelece normas relativas à notificação compulsória de doenças e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, Seção 1, 31 dez. 1975. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L6259.htm. Acesso em: 9 set. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância à Saúde. Portaria nº 48, de 28 de julho de 2004. Institui diretrizes gerais para funcionamento dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais - CRIE, define as competências da Secretária de Vigilância em Saúde, dos Estados, Distrito Federal e CRIE e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, n. 145, Seção 1, 29 jul. 2004. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/2004/prt0048_28_07_2004.html. Acesso em: 29 jun. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Portaria nº 66, de 3 de junho de 2008. Constitui Comitê Técnico em Imunizações (CTAI) de que trata o art. 3º da Portaria nº 11/SVS, de 3 de setembro de 2003. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, n. 105, Seção 1, 4 jun. 2008. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/2008/prt0066_03_06_2008.html. Acesso em: 29 jun. 2013.

GLOSSÁRIO

Adjuvantes – Agentes que ampliam a estimulação do sistema imune pelo aumento da apresentação de antígenos (formulações em depósito, sistemas de administração de vacinas) ou que induzem sinais coestimulatórios. Utilizam-se geralmente os sais de alumínio. A vacina HPV bivalente utiliza ASO4, uma mistura de um sal de alumínio com monofosforil lipídio A. Algumas vacinas *influenza* utilizam ASO3 ou MF59, adjuvantes contendo esqualeno, um lipídio natural.

Afinidade e avides – Força de interação entre um anticorpo e um epítopo na superfície de um antígeno. Avides é o somatório das interações entre o anticorpo e os eptopos no mesmo antígeno.

Aids – Síndrome da imunodeficiência humana adquirida, causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).

Alelos – Duas ou mais formas alternativas de um gene em um determinado local do cromossomo.

Alergia – Resposta imunológica anormal e patogênica, mais frequente em predispostos (“atópicos”).

Alogênicos – Membros geneticamente diferentes da mesma espécie; transplante recebido de 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; pode ser sistêmica (choque anafilático), disseminada (urticária generalizada) ou localizada (urticária leve, edema).

Anticorpo – Molécula de imunoglobulina que se fixa especificamente a um antígeno.

Anticorpos – Proteínas da família das imunoglobulinas, presentes na superfície de linfócitos B, secretados em resposta a estímulos antigênicos, permitindo bloquear os antígenos pela fixação a sítios específicos em sua superfície.

Antígeno – Substância que, introduzida no organismo, provoca resposta imunológica específica; os haptenos constituem exceção.

Antitoxina – Anticorpo específico para uma toxina.

Asplenia anatômica ou funcional – Ausência do baço ou de sua função.

Atopia – Predisposição genética a alergias e manifestações de hipersensibilidade de tipo I como asma, eczema, rinite, anafilaxia.

Autólogo – Relativo a substâncias ou a formações anatômicas do próprio organismo do indivíduo; transplante de tecidos retirados previamente do próprio corpo do indivíduo, preservados e reimplantados.

Calendário vacinal – Recomendações de uma instituição para aplicação das vacinas de uso habitual.

Cardiopatias crônicas – Doenças ou transtornos do coração que necessitam de controle permanente.

Células *natural killer* (NK) – Linfócitos grandes que têm capacidade citotóxica, mas sem receptores para antígenos; podem eliminar células tumorais sem a presença de anticorpos ou eliminar células infectadas com a participação de anticorpos (citotoxicidade mediada por anticorpos).

Células plasmáticas (plasmócitos) – Células resultantes de linfócitos B estimulados por antígenos, diferenciados para produzir anticorpos.

Células apresentadoras de antígenos – Células que capturam antígenos e os processam em peptídeos pequenos, que são apresentados na sua superfície pelos complexos maiores de histocompatibilidade, MHC-I e MHC-II. Incluem as células dendríticas, macrófagos e linfócitos B. O MHC-II só é expresso nas células apresentadoras de antígenos.

Células dendríticas – Células que capturam antígenos e os apresentam pelo MHC aos linfócitos T CD4+ ou TCD8+.

Células T – Linfócitos processados no timo, responsáveis pelo conjunto de mecanismos denominados imunidade celular.

Células T citotóxicas – Linfócitos T com antígeno CD8 na sua membrana, que destroem células que contêm antígenos estranhos em sua superfície.

Cepa – Raça (variedade) de uma mesma espécie microbiana; aplica-se a linhagens de vírus e também a linhagens de outros tipos de microrganismos.

Choro persistente – Choro incontrolável, estridente, por três horas ou mais, diferente do choro habitual da criança, que os pais referem “nunca terem ouvido antes”.

Citocinas – Proteínas secretadas por diferentes tipos de células inflamatórias e que ativam ou modulam a resposta imune. São de baixo peso molecular e atuam de forma semelhante a hormônios, mas em geral localmente, diferentemente dos hormônios, que têm ação mais sistêmica.

Complemento – Conjunto de proteínas séricas, ativadas por complexos de antígenos com anticorpos de classe IgM ou IgG (via clássica), ou diretamente por contato com microrganismos, sem anticorpos (vias da lectina e via alternativa). Após ativação em cascata, há um ataque à membrana do patógeno, que é lisado. Além disso, promove a amplificação da resposta imune. É um importante mecanismo para opsonização e destruição de bactérias encapsuladas, principalmente o meningococo, cujas paredes celulares finas são especialmente sensíveis ao ataque pelo complemento.

Complexo maior de histocompatibilidade (MHC) – Grupo de genes que codificam moléculas da superfície celular, necessárias à apresentação de antígenos às células T e à rejeição de enxertos; na espécie humana, recebem a designação de HLA.

Comunicante – Qualquer pessoa ou animal cuja relação com uma fonte de infecção tenha ocorrido de tal modo que possa acarretar transmissão do patógeno a terceiros; em inglês, usa-se geralmente o termo contato (*contact*).

Contato – Ver Comunicante.

Diabetes mellitus – Distúrbio crônico do metabolismo dos carboidratos, decorrente da falta ou inadequação da produção de insulina, que acarreta hiperglicemia e vasta gama de manifestações patológicas agudas e crônicas.

Doença alérgica – Doença resultante da autoagressão pelo próprio sistema imunológico, em decorrência da exposição recente a um antígeno.

Doença autoimune – Doença crônica resultante da autoagressão pelo próprio sistema imunológico, independentemente da exposição recente a um antígeno; não confundir com doença alérgica.

Doença do enxerto versus hospedeiro – Reação que se desenvolve quando um enxerto tem linfócitos T imunocompetentes que atacam as células do indivíduo que recebeu o transplante, reconhecendo-as como estranhas.

