



# Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais

4ª edição



MINISTÉRIO DA SAÚDE  
Secretaria de Vigilância em Saúde  
Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis

# Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais

4ª edição



Brasília • DF • 2014

2009 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](http://www.saude.gov.br/bvs)>

Tiragem: 4ª edição – 2014 – 1.000 exemplares

*Elaboração, distribuição e informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE  
Secretaria de Vigilância em Saúde  
Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis  
Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações  
Setor Comercial Sul, quadra 4, bloco A, Edifício Principal, 4º andar  
CEP: 70304-000 – Brasília/DF  
Tel.: (61) 3213-8296  
Site: [www.saude.gov.br/svs](http://www.saude.gov.br/svs)  
E-mail: [pni.gestao@saude.gov.br](mailto:pni.gestao@saude.gov.br)

*Produção, projeto gráfico e capa:*

Núcleo de Comunicação/SVS

*Editora responsável:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE  
Secretaria-Executiva  
Subsecretaria de Assuntos Administrativos  
Coordenação-Geral de Documentação e Informação  
Coordenação de Gestão Editorial  
SIA, Trecho 4, lotes 540/610  
CEP: 71200-040 – Brasília/DF  
Tels.: (61) 3315-7790 / 3315-7794  
Fax: (61) 3233-9558  
Site: <http://editora.saude.gov.br>  
E-mail: [editora.ms@saude.gov.br](mailto:editora.ms@saude.gov.br)

*Equipe editorial:*

Diagramação: Marcelo S. Rodrigues  
Normalização: Francisca Martins Pereira  
Revisão: Khamila Silva e Tatiane Souza

Impresso no Brasil / *Printed in Brazil*

---

Ficha Catalográfica

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – 4. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2014. 160 p. : il.

ISBN

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

CDU 615.37

---

Catalogação na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS – OS 2014/0139

*Títulos para indexação:*

Em inglês: Manual of Reference Centers for Special Immunobiologic

Em espanhol: Manual de los Centros de Referencia para Imunobiológicos Especiales

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

**AA** – Academia Americana de Pediatria.

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

**Anvisa** – Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

**AgHBe** – Antígeno do vírus da hepatite B. O anticorpo é anti-HBe.

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

**Aids** – Imunodeficiência humana causada pelo HIV.

**Ambu** – Aparelho manual de reanimação respiratória.

**Amp** – Ampola.

**Anti-HBe** – ver AgHBe.

**Anti-HBs** – ver AgHBs.

**API** – Associação Pan-Americana de Infectologia.

**BCG** – Bacilo de Calmette e Guérin, usado como vacina tuberculose.

**CD4** – Glicoproteína da membrana celular dos linfócitos  $T_H$ .

**CD8** – Glicoproteína da membrana celular dos linfócitos  $T_C$ .

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

**Cenepi** – Centro Nacional de Epidemiologia.

**CRIEs** – Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais.

**CRM 197** – Mutante não tóxico da toxina diftérica.

**Ctai** – Comitê Técnico Assessor de Imunizações, do Programa Nacional de Imunizações.

**DECH** – Doença do enxerto contra o hospedeiro.

**DHC** – Doença hepática crônica.

**DT** – Vacina adsorvida difteria e tétano infantil.

**dT ou Td** – Vacina adsorvida difteria e tétano adulto.

**DTP** – Vacina adsorvida difteria, tétano e pertússis.

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

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

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

**EUA** – Estados Unidos da América do Norte.

**Fl** – Unidade de floculação.

**FA** – Vacina febre amarela.

**HA** – Vacina hepatite A.

**HB** – Vacina hepatite B.

**Hib** – Vacina *Haemophilus influenzae* b.

**HIV** – Vírus da imunodeficiência humana.

**HLA** – Antígenos de histocompatibilidade humana.

**Ig** – Imunoglobulina.

**IgA** – Imunoglobulina A.

**IgD** – Imunoglobulina D.

**IgE** – Imunoglobulina E.

**IgG** – Imunoglobulina G.

**IgG1, IgG2, IgG3, IgG4** – Subclasses da imunoglobulina G.

**IGHAB** – Imunoglobulina humana anti-hepatite B.

**IGHAR** – Imunoglobulina humana antirrábica.

**IGHAT** – Imunoglobulina humana antitetânica.

**IGHAVZ** – Imunoglobulina humana antivaricela-zoster.

**IGHN** – Imunoglobulina humana normal (gamaglobulina padrão ou *standard*).

**IGHIV** – Imunoglobulina humana normal intravenosa.

**IGIM** – Imunoglobulina de uso intramuscular.

**IGIV** – Imunoglobulina de uso intravenoso.

**IgM** – Imunoglobulina M.

**IM** – Intramuscular.

**INF** – Vacina *influenza* (inativada).

**IRA** – Infecção respiratória aguda.

**IPV** – Vacina poliomielite 1, 2, 3 inativada, injetável.

**IV** – Intravenoso.

**MHC** – Complexo maior de histocompatibilidade.

**MHC-1 ou 2** – Complexo maior de histocompatibilidade de classes I ou II.

**MMWR** – Morbidity and Mortality Weekly Report, publicação do CDC.

**MncC** – Vacina meningocócica C (conjugada).

**MS** – Ministério da Saúde.

**NK** – Células “Natural Killer”.

**OMS ou WHO** – Organização Mundial da Saúde.

**Opas ou OPS** – Organização Pan-americana da Saúde.

**OPV** – Vacina poliomielite 1, 2, 3 atenuada-oral.

**Penta** – Vacina combinada DTP + HB + Hib.

**Pn23** – Vacina pneumocócica 23-valente (de polissacarídeos).

**Pnc10** – Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada).

**PNI** – Programa Nacional de Imunizações.

**PPD** – Derivado proteico purificado extraído de culturas do bacilo da tuberculose, com que se realiza o teste tuberculínico.

**PRP** – Polirribosil-ribitol-fosfato, que constitui a cápsula do *Haemophilus influenzae* tipo b.

**PRP-OMP** – Hib com o PRP conjugado a proteína da membrana externa do meningococo do grupo B.

**PRP-HbOC** – Hib com o PRP conjugado ao CRM-197.

**PRP-T** – Hib com o PRP conjugado ao toxoide tetânico.

**RB** – Soro antirrábico.

**RC ou RD** – Vacina rábica preparada em cultivo de células diploides.

**RN** – Recém-Nascido

**RV** – Vacina rábica preparada em cultivo de células Vero.

**SAT** – Soro antitetânico.

**SBP** – Sociedade Brasileira de Pediatria.

**SC** – Subcutâneo.

**SCR** – Vacina sarampo, caxumba e rubéola.

**SLIPE** – Sociedade Latino-Americana de Infectologia Pediátrica.

**SVE** – Secretaria de Vigilância Epidemiológica do Ministério da Saúde

**T<sub>c</sub>** – Linfócito citotóxico.

**T<sub>h</sub>** – Linfócito T auxiliar (helper).

**TT** – Toxoide tetânico.

**UFP** – Unidades formadoras de placas.

**UI** – Unidades internacionais.

**UTI** – Unidade de tratamento intensivo.

**Tetra** – Vacina DTP + Hib.

**VCDH** – Vacina raiva obtida por cultura em células diploides humanas (fibroblastos humanos).

**Vero** – Linhagem contínua de células de rim de macaco verde africano.

**VHA** – Vírus da hepatite A.

**VHB** – Vírus da hepatite B.

**VHC** – Vírus da hepatite C.

**VIP** – Vacina poliomielite 1, 2, 3 inativada, injetável.

**VOP** – Vacina poliomielite 1, 2, 3 atenuada, oral.

**VORH** – Vacina rotavírus humano, oral.

**VZ** – Vacina varicela.

**VZV** – Vírus varicela-zoster.

**WHO/OMS** – Organização Mundial da Saúde.

# SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO 11

INTRODUÇÃO 12

RESUMOS DAS INDICAÇÕES 13

PARTE 1 – GERAL 19

**1 Conceitos básicos em imunizações 19**

1.1 Intervalos das vacinações entre si e com outros imunobiológicos 22

**Referências 24**

**2 Situações que podem alterar a resposta imune 25**

2.1 Imunizações com imunobiológicos especiais no paciente imunocompetente e no imunodeprimido 25

2.2 Situações clínicas que potencialmente aumentam o risco do uso de imunobiológicos especiais 28

**Referências 30**

PARTE 2 – INDICAÇÕES DOS IMUNOBIOLÓGICOS DOS CRIEs 31

**3 Pessoas imunocompetentes elegíveis para o uso de imunobiológicos especiais nos CRIEs 31**

3.1 Pessoas imunocompetentes 31

3.2 Recém-Nascidos 36

**Referências 38**

**4 Pessoas imunodeprimidas elegíveis para o uso de imunobiológicos especiais nos CRIEs 40**

4.1 Imunodeficiências congênitas 40

4.2 Imunodeficiência Adquirida – HIV/aids 41

4.3 Imunodeficiências devido ao câncer ou à imunodepressão terapêutica 45

4.4 Transplantes de órgãos sólidos 47

4.5 Transplante de células-tronco hematopoiéticas (medula óssea) 49

4.6 Comunicantes suscetíveis imunodeprimidos de pacientes com doenças transmissíveis 50

**Referências 51**

## **5 Pessoas com outras condições associadas a risco que necessitam de imunobiológicos especiais 53**

- 5.1 Asplenia anatômica ou funcional, hemoglobinopatias, doenças de depósito e outras condições associadas à disfunção esplênica 53
- 5.2 Outras condições clínicas crônicas de risco 53

### **Referências 55**

## **PARTE 3 – OS IMUNOBIOLOGICOS DOS CRIEs 57**

### **6 Vacina poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) VIP 57**

- 6.1 Considerações gerais 57
- 6.2 Composição e apresentação 57
- 6.3 Doses, via de administração, conservação e validade 58
- 6.4 Eficácia 58
- 6.5 Esquemas 58
- 6.6 Indicações 58
- 6.7 Contraindicações 59
- 6.8 Eventos adversos 59

### **Referências 60**

### **7 Vacina hepatite B (recombinante) – HB e imunoglobulina humana anti-hepatite B (IGHAHB) 61**

- 7.1 Considerações gerais 61
- 7.2 Composição e apresentação 62
- 7.3 Doses, via de administração, conservação e validade 62
- 7.4 Eficácia 63
- 7.5 Esquemas 63
- 7.6 Indicações 64
- 7.7 Contraindicações 66
- 7.8 Eventos adversos 66

### **Referências 67**

### **8 Vacina hepatite A (HA) 69**

- 8.1 Considerações gerais 69
- 8.2 Composição e apresentação 69
- 8.3 Doses, via de administração, conservação e validade 69
- 8.4 Eficácia 70
- 8.5 Esquemas 70
- 8.6 Indicações 71
- 8.7 Contraindicações 71
- 8.8 Eventos adversos 71

### **Referências 72**



## **9 Vacina varicela (VZ) e Imunoglobulina humana antivaricela-zoster (IGHAVZ) 73**

- 9.1 Considerações gerais 73
- 9.2 Composição e apresentação 73
- 9.3 Doses, via de administração, conservação e validade 74
- 9.4 Eficácia 74
- 9.5 Esquemas 75
- 9.6 Indicações 76
- 9.7 Contraindicações 77
- 9.8 Eventos adversos 78

### **Referências 79**

## **10 Imunoglobulina Humana Antirrábica (IGHAR) 81**

- 10.1 Considerações gerais 81
- 10.2 Composição e apresentação 82
- 10.3 Doses, via de administração, conservação e validade 82
- 10.4 Eficácia 82
- 10.5 Esquemas 82
- 10.6 Indicações 83
- 10.7 Contraindicações 83
- 10.8 Eventos adversos 83

### **Referências 84**

## **11 Vacina *influenza*, inativada (INF) – “Vacina Gripe” 85**

- 11.1 Considerações gerais 85
- 11.2 Composição e apresentação 86
- 11.3 Doses, via de administração, conservação e validade 86
- 11.4 Eficácia 86
- 11.5 Esquemas 87
- 11.6 Indicações 87
- 11.7 Contraindicações 88
- 11.8 Eventos adversos 88

### **Referências 89**

## **12 Vacinas Pneumocócicas 91**

- 12.1 Considerações gerais 91
- 12.2 Composição e apresentação 92
- 12.3 Doses, via de administração, conservação e validade 92
- 12.4 Eficácia 93
- 12.5 Esquemas 94
- 12.6 Indicações 94

12.7 Contraindicações 95

12.8 Eventos adversos 95

## **Referências 96**

### **13 Vacina *Haemophilus influenzae* tipo b (conjugada) – Hib 99**

13.1 Considerações gerais 99

13.2 Composição e apresentação 100

13.3 Doses, via de administração, conservação e validade 100

13.4 Eficácia 100

13.5 Esquemas 101

13.6 Indicações 101

13.7 Contraindicações 102

13.8 Eventos adversos 102

## **Referências 103**

### **14 Vacinas adsorvidas difteria, tétano e pertússis acelular (DTPa) 104**

14.1 Considerações gerais 104

14.2 Composição e apresentação 106

14.3 Doses, via de administração, conservação e validade 106

14.4 Eficácia das vacinas adsorvidas difteria tétano e pertússis acelulares 107

14.5 Esquemas 107

14.6 Indicações 107

14.7 Contraindicações 108

14.8 Eventos adversos 108

## **Referências 109**

### **15 Vacina adsorvida difteria e tétano infantil (dupla infantil – DT) 111**

15.1 Considerações gerais 111

15.2 Composição e apresentação 111

15.3 Dose e via de administração, conservação e validade 111

15.4 Eficácia 111

15.5 Esquemas 111

15.6 Indicações 111

15.7 Contraindicações 111

15.8 Eventos adversos 112

## **Referências 113**

### **16 Imunoglobulina humana antitetânica (IGHAT) 114**

16.1 Considerações gerais 114

16.2 Composição e apresentação 114

16.3 Doses, via de administração, conservação e validade 114

- 16.4 Eficácia *114*
- 16.5 Esquemas *114*
- 16.6 Indicações *115*
- 16.7 Contraindicações *115*
- 16.8 Eventos adversos *115*