Doença do soro – Reação de hipersensibilidade em que há formação e deposição de complexos imunes; frequente após a administração de soros heterólogos.

Eficácia – Capacidade de atingir determinado objetivo; por exemplo, proteção contra a doença que uma vacina é capaz de conferir, em condições ideais; geralmente obtida em estudos controlados.

Efetividade – Capacidade de atingir determinado objetivo em condições reais; por exemplo, proteção contra a doença que uma vacina é capaz de conferir, em condições de uso; geralmente observada após liberação do imunobiológico.

Enantema – Erupção avermelhada nas mucosas.

Endógeno – Que se origina dentro do organismo ou célula.

Encefalopatia – Qualquer doença ou disfunção do sistema nervoso central, aguda ou crônica, com alterações importantes da consciência ou convulsões focais ou generalizadas, que persiste por mais do que 24 horas e que pode ter causas variadas; deve ser distinguida de encefalite, inflamação do cérebro.

Encefalopatia crônica não evolutiva ou ECNE – Doença decorrente de lesão anterior ao cérebro, de qualquer etiologia, que se manifesta por sequelas de natureza neurológica, com componentes sensoriais, motores, cognitivos e comportamentais.

Endemia – Doença continuamente presente em uma comunidade.

Enduração – Endurecimento difuso do tecido; o mesmo que induração.

Epidemia – Aumento súbito da frequência de uma doença em uma comunidade.

Episódio hipotônico-hiporresponsivo – Instalação súbita de quadro clínico constituído por hipotonia, hiporresponsividade, cianose ou palidez nas primeiras 48 horas pós-vacinação, sem causa aparente que justifique o episódio, tal como convulsão anterior ou anafilaxia.

Epitopo – Parte do antígeno que é reconhecida pelo anticorpo; também denominado determinante antigênico.

Exantema – Erupção cutânea.

Febre – Temperatura axilar $\geq 37,2^{\circ}\text{C}$.

Fístula liquórica – Comunicação anormal entre o espaço subaracnoideo e outra cavidade ou o exterior do corpo.

Haplotipo – Série de alelos de genes ligados entre si, presentes nos cromossomos.

Hapteno – Substância que não é imunogênica por si só, mas somente quando conjugada a uma proteína carreadora.

Hemoglobinopatia – Doença causada por presença de hemoglobina anormal de origem genética, que cursa com hemólise e anemia.

Hepatopatia crônica – Doença crônica do fígado.

Heterólogo – Ver Soro heterólogo.

Hipersensibilidade – Resposta exagerada a estímulos imunológicos, podendo ou não ser caracterizada como alérgica; a hipersensibilidade pode ser mediada por anticorpos, complexos imunes ou linfócitos T sensibilizados (hipersensibilidade tardia).

HIV+ – Portadores assintomáticos do vírus da imunodeficiência humana (HIV).

HLA – Ver Complexo maior de histocompatibilidade.

Hospedeiro – No caso das infecções humanas, o homem.

Imunidade humoral – Imunidade adaptativa (específica, adquirida), mediada por anticorpos.

Imunidade celular – Imunidade adaptativa (específica, adquirida), mediada por linfócitos T, macrófagos ativados e suas citocinas.

Imunodeficiência adquirida – Patologia adquirida ao longo da vida, que compromete o sistema imunológico do indivíduo.

Imunodeficiência congênita – Patologia inata que compromete o sistema imunológico do indivíduo.

Imunização – Procedimento que induz imunidade.

Imunização ativa – Administração de vacinas contra microrganismos ou toxinas, que induz resposta imune humoral e/ou celular e memória imunológica na maioria dos casos.

Imunização passiva – Administração de anticorpos prontos para proteção imediata contra microrganismos ou toxinas, que não induz memória imunológica.

Imunobiológico – Termo genérico, que designa vacinas, imunoglobulinas e soros.

Imunodepressão – Diminuição da resposta imune, causada por doenças congênitas ou adquiridas, uso de medicamentos 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.

Interferon (IFN) tipo I – São os IFN- α e IFN- β , citocinas que inibem a replicação viral e a extensão da infecção a células vizinhas. São produzidos diretamente pelas células infectadas, poucas horas após a infecção. Aumentam a expressão de MHC-I pelas células, direcionando a resposta imune para o braço celular, citotóxico.

Interferon (IFN) tipo II – É o IFN- γ , que aumenta a expressão de MHC-I e MHC-II. Linfócitos *natural killer* e linfócitos TH-1 são fontes importantes de IFN- γ nas infecções virais e bacterianas intracelulares.

Insuficiência renal crônica – Incapacidade de realizar adequadamente a função renal, acarretando necessidade de monitoramento contínuo e, frequentemente, de diálise periódica.

Linfócitos T helper (auxiliares) – Linfócitos T com antígeno CD4 na sua membrana que, por meio da secreção de citocinas, estimulam linfócitos B, linfócitos citotóxicos, macrófagos e outras células do sistema imune.

Linfócitos natural killer – Linfócitos citotóxicos que atuam na fase inicial da resposta imune e destroem células infectadas. Ao contrário dos linfócitos T citotóxicos, não são específicos. Podem destruir alvos celulares cobertos com IgG, fenômeno denominado citotoxicidade celular mediada por anticorpos. Produzem IFN- γ , que aumenta a expressão de MHC-I e MHC-II.

Linfócitos B – Células que têm imunoglobulina em sua superfície, e que, ao se fixarem em anticorpos, se tornam ativadas e se transformam em células plasmáticas produtoras de anticorpos ou linfócitos B de memória.

Linfócitos T – Linfócitos que amadurecem no timo e que são ativados no baço e nódulos linfáticos quando seus receptores se fixam a antígenos apresentados pelo MHC, com funções citotóxicas (T CD8+) ou de suporte à resposta imune (T CD4+).

Linfócitos T CD8+ – Linfócitos que matam células infectadas, por contato direto ou pela atuação de citocinas, como IFN- γ e TNF- α .

Linfócitos T regulatórios – Linfócitos que secretam IL-10, TGF- β e suprimem a ativação do sistema imune, promovendo a autotolerância.

Linfócitos TH-1 ou linfócitos T CD4+ auxiliares (helper) 1 – Linfócitos que secretam interleucina 2 (IL-2), interferon (IFN)- γ e fator da necrose tumoral (TNF)- β , com ação antiviral direta, estimulação da imunidade celular citotóxica e ativação de macrófagos.

Linfócitos TH-17 ou linfócitos T CD4+ auxiliares (helper) 17 – Linfócitos que secretam IL-17, IL-21 e IL-22, atuando nas defesas contra bactérias que colonizam mucosas e pele.

Linfócitos TH-2 ou linfócitos T CD4+ auxiliares (helper) 2 – Linfócitos que secretam IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, exercendo ação direta contra parasitos e estimulando os linfócitos B.

Linfócitos de memória – Linfócitos que, após a resposta imune, preservam a memória do antígeno, e após reexposição ao mesmo antígeno ativam rapidamente a resposta imune específica.

Maturação de afinidade – Processos em que os linfócitos B sofrem hipermutações, ao longo de vários meses após a primeira dose de vacina, permitindo a seleção dos anticorpos com maior afinidade.

Meia-vida – No contexto deste manual, tempo necessário para que a concentração sérica de imunoglobulina caia pela metade em relação à concentração inicial; não confundir com vida média.

Memória imunológica – Condição adquirida por linfócitos T e linfócitos B, específica para determinado antígeno, que se forma durante o primeiro encontro com o antígeno (resposta imune primária); por ocasião de novo encontro, essas células são rapidamente ativadas, diminuindo o tempo de latência da resposta imune (resposta imune secundária).

Neoplasia – Formação de novos tecidos; tumor, câncer, malignidade.

Opsonização – Processo de cobertura de patógenos com anticorpos e complemento, os quais podem assim ser mais facilmente fagocitados e destruídos.

MHC-I (HLA-A, HLA-B, HLA-C) – Complexo principal de histocompatibilidade de classe I – proteína intracelular, que apresenta peptídeos de patógenos de origem intracelular (por exemplo, vírus) processados em proteossomos a linfócitos T CD8+. O MHC-I é expresso em todas as células nucleadas. Os IFNs α , β e γ aumentam a expressão do MHC-I, que direciona a resposta imune para o braço celular, citotóxico.

MHC-II (HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP) – Complexo principal de histocompatibilidade de classe II – proteína intracelular, que apresenta peptídeos de patógenos de origem extracelular processados em endossomos a linfócitos T CD4+. O MHC-II é expresso apenas em células apresentadoras de antígenos. Direciona a resposta imune para o braço humoral, isto é, produção de anticorpos.

Poliomielite associada à vacina – Paralisia flácida e aguda que se inicia entre 4 e 40 dias após o recebimento da vacina oral contra a poliomielite (VOP) e que apresenta sequela neurológica compatível com a poliomielite 60 dias após o início do déficit motor.

Poliomielite associada à vacinação de contatos (comunicantes) – Paralisia flácida aguda que ocorre após contato com criança que tenha recebido VOP até 40 dias antes; a paralisia surge entre 4 e 85 dias após a vacinação e deve apresentar sequela neurológica compatível com a poliomyelose 60 dias após início do déficit motor.

Prematuridade – Condição da criança que nasce antes de completar 38 semanas de gestação.

Proteção de rebanho (*herd immunity*) – Extensão da proteção conferida por uma vacina a segmentos não vacinados da população, devido ao controle ou à diminuição da circulação do agente infeccioso como decorrência do aumento de indivíduos tornados imunes pela vacinação.

Proteína carreadora – Proteína conjugada quimicamente a polissacarídeo para gerar as vacinas conjugadas, imunógenos mais potentes que os polissacarídeos isoladamente. A conjugação permite a participação de linfócitos T CD4+ (células T auxiliares, “*helper*”) na resposta imune.

Quimiocinas – Proteínas secretadas que promovem a atração de células inflamatórias para o sítio de infecção.

Receptores reconhecedores de padrões (PRR) – Receptores tissulares que percebem padrões moleculares microbianos e desencadeiam uma sequência de sinais que ativam a resposta imune inata e direcionam a resposta imune adquirida, específica.

Receptores Toll e outros receptores celulares – Receptores localizados na superfície ou dentro das células, que reconhecem microorganismos patogênicos por meio de alguns padrões moleculares característicos e ativam a resposta imune inata.

Resposta imune de linfócitos B dependente de linfócitos T – É a resposta imune com a participação de linfócitos T CD4+, gerando anticorpos de alta afinidade e com memória, como acontece com os polissacarídeos conjugados a proteínas carreadoras.

Resposta imune de linfócitos B independente de linfócitos T – É a resposta imune a polissacarídeos não conjugados, que ocorre sem a participação de linfócitos T CD4+, gerando anticorpos de baixa afinidade e sem memória.

Troca de isotipo, troca de classe – Troca de IgM para IgG, IgA ou IgE, que ocorre durante a maturação da resposta imune.

Púrpura – Doença caracterizada por extravasamento de sangue de capilares que se manifesta na pele por petéquias (pequenos pontos vermelhos), equimoses (placas avermelhadas), hematomas (manchas roxas) e nas mucosas por sangramentos; pode ter causas múltiplas.

Recém-nascido de baixo peso – Aquele cujo peso é menor que 2,5 kg ao nascimento.

Recém-nascido pré-termo ou prematuro – Aquele cuja idade gestacional é menor que 38 semanas ao nascimento.

Saudável – Indivíduo sem patologias reconhecíveis.

Sem doença de base – Indivíduo sem patologias pré-existent.

Síndrome congênita – Patologia inata caracterizada por um conjunto de sinais e sintomas mais ou menos típicos.

Síndrome hipotônico-hiporresponsiva – Ver Episódio hipotônico-hiporresponsivo.

Síndrome nefrótica – Doença renal caracterizada por perda excessiva de proteínas na urina e edema, com graus variados de insuficiência renal, e que pode ter múltiplas causas.

Soro (soro heterólogo) – Produto constituído por imunoglobulinas específicas de origem animal (geralmente equina).

Soroconversão – Aparecimento de anticorpos específicos no soro em resposta à vacinação, indicando mudança de condição do indivíduo, de suscetibilidade para imunidade.

Toxoide – Toxina que foi alterada, geralmente pelo formaldeído, com perda de suas propriedades patogênicas e conservação de seu poder antigênico.

Transfusão – Transferência de sangue ou de hemoderivados de uma pessoa para outra.

Transmissão vertical – Neste manual, refere-se à transmissão de agentes infecciosos da mãe para o feto (congenita) ou para o recém-nascido (perinatal).

Transplantado – Indivíduo que recebeu transplante de órgãos sólidos ou de medula óssea.

Transplante de órgãos sólidos – Transferência de tecido de alguma parte do corpo de uma pessoa para outra, exceto medula óssea, sangue e derivados.