## **Referências *116***

## **17 Vacina meningocócica C conjugada – (MncC) *117***

- 17.1 Considerações gerais *117*
- 17.2 Composição e apresentação *117*
- 17.3 Dose e via de administração, conservação e validade *117*
- 17.4 Eficácia *117*
- 17.5. Esquemas *118*
- 17.6 Indicações *118*
- 17.7 Contraindicações *118*
- 17.8 Eventos adversos *118*

## **Referências *119***

## **PARTE 4 – OS CRIEs E OS EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAÇÃO *121***

## **18 Os CRIEs e os eventos adversos pós-vacinação *121***

### **Referências *124***

## **PARTE 5 – ASPECTOS ADMINISTRATIVOS E GERENCIAIS DOS CRIEs *125***

## **19 Conservação e manipulação dos imunobiológicos especiais *125***

### **Referências *127***

## **20 Normas administrativas dos CRIEs *128***

- 20.1 Considerações gerais *128*
- 20.2 Normas legais *129*
- 20.3 Gerenciamento de informações nos CRIEs *133*

### **Referências *134***

## **GLOSSÁRIO *135***

## **ANEXOS *144***

**Anexo A – Calendário Nacional de Vacinação *142***

**Anexo B – Calendário Vacinal de Crianças Expostas ou Infectadas pelo HIV *144***

**Anexo C – Portaria nº 66, de 3 de junho de 2008 *146***

**Anexo D – Portaria conjunta nº 92, de 9 de outubro de 2008 *147***

**Anexo E – Relação dos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais *150***

## APRESENTAÇÃO

Aos 20 anos da iniciativa de instalação no País dos primeiros Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE) – centros constituídos de infraestrutura e logística específicas, destinados ao atendimento de indivíduos portadores de quadros clínicos especiais –, a Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), do Ministério da Saúde, publica a quarta edição das normas relativas à oferta de produtos imunobiológicos.

Além de atender a uma das responsabilidades atribuídas à esfera federal do Sistema Único de Saúde (SUS), quanto à disseminação de informações, aos princípios, às diretrizes e às orientações, este Manual contribui de forma importante para a qualidade e a segurança da oferta desses produtos a pessoas que apresentam suscetibilidade aumentada a doenças ou a 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 proteção dos usuários do SUS, com a oferta de imunobiológicos para aqueles que apresentam contraindicação à utilização dos produtos disponíveis na rede pública de saúde, é uma das atribuições do Programa Nacional de Imunizações (PNI). Dessa forma, ao apoiar a instalação de CRIEs, este Programa contribui para o fortalecimento dos princípios de universalização 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, estando prevista para breve a inclusão da vacina varicela, a hepatite A e a difteria, tétano e pertússis acelular para adultos em toda a rede do SUS.

Esta quarta edição do *Manual do Centro de Referências para Imunobiológicos Especiais* mantém a mesma estrutura das publicações anteriores: cinco partes, um glossário e um anexo contendo a relação de CRIEs em funcionamento no País em junho de 2013, além de quadros referidos no corpo do documento.

- A Parte 1 faz uma síntese conceitual de aspectos importantes relacionados à imunologia, à imunização de modo geral e especificamente no tocante aos imunobiológicos especiais no paciente imunocompetente ou imunodeprimido, abordando ainda a questão do intervalo entre doses dos produtos ofertados nos CRIEs e entre estes e os disponíveis na rede serviços do SUS.
- A Parte 2 trata das indicações preconizadas para os produtos oferecidos nos CRIEs, especificando os usuários elegíveis, considerando além dos imunocompetentes e imunodeprimidos, aqueles 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 CRIEs, descrevendo para os 14 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 CRIEs 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 este Manual é um instrumental básico para os profissionais que trabalham nos CRIEs e, do mesmo modo, de grande utilidade para um enorme contingente de profissionais, que no cotidiano se deparam 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/SVS/MS**

## RESUMOS DAS INDICAÇÕES

### Resumo das indicações dos CRIEs, por imunobiológico

#### 1 Vacina inativada poliomielite (VIP)

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

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

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

Vacina, para indivíduos suscetíveis:

- Pessoas vivendo com HIV/aids.
- Asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas.
- Convívio domiciliar contínuo com pessoas portadoras de vírus da hepatite B – VHB.
- Doadores de órgãos sólidos ou de células-tronco hematopoiéticas (medula óssea).
- Imunodeficiência congênita ou adquirida.
- Diabetes *mellitus*.
- Doadores de sangue.
- Doenças autoimunes.
- Fibrose cística (mucoviscidose).
- Portadores de hepatopatias crônicas e hepatite C.
- Portadores de doenças renais crônicas/diálise/hemodiálise/síndrome nefrótica.
- Transplantados de órgãos sólidos ou de células-tronco hematopoiéticas (medula óssea).
- Vítimas de violência sexual.
- Vítimas de acidentes com material biológico positivo ou fortemente suspeito de infecção por VHB.
- Comunicantes sexuais de portadores de VHB

Imunoglobulina, para indivíduos suscetíveis:

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

### 3 Vacina hepatite A (HA)

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

### 4 Vacina varicela (VZ) e imunoglobulina humana antivariçela-zoster (IGHVZ)

#### Vacina, pré-exposição

- 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.
- Maiores de 1 ano de idade imunocompetentes e suscetíveis à doença, no momento da internação onde haja caso de varicela.
- Candidatos a transplante de órgãos, suscetíveis à doença, até pelo menos três semanas antes do procedimento, desde que não estejam imunodeprimidos.
- Nefropatias crônicas.
- Síndrome nefrótica.
- Doadores de órgãos sólidos e de células-tronco hematopoiéticas (medula óssea).
- Receptores de transplante de células-tronco hematopoiéticas (medula óssea): para pacientes transplantados há 24 meses ou mais, sendo contraindicada quando houver doença enxerto *versus* hospedeiro.
- Crianças e adolescentes infectados pelo HIV suscetíveis à varicela nas categorias clínicas (CDC) N, A e B 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.
- Pacientes com deficiência isolada de imunidade humoral (com imunidade celular preservada).
- Doenças dermatológicas graves, tais como: ictiose, epidermólise bolhosa, psoríase, dermatite atópica grave e outras assemelhadas.
- Uso crônico de ácido acetilsalicílico (suspender uso por seis semanas após a vacinação).
- Asplenia anatômica e funcional e doenças relacionadas.
- Trissomias.

#### Vacina pós-exposição

- A vacina é indicada para controle de surto em ambiente hospitalar, nos comunicantes suscetíveis imunocompetentes maiores de 9 meses de idade, até 120 horas (cinco dias) após o contato.

## Imunoglobulina pós-exposição

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

### A. Que o comunicante seja suscetível, isto é:

- Pessoas imunocompetentes e imunodeprimidas sem história bem definida da doença e/ou de vacinação anterior.
- Pessoas com imunodepressão celular grave, independentemente de história anterior de varicela.

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

- Contato domiciliar contínuo: permanência com o doente durante pelo menos 1 hora em ambiente fechado.
- Contato hospitalar: pessoas internadas no mesmo quarto do doente ou que tenham mantido com ele contato direto prolongado, de pelo menos 1 hora.

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

- Crianças ou adultos imunodeprimidos.
- Gestantes.
- Menores de 1 ano, quando contato ocorrer no hospital.
- Recém-nascidos de mães nas quais o início da varicela ocorreu nos cinco últimos dias de gestação ou até 48 horas depois do parto.
- Recém-nascidos prematuros, com 28 ou mais semanas de gestação, cuja mãe nunca teve varicela.
- Recém-nascidos prematuros, com menos de 28 semanas de gestação (ou com menos de 1.000 g ao nascimento), independentemente de história materna de varicela.

## 5 Imunoglobulina Humana Antirrábica (IGHR)

- Indivíduos que apresentaram algum tipo de hipersensibilidade quando da utilização de soro heterólogo (antitetânico, antirrábico, antidiftérico, antiofídico, entre outros).
- Indivíduos que não completaram esquema antirrábico por eventos adversos à vacina.
- Indivíduos imunodeprimidos – na situação de pós-exposição, sempre que houver indicação de vacinação antirrábica.

## 6 Vacina *influenza* inativada (INF) – “Vacina da Gripe”

- HIV/aids.
- Transplantados de órgãos sólidos e de células-tronco hematopoiéticas (medula óssea).
- Doadores de órgãos sólidos e de células-tronco hematopoiéticas (medula óssea), devidamente cadastrado no programa de doação.
- Imunodeficiências congênitas.
- Imunodepressão devido ao câncer ou à imunodepressão terapêutica.
- Comunicantes domiciliares de imunodeprimidos.
- Trabalhadores de saúde.
- Cardiopatias crônicas.



- Pneumopatias crônicas.
- Asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas.
- Diabetes *mellitus*.
- Fibrose cística.
- Trissomias.
- Implante de cóclea.
- Doenças neurológicas crônicas incapacitantes.
- Usuários crônicos de ácido acetilsalicílico.
- Nefropatia crônica / síndrome nefrótica.
- Asma.
- Hepatopatias crônicas.

## 7 Vacinas pneumococo (polissacarídica 23-valente e conjugada 10-valente)

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

- HIV/aids.
- Asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas.
- Pneumopatias crônicas, exceto asma intermitente ou persistente leve.
- Asma persistente moderada ou grave.
- Cardiopatias crônicas.
- Nefropatias crônicas / hemodiálise / síndrome nefrótica.
- Transplantados de órgãos sólidos ou de células-tronco hematopoiéticas (medula óssea).
- Imunodeficiência devido ao câncer ou à imunodepressão terapêutica.
- Diabetes *mellitus*.
- Fístula liquórica.
- Fibrose cística (mucoviscidose).
- Doenças neurológicas crônicas incapacitantes.
- Implante de cóclea.
- Trissomias.
- Imunodeficiências congênicas.
- Hepatopatias crônicas.
- Doenças de depósito.

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

## 8 Vacina *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib)

- Nas indicações de substituição de pentavalente por DTP acelular + Hib + HB.
- Transplantados de células-tronco hematopoiéticas (medula óssea).
- Nos menores de 19 anos, não previamente vacinados, nas seguintes situações:
  - HIV/aids.
  - Imunodeficiência congênita isolada de tipo humoral ou deficiência de complemento.

- Imunodepressão terapêutica ou devido ao câncer.
- Asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas.
- Diabetes *mellitus*.
- Nefropatia crônica / hemodiálise / síndrome nefrótica.
- Trissomias.
- Cardiopatia crônica.
- Pneumopatia crônica.
- Asma persistente moderada ou grave.
- Fibrose cística.
- Fístula liquórica.
- Doenças de depósito.
- Transplantados de órgãos sólidos.
- Transplantados de células-tronco hematopoiéticas (medula óssea).
- Doença neurológica incapacitante.
- Implante de cóclea.

## 9 Vacina tríplice acelular (DTPa)

### Vacina DTPa

**A. 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 vacinação.
- Síndrome hipotônica hiporresponsiva nas primeiras 48 horas após vacinação.

**B. Para crianças que apresentem risco aumentado de desenvolvimento de eventos graves à vacina adsorvida difteria, tétano e pertússis (DTP) ou com a vacina adsorvida difteria, tétano, pertússis, hepatite B e *Haemophilus influenzae* tipo b (Penta):**

- Doença convulsiva crônica.
- Cardiopatias ou pneumopatias crônicas com risco de descompensação em vigência de febre.
- Doenças neurológicas crônicas incapacitantes.
- Crianças com neoplasias e/ou que necessitem de quimio, rádio ou corticoterapia.
- RN que permaneça internado na unidade neonatal por ocasião da idade de vacinação.
- RN prematuro extremo (menor de 1.000 g ou 31 semanas).

**C. Preferencialmente, nas seguintes situações de imunodepressão:**

- Pacientes com neoplasias e/ou que necessitem de quimioterapia, radioterapia ou corticoterapia (ver Quadro 15, Capítulo 4).
- Pacientes com doenças imunomediadas que necessitem de quimioterapia, corticoterapia ou imunoterapia (ver Quadro 16, Capítulo 4).
- Transplantados de órgãos sólidos e células-tronco hematopoiéticas (medula óssea).

## 10 Vacina dupla infantil (DT)

- Encefalopatia nos sete dias subsequentes à administração de dose anterior de vacina Penta, DTP ou DTP acelular.

## 11 Imunoglobulina humana antitetânica (IGHAT)

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

**OBS.:** O uso da IGHAT na rede de saúde, para a profilaxia de rotina de ferimentos tetanogênicos, em adoção no Brasil, deve ser suprida pela rede de saúde e não pelos CRIEs, que atenderão exclusivamente as indicações supracitadas.

## 12 Vacina meningocócica C conjugada (MncC)

- Asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas.
- Imunodeficiências congênicas e adquiridas.
- Deficiência de complemento e frações.
- Pessoas com HIV/aids.
- Implante de cóclea.
- Fístula liquórica e derivação ventrículo peritoneal (DVP).
- Trissomias.
- Microbiologista rotineiramente exposto a isolamento de *Neisseria meningitidis*.
- Doenças de depósito.
- Hepatopatia crônica.
- Doença neurológica crônica incapacitante.

**OBS.:** Dependendo da situação epidemiológica a vacina conjugada meningocócica C poderá ser administrada para pacientes com condições de imunodepressão contempladas neste Manual.

## PARTE 1 – GERAL

### 1 Conceitos básicos em imunizações

Uma das principais medidas de intervenção para o controle e a prevenção de doenças é a imunização. Imunização é o objetivo da vacinação, ou seja, conferir ao indivíduo vacinado a imunidade contra a(s) doença(s), cujo imunobiológico administrado propiciará a proteção. Então, o conceito de **vacinação** é o ato de vacinar e de **imunização** é a aquisição de proteção imunológica contra uma doença, geralmente infecciosa. A imunização pode ser **ativa e passiva**. A imunidade 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 se adquirir **imunidade ativa** ocorrem ao contrair uma doença infecciosa e por meio de **vacinação**. Em geral esse tipo de imunidade dura por vários anos, às vezes, por toda vida, ao contrário da **imunidade 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 imunidade 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 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 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), obtidos de equinos.

A imunoglobulina humana normal (padrão ou *standard*), obtida de doadores não selecionados, tem espectro de proteção maior, pois inclui anticorpos capazes de proteger contra mais de uma doença. Entretanto, devido à baixa concentração destes anticorpos, são poucas as doenças infecciosas que podem ser evitadas por intermédio de seu uso (ex.: sarampo, hepatite A) e, devido à existência de vacinas contra estas doenças, o uso deste 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, varicela. São obtidas de doadores humanos selecionados, que apresentam alto título sérico de anticorpos contra a doença específica, geralmente pessoas recentemente vacinadas contra as respectivas doenças contra as quais se deseja proteger.

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

O indivíduo que recebe soros pode produzir anticorpos contra essas proteínas estranhas, determinando risco 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 no Quadro 1. A vantagem principal das imunoglobulinas é a rapidez de proteção por elas conferida.

**Quadro 1 – Comparação entre vacinas e imunoglobulinas**

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

Fonte: SVS/MS.

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

A imunização passiva pode prejudicar a eficácia da imunização ativa, às vezes durante muitos meses. Entretanto, em certas situações de alto risco, indica-se a imunização ativa e passiva simultaneamente (por exemplo, em 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 intermédio de passagens em meios de cultura especiais (por exemplo, vacinas poliomielite oral, rotavírus, sarampo, caxumba, rubéola, varicela e febre amarela). 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. 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 doenças em pacientes com imunodepressão grave, ver Quadro 2.

As vacinas inativadas são obtidas de diversos modos:

1. Microrganismos inteiros inativados por meios físicos ou químicos, geralmente o formaldeído, de tal forma que perdem sua capacidade infecciosa, mas mantêm suas propriedades imunogênicas protetoras. Exemplos: vacina celular contra a coqueluche e vacina inativada contra a poliomielite.
2. Produtos tóxicos dos microrganismos, também inativados. Exemplos: vacinas contra o tétano e a difteria.
3. Vacinas de subunidades ou de fragmentos de microrganismos. Exemplo: alguns tipos de vacina *influenza*.
4. Vacinas obtidas por meio da identificação dos componentes dos microrganismos, responsáveis tanto pela agressão infecciosa quanto pela proteção. Os componentes que sejam tóxicos são inativados, por exemplo, vacina acelular contra a coqueluche.
5. Vacinas obtidas por engenharia genética. Exemplo: vacina recombinante hepatite B.
6. Vacinas constituídas por polissacarídeos extraídos da cápsula de microrganismos invasivos, como o pneumococo e o meningococo. Por não estimularem imunidade celular, timo-dependente, não

protegem crianças com menos de 2 anos de idade e a sua proteção é de curta duração. 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<sub>135</sub> e 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 tipo A, C, W<sub>135</sub> e Y.

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

**Quadro 2 – Comparação entre vacinas vivas atenuadas e vacinas não vivas**

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

Fonte: Modificado de Goldsby (2002).

Outro conceito importante é a diferença entre vacinas combinadas e 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), da 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, 2 e 3 (vacina poliomielite 1, 2 e 3 atenuada), da dupla viral (vacina sarampo, rubéola), da tríplice viral (vacina sarampo, caxumba, rubéola).

Com o desenvolvimento de novas vacinas para o controle de doenças infecciosas é cada vez maior o número de imunobiológicos utilizados no calendário básico de imunizações. Isso demanda inúmeras **aplicações simultâneas**, 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 (evita erros programáticos) 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 devem ser misturadas na mesma seringa, salvo quando a apresentação original for apropriada para este fim, o que é raro nos dias atuais.

É importante salientar que não há evidência científica de que o sistema imune se sobrecarregue com a administração simultânea de múltiplas vacinas, sendo seguro e eficaz, portanto, a utilização tanto de vacinas combinadas quanto à 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 o *Haemophilus influenzae* capsulado de 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 são**, 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 às 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* do tipo b conjugada).

## 1.1 Intervalos das vacinações entre si e com 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 seguindo o intervalo de tempo recomendado entre as doses da vacina, e 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 a mais de quatro ( $\geq 5$ ) 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.

Vacinas virais atenuadas parenterais (tríplice viral, varicela) podem ser aplicadas simultaneamente, no mesmo dia. Caso isso não ocorra, o intervalo mínimo entre elas deve ser de 30 dias. É importante levar em consideração o intervalo de tempo entre a aplicação de dois imunobiológicos, quando há necessidade de utilizá-los. Ver Quadro 3.

**Quadro 3 – Uso simultâneo 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 – ver 4

Fonte: SVS/MS.

Obs.: Vacina tríplice viral ou tetraviral, quando possível, não deve ser aplicada simultaneamente com a vacina febre amarela.

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

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 (Quadro 4).

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

**Quadro 4 – Doses e intervalos sugeridos entre a administração de produtos contendo imunoglobulinas e vacinas virais vivas atenuadas injetáveis**

Imunoglobulinas humanas específicas administradas por via IM		
Imunobiológicos	Dose habitual	Intervalo (meses)
Imunoglobulina humana antitetânica	250 UI (10 mg de IgG/kg)	3
Hepatite B – Imunoglobulina humana anti-hepatite B	0,06 mL/kg (10 mg de IgG/kg)	3
Hepatite B – Imunoglobulina humana anti-hepatite B	20 UI/kg (22 mg de IgG/kg)	4
Varicela – Imunoglobulina humana antivariçela-zoster	125 UI/10 kg – máximo 625 U	5
Sangue e hemoderivados		
Produtos	Dose habitual	Intervalo (meses)
Hemácias lavadas	10 mL/kg (quase sem IgG)	0
Concentrado de hemácias	10 mL/kg (20-60 mg de IgG/kg)	5
Sangue total	10 mL/kg (80-100 mg de IgG/kg)	6
Plasma ou plaquetas	10 mL/kg (160 mg de IgG/kg)	7
Imunoglobulina intravenosa (reposição)	300 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

Fonte: Modificado de American Academy of Pediatrics (2012, p. 38).

\*conforme indicação por tipo de patologia a ser tratada.



## Referências

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

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Simultaneous administration of multiple vaccines. In: PICKERING, L. K. et al. (Ed.). **Red book: report of the Committee on Infectious Diseases**. 29. ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2012. p. 38.

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.

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

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

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

SIEGRIST, C. A. Vaccine immunology. In: PLOTKIN, S. A.; ORENSTEIN, W. A.; OFFIT, P. (Ed.). **Vaccines**. 6. ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 2013. p. 14-33.

## 2 Situações que podem alterar a resposta imune

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

Na população há uma enorme variação genética. Isso 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 da população responde satisfatoriamente. Essa é uma das razões pelas quais nenhuma vacina confere 100% de proteção.

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

**Imunodeprimidos** são, neste Manual, aqueles que se distinguem da população geral por incapacidade de resposta a inúmeros estímulos antigênicos ou infecciosos, o que os torna mais suscetíveis a apresentar infecções das mais variadas naturezas, geralmente com maior gravidade que na população geral, bem como a responder de forma menos eficiente a estímulos vacinais. Diferentes esquemas de vacinação podem ser necessários para diferentes tipos de imunocomprometidos, variáveis na dose e na apresentação do imunobiológico, na via de administração e na necessidade de maior número de reforços.

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

Há sempre um risco quando se aplicam imunobiológicos destinados à imunização ativa ou passiva. Esse risco é mínimo para as vacinas licenciadas, quando estas são aplicadas em pessoas imunocompetentes. Em indivíduos imunodeprimidos, o risco praticamente não aumenta para vacinas não vivas, mas é bastante variável para vacinas vivas atenuadas. Uma vacina viva atenuada só deve ser considerada para a vacinação de uma pessoa imunodeprimida se houver experiência na literatura que autorize este uso, e quando a situação epidemiológica indicar que o risco da doença natural e suas complicações claramente excedam os riscos das complicações vacinais para aquele tipo de imunodepressão.

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

A análise cuidadosa do risco da vacina contra o risco da infecção natural, bem como a disponibilidade de outros meios de proteção em caso de risco iminente de infecção natural, deve orientar a decisão de usar ou não uma vacina viva em uma pessoa imunodeprimida. A estratégia de vacinar aquelas pessoas que convivem com imunodeprimidos, de modo a diminuir o risco de contágio, tem sido adotada e deve ser considerada sempre que cabível. Familiares, pessoas de convívio próximo e profissionais de saúde devem estar vacinados contra o sarampo, a caxumba, a rubéola, a varicela, a *influenza* e a poliomielite, além das vacinas dos calendários de rotina do Programa Nacional de Imunizações (PNI) correspondentes a sua faixa etária, diminuindo o risco de transmissão. A imunização contra a poliomielite deve ser feita com a vacina de vírus inativados, devido à possibilidade de transmissão do vírus atenuado do vacinado para o imunodeprimido.

A deficiência isolada de produção de anticorpos tem causa genética em algumas raras doenças humanas. Ainda que essas pessoas apresentem resposta de títulos de anticorpos ausentes ou insatisfatórios, em uma ou mais das linhagens de imunoglobulinas, isso pode se traduzir desde uma deficiência isolada de uma subclasse de IgG, sem maiores repercussões clínicas, até quadros de graves comprometimentos.

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

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

As preparações de imunoglobulina contêm traços de IgA, e as pessoas que têm deficiência seletiva de IgA podem desenvolver anticorpos anti-IgA após receberem imunoglobulina ou outros produtos que contenham IgA, como sangue total ou plasma. Nesses casos podem surgir sintomas sistêmicos, tais como calafrios, febre e quadro similar ao choque anafilático. Como essas reações são raras, não se justifica fazer avaliação rotineira da deficiência de IgA antes de aplicar imunoglobulinas. Nos casos muito raros em que houver reação contra a imunoglobulina, com formação de anticorpos anti-IgA, pode-se usar imunoglobulina humana normal intravenosa (IGHNIV) depletada de IgA, mas não disponível nos CRIEs.

Passamos, a seguir, a examinar sucintamente os imunobiológicos dos CRIEs e sua eficácia em pessoas imunocompetentes e imunodeprimidas (Quadro 5). Para maior detalhamento consultar o capítulo específico sobre cada vacina.

**Quadro 5 – 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: Duas doses – 95% Três doses – 99% a 100% Imunidade de mucosa: < que a obtida com a vacina poliomielite oral atenuada.	HIV assintomáticos podem ter resposta semelhante a imunocompetentes. Nas outras imunodeficiências depende do grau e da natureza do imunocomprometimento.
HB: Vacina hepatite B recombinante	Imunidade sérica (títulos de anticorpos <sup>3</sup> 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 anticorpos <sup>3</sup> 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 das transmissões: vertical, por acidentes percutâneos e por relações sexuais de risco, quando administrada concomitantemente à vacina.	Supõe-se resposta semelhante ao do imunocompetente.
HA: Vacina hepatite A (vírus inativados da hepatite A)	Imunidade sérica: Uma dose – 94% em maiores de 2 anos Duas doses – 100% em maiores de 2 anos Resposta inferior em lactentes menores de 1 ano, por interferência de anticorpos maternos.	Soroconversão mais baixa em títulos e em % de respondedores em pacientes HIV positivos e em hepatopatas.
VZ: Vacina varicela atenuada	Imunidade sérica: Uma dose – 97% entre 1 e 12 anos de idade Uma dose – 80% em maiores de 13 anos de idade Duas 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: dose – 89% em leucêmicos em remissão Duas 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. Indicações quase que restritas a gestantes em qualquer fase da gravidez e a recém-nascidos, em determinadas situações.	Reduz a gravidade das manifestações da varicela, tal como a pneumonia, mas falha frequentemente na prevenção total da doença. Deve ser aplicada o mais precocemente possível, preferencialmente nas primeiras 24 a 48 horas após a exposição.

Continua

## Conclusão

Vacina/Imunoglobulina	Eficácia em Imunocompetentes	Eficácia em Imunodeprimidos
IGHR: Imunoglobulina humana antirrábica	Eficaz, se aplicada conforme esquema de profilaxia preconizado.	Eficaz, se aplicada conforme esquema de profilaxia preconizado.
INF: Vacina <i>influenza</i> inativada	Eficácia contra cepas homólogas varia conforme a idade. 70% a 90% em menores de 65 anos.	Diminuída. 30% em maiores de 65 anos debilitados. Baixos níveis de CD4+ correlacionam-se com baixos níveis de resposta à vacinação.
Pn23: 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 igual à de imunocompetentes em asplênicos. Resposta diminuída em pacientes imunodeprimidos, variando conforme o tipo de imunocomprometimento.
Pnc10: Vacina pneumocócica 10-valente conjugada	Altamente imunogênica após 6 semanas de vida e com elevada proteção para as doenças invasivas pelas cepas representadas na vacina.	Poucos estudos de imunogenicidade desta vacina 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.	Diminuída.
DTPa: Vacina adsorvida difteria, tétano e pertússis acelular	Semelhante à obtida com a vacina celular.	Poucos estudos de imunogenicidade desta vacina em imunodeprimidos.
DT: Vacina adsorvida difteria e tétano infantil	Semelhante à obtida com a DTP, com relação a difteria e tétano.	Poucos estudos de imunogenicidade desta vacina em imunodeprimidos.
IGHAT: Imunoglobulina humana antitetânica	Eficaz se aplicada conforme esquema de profilaxia preconizado.	Eficaz, se aplicada conforme esquema de profilaxia preconizado.
MnCC: Vacina meningocócica C conjugada.	Vacina altamente imunogênica após 6 semanas de vida.	Poucos estudos de imunogenicidade desta vacina em imunodeprimidos.