Transplante de medula óssea – Transferência de pequena quantidade de medula óssea de uma pessoa para outra ou de medula óssea da própria pessoa retirada previamente e conservada por congelamento.

Vacina acelular – Vacina constituída por proteínas purificadas, como o componente 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, a vacina tetravalente, contra a difteria, o tétano e a coqueluche, misturada com a vacina contra o *Haemophilus influenzae* tipo b no momento da aplicação).

Vacinas simultâneas – Processo em que se faz a aplicação de várias vacinas na mesma data, em locais diferentes ou por vias diferentes; por exemplo, aplicação simultânea de vacinas tríplices tetravalentes, VOP e HB.

Vida média – Tempo correspondente à média de decaimento dos átomos radioativos de um radioisótopo; não confundir com meia-vida. No contexto deste manual, seria o tempo correspondente à média de existência sérica de todas as moléculas de uma imunoglobulina. A vida média geralmente é um pouco maior que a meia-vida. Nem a vida média, nem a meia-vida correspondem ao tempo de proteção conferido pela transfusão de soro ou imunoglobulina. O tempo de proteção depende da concentração inicial, da meia-vida e do nível sérico mínimo de proteção conferido por aquele anticorpo.

Virulência – Medida da capacidade de causar doença por parte de um agente infeccioso.

ANEXOS

Anexo A – Portaria Conjunta nº 92, de 9 de outubro de 2008

Dispõe sobre o estabelecimento de mecanismo de articulação entre a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, a Secretaria de Vigilância em Saúde e o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz sobre Farmacovigilância de Vacinas e outros Imunobiológicos no âmbito do Sistema Único de Saúde e define suas competências.

O DIRETOR-PRESIDENTE DA AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, O SECRETÁRIO DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE E O PRESIDENTE DA FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ e, no uso de suas atribuições legais, tendo em vista as disposições constitucionais e,

Considerando a Lei Nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, que trata das condições para a promoção e recuperação da saúde como direito fundamental do ser humano;

Considerando que a saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem a redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação, nos termos do art. 196 da Constituição da República Federativa do Brasil, de 5 de outubro de 1988;

Considerando que as ações e serviços de saúde são de relevância pública, nos termos do art. 197 da Constituição, cabendo ao poder público dispor, nos termos da lei, sobre sua regulamentação, fiscalização e controle;

Considerando o disposto no art. 79, da Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, e o art. 139 do Decreto nº 79.094, de 5 de janeiro de 1977, que determinam a transmissão, ao órgão de vigilância sanitária competente do Ministério da Saúde, de todos os informes sobre acidentes ou reações nocivas causadas por medicamentos;

Considerando a Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, que definiu o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, criou a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA/MS) e que dispõe, em seu art. 8º, da competência para regulamentar, controlar e fiscalizar os produtos e serviços, destacado no parágrafo 1º, aqueles que envolvam risco a saúde pública;

Considerando o disposto no art. 31, VII, do Decreto nº 5.974, de 29 de novembro de 2006, que define à Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS/MS) a competência de participar da elaboração, implantação e implementação de normas, instrumentos e métodos que fortaleçam a capacidade de gestão do SUS, nos três níveis de governo na área de epidemiologia, prevenção e controle de doenças;

Considerando o Decreto nº 4.725, de 9 de julho de 2003, que estabelece a competência do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz (INCQS/FIOCRUZ) na promoção de ações regulatórias em parceria com o órgão de vigilância sanitária;

Considerando a necessidade de se exercer, por parte do Sistema Único de Saúde, um maior controle sobre a repercussão do uso de vacinas e outros imunobiológicos, nos setores público e privado, com ênfase nas informações de interesse epidemiológico para o gerenciamento de risco dos produtos e serviços de saúde;

Considerando a necessidade de aprimorar o conhecimento da relação benefício/risco de vacinas e outros imunobiológicos e minimizar seus efeitos nocivos à população;

Considerando a importância da integração das Vigilâncias Epidemiológica e Sanitária, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) para proteger e promover a saúde da população por meio da segurança dos produtos e serviços, resolve:

Art.1º Criar o Comitê Interinstitucional de Farmacovigilância de Vacinas e outros Imunobiológicos (CIFAVI) constituído pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, a Secretaria de Vigilância em Saúde e o Instituto Nacional de Controle de Qualidade para promover ações articuladas entre entes do Sistema de Vigilância em Saúde na vigilância pós-registro de vacinas e outros imunobiológicos.

Art. 2º Entende-se, para fins desta Portaria, como farmacovigilância de vacinas e outros imunobiológicos, o processo de detecção, avaliação, compreensão, prevenção e comunicação de eventos adversos pós-imunização ou qualquer outro problema relacionado com a vacina ou vacinação.

Art. 3º A composição do CIFAVI terá a representação de um titular e um suplente, definidos em instrumentos próprios, pelos seguintes representantes:

I – da ANVISA/MS:

- a) Gerência de Farmacovigilância (GFARM/NUVIG);
- b) Gerência de Produtos Biológicos e Ensaios Clínicos (GPBEN/ GGMed);
- c) Gerência Geral de Inspeção de Medicamentos e Produtos (GGIMP).

II – da SVS/MS:

- a) Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações (CGPNI/DEVEP);
- b) Centro de Informações Estratégicas em Vigilância em Saúde (CIEVS/DEVEP).

III – da FIOCRUZ/MS:

- a) INCQS - Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS/FIOCRUZ/MS).

Art. 4º O referido Comitê será coordenado conjuntamente pela Gerência de Farmacovigilância e pela Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações.

Art. 5º As responsabilidades institucionais das unidades diretamente envolvidas são as seguintes:

I – ANVISA/MS:

- a) Acompanhar sistematicamente a notificação, investigação e consolidação de dados relativos a eventos adversos pós-vacinais, ocorridos nos âmbitos nacional, estadual, regional, municipal no uso das vacinas e outros imunobiológicos da rede pública e privada, de acordo com suas competências, em articulação com a CGPNI/ SVS/MS;
- b) Gerenciar o módulo de Vacinas e outros Imunobiológicos no Sistema de Notificação em Vigilância Sanitária (NOTIVISA) em articulação com a CGPNI/SVS/MS, no que couber;
- c) Apoiar tecnicamente a CGPNI/SVS/MS nas atividades de monitorização e investigação de eventos adversos e queixas técnicas de vacinas e outros imunobiológicos na rede pública;
- d) Adotar medidas regulatórias referentes aos eventos adversos e queixas técnicas relacionados a vacinas e outros imunobiológicos;
- e) Compartilhar informações e dados referentes aos eventos adversos pós-vacinação, de forma sistemática, para a CGPNI/ SVS/MS; e
- f) Divulgar ao público e mídia assuntos regulatórios sanitários pertinentes aos eventos adversos ao uso da vacina e outros imunobiológicos, após análise técnica da Anvisa.