Fonte: SVS/MS.

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

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

Entre os imunobiológicos especiais atualmente disponíveis nos CRIEs o único que pode conter traços de proteína de ovo é a vacina *influenza* inativada. Pessoas com história de reação anafilática sistêmica após ingestão de ovo (urticária generalizada, hipotensão e/ou obstrução de vias aéreas superiores ou inferiores **comprovadas**) devem ser vacinadas com precauções, em unidade capacitada para atendimento de emergência. A vacina febre amarela, eventualmente usada nos CRIEs, necessita dos mesmos cuidados.

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

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

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

Todos os imunobiológicos dos CRIEs podem ser administrados sem restrições a nutrízes, exceto a vacina febre amarela, de uso eventual nos CRIEs, que não deve ser aplicada a essas mulheres com filhos menores de 6 meses e amamentando.

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.

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.

## Referências

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Active and passive immunization. In: PICKERING, L. K. et al. (Ed.). **Red book: report of the Committee on Infectious Diseases**. 29. ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2012. p.1-110.

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

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.

LIJUNGMAN, P. Vaccination in the immunocompromised host. In: PLOTKIN, S. A.; ORENSTEIN, W. A.; OFFIT, P. (Ed.). **Vaccines**. 6. ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 2013. p. 1243-1256.

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.

MOSS, W. J.; SUTCLIFFE, C. G.; HALSE, N. A. Vaccinations 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.

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.

## PARTE 2 – INDICAÇÕES DOS IMUNOBIOLÓGICOS DOS CRIEs

### 3 Pessoas imunocompetentes elegíveis para o uso de imunobiológicos especiais nos CRIEs

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 os quais esses imunobiológicos representam benefícios indiscutíveis.

A seguir, descrevem-se os grupos de pessoas que apresentam condições que justificam a utilização dos imunobiológicos especiais disponíveis nos CRIEs, 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

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

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

1. Imunoglobulina humana contra a 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 contra a hepatite B (IGHAHB) e vacina hepatite B recombinante (HB) para pessoas suscetíveis com exposição sexual à pessoa com hepatite B aguda.
3. Exposição a material biológico, ver exposições ocupacionais a materiais biológicos.

##### Varicela

###### Convívio hospitalar

Vacina varicela (VZ) para os imunocompetentes maiores de 1 ano de idade, presumidamente suscetíveis (sem história de varicela):

1. Tenham apresentado contato hospitalar (face a face, de convívio no mesmo quarto ou no mesmo ambiente fechado por pelo menos 1 hora) com caso infectante de varicela, o mais precocemente possível, no máximo até 120 horas (cinco dias) após a exposição; para menores



de 1 ano de idade, imunocompetentes ou não, nas mesmas condições usar imunoglobulina humana contra varicela-zoster (IGHVZ) até 96 horas (quatro dias) após o contato.

2. No momento da internação em enfermaria onde haja caso de varicela; evitar a internação de menores de 1 ano e de imunodeprimidos nesses locais.

### 3.1.2 Pessoas que convivem com doentes imunodeprimidos

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

As seguintes vacinas devem ser administradas:

1. Vacina *influenza* inativada (INF) anualmente.
2. Vacina varicela (VZ) esquema básico, conforme a idade nos suscetíveis.
3. Substituição da vacina poliomielite atenuada (VOP) pela vacina poliomielite inativada (VIP) em crianças que estão completando seu esquema vacinal.
4. Vacina sarampo, caxumba, rubéola (tríplice viral – SCR) ou sarampo, caxumba, rubéola e varicela (tetraviral) nos suscetíveis conforme a idade, se não vacinados anteriormente.

### 3.1.3 Profissionais expostos a riscos

#### 3.1.3.1 Profissionais de saúde

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 no controle e na prevenção de infecções para eles e para seus pacientes.

Considera-se que profissionais de saúde estão sob risco significativo de contrair ou transmitir doenças como hepatite B, *influenza*, sarampo, caxumba, rubéola, varicela, tuberculose e doenças por *Neisseriae meningitidis* (neste caso os 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 de HIV.

Os profissionais de saúde, além das vacinas preconizadas para adultos, conforme o calendário básico de vacinação do Ministério da Saúde – PNI – podem receber nos CRIEs as vacinas *influenza* inativada (INF), hepatite B recombinante (HB) e varicela (VZ) para os sem história prévia de doença ou vacinação; duas doses de vacina sarampo, caxumba, rubéola (SCR) e vacina meningocócica C conjugada (MncC) nos casos especificados acima. 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 a líquidos corporais em hospitais, representa um risco importante para o profissional de saúde, variando de 6% a 30%, na dependência da natureza dessas exposições. Esses profissionais podem ser vacinados contra a hepatite B sem fazer teste sorológico prévio. Recomenda-se a sorologia um a dois meses após a última dose do esquema vacinal, para verificar se houve resposta satisfatória à vacina (anti-AgHBs  $\geq 10$  UI/L), para todos esses profissionais. Os esquemas vacinais pré e pós-exposição encontram-se nos quadros 6 e 7, respectivamente.

**Quadro 6 – Esquema vacinal pré-exposição para profissionais de saúde**

Situação do profissional	Esquema vacinal
1. Nunca vacinado, presumidamente suscetível	zero/1/6 meses, dose habitual <sup>1</sup>
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, considerar suscetível não respondedor; testar AgHBs para excluir portador crônico.
4. Sorologia (anti AgHBs) negativa, seis meses ou mais após a terceira dose do primeiro esquema	Aplica uma dose e repetir a sorologia um mês após, caso positiva considerar vacinado, caso negativa completar o esquema, como em 2.

Fonte: Brasil (2004).

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

**Quadro 7 – Recomendações para profilaxia de hepatite B após exposição ocupacional a material biológico\***

Situação vacinal e sorologia do profissional de saúde exposto	Paciente-fonte		
	AgHBs positivo	AgHbs negativo	AgHbs desconhecido ou não testado
<b>Não vacinado</b>	IGHAHB + iniciar vacinação	Iniciar vacinação	Iniciar vacinação <sup>1</sup>
<b>Com vacinação incompleta</b>	IGHAHB + completar vacinação	Completar vacinação	Completar vacinação <sup>1</sup>
<b>Previamente vacinado</b>			
Com resposta vacinal conhecida e adequada ( $\geq 10$ UI/mL)	Nenhuma medida	Nenhuma medida	Nenhuma medida específica
Sem resposta vacinal após a primeira série (três doses)	IGHAHB + primeira dose da vacina hepatite B ou IGHAB (2x) <sup>2</sup>	Iniciar nova série de vacina (três doses)	Iniciar nova série (três doses) <sup>1</sup>

Continua

## Conclusão

Situação vacinal e sorologia do profissional de saúde exposto	Paciente-fonte		
	AgHBs positivo	AgHBs negativo	AgHBs desconhecido ou não testado
Sem resposta vacinal após segunda série (seis doses)	IGHAHB (2x) <sup>2</sup>	Nenhuma medida específica	IGHAHB (2x) <sup>2</sup>
Com resposta vacinal desconhecida	Testar o profissional de saúde: Se resposta vacinal adequada: nenhuma medida específica Se resposta vacinal inadequada: IGHAB + primeira dose da vacina hepatite B	Testar o profissional de saúde: Se resposta vacinal adequada: nenhuma medida específica Se resposta vacinal inadequada: fazer segunda série de vacinação	Testar o profissional de saúde: Se resposta vacinal adequada: nenhuma medida específica Se resposta vacinal inadequada: fazer segunda série de vacinação <sup>1</sup>

Fonte: Brasil (2008).

\*Profissionais que já tiveram hepatite B estão imunes a reinfeção e não necessitam de profilaxia pós-exposição. Tanto a vacina quanto a imunoglobulina devem ser aplicadas dentro do período de sete dias após o acidente, mas, preferencialmente, nas primeiras 24 horas. Para profissionais soronegativos que só realizaram teste sorológico muitos anos após a série vacinal original, uma dose adicional de vacina deve ser administrada e seguida de retestagem quatro a oito semanas após. Se a sorologia for positiva o profissional será considerado imune, se negativa, deverá completar o esquema com mais duas doses de vacina.

<sup>1</sup>Uso associado de imunoglobulina hiperimune contra hepatite B está indicado se o paciente-fonte tiver alto risco para infecção pelo HVB como: usuários de drogas injetáveis; pacientes em programas de diálise; contatos domiciliares e sexuais de portadores de AgHBs; pessoas que fazem sexo com pessoas do mesmo sexo; heterossexuais com vários parceiros e relações sexuais desprotegidas; história prévia de doenças sexualmente transmissíveis; pacientes provenientes de áreas geográficas de alta endemicidade para hepatite B; pacientes provenientes de prisões e de instituições de atendimento a pacientes com deficiência mental.

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

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

### 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 são disponíveis na rotina dos serviços públicos de saúde. As vacinas hepatite A e meningocócica C conjugada poderão ser recebidas nos CRIEs em caso de viagem oficial, por pessoal governamental ou das forças armadas.

### 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* b) ou tríplice bacteriana celular (adsorvida difteria, tétano, pertússis – DTP).
2. Convulsões nas 72 horas pós-vacinação – substituir por vacina adsorvida difteria, tétano, pertússis acelular (DTPa), mais vacina *Haemophilus influenzae* b conjugada mais vacina hepatite B recombinante ou apenas por DTPa quando apropriado, conforme a idade.
3. Síndrome hipotônico-hiporresponsiva nas 48 horas pós-vacinação – substituir por vacina adsorvida difteria, tétano, pertússis acelular (DTPa), mais vacina *Haemophilus influenzae* b conjugada, mais vacina hepatite B recombinante ou apenas por DTPa, quando apropriado, conforme a idade.
4. Encefalopatia nos primeiros sete dias pós-vacinação – substituir por vacina adsorvida difteria e tétano infantil (DT) mais vacina *Haemophilus influenzae* b conjugada mais vacina hepatite B recombinante ou apenas por vacina DT quando apropriado, conforme a idade.

#### Reações à vacina poliomielite 1, 2, 3 atenuada (VOP)

Paralisias flácidas – substituir por vacina poliomielite 1, 2, 3 inativada (VIP).

### 3.1.6 Pessoas alérgicas a soros heterólogos

Pessoas que tenham apresentado manifestações urticariformes ou sistêmicas do tipo edema 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 antivariçela-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 de expostos à hepatite B descrita neste Manual (item 3.1.1 e Quadro 7), incluindo vacina e imunoglobulina, se necessário.

### 3.1.8 Nutrizes

Nutrizes poderão receber quaisquer vacinas do calendário do PNI sem que necessitem interromper a amamentação. Recomenda-se o adiamento da vacinação contra a febre amarela para mulheres que estão amamentando, até a criança completar 6 meses de idade; na impossibilidade de adiar a vacinação recomenda-se evitar a amamentação até 14 dias após a vacinação.

### 3.1.9 Pessoas com doenças hemorrágicas

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

1. Prevenção contra hepatites A e B.
2. Necessidade de proteção contra hemorragias secundárias à aplicação de injeções intramusculares. Avaliar cada caso, comparando o risco de hemorragia pelo imunobiológico

com o risco de deixar de aplicá-lo. No caso de injeção intramuscular, aplicar logo após a administração do fator de coagulação ou concentrado de plaquetas, se este estiver indicado. Usar agulha com o menor calibre possível e pressionar o local da aplicação durante pelo menos 2 minutos, sem fazer massagem. Os pacientes com síndromes hemorrágicas devem, na medida do possível, receber vacinas combinadas para diminuir o número de injeções. A via subcutânea pode ser usada alternativamente à via intramuscular para as vacinas hepatite B recombinante e hepatite A e a penta combinada.

3. Necessidade de receber vacinas vivas após transfusão de sangue ou hemoderivados: observar o intervalo recomendado para administração dessas vacinas após transfusões (consultar Quadro 4, Capítulo 1).

## 3.2 Recém-Nascidos

### 3.2.1 Introdução

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

Os linfócitos T podem ser encontrados no sangue periférico a partir da 28ª semana de idade fetal, e permitem uma boa resposta celular no recém-nascido a termo. Por essa razão, a vacina BCG pode ser realizada ao nascimento em todas as crianças com peso de nascimento igual e 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 baixo peso (peso menor que 2.500 gramas) muitas vezes desenvolvem problemas no período neonatal, requerem internações prolongadas em unidades de terapia intensiva neonatal e desenvolvem doença pulmonar crônica ou 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.

### 3.2.2 Imunobiológicos de uso eventual na unidade neonatal

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

A imunoglobulina humana anti-hepatite B (IGHAHB) deve ser feita preferencialmente nas primeiras 12 a 24 horas de vida para recém-nascidos de qualquer peso ou idade gestacional, filhos de mãe Ag HBs positivas. A dose da imunoglobulina é 0,5 mL por via intramuscular no músculo vasto lateral e a vacina (HB) deverá ser feita 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 feita 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 (IGHVZ)

Está indicada nas seguintes situações:

1. Para o recém-nascido 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, independente da história materna de varicela.

A dose é de 125 UI por via IM.

### Imunoglobulina humana antitetânica (IGHAT)

Está indicada na dose de 250 UI, por via IM, para recém-nascidos que apresentem situação de risco para tétano, e cujas mães sejam desconhecidas ou com história vacinal desconhecida ou que não tenham história vacinal que garanta proteção contra o tétano neonatal (vacina adsorvida difteria e tétano adulto – esquema de três doses há menos de 1 ano ou reforço há menos de 5 anos) e para RN prematuros com lesões potencialmente tetanogênicas, independentemente da história vacinal da mãe.

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

As vacinas do Programa Nacional de Imunizações poderão ser feitas na unidade neonatal se o RN atingir a idade cronológica apropriada para a vacinação, segundo o Calendário Nacional de Imunizações. Constituem exceções a vacina poliomielite atenuada (VOP) e as vacinas rotavírus atenuadas.

A vacina adsorvida difteria, tétano, coqueluche acelular (DTPa), mais a vacina *Haemophilus influenzae* b (Hib), mais a vacina hepatite B recombinante (HB) e a vacina poliomielite inativada (VIP) deverão ser usadas preferencialmente para essas crianças ainda internadas no berçário, voltando ao esquema habitual do PNI após a alta.

### 3.2.4 Imunização do prematuro ou baixo peso

A idade gestacional ou o peso de nascimento não são, isoladamente, indicativa de tolerância ou adequada resposta imunológica à vacinação. Espera-se menor resposta imunológica para 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, pertússis (DTP), mas isso acontece com menor frequência com a administração de vacina adsorvida difteria, tétano, 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 imunização.

Crianças nascidas com menos de 1.000 g ou menos de 31 semanas de gestação (prematuro extremo), para a primeira dose a partir de 2 meses de idade:

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* b e VIP ou VOP, na rotina, conforme a idade.

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

## Referências

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

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Active and passive immunization. In: PICKERING, L. K. et al. (Ed.). **Red book: report of the Committee on Infectious Diseases**. 29. ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2012. p. 1-110.

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 05/2010/CGPNI/DEVEP/SUSU/MS**. Recomendação da vacina febre amarela (VFA) atenuada em mulheres que estão amamentando. Brasília, 2010.

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

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

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

\_\_\_\_\_. 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**, Atlanta, v. 55, p. 1-16, 2006.

\_\_\_\_\_. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. **MMWR**, Atlanta, v. 54, p. 1-40, 2005.

\_\_\_\_\_. 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.**, Atlanta, v. 46, n. RR-18, p. 1-44, 1997.

\_\_\_\_\_. Sexually transmitted diseases: treatment guidelines 2010. **MMWR Recomm. Rep.**, Atlanta, v. 59, n. RR-12, p. 1-110, 2010.

\_\_\_\_\_. Updated CDC recommendations for the management of hepatitis B virus-infected health care providers and students. **MMWR Recomm. Rep.**, Atlanta, 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.**, Baltimore, 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.**, Uberaba, 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.**, Philadelphia, v. 18, p. 261-266, 2005.

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

POURCYROUS, M. et al. Primary immunizations of premature infants with gestational age <35 weeks: cardiopulmonary complications and C-reactive protein responses associated with administration of single and multiple separate vaccines simultaneously. **J. Pediatr.**, Ohio, 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.

UNITED KINGDOM. Health Protection Agency. **Immunoglobulin handbook**: indications and dosage for normal and specific immunoglobulin preparations issued by the Health Protection Agency, 2004. Disponível em: <[http://www.hpa.org.uk/infections/topics\\_az/immunoglobulin/menu.htm](http://www.hpa.org.uk/infections/topics_az/immunoglobulin/menu.htm)>. Acesso em: 13 mar. 2013.

WEBER, D. J.; RUTALA, W. A. Vaccines for health care personnel. In: PLOTKIN, S. A.; ORENSTEIN, W. A.; OFFIT, P. (Ed.). **Vaccines**. 6. ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 2013. p. 1290-1309.

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.**, Montvale, v. 52, n. 1, p. 22-35, 2003.



## 4 Pessoas imunodeprimidas elegíveis para o uso de imunobiológicos especiais nos CRIEs

### 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 CRIEs devem trabalhar com a equipe de saúde que acompanha esses pacientes para melhor decisão de seu esquema vacinal.

Como regra geral, vacinas de agentes vivos atenuados não devem ser administradas a 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 estes germes, particularmente a meningocócica, são de alto risco para esses pacientes. Pacientes com deficiência de fagocitose não devem receber vacinas bacterianas vivas, como o BCG, mas podem receber todas as demais vacinas, ver Quadro 8.

Como já discutido anteriormente neste Manual, atenção especial deve ser dada a pessoas que convivem com pacientes imunodeprimidos (ver Capítulo 3.1.2).

**Quadro 8** – Vacinas indicadas nos CRIEs para pessoas com imunodeficiências congênitas

Imunodeficiência	Vacinas*
Deficiências combinadas da imunidade celular e humoral	VIP, Pnc10, Pn23, MncC, INF, HA. 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, Pnc10, Pn23, MncC, INF, HA e demais vacinas da rotina do PNI, exceto BCG.
Deficiência de IgA e de subclasses de imunoglobulinas	VIP, VZ, Pnc10, Pn23, MncC, INF, HA e demais vacinas da rotina do PNI.
Deficiências do complemento	VZ, Pnc10, Pn23, MncC, INF, HA e demais vacinas da rotina do PNI.
Deficiências da fagocitose: Doença granulomatosa crônica	Pnc10, Pn23, MncC, INF, HA e demais vacinas de rotina do PNI, exceto BCG.

Fonte: Modificada de American Academy of Pediatrics (2012).

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

## 4.2 Imunodeficiência Adquirida – HIV/aids

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

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

Fica também claro que, diante da 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 infectados pelo HIV, 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, aumenta o risco da aplicação de vacinas de agentes vivos atenuados, bem como a possibilidade de resposta imunológica insuficiente ou inadequada.

Sempre que possível, deve-se adiar a administração de vacinas em pacientes sintomáticos ou com 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 a análise individual de risco-benefício e não deve ser realizada em casos de imunodepressão grave.

Indivíduos que convivem com pessoa infectada pelo HIV devem receber vacina 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 pessoas infectadas pelo HIV, ver quadros 9 e 10.

**Quadro 9 – Classificação da infecção pelo HIV na criança (menores de 13 anos)**

Categorias imunológicas conforme percentual de CD4 e idade				
Contagem de LT CD4+ em células por mm				
Alteração Imunológica		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%)
Classificação conforme alteração imunológica, sinais e sintomas clínicos				
Alteração Imunológica	N= Ausência de sinais e/ou sintomas clínicos	A= Sinais e/ou sintomas clínicos leves	B= Sinais e/ou sintomas clínicos moderados	C= Sinais e/ou Sintomas clínicos graves
Ausente (1)	N1	A1	B1	C1
Moderada (2)	N2	A2	B2	C2
Grave (3)	N3	A3	B3	C3

Fonte: Modificado de Brasil (2009).

**Quadro 10 – Esquema vacinal para crianças e adolescentes de zero a 19 anos expostas/infectadas pelo HIV. (Este calendário deve ser adaptado às circunstâncias operacionais ou epidemiológicas, sempre que necessário)**

Idade (meses)	Vacina				
Zero (RN)	BCG1	HB2			
2	VIP3	Penta4	Pnc106	VORH7	
3	MncC8				
4	VIP	Penta	Pnc10	VORH	
5	MncC				
6	VIP	Penta	Pnc10	INF9	
7	INF				
9	FA				
12	Tríplice viral11	Pnc10	Varicela12	HA13	
15	Penta	VIP	MncC	Tríplice viral	Varicela
18	HA13				
24	Pn236				
4a	DTP	VIP			
14 a 19a	dT				

Fonte: Notícia fornecida pelo Comitê Técnico Assessor para Terapia Antirretroviral em Crianças Infectadas pelo HIV, 2013. (informação verbal).

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

#### Observações:

1. Vacina BCG, intradérmica. Deve-se administrar ao nascimento ou o mais precocemente possível. Para as crianças que chegam aos serviços ainda não vacinados, a vacina só deve ser indicada para crianças assintomáticas e sem imunodepressão (N1). Não se indica a revacinação.
2. Vacina hepatite B recombinante (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 zero (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 títulos anti-AgHbs forem menores que 10 uI/mL repetir esquema de quatro doses com vacina monovalente hepatite B, com o dobro da dose. Para crianças maiores de 2 anos não vacinadas previamente usar o esquema de quatro doses de vacina hepatite B monovalente, com o dobro da dose.
3. Vacina poliomielite. Deve ser usada vacina poliomielite 1, 2, 3 inativada (VIP), três doses com intervalo de dois meses, iniciando aos 2 meses de idade, com reforços aos 15 meses e o

- segundo entre 4 e 6 anos de idade. A criança que conviva com pessoa imunodeprimida deve também receber a vacina inativada.
4. Vacina pentavalente. Vacina adsorvida difteria, tétano, coqueluche celular, hepatite B e *Haemophilus influenzae* b conjugada, aos 2, 4, 6 e 15 meses de idade.
  5. Vacina *Haemophilus influenzae* b (Hib). Em maiores de 12 meses e menores de 19 anos, nunca vacinados, aplicar duas doses, com intervalo de dois meses. Ver Capítulo 13.
  6. Vacinas pneumocócicas. Ver Capítulo 12.
  7. Vacina oral rotavírus humano atenuada (VORH). Administrar duas doses da vacina aos 2 e 4 meses de idade, a primeira dose deve ser aplicada a partir de 1 mês e 15 dias até 3 meses e 15 dias de idade; a segunda a partir de 3 meses e 15 dias até 7 meses e 29 dias de idade. As crianças expostas verticalmente ao HIV e as infectadas podem receber a vacina, bem como as crianças que convivem com imunodeprimidos.
  8. Vacina meningocócica C 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.
  9. Vacina *influenza* inativada. Deve ser aplicada a partir dos 6 meses de idade e repetida em dose única anual, levando em conta a sazonalidade da infecção. Utiliza-se meia dose (0,25 mL) até 36 meses de idade e, após essa idade, 0,5 mL. As crianças com menos de 9 anos de idade, ao receberem a vacina pela primeira vez, requerem duas doses, com intervalo de 4 a 6 semanas. Observar orientação do Ministério da Saúde para uso dessa vacina.
  10. Vacina febre amarela. Não deve ser aplicada em crianças com sintomatologia grave (categoria clínica C) ou imunodepressão grave (categoria imunológica 3). Ver quadros 13 e 14.
  11. Vacina sarampo, caxumba e rubéola (tríplice viral). Não deve ser aplicada em crianças com sintomatologia grave (categoria clínica C) ou imunodepressão grave (categoria imunológica 3); uma segunda dose é recomendada com intervalo mínimo de três meses.
  12. Vacina varicela. Deve ser aplicada aos 12 meses em crianças nas categorias clínicas N, A e B com CD4  $\geq$ 15%. Uma segunda dose, com intervalo mínimo de um mês.
  13. Vacina hepatite A. Indicada a partir de 12 meses de idade, em duas doses, com intervalo entre 6 e 12 meses, ver Quadro 11.

Quadro 11 – Esquema vacinal para adultos infectados pelo HIV

Vacina	Esquema
Pn23	Duas doses com intervalo de cinco anos, independente da idade
HB	Quatro doses, aos zero, 1, 2, 6 a 12 meses com o dobro da dose.
SCR	Aplicar conforme Quadro 3.
VZ	Se suscetível, aplicar conforme Quadro 3.
FA	Avaliar risco/benefício individual conforme situação imunológica e epidemiológica da região e, se necessário, aplicar conforme Quadro 4 e Quadro 10. Ver capítulo correspondente.
INF	Aplicar anualmente, de acordo com as indicações do Ministério da Saúde.
HA	Se suscetível, aplicar duas doses com intervalo de 6 a 12 meses.
dT	Três doses (zero, 2, 4 meses) e reforço a cada dez anos; gestantes devem seguir o calendário habitual.

**Quadro 12 – Parâmetros imunológicos para tomada de decisão em imunizações com vacinas de bactérias ou vírus vivos em adultos infectados pelo HIV**

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

Fonte: Brasil (2008).

**Vacina febre amarela nos infectados pelo HIV**

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

**Quadro 13 – Recomendações para vacinação contra febre amarela em adolescentes e adultos infectados pelo HIV, de acordo com o número de linfócitos T CD4+ em área com recomendação de vacina (ACRV)**

Contagem de LT CD4 + em células/mm <sup>3</sup>	Conduta
>350	Indicar vacinação
200-350	Oferecer vacinação
<200	Não vacinar

Fonte: Brasil (2008).

**Quadro 14 – Recomendações para vacinação contra febre amarela em crianças com menos de 13 anos de idade infectadas pelo HIV, de acordo com o número de linfócitos T CD4+<sup>1</sup> em área com recomendação de vacina (ACRV)**

Alteração Imunológica (ver Quadro 12)	Conduta
Ausente	Indicar vacinação
Moderada	Oferecer vacinação
Grave	Não vacinar

Fonte: Brasil (2010).

Observações aos quadros 12, 13 e 14:

1. Em relação à contagem de células T CD4+:

1. Levar em consideração os dois últimos exames, de preferência os realizados no último ano, sendo o último exame realizado no máximo há três meses, e que o paciente não tenha atualmente manifestação clínica de imunodeficiência, com ou sem uso de terapia antirretroviral.