II – SVS/MS:

- a) Acompanhar sistematicamente a notificação, investigação e consolidação de dados relativos a eventos adversos pós-vacinais, ocorridos nos âmbitos nacional, estadual, regional, municipal no uso das vacinas e outros imunobiológicos da rede pública, de acordo com suas competências, em articulação com a ANVISA/MS, no que couber;
- b) Gerenciar o sistema de informação de eventos adversos pós-vacinação do Programa Nacional de Imunizações, relacionados ao uso das vacinas e outros imunobiológicos dos programas públicos;
- c) Apoiar tecnicamente a ANVISA/MS nas atividades de monitorização e investigação de eventos adversos e queixas técnicas de vacinas e outros imunobiológicos na rede privada;
- d) Compartilhar com a ANVISA/MS informações e dados referentes aos eventos adversos pós-vacinação, de forma sistemática; e
- e) Divulgar ao público e mídia assuntos pertinentes aos eventos adversos ao uso da vacina e outros imunobiológicos da rede pública, após análise técnica da SVS.

III – INCQS/FIOCRUZ/MS:

- a) Testar as vacinas e outros imunobiológicos na ocorrência de eventos adversos pós-vacinação com suspeita de desvios da qualidade;
- b) Apoiar as investigações laboratoriais quando identificado um agrupamento (cluster); e
- c) Propor novas análises laboratoriais não realizadas na rotina diante de eventos adversos pós-vacinação com suspeita de desvio da qualidade das vacinas e imunobiológicos.

Parágrafo único. As responsabilidades descritas neste artigo não se aplicam aos eventos adversos relacionados com Ensaios Clínicos nas fases I, II e III.

Art. 6º O Comitê poderá convidar outras áreas e ou consultor(es) externo(s) que possa(m) auxiliar na avaliação e definição de ações a serem implementadas pelas áreas técnicas que o compõem.

Parágrafo único. Para o objetivo de que trata esse artigo, poderão ser convidados, a critério do Comitê, profissionais ou outros segmentos da sociedade, no sentido de prestar esclarecimentos.

Art. 7º Os casos não previstos nesta Portaria serão avaliados e decididos pelo Diretor-Presidente da ANVISA/MS e o Secretário de Vigilância em Saúde/MS no âmbito de suas competências.

Art. 8º Esta Portaria entra vigor na data de sua publicação.

DIRCEU RAPOSO DE MELLO
Diretor-Presidente da ANVISA

GERSON OLIVEIRA PENNA
Secretário de Vigilância em Saúde

MARIA DO CARMO LEAL
Presidente da FIOCRUZ Em Exercício

ANEXO B – Relação dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais

CGPNI/DEIDT/SVS/MS		
Coord. Geral	Francieli Fontana Sutile Tardetti Fantinato	
Endereço:	SRTVN 701, lote D, Asa Norte, Ed. PO 700, 6º andar – Brasília/DF – CEP 70719-040	
Fones:	61	3315-3874
Fax:		3315-3130
e-mail:	cgpni@saude.gov.br; francieli.fantinato@saude.gov.br	

CGPNI/DEIDT/SVS/MS		
Responsável	Ernesto Isaac Montenegro Renoier	
Endereço:	SRTVN 701, lote D, Asa Norte, Ed. PO 700, 6º andar – Brasília/DF – CEP 70719-040	
Fones:	61	3315-3167
Fax:		3315-3130
e-mail:	cgpni@saude.gov.br; ernesto.renoier@saude.gov.br	

ACRE		
Responsável:	Drª. Marianela V. Ortis Estremadoyro/Enfª. Reicleide Darub	
Entidade:	Maternidade Bárbara Heliodora/SEREST	
Endereço:	Av. Getúlio Vargas, nº 811, Bosque – Rio Branco/AC – CEP 69908-650	
Fones:	68	3224-7546
e-mail:	gerencia.imunizacao@gmail.com; crie.pni@gmail.com	

ACRE		
Responsável:	Drª. Tatiana Nogueira Nicolaiewski Panot/Enfª. Janaina da Costa Negreiros	
Entidade:	CRIE Regional de Cruzeiro do Sul	
Endereço:	R. Lauro Muller, s/nº, Centro – Cruzeiro do Sul/AC – CEP 69980-000	
e-mail:	janainanegreiros@hotmail.com	

ALAGOAS		
Responsável:	Dr ^a . Maristela Honório de Oliveira/Enf ^a . Dulcelene Amaro Gama	
Entidade:	Hospital Escola Hélio Auto	
Endereço:	R. Cônego Fernando Lyra, s/nº, Trapiche da Barra – Maceió/AL – CEP 57017-420	
Fones:	82	3315-2983
e-mail:	crie@saude.al.gov.br; mari_honorio@hotmail.com; dagvmvgama@hotmail.com	

AMAPÁ		
Responsável:	Enf ^a . Maria Aureliana Sampaio dos Santos	
Entidade:	Clínica de Pneumologia	
Endereço:	R. Jovino Dinoá, 2004, Centro – Macapá/AP – CEP 68900-000	
e-mail:	pni@saude.ap.gov.br; imunizacaoamapa@saude.ap.gov.br	

AMAZONAS		
Responsável:	Dr ^a . Solange Dourado Andrade/Enf ^a . Maria Verônica Santos	
Entidade:	Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado – FMT/HVD	
Endereço:	Av. Pedro Teixeira, nº 25, Bairro D. Pedro – Manaus/AM – CEP 69040-000	
Fones:	92	2127-3473
e-mail:	crie@fmt.am.gov.br	

BAHIA		
Responsável:	Dr. Fábio Santos Amorim/Enf ^a . Grazielle Ramos Vieira	
Entidade:	Hospital Couto Maia	
Endereço:	R. Coronel Azevedo, s/nº, Águas Claras – Salvador/BA – CEP 41.310-295	
Fones:	71	3103-7150 3103-7222
e-mail:	icom.crie@saude.ba.gov.br	

BAHIA		
Responsável:	Dr ^a . Jacy Amaral Freire de Andrade/Enf. Jackson Silva	
Entidade:	Hospital Infantil Centro Pediátrico Prof. Hosanah de Oliveira – UFBA	
Endereço:	Rua Padre Feijó, s/nº, Canela – Salvador/BA – CEP 40110-170	
Fones:	71	3283-8606 3283-8307
e-mail:	crie.ufba@gmail.com	

BAHIA		
Responsável:	Dr. Hércules de Souza Vilares/Enfª. Iracema Machado de Andrade Souza/Enfª. Taluana Lúcia Leão Magalhães	
Entidade:	CRIE de Vitória da Conquista	
Endereço:	R. João Pereira, s/nº, Centro – Vitória da Conquista/BA – CEP 45115-000	
Fones:	71	3421-9549 3421-8700
e-mail:	crievitoriadaconquista@gmail.com	

BAHIA		
Responsável:	Drª. Normeide Pereira dos Santos/Enfª. Ana Paula Silva Santos	
Entidade:	Núcleo Regional de Saúde Centro Leste	
Endereço:	Av. Eduardo Froes da Mota, s/nº – Feira de Santana/BA – CEP 44050-220	
Fones:	75	3626-5650 3626-6457
e-mail:	crienrsl@gmail.com	

CEARÁ		
Responsável:	Tallita Cavalcante	
Entidade:	Hospital Infantil Albert Sabin	
Endereço:	Rua Tertuliano Sales, nº 544, Vila União – Fortaleza/CE – CEP 60410-790	
Fones:	85	3101-4265 3101-4200
e-mail:	crieceara@gmail.com	

CEARÁ		
Responsável:	Surama Valena Elarrat Canto	
Entidade:	Secretaria Estadual de Saúde do Ceará	
Endereço:	Av. Almirante Barroso, nº 600 – Praia de Iracema – Fortaleza/CE – CEP 60060-440	
Fones:	85	3101 5195
e-mail:	crieceara@gmail.com; surama.canto@saude.ce.gov.br; suramaelarrat@hotmail.com	

DISTRITO FEDERAL		
Responsável:	Dr. Carlos Vaugrand Sousa Farias/Enfª. Gisele Lopes Teixeira	
Entidade:	Hospital Regional da Asa Norte – HRAN	
Endereço:	Setor Médico Hospitalar Norte, SMHN Quadra 101, Área Especial – Brasília/DF – CEP 70710-100	
Fones:	61	2017-1900
		2017-7213
e-mail:	nuveihran@gmail.com	

DISTRITO FEDERAL		
Responsável:	Vanessa Avelar Mendes	
Entidade:	Hospital Materno Infantil de Brasília – HMIB/HRAS	
Endereço:	Setor de Grandes Áreas Sul, SGAS 608, Módulo A – Brasília/DF – CEP 70203-900	
Fones:	61	2017-1658
		2017-7485
		2017-7486
e-mail:	nhep.hmib@saude.df.gov.br; vanessavelar@yahoo.com.br	

DISTRITO FEDERAL		
Responsável:	Enfª. Camila Ribeiro de Moura Menezes (não há médico)	
Entidade:	Hospital Regional da Ceilândia	
Endereço:	QNM 17, Área Especial 01 – Ceilândia/DF – CEP 72215-170	
Fones:	61	3371-2889
		3471-9083
e-mail:	nuvepe.hrc@gmail.com; mila.moura@hotmail.com	

DISTRITO FEDERAL		
Responsável:	Dr. Amilton Santos Xavier/Enfª. Verônica de Almeida Silva	
Entidade:	Hospital Regional de Sobradinho	
Endereço:	Quadra 12, Área Especial – Sobradinho/DF – CEP 73010-120	
Fones:	61	2017-1200
		2017-1380
e-mail:	imuniza.norte@gmail.com	

DISTRITO FEDERAL		
Responsável:	Enfª. Maisa Brito de Melo Maia	
Entidade:	Hospital Regional de Taguatinga	
Endereço:	Setor C Norte, Área Especial nº 24, Taguatinga Norte – Taguatinga/DF – CEP 72115-700	
Fones:	61	2017-3377 2017-1700
e-mail:	nve.hrt@gmail.com; maisademaia@hotmail.com	

ESPÍRITO SANTO		
Responsável:	Drª. Ana Paula Neves Burian Lima/Enf. Diego Nascimento Muller	
Entidade:	Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória – HINSG	
Endereço:	R. Mary Ubirajara, nº 205, Santa Lúcia – Vitória/ES – CEP 29027-080	
Fones:	27	3636-7555
e-mail:	anaburian@saude.es.gov.br; crie@saude.es.gov.br	

GOIÁS		
Responsável:	Dra. Lorena de Castro Diniz/Enfª. Nyslene Araújo F. Lima	
Entidade:	HMI – Hospital Estadual Materno-Infantil Dr. Jurandir do Nascimento	
Endereço:	Rua R-7 c/ Avenida Perimetral, s/nº, Setor Oeste – Goiânia/GO – CEP 74530-020	
Fones:	62	3956-2981 3956-2945
e-mail:	enfermagem.hmi@igh.org.br; crie.hmi@igh.org.br	

MARANHÃO		
Responsável:	Drª. Silane Calland Marques Serra/Enfª. Maria Furtado Leite Vieira	
Entidade:	Hospital Universitário Materno-Infantil	
Endereço:	R. Silva Jardim, nº 215, Centro – São Luís/MA – CEP 65021-000	
Fones:	98	2109-1277
e-mail:	furtadobb@hotmail.com; crie.maranhao@gmail.com	

MINAS GERAIS		
Responsável:	Enfª. Salete Cristina de Carvalho	
Entidade:	Distrito Sanitário Centro Sul, Anexo: CRIE SMSA-BH	
Endereço:	R. Paraíba, nº 890 (antigo prédio Cliserv) – Belo Horizonte/MG – CEP 30130-141	
Fones:	31	3277-5301 3277-7726
e-mail:	crie@pbh.gov.br; saleteccarvalho@ig.com.br	

MINAS GERAIS		
Responsável:	Enfª. Renata Fiuza Cruz	
Entidade:	Hospital Universitário de Juiz de Fora – HU-UFJF	
Endereço:	R. Catulo Breziglieri, s/nº, Bairro Sta. Catarina – Juiz de Fora/MG – CEP 36036-110	
Fones:	32	4009-5218 9173-0144
e-mail:	crie.hu@ufjf.edu.br	

MINAS GERAIS		
Responsável:	Dr. Eduardo Sanches	
Entidade:	Superintendência Regional de Saúde de Uberlândia/MG	
Endereço:	Av. Belo Horizonte, nº 1084, Martins – Uberlândia/MG – CEP 38400-454	
Fones:	34	3304-1300 3304-1323 3304-1322
e-mail:	epidemi.udi@saude.mg.gov.br	