2. Menores de 13 anos, valorizar preferencialmente o percentual de linfócitos T CD4+, pois o número absoluto é passível de maiores variações.
3. Pacientes com 13 anos ou mais de idade com linfócitos T CD4+ <200 células/mm<sup>3</sup> que residam ou viagem para área com recomendação de vacinar contra febre amarela (ACRV), aconselhá-los ou aos seus responsáveis a não viajar; caso não seja possível convencê-los, orientá-los sobre os riscos e métodos alternativos para diminuir os riscos de exposição ao mosquito; a mesma orientação deve ser dada aos responsáveis no caso de crianças com alteração imunológica grave (Ver Quadro 14).
4. Lembrar-se de que além do risco de evento adverso grave, em pacientes imunodeprimidos a resposta à vacina poderá não ser satisfatória.

### 4.3 Imunodeficiências devido ao câncer ou à imunodepressão terapêutica

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 destes pacientes devem ser consideradas em diferentes perspectivas, levando-se em conta os pacientes, as pessoas com as quais convivem e os doadores, nos casos de transplantes. A orientação vacinal deve resultar de trabalho conjunto entre o médico assistente do paciente e os CRIEs, pois tanto o esquema vacinal como suas respectivas doses podem não seguir as recomendações habituais. O esquema vacinal deverá ser atualizado, sempre que possível, até 14 dias antes do início da terapia imunodepressora.

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

A imunização passiva com imunoglobulinas deve ser considerada para situações de pós-exposição nos indivíduos suscetíveis, seguindo as orientações descritas nos capítulos específicos de imunoglobulinas.

Na imunodepressão secundária a quimioterapia, a radioterapia, a corticoterapia ou o câncer, a duração da condição de imunodepressão e o histórico vacinal são importantes para avaliação do paciente. Preferencialmente, a vacinação não deve ocorrer durante o período 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 este 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 meses de cessada a condição de imunodepressão o paciente pode utilizar vacinas vivas, bacterianas ou virais, na dependência de sua situação clínica. Essa condição praticamente exclui a vacinação contra rotavírus, devido à faixa etária restrita de indicação da VORH. Muitas vezes, na dependência da evolução clínica de um paciente imunodeprimido, o esquema vacinal programado pode sofrer mudanças importantes, daí a necessidade de um trabalho integrado entre os CRIEs e a equipe que assiste ao paciente. Algumas vezes a imunodeficiência de um indivíduo só é reconhecida após a utilização de vacina viva, como no caso de BCG, requerendo observação e conduta específica conforme sua situação clínica.

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

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

O uso de corticoides por via inalatória ou tópico, ou em doses de substituição fisiológica, ou em esquemas de altas doses em curta duração (menor que 14 dias) não constitui contraindicação para vacinação. O uso de corticoide em dias alternados, com doses inferiores a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente não é considerado imunodepressor, ver quadros 15 e 16.

**Quadro 15 – Vacinas recomendadas para pacientes com neoplasias e/ou que necessitem de quimioterapia, de radioterapia, de corticoterapia e pessoas que convivem com esses pacientes<sup>1</sup>**

Vacinas	Pacientes		Convivente <sup>5</sup>
	Antes do tratamento	Durante o tratamento	
BCG	Não	Não	
DPT/DT/dT/DTPa	Sim <sup>3</sup>	Sim <sup>3</sup>	
VOP	Não	Não	Não
VIP	Sim <sup>2</sup>	Sim <sup>2</sup>	Sim <sup>2</sup>
HB	Sim	Sim	
SCR	Sim <sup>4</sup>	Não	Sim <sup>2</sup>
VZ	Sim <sup>4</sup>	Não	Sim, se suscetível
FA	Sim <sup>4</sup>	Não	
Hib	Sim, se <19 anos	Sim, se <19 anos	
INF	Sim	Sim	Sim
HA	Sim	Sim	
Pneumocócica (de acordo com idade) Pnc10/Pn23	Sim	Sim	

Fonte: SVS/MS.

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

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

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

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

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

**Quadro 16 – Vacinas recomendadas para pacientes com doenças imunomediadas\* que necessitem de quimioterapia, de corticoterapia ou de imunoterapia\*\* e pessoas que convivem com esses pacientes<sup>1</sup>**

Vacinas <sup>2</sup>	Pacientes suscetíveis		Convivente suscetíveis <sup>6</sup>
	Antes do tratamento	Durante o tratamento	
BCG	Não	Não	
DPT/DT/dT/DTPa	Sim <sup>3</sup>	Sim <sup>3</sup>	
VOP	Não	Não	Não
VIP	Sim <sup>2</sup>	Sim <sup>2</sup>	Sim <sup>2</sup>
HB	Sim	Sim	
SCR	Não	Não	Sim <sup>2</sup>
VZ	Não <sup>4</sup>	Não <sup>4</sup>	Sim, se suscetível
FA	Não	Não	
Hib	Sim, se <19 anos	Sim, se <19 anos	
INF	Sim	Sim	Sim
HA	Sim	Sim	
Pneumocócica (de acordo com idade) Pnc10/Pn23	Sim	Sim	

Fonte: Modificado de Rahier (2010).

\* 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).

\*\* Infliximab, Adalimumab, Etanercept, Certolizumab, Golimumab, Anakinra, Rituximab, Abatacept, Tocilizumab, Alefacept, Efalizumab, Ustekinumab e outros.

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

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

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

<sup>4</sup>. Em reumatologia não se considera o uso de imunomodulação em baixa dosagem como contraindicação à vacinação contra a varicela ou o herpes zoster; considerar a situação individual do paciente. A vacina específica para o zoster não é disponível nos CRIEs.

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

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



A imunogenicidade e a eficácia da vacina hepatite B recombinante (HB) em pacientes 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 do transplante ocorrer a qualquer momento, propõe-se um esquema acelerado de vacinação contra hepatite B: zero, 1, 2 e 6 meses e avaliação da necessidade de uso de dose dobrada de acordo com a situação clínica de base.

A imunoglobulina humana anti-hepatite B (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 CRIEs.

O Quadro 17 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 17 – Vacinas para candidatos e receptores de transplantes de órgãos sólidos, pessoas que convivem com transplantados e doadores cadastrados em programa de transplante<sup>1</sup>**

Vacinas	Pacientes		Convívio domiciliar <sup>6</sup>	Doador <sup>6</sup>
	Antes transplante (candidato a receptor)	Após transplante transplantado		
BCG	Não	Não		Não
DPT, DT, dT ou DTPa	Sim <sup>3</sup>	Sim <sup>3</sup>		Sim <sup>2</sup>
VOP	Não	Não	Não	Não
VIP	Sim <sup>2</sup>	Sim <sup>2</sup>	Sim <sup>2</sup>	Sim <sup>2</sup>
HB	Sim	Sim		Sim
SCR	Sim <sup>4</sup>	Não	Sim <sup>2</sup>	Sim <sup>2</sup>
VZ	Sim <sup>4</sup>	Não	Sim, se suscetível	Sim, se suscetível
Hib	Sim <sup>2</sup> , se <19a	Sim <sup>2</sup> , se <19a		Sim <sup>2</sup> , se <19a
INF	Sim	Sim	Sim	Sim
HA	Sim	Sim		Sim
Pneumocócica (de acordo com idade <sup>5</sup> ) Pnc10/Pnc23	Sim	Sim		Não

Fonte: SVS/MS.

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

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

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

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

<sup>5</sup> Ver Quadro 22, Capítulo 12.

<sup>6</sup> Além das vacinas aqui indicadas, aqueles que convivem com esses pacientes deverão receber as vacinas do calendário normal de vacinações do PNI conforme sua idade. A vacinação contra rotavírus e tuberculose, devido à faixa etária restrita de indicação da VORH e da BCG-ID, dificilmente serão aplicáveis a estes 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 é uma modalidade terapêutica com crescente número de indicações nas últimas décadas. O transplante é dito **autólogo** quando o doador e o receptor são a mesma pessoa. No transplante **alogênico**, seleciona-se um doador a partir da compatibilidade entre doador e receptor de antígenos do sistema HLA humano. No transplante **alogênico relacionado**, esta seleção é feita entre familiares do paciente e, em geral, um(a) irmão(ã) é selecionado. O transplante relacionado é dito **singênico** quando doador e receptor são gêmeos idênticos. No transplante **alogênico não relacionado**, a busca do doador é feita 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. 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 (medula óssea), 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 (medula óssea), por isso é importante um trabalho integrado entre os CRIEs e as equipes que assistem os pacientes, como já foi previamente enfatizado (há tendência atual de iniciar o esquema com vacinas não vivas a partir do terceiro mês pós-transplante).

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

Existem vários esquemas vacinais pós-transplante de células-tronco hematopoiéticas (medula óssea), que devem ser adaptados, levando em conta a situação epidemiológica local. No Quadro 18 pode-se consultar uma sugestão sobre as vacinas propostas:

**Quadro 18 – Esquema sugerido para reiniciar vacinação para transplantados de células-tronco hematopoiéticas (medula óssea)<sup>1</sup>**

Vacinas	Número de doses	Intervalos sugeridos entre as doses
DTP, DTPa ou dT	Três doses mais uma dose de reforço a cada dez anos	Intervalo mínimo de 30 dias entre cada dose
Hib	Três doses	Intervalo mínimo de 30 dias entre cada dose
VIP	Três doses	Intervalo mínimo de 30 dias entre cada dose

Continua

## Conclusão

Vacinas	Número de doses	Intervalos sugeridos entre as doses
HB	Três doses com dose simples	Zero/1 e 6 meses
HA	Duas doses	Zero/6 meses
SCR <sup>2</sup>	Duas doses, primeira 12 a 24 meses após o transplante	Intervalo mínimo de 30 a 60 dias entre cada dose
Pnc10	Até 5 anos, esquema conforme a idade	Consultar Quadro 22, Capítulo 12
Pn23	Para maiores de 5 anos, uma dose mais um reforço após 5 anos	Cinco anos
VZ <sup>2</sup>	Duas doses, primeira dose 24 meses após o transplante	Intervalo mínimo de 30 a 60 dias entre cada dose
INF	Sazonal	Anual
FA <sup>3</sup>	Uma dose <sup>3</sup> após reconstituição imunológica (pelo menos 24 meses)	A cada 10 anos <sup>3</sup>

Fonte: SVS/MS.

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

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

<sup>3</sup> Pelo menos um serviço de transplante de células-tronco hematopoiéticas no Brasil relata vacinação contra febre amarela nestes pacientes, com no mínimo uma dezena de vacinados (dados não publicados). Esses pacientes devem ser avaliados caso a caso, considerando-se o risco epidemiológico e o estado imunológico do paciente.

## 4.6 Comunicantes suscetíveis imunodeprimidos de pacientes com doenças transmissíveis

### Varicela

Administrar imunoglobulina antivaricela-zoster (IGHVZ) a todos os pacientes imunodeprimidos suscetíveis que tenham tido contato domiciliar ou hospitalar significativo (face a face, de convívio no mesmo quarto ou no mesmo ambiente fechado por pelo menos 1 hora) e que não tenham recebido IGHVZ nas últimas três semanas. Deve ser aplicada o mais precocemente possível, no máximo até 96 horas após o contato, na dose de 125 UI a cada 10 kg, dose mínima de 125 UI, máxima de 625 UI. É importante lembrar que, os imunodeprimidos que tenham sido vacinados depois do início do processo patológico ou terapêutico que tenha resultado na imunodepressão, não deverão ser considerados imunes e deverão receber imunoglobulina, dispensando-se a prova sorológica para essa administração.

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

Para varicela em unidades neonatais consultar o Capítulo 3, item 3.2.

## Referências

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Active and passive immunization. In: PICKERING, L. K. et al. (Ed.). **Red book: report of the Committee on Infectious Diseases**. 29. ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2012. p. 1-110.

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

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

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância à Saúde. Diretoria de Vigilância Epidemiológica. **Recomendações para terapia antirretroviral em crianças e adolescentes infectados pelo HIV-2009**. Brasília, 2010.

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

FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE (Brasil). **Recomendações para imunização ativa e passiva de doentes com neoplasias**. Brasília, 2002.

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

LIJUNGMAN, P. Vaccination of immunocompromised hosts. In: PLOTKIN, S. A.; ORENSTEIN, W. A.; OFFIT, P. (Ed.). **Vaccines**. 6. ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 2013. p. 1243-1256.

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.**, Basingstoke, v. 14, n. 2, p. 225-227, 1994.

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.

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

\_\_\_\_\_. et al. Reimmunization after bone marrow transplantation: current recommendations and perspectives. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, Ribeirão Preto, v. 37, n. 1, p. 151-158, 2004.

\_\_\_\_\_. et al. Reimmunization after hematopoietic stem cell transplantation. **Expert. Rev. Vaccines**, London, v. 4, n. 2, p. 219-228, 2005.

MOLRINE, D. C.; HIBBERD, P. L. Vaccines for transplant recipients. **Infect. Dis. Clin. North Am.**, Philadelphia, 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.

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

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.**, New Jersey, v. 15, n. 10, p. 1143-1238, 2009.

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

YAX, J. A.; FARNON, E. C.; ENGLEBERG, N. C. Successful immunization of an allogeneic bone marrow transplant recipient with live, attenuated yellow fever vaccine. **J. Travel Med.**, Hamilton, v. 16, n. 5, p. 365-367, 2009.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### 5.2 Outras condições clínicas crônicas de risco

Várias condições médicas, congênitas ou adquiridas, levam ao aumento de suscetibilidade a infecções devido a debilidades locais, com incapacidade de barrar a invasão de germes patogênicos ou de efetuar sua remoção; ou sistêmicas, devido a alterações bioquímicas, à debilidade e à diminuição da capacidade de resposta imune. O Quadro 19 apresenta essas condições e as vacinas indicadas.