MATO GROSSO DO SUL		
Responsável:	Dr. Antônio Graciliano Arguelho Filho	
Entidade:	Ambulatório do Hospital Regional MS	
Endereço:	Av. Engº Lutero Lopes, nº 36, Bairro Aero Rancho 4 – Campo Grande/MS – CEP 79084-180	
Fones:	67	3378-4949 3378-2729
e-mail:	antoniograciliano@gmail.com; zizaribeiro@hotmail.com	

MATO GROSSO		
Responsável:	Dr. Sandoval Carneiro Filho/Enfª. Zeniuda Cândida de Rezende	
Entidade:	Centro Estadual de Referência de Média e Alta Complexidade de Mato Grosso – CERMAC	
Endereço:	R. Thogo da Silva Pereira, nº 63 – Cuiabá/MT – CEP 78020-500	
Fones:	65	3321-0791 3624-0886
e-mail:	criecermac@ses.mt.gov.br	

PARÁ		
Responsável:	Drª. Elizabeth do Socorro Pantoja Pereira	
Entidade:	Hospital Ophir de Loyola	
Endereço:	Travessa 14 de Abril, Av. Magalhães Barata, nº 992 – Belém/PA – CEP 66063-240	
Fones:	91	3265-6611
e-mail:	noepi@sespa.pa.gov.br; imunizacao_pa@yahoo.com.br; epantoja13@yahoo.com.br	

PARÁ		
Responsável:	Drª. Diana da Costa Lobato	
Entidade:	Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará – FSCMPA	
Endereço:	R. Bernal do Couto, nº1040, Umarizal – Belém/PA – CEP 66050-380 (acesso pela Santa Casa, prédio Centenário)	
Fones:	91	4009-2301
e-mail:	crie.fscmpa@yahoo.com.br; diana.lobato@sespa.pa.gov.br	

PARAÍBA		
Responsável:	Drª. Cecilia Sarmiento Gadelha Pires/Enfª. Maria Lúcia Félix da Silva	
Entidade:	Hospital Pediátrico Arlindo Marques	
Endereço:	R. Alberto de Brito, s/nº, Bairro Jaguaribe – João Pessoa/PB – CEP 58015-320	
Fones:	83	3218-5779
e-mail:	criepb.gov@gmail.com; ceciliassgp@hotmail.com	

PERNAMBUCO		
Responsável:	Drª. Maria Angela Wanderley Rocha/Enfª. Ileana Bernardes	
Entidade:	Hospital Universitário Oswaldo Cruz – Universidade de Pernambuco – UPE	
Endereço:	R. Arnóbio Marques, nº 310 – Recife/PE – CEP 50100-130	
Fones:	81	3184-1339
e-mail:	mangelarocha@uol.com.br	

PIAUÍ		
Responsável:	Drª. Lorena Mesquita/Enfª. Jacira Alves	
Entidade:	Hospital Infantil Lucídio Portela	
Endereço:	R. Gov. Raimundo Artur de Vasconcelos, nº 220, Centro – Teresina/PI – CEP 64.001-450	
Fones:	86	3221-5581/224/223
e-mail:	jacira.alves@globo.com	

PARANÁ		
Responsável:	Dr. Celso Rogério Andretta/Enfª. Lilanny Correa	
Entidade:	Centro Regional Especialidades Metropolitano	
Endereço:	R. Barão do Rio Branco, nº 465 – Curitiba/PR – CEP 80010-180	
Fones:	41	3304-7537
e-mail:	criecuritiba@sesa.pr.gov.br	

RIO DE JANEIRO		
Responsável:	Dr. Lauro Amaral de Oliveira/Enfª. Joana Eliza Oliveira Infante	
Entidade:	Secretaria Municipal de Saúde de Itaperuna	
Endereço:	R. Satiro Garibaldi, nº 171, Centro – Itaperuna/RJ – CEP 28300-000	
Fones:	22	3823-1175
e-mail:	sms@itaperuna.rj.gov.br; crieitaperunarij@outlook.com.br	

RIO DE JANEIRO		
Responsável:	Drª. Marilda Brasil	
Entidade:	Hospital Rocha Maia	
Endereço:	R. General Severiano, nº 91, Botafogo – Rio de Janeiro/RJ – CEP 22290-040	
Fones:	21	2275-6531 2295-2295
e-mail:	criesmsdc@gmail.com; taniapetraglia@hotmail.com; taniapetraglia@gmail.com	

RIO DE JANEIRO		
Responsável:	Drª. Valdilea Velloso/Enfª. Ananza Taina da Silva Santos	
Entidade:	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – INI-FIOCRUZ	
Endereço:	Av. Brasil, nº 4365, Manguinhos – Rio de Janeiro/RJ – CEP 21040-360	
Fones:	21	3865-9124 3865-9125
e-mail:	crie.agenda@ipecc.fiocruz.br; ananza.santos@ini.fiocruz.br	

RIO DE JANEIRO	
Responsável:	Charbell Miguel Haddad Kury/Enf ^a . Rosana Bernardo Dias de Figueiredo
Entidade:	CRIE Campos dos Goytacazes
Endereço:	R. Gil de Gois, nº 157, Centro – Campos dos Goytacazes/RJ – CEP 28010-541
e-mail:	crienortefluminense@gmail.com

RIO GRANDE DO NORTE	
Responsável:	Dra. Lydiane Araujo de Medeiros Brito Macêdo/Enf ^a . Erotides Maria Garcia Justino
Entidade:	Hospital Giselda Trigueiro
Endereço:	Rua Cônego Monte, nº 110, Quintas – Natal/RN – CEP 59040-430
Fones:	84 3232-7939 3232-7465
e-mail:	criern@rn.gov.br; criernrn@gmail.com

RONDÔNIA	
Responsável:	Kandy Mateus Silva Siqueira/Enf ^a . Silvia Maria Ferreira Carvalho
Entidade:	Hospital de Base
Endereço:	Av. Jorge Teixeira, nº 3766, Bairro Industrial – Porto Velho/RO – CEP 78821-092
Fones:	69 3225-2560 3216-5452
e-mail:	crierondonia@gmail.com; carvalhosmf@hotmail.com

RORAIMA	
Responsável:	Dr. Henedy Bernardino/Enf ^a . Miriam Yovana Ballón Nuñez
Entidade:	Hospital Materno-Infantil Nossa Senhora de Nazareth
Endereço:	R. Pres. Costa e Silva, nº 101, São Francisco – Boa Vista/RR – CEP 69306-030
Fones:	95 4009-4948
e-mail:	tainara_mateus@hotmail.com