**Quadro 19 – 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, Pnc10/Pn23*, VZ, Hib, HA, MncC
Pneumopatias crônicas: 1. Doença pulmonar crônica (Dpoc). 2. Pneumonite alveolar. 3. Doença respiratória resultante de exposição ocupacional ou ambiental. 4. Bronquiectasias. 5. Bronquite crônica. 6. Sarcoidose. 7. Neurofibromatose de Wegener. 8. Doença pulmonar crônica do lactente (antiga displasia bronco-pulmonar).	INF, Pnc10/Pn23*, Hib**
Asma persistente moderada ou grave	INF, Pnc10/Pn23*, Hib**
Fibrose cística	INF, Pnc10/Pn23*, HA, HB, Hib**
Cardiopatias crônicas	INF, Pnc10/Pn23*, Hib**
Cardiopatia ou pneumopatia crônica em crianças com risco de descompensação precipitada por febre	DTPa***
Uso crônico de ácido acetilsalicílico	INF, VZ (suspender aspirina por seis semanas após vacina varicela)
Fístula líquórica e DVP	Pnc10/Pn23*, Hib**, MncC
Hepatopatia crônica.	INF, HA, HB, Pnc10/Pn23*, MncC
Doenças de depósito tais como: Gaucher, Nieman-Pick, mucopolissacaridoses tipo I e II, glicogenoses	INF, HA, HB, Pnc10/Pn23*, MncC, Hib**
Diabetes <i>mellitus</i>	INF, Pnc10/Pn23*, Hib**, HB
Nefropatia crônica / síndrome nefrótica	INF, Pnc10/Pn23*, VZ****, HB, Hib**
Doença neurológica crônica incapacitante	DTPa <7 anos, INF, Pnc10/Pn23*, MncC, Hib**
Doença convulsiva crônica	DTPa <7 anos, INF
Implante coclear	INF, Pnc10/Pn23*, MncC, Hib**
Doenças dermatológicas crônicas graves, tais como epidermólise bolhosa, psoríase, dermatite atópica grave, ictiose e outras, assemelhadas	VZ

Fonte: SVS/MS.

\*Conforme faixa etária, ver Quadro 22, Capítulo 12.

\*\* Se menor 19 anos e não vacinado.

\*\*\* Se menor de 7 anos.

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

Obs.: As vacinas pneumocócica 10-valente conjugada, meningocócica C conjugada e varicela estão incorporadas ao calendário da criança do PNI e a *influenza* aos calendários da criança (6 meses a <2 anos), do adolescente e do adulto (>60 anos, gestantes, puérperas, trabalhadores de saúde e obesos).

## Referências

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Active and passive immunization. In: PICKERING, L. K. et al. (Ed.). **Red book**: report of the Committee on Infectious Diseases. 29. ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2012. p. 1-110.

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

\_\_\_\_\_. Committee on Infectious Diseases. Policy statement: prevention and control of meningococcal disease: recommendations for use of meningococcal vaccines in pediatric patients. **Pediatrics**, Elk Grove Village, v. 116, n. 2, p. 496-505, 2005.

\_\_\_\_\_. Committee on Infectious Diseases. Varicella vaccine update. **Pediatrics**, Elk Grove Village, 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). Disponível em: < <http://www.brasilsus.com.br/legislacoes/sas/122541-86.html>>. Acesso em: 12 fev. 2014.

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

\_\_\_\_\_. Pneumococcal vaccination for cochlear implants candidates and recipients: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). **MMWR**, Atlanta, v. 52, n. 31, p. 739-740, 2003.

\_\_\_\_\_. Recommendations and reports: improving influenza, pneumococcal polysaccharide, and hepatitis B vaccination coverage among adults aged <65 years at high risk. **MMWR Recomm. Rep.**, Atlanta, v. 54, n. RR-05, p. 1-11, 2005.

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

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

LIJUNGMAN, P. Vaccination of immunocompromised hosts. In: PLOTKIN, S. A.; ORENSTEIN, W. A.; OFFIT, P. (Ed.). **Vaccines**. 6. ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 2013. p. 1243-1256.

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.**, Philadelphia, v. 15, p. 813-32, 2001.

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

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA. IV Diretrizes brasileiras para o manejo de asma. **J. bras. Pneumologia**, Brasília, v. 32, nov., 2006. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132006001100002>>. Acesso em: 5 jun. 2012.

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

## PARTE 3 – OS IMUNOBIOLOGÍCOS DOS CRIES

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

#### 6.1 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 (inativada) injetável (VIP) foi liberada para uso irrestrito em 1955, sendo empregada largamente até 1961 com grande impacto sobre a incidência da poliomielite no país. Nesse ano, foi licenciada, para uso nos EUA, a vacina poliomielite (atenuada) oral (VOP), constituída por vírus vivo atenuado, também conhecido 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 5 anos de idade, independentemente do estado vacinal prévio de cada indivíduo.

Pela facilidade de administração, eficácia, incidência mínima de eventos adversos e baixo custo, a VOP foi a vacina recomendada pela OMS e pelo Ministério da Saúde do Brasil para uso na rotina e em campanhas ou bloqueios vacinais. É capaz de induzir forte imunidade intestinal, bloqueando a circulação do vírus selvagem da poliomielite ou de mutantes vacinais neurovirulentos. Ao circular pela comunidade, nos comunicantes dos vacinados, promove imunização coletiva. Foi com o uso dessa vacina que se eliminou a poliomielite das Américas.

Restam apenas três países com poliomielite endêmica no mundo em 2013: o Paquistão, o Afeganistão e a Nigéria. Todavia, foi observado aumento de casos no ano de 2012 e foi documentada transmissão entre esses países e seus vizinhos. 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 paralítica 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 paralítica associada à VOP em pouquíssimas crianças. Não há evidências de que o risco de poliomielite vacinal seja maior em infectados pelo HIV, mesmo assim indica-se a vacina inativada no lugar da vacina atenuada para esses pacientes.

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

## 6.2 Composição e apresentação

Trata-se de vacina trivalente de potência aumentada, que contém poliovírus dos tipos 1, 2 e 3 obtidos em cultura celular e inativados por formaldeído. Pode conter traços de estreptomicina, neomicina, polimixina e 2-fenoxietanol como conservante. É apresentada sob a forma de solução injetável, em doses individuais ou frascos multidoses.

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

Aplicada a partir de 2 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 deve ser rigorosamente respeitado.

## 6.4 Eficácia

### 6.4.1 Eficácia em pessoas imunocompetentes

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

### 6.4.2 Eficácia em pacientes imunodeprimidos

A VIP induz níveis adequados de anticorpos séricos, comparáveis aos induzidos pela VOP, em pessoas assintomáticas infectadas pelo HIV.

Em pacientes com imunodeficiência grave, congênita ou adquirida, a resposta sorológica é menor e pode mesmo ser ausente.

## 6.5 Esquemas

Esquema básico: três doses com intervalo de 60 dias (intervalo mínimo = 30 dias) a partir de 2 meses de idade. A começar de 2012, o Brasil adotou o esquema sequencial para crianças saudáveis, de duas doses de VIP aos 2 e 4 meses com intervalo de 60 dias, completar esquema de vacinação com a vacina poliomielite (VOP) aos 6 meses para crianças hígdas.

Reforços: Administrar um reforço aos 15 meses com VOP.

Se a criança iniciou a vacinação com a VOP e surgir indicação para o uso da VIP, completar com este esquema iniciado com a VOP, contando as doses já recebidas como válidas.

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

## 6.6 Indicações

1. Crianças imunodeprimidas (com deficiência imunológica congênita ou adquirida) não vacinadas ou que receberam esquema incompleto de vacinação contra poliomielite.
2. Crianças que estejam em contato domiciliar ou hospitalar com pessoa imunodeprimida.
3. Pessoas submetidas a transplante de órgãos sólidos ou de células-tronco hematopoéticas (medula óssea).
4. Recém-nascidos e lactentes que permaneçam internados em unidade neonatal por ocasião da idade de vacinação contra a poliomielite.
5. Crianças com história de paralisia flácida associada à vacina, após dose anterior de VOP.

## 6.7 Contraindicações

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

## 6.8 Eventos adversos

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

**Sistêmicos:** febre moderada

**Alérgicos:** anafilaxia é rara

## Referências

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Active and passive immunization. In: PICKERING, L. K. et al. (Ed.). **Red book: report of the Committee on Infectious Diseases**. 29. ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2012. p. 1-110.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Recomendações para terapia antirretroviral em crianças e adolescentes infectados pelo HIV: vacinação em pessoas infectadas pelo HIV-2009**. Brasília, 2010.

\_\_\_\_\_. 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, 2012. Disponível em: <[http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/informe\\_introducao\\_vacina\\_inativada\\_polio\\_vip\\_2012.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/informe_introducao_vacina_inativada_polio_vip_2012.pdf)>. Acesso em: 13 mar. 2013.

MOSS, W. J.; CLEMENTS, J.; HALSEY, N. A. Immunization of children at risk of infection with human immunodeficiency virus. **Bull. World Health Organ.**, New York, v. 81, n. 1, p. 61-70, 2003.

VIDOR, E.; PLOTKIN, S. A. Poliovirus vaccine-inactivated. In: PLOTKIN, S. A., ORENSTEIN, W. A., OFFIT, P. (Ed.). **Vaccines**. 6. ed. Filadelfia: Saunders, 2013. p. 625-649.

WECKX, L. Y. Poliomielite. In: AMATO NETO, V. (Ed.). **Atualizações, orientações e sugestões sobre imunizações**. São Paulo: Segmento Farma, 2011. p. 185-196.

\_\_\_\_\_. Poliomielite. In: FARHAT, C. K. et al. (Ed.). **Imunizações, fundamentos e prática**. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2008. p. 287-299.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Polio global eradication initiative: strategic plan 2010-2012**, 2010. Disponível em: <[http://www.polioeradication.org/content/publications/gpei\\_strategicplan.2010-2012.eng.may.2010.pdf](http://www.polioeradication.org/content/publications/gpei_strategicplan.2010-2012.eng.may.2010.pdf)>. Acesso em: 7 jul. 2012.

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

### 7.1 Considerações gerais

A infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) acomete um terço da humanidade (2 bilhões de pessoas), 360 milhões têm evidência de infecção crônica e ocorrem 620 mil óbitos por ano, devido à cirrose ou ao câncer hepático. Suas manifestações clínicas variam de infecção inaparente com cura sem sequelas à cirrose e aos cânceres hepáticos, podendo ainda causar hepatite aguda de vários graus de gravidade, infecção crônica inaparente (estado de portador) e hepatite crônica. Estima-se em cerca de 40% a chance de um infectado crônico pelo VHB vir a morrer em decorrência desta infecção.

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

O infectado pelo VHB expressa alguns marcadores virais, conforme explicitado no Quadro 20. 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 de 2% baixa. No Brasil, a Amazônia tem prevalência alta e no restante do País 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 na área tem influência na frequência com que esses tipos de transmissão ocorrem.

A transmissão de mãe para filho ocorre em cerca de 90% dos casos em que a gestante é AgHBs positivo e 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 ocorre a infecção inicial. Ocorre em 70% a 90% das crianças infectadas ao nascimento e diminui progressivamente com o aumento da idade, chegando a 6%-10% quando a infecção inicial se dá em adultos.

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

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

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

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

Quadro 20 – Interpretação da sorologia da hepatite B e indicação de vacina

Interpretação	AgHBs	Anti-HBs	Anti-HBc IgM	Anti-Hbc total	Indicação de vacina
Suscetível	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Sim
Doença aguda	Positivo	Negativo	Positivo	Positivo	Não
Doença crônica	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo	Não
Imunidade por infecção passada	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Não
Imunidade por vacinação	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Não

Fonte: Adaptado de Brasil (2008).

## 7.2 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 as produzidas por engenharia genética. As dosagens (em microgramas ou mililitros) recomendadas variam conforme o produto, devendo-se seguir as orientações das bulas e as normas atualizadas estabelecidas pelo PNI para cada situação específica.

A vacina é apresentada em 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, coqueluche, *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).

## 7.3 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 a 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 com menor imunogenicidade. Excepcionalmente, em pessoas com doenças hemorrágicas, a via subcutânea pode ser utilizada, apesar da menor imunogenicidade.

A IGHAHB deve ser administrada na dose de 0,5 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 com a 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 respeitado.

## 7.4 Eficácia

### 7.4.1 Em pessoas imunocompetentes

Três doses de vacina hepatite B induzem títulos protetores de anticorpos (anti-HBs  $\geq 10$  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 a vacinação contra infecção pelo vírus da hepatite B. Mais importantes são os fatores genéticos, ligados a determinados haplotipos de HLA.

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

### 7.4.2 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 nestes indivíduos a resposta imunológica é menor.

## 7.5 Esquemas

### 7.5.1 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 (zero, 1 e 6 meses). O Brasil adota hoje para 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 zero, 1 e 6 meses.

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

Doses e esquemas para grupos especiais, consultar Quadro 21.

### 7.5.2 IGHAHB

A dose de IGHAHB é usualmente única.



## 7.6 Indicações

Podem ser realizadas nos CRIEs, mediante indicação médica a vacina HB para indivíduos suscetíveis:

1. Pessoas vivendo com HIV/aids.
2. Asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas.
3. Convívio domiciliar contínuo com pessoas portadoras de VHB.
4. Doadores de órgãos sólidos ou de células-tronco hematopoiéticas (medula óssea).
5. Imunodeficiência congênita ou adquirida.
6. Diabetes *mellitus*.
7. Doadores de sangue.
8. Doenças autoimunes.
9. Fibrose cística (mucoviscidose).
10. Portadores de hepatopatias crônicas e hepatite C.
11. Portadoras de doenças renais crônicas/diálise/hemodiálise/síndrome nefrótica.
12. Transplantados de órgãos sólidos ou de células-tronco hematopoiéticas (medula óssea).
13. Vítimas de violência sexual.
14. Vítimas de acidentes com material biológico positivo ou fortemente suspeito de infecção por VHB.
15. Comunicantes sexuais de portadores de VHB.
16. Potenciais receptores de múltiplas transfusões de sangue ou politransfundidos.
17. Doenças de depósito.