RIO GRANDE DO SUL		
Responsável:	Enfª. Marlene Maria Cunha Kuhn	
Entidade:	Secretaria Estadual de Saúde do RS – Hospital Sanatório Partenon	
Endereço:	Av. Bento Gonçalves, nº 3.722, Bairro Partenon – Porto Alegre/RS – CEP 69306-030	
Fones:	51	3336-8802 3901-1380 3901-1354
e-mail:	criers@saude.rs.gov.br; marlene-kuhn@saude.rs.gov.br	

RIO GRANDE DO SUL		
Responsável:	Enfª. Cintia Beatriz Momo Seliter	
Entidade:	Hospital Materno-Infantil Presidente Vargas	
Endereço:	Av. Independência, nº 661, Bairro Independência – Porto Alegre/RS – CEP 90035-074	
Fones:	51	3289-3339 3289-3019
e-mail:	cselister@hmipv.precipoa.com.br	

SANTA CATARINA		
Responsável:	Drª. Sonia Maria de Faria/Enfª. Ingrid Laura Cavalcanti Schaefer Bittencourt	
Entidade:	Hospital Infantil Joana de Gusmão	
Endereço:	R. Rui Barbosa, nº 152, Bairro Agrônômica – Florianópolis/SC – CEP 88025-301	
Fones:	48	3664-7387 3251-9066
e-mail:	sonia@matriz.com.br; crie@saude.sc.gov.br	

SERGIPE		
Responsável:	Drª. Ângela Marinho Barretos Fontes/Enfª. Jucilene Pacheco	
Entidade:	Hospital de Urgência de Sergipe	
Endereço:	Av. Tancredo Neves, s/nº, Bairro Capucho (anexo ao hospital Dr. João Alves Filho) – Aracaju/SE – CEP 49080-970	
Celular:	79	3259-3656 3234-0000
e-mail:	sescrie@saude.se.gov.br	

SÃO PAULO		
Responsável:	Drª. Letícia Lastória Kurozawa/Enfª. Ivana Regina Gonçalves	
Entidade:	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu	
Endereço:	Av. Prof. Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/nº – Botucatu/SP – CEP 18618-687	
Fones:	14	3811-6080 3811-6000
e-mail:	ivanargoncalves@gmail.com	

SÃO PAULO		
Responsável:	Drª. Marta Heloísa Lopes/Enfª. Elaine Naozuka Simões	
Entidade:	Centro de Imunizações do Hospital das Clínicas – FMUSP	
Endereço:	Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, nº 155, Bairro Cerqueira Cezar, Prédio dos Ambulatórios, 4º andar, bloco 8 – São Paulo/SP – CEP 05403-900	
Fones:	11	2661-6392
Fax:		2661-7517
e-mail:	crieh.ichc@hc.fm.usp.br	

SÃO PAULO		
Responsável:	Drª. Maria Célia Cervi/Enfª. Adriana Nunes Fernandes da Silva	
Entidade:	Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP	
Endereço:	Av. Bandeirantes, nº 3.900, Campus Universitário – Ribeirão Preto/SP – CEP 14048-900	
Fones:	16	3602-2841 (fax) 3602-2335
e-mail:	maccervi@fmrp.usp.br; crie-rp@hcrp.usp.br	

SÃO PAULO		
Responsável:	Drª. Dra Claudia Carneiro Bitar/Enfª. Débora Bezerra Cabral	
Entidade:	Hospital Guilherme Álvaro – HGA	
Endereço:	R. Oswaldo Cruz nº 197, Boqueirão – Santos/SP – CEP 11045-904	
Fones:	13	3202-1322 3602-2335
e-mail:	imunizacao@hotmail.com	

SÃO PAULO		
Responsável:	Dr. Fabio Tadeu Rodrigues Reina/Enfª. Luciana Doretto	
Entidade:	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Marília – HC Famema	
Endereço:	Av Sampaio Vidal, nº 42 – Marília/SP – CEP 17500-030	
Fones:	14	3402-1882
e-mail:	imunizacao@hotmail.com	

SÃO PAULO		
Responsável:	Drª. Lily Yin Weckx/Enfª. Paulina Kuniko Shibazakic	
Entidade:	Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP	
Endereço:	R. Borges Lagoa, nº 770, Vila Clementino – São Paulo/SP – CEP 04038-002	
Fones:	11	5576-4993
e-mail:	lily.crie@huhsp.org.br	

SÃO PAULO		
Responsável:	Drª. Eliane de Oliveira Moraes/Enfª. Gisleine Leila Martins Tengler Ribeiro	
Entidade:	Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas – HC-UNICAMP	
Endereço:	R. Vital Brasil, nº 251, 3º Andar, Cidade Universitária Zeferino Vaz, Distrito Barão Geraldo – Campinas/SP – CEP 13.083-888, Caixa Postal 6142	
Fones:	19	3521-7720 3521-7506 3521-7763
e-mail:	criehc@hc.unicamp.br	

SÃO PAULO		
Responsável:	Drª. Andréia Maruzo Perejão/Enfª. Carmem Lucia Alves dos Santos	
Entidade:	Hospital Estadual Mário Covas – FMABC	
Endereço:	Av. Dr. Henrique Calderazzo, nº 321 – Santo André/SP – CEP 09190-615	
Fones:	11	2829-5165 2829-5037
e-mail:	crieabc@hospitalmariocovas.org.br	

SÃO PAULO		
Responsável:	Drª. Ana Paula Rocha Veiga/Enfª. Ana Paula Augusto dos Santos	
Entidade:	Hospital Emílio Ribas	
Endereço:	Av. Dr. Arnaldo, nº 165, Térreo (entrada) – São Paulo/SP – CEP 01248-000	
Fones:	11	3896-1366 3696-1200
e-mail:	cier.enf@emilioribas.sp.gov.br; imunizacao@emilioribas.sp.gov.br	

TOCANTINS		
Responsável:	Enfª. Gisliane Oliveira Martins	
Entidade:	Hospital de Doenças Tropicais	
Endereço:	Av. José de Brito Soares, nº 1.015, Setor Anhanguera – Araguaína/TO – CEP 77818-020	
Fones:	63	3413-8618
e-mail:	lilaaraguaina@gmail.com; criaraguaina@gmail.com	



Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde
www.saude.gov.br/bvs



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



PÁTRIA AMADA
BRASIL
GOVERNO FEDERAL