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.

### 7.6.1 Profilaxia pré-exposição

#### 7.6.1.1 Pessoas imunocompetentes

A vacinação pré-exposição pode ser realizada nas Unidades Básicas de Saúde para as categorias para as quais está indicada, independentemente de faixa etária: gestantes em qualquer período da gestação; trabalhadores da saúde; bombeiros, policiais militares, policiais civis e policiais rodoviários; coletores de lixo hospitalar e domiciliar; comunicantes sexuais de pessoas portadoras de VHB; doadores de sangue; homens e mulheres que mantêm relações sexuais com pessoas do mesmo sexo (HSM e MSM); lésbicas, *gays*, bissexuais, travestis e transexuais (LGBT); pessoas reclusas (presídios, hospitais psiquiátricos, instituições de menores, forças armadas, entre outras); manicures, pedicures e podólogos; populações de assentamentos e acampamentos; populações indígenas; potenciais receptores de múltiplas transfusões de sangue ou politransfundidos; profissionais do sexo/prostitutas; usuários de drogas injetáveis, inaláveis e pipadas; portadores de DST.

#### 7.6.1.2 Grupos especiais

Os pacientes suscetíveis ao VHB pertencentes a grupos especiais devem ser vacinados contra hepatite B nos CRIEs, caso já não o tenham sido em outros serviços. O Quadro 21 apresenta as doses e esquemas

para os renais crônicos e hemodialisados. Para os esquemas e doses em pacientes com HIV/aids em menores de 19 anos remetemos ao Quadro 10, e para maiores de 19 anos ao Quadro 11, no Capítulo 4.

## **7.6.2 Imunoprofilaxia pós-exposição**

Vacina mais imunoglobulina.

### **7.6.2.1 Prevenção da infecção perinatal pelo vírus da hepatite B**

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

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

Ver profissionais expostos a risco, no Quadro 6, na Parte 2, Capítulo 3.1.3.

### **7.6.2.3 Comunicantes sexuais de casos agudos de hepatite B**

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

### **7.6.2.4 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.

### **7.6.2.5 Imunodeprimidos após exposição de risco, mesmo que previamente vacinados**

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

#### **Transplantados de fígado infectados pelo VHB**

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

## 7.7 Contraindicações

Ocorrência de reação anafilática após a aplicação de dose anterior.

## 7.8 Eventos adversos

### 7.8.1 Hepatite B

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

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

**Alérgicas:** Anafilaxia é rara.

### 7.8.2 IGHAHB

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

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

**Alérgicos:** anafilaxia é rara.

**Quadro 21 – Vacinação anti-hepatite B em outros grupos especiais**

Condição	Dose/Esquema	Sorologia pós-vacinação
Fibrose cística	Três doses com esquema de zero/1/6 meses	Não é necessária
Hepatopatia crônica, portadores de VHC	Três doses com esquema de zero/1/6 meses	Sim
Diabetes <i>mellitus</i>	Três doses com esquema de zero/1/6 meses	Sim
Doenças de depósito tais como Gaucher, Nieman Pick, Mucopolissacaridoses tipos I e II, Glicogenoses	Três doses com esquema de zero/1/6 meses	Não é necessária
Transplante de órgãos sólidos e pacientes com neoplasias e/ou que necessitem quimioterapia, radioterapia, corticoterapia e outras imunodeficiências	Quatro doses com o dobro da dose para a idade, com esquema de zero/1/2/6 a 12 meses	Sim
Transplantados de medula óssea	Três doses com esquema de zero/1/6 meses	Sim
Asplenia anatômica ou funcional, hemoglobinopatia e outras condições associadas à disfunção esplênica	Três doses com esquema de zero/1/6 meses	Não é necessária
Pacientes com doenças hemorrágicas e politransfundidos	Três doses com esquema de zero/1/6 meses	Sim
Profissionais de saúde	Três doses com esquema de zero/1/6 meses	Sim
Renais crônicos, pré-diálise	Quatro doses com o dobro da dose para a idade, esquema de zero/1/2/6 meses	Sim. Repetir esquema para os não reagentes
Renais crônicos, hemodialisados	Quatro doses com o dobro da dose para a idade, esquema de zero/1/2/6 meses	Sim. Repetir esquema para os não reagentes. Retestar anualmente e fazer reforço para os que apresentarem títulos menores que 10 UI/mL na retestagem

Fonte: SVS/MS.

## Referências

ADKINS, J. C.; WAGSTAFF, A. J. Recombinant hepatitis B vaccine. **Biodrugs.**, New Zeland, v. 10, n. 2, p. 137-158, 1998.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Resolução-RDC nº 154, de 15 de junho de 2004.** Disponível em: <[www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br)>. Acesso em: 12 jul. 2005.

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

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Active and passive immunization. In: PICKERING, L. K. et al. (Ed.). **Red book: report of the Committee on Infectious Diseases.** 29. ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2012. p. 1-110.

BRASIL. Ministério da Saúde. Divisão de Vigilância à Saúde. Diretoria de Vigilância Epidemiológica. **Parecer técnico nº 04/2010/CGPNI/DEVEP/SVS/MS e DST, Aids e Hepatites Virais/SVS/MS.** Atualização da indicação da vacina hepatite B nos serviços de saúde do SUS. Brasília, 2010.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. **Hepatites virais: o Brasil está atento.** 3. ed. Brasília, 2008.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. **Recomendações para atendimento e acompanhamento de exposição ocupacional a material biológico: HIV e hepatites B e C.** Disponível em: <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/04manual\\_acidentes.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/04manual_acidentes.pdf)>. Acesso em: 14 fev. 2013.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à 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). Disponível em: <<http://www.transpatica.org.br/transpatica3.html>>. Acesso em: 12 fev. 2014.

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

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.**, Atlanta, v. 61, n. RR-3, p. 1-12, 2012.

\_\_\_\_\_. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. **MMWR Recomm. Rep.**, Atlanta, v. 51, n. RR-6, p. 1-80, 2002.

EUROPEAN CONSENSUS GROUP ON HEPATITIS B IMMUNITY. Are booster immunizations needed for lifelong hepatitis B immunity? **Lancet**, London, 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.**, Kidlington, v. 23, n. 22, p. 2902-2908, 2005.
- HOU, J. et al. Epidemiology and prevention of hepatitis B virus infection. **Int. J. Med. Sci.**, Baltimore, v. 2, n. 1, p. 50-57, 2005.
- KOZIEL, M. J.; SIDDIQUI, A. Hepatitis B virus and hepatitis delta virus. In: MANDELL, G. L.; BENNETT, J. E.; DOLIN, R. **Principles and practice of infectious diseases**. 6. ed. Filadélfia: 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.**, London, v. 332, p. 328-336, 2006.
- 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.**, Uberaba, v. 45, n. 5, p. 639-642, 2012
- MEIN, J. K. et al. Management of acute adult sexual assault. **Med. J. Aust.**, Sydney, 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**, Rio de Janeiro, v. 21, n. 1, p. 192-199, 2005.
- PIROFSKI, L.; CASADEVALL, A. Use of licensed vaccines for active immunization of the immunocompromised host. **Clin. Microbiol. Rev.**, Washington, v. 11, n. 1, p. 1-26, 1998.
- POLAND, G. A.; JACOBSON, R. M. Prevention of hepatitis B with the hepatitis B vaccine. **N. Engl. J. Med.**, Waltham, v. 351, p. 2832-2838, 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.**, London, v. 77, n. 1, p. F47-F51, 1997.
- \_\_\_\_\_. et al. Protective efficacy of a recombinant DNA hepatitis B vaccine in neonates of HBe antigen-positive mothers. **JAMA**, Chicago, v. 261, n. 22, p. 3278-3281, 1989.
- STIEHM, E. R.; KELLER, M. A. Passive immunization. In: FEIGN, R. D. et al (Ed.). **Textbook of pediatric infectious diseases**. 5. ed. Filadélfia: Saunders, 2004. p. 3182-3220.
- 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.**, Philadelphia, 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. (Ed.). **Vaccines**. 6. ed. Filadélfia: Elsevier, 2013. p. 205-234.

## 8 Vacina hepatite A (HA)

### 8.1 Considerações gerais

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

O vírus é transmitido 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. Transmissão vertical também é rara. 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 recente experiência argentina com a aplicação de apenas uma dose no primeiro ano de vida foi de controle da incidência de hepatite A, principalmente em creches e instituições assemelhadas, mas com imunidade de rebanho para a população geral.

### 8.2 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 contém antibióticos. Na dependência da apresentação, pode ter o fenoxietanol como conservante.

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

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

Se isolada, tanto na apresentação adulta como infantil, a vacina hepatite A deve ser administrada em duas doses, de 0,5 mL, aplicadas com intervalo de seis meses. Se combinada com vacina hepatite B recombinante, deve ser administrada em três doses, de 1 mL, aplicadas no esquema zero, 1 e 6 meses (ver esquemas). A bula do produto deve sempre ser consultada.

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.

## 8.4 Eficácia

### 8.4.1 Eficácia em pessoas imunocompetentes

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

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

Tem sido demonstrado, na literatura, que estes anticorpos persistem por 6 a 8 anos após vacinação. Estudos baseados em modelos matemáticos estimam que o nível de anticorpos após esquema vacinal completo deve persistir por 20 anos ou mais.

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

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

### 8.4.2 Eficácia em pacientes imunodeprimidos

Soroconversão após 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 esta resposta também se correlacionou apenas com o nível de células CD4, sendo nula quando este nível foi menor que 200 e mais intensa quando maior que  $500/\text{mm}^3$ , sugerindo a necessidade de se aguardar reconstrução do sistema imunológico antes de vacinar.

A infecção pelo vírus da hepatite A em pacientes com doença hepática crônica (DHC), viral ou não, pode levar a quadros de hepatite grave ou fulminante. O estágio da doença hepática e a presença de doença alcoólica têm sido considerados fatores preditivos de menor resposta sorológica à vacina 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.

## 8.5 Esquemas

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

Quando utilizada em duas doses, deve-se observar intervalo de seis meses entre elas.

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

## 8.6 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 (medula óssea).
11. Doadores de órgão sólido ou de células-tronco hematopoiéticas (medula óssea), cadastrados em programas de transplantes.
12. Hemoglobinopatias.

## 8.7 Contraindicações

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

## 8.8 Eventos adversos

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

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

**Alérgicos:** anafilaxia é rara.



## Referências

- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Active and passive immunization. In: PICKERING, L. K. et al. (Ed.). **Red book: report of the Committee on Infectious Diseases**. 29. ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2012. p. 1-110.
- 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, 2012. 113 p.
- CRAIG, A. S.; SCHAFFNER, W. Prevention of Hepatitis A with the Hepatitis A Vaccine. **N. Engl. J. Med.**, Waltham, v. 350, n. 5, p. 476-481, 2004.
- DAVID, R.; GUEST, J. L. Response to hepatitis A vaccine in HIV patients in the HAART era. **AIDS.**, London, v. 19, n. 15, p. 1702-1704, 2005.
- 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.**, Atlanta, v. 55, n. RR-07, p. 1-23, 2006.
- MURPHY, T. V.; FEINSTONE, S. M.; BELL, B. P. Hepatitis A vaccines. In: PLOTKIN, S. A.; ORENSTEIN, W.; OFFIT, P. A.(Ed). **Vaccines**. 6. ed. Filadelfia: Elsevier, 2013. p. 183-204.
- REISS, G.; KEEFFE, E. B. Review article: hepatitis vaccination in patients with chronic liver disease. **Aliment. Pharmacol. Ther.**, New Jersey, v. 19, n. 7, p. 715-727, 2004.
- WALLACE, M. R. et al. Safety and immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine among HIV-infected subjects. **Clin. Infect. Dis.**, Chicago, v. 39, n. 8, p. 1207-1213, 2004.

## 9 Vacina varicela (VZ) e Imunoglobulina humana antivariçela-zoster (IGHAVZ)

### 9.1 Considerações gerais

A varicela, doença infectocontagiosa comum na infância, resulta da infecção primária produzida por vírus da família *Herpes viridae*, 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 14-16 dias, mas pode variar entre 10 e 21 dias. O exantema característico da varicela é polimórfico e pruriginoso, e as lesões tendem a concentrar-se na cabeça e no tronco (distribuição centripeta). 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, nas quais as mais frequentes são as infecções bacterianas secundárias de pele e subcutâneo, seguidas pelas complicações neurológicas que incluem a ataxia cerebelar aguda transitória e a 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 neste 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 concepto: 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 resulta 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).

### 9.2 Composição e apresentação

As vacinas varicela são de vírus vivos atenuados, provenientes da cepa Oka. Cada dose da vacina deve conter, no mínimo, 1.350 unidades formadoras de placas (UFP) 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, rubéola (tetraviral).

A imunoglobulina humana antivariçela-zoster (IGHAVZ) é obtida de plasma humano contendo títulos altos de IgG contra o vírus da varicela; contém de 10% a 18% de globulina e timerosal como conservante. Geralmente as apresentações contêm 125 unidades por frasco, com o volume variando de 1,25 mL a 2,5 mL; observar as orientações do fabricante a cada nova partida do produto.

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

A vacina varicela é recomendada a partir dos 12 meses de idade. Na profilaxia pós-exposição, ela pode ser utilizada a partir de 9 meses de idade. A dose da vacina (VZ) é, geralmente, de 0,5 mL, devendo ser aplicada por via subcutânea.

A dose de IGHAVZ é de 125 U para cada 10 kg de peso corporal, dose mínima de 125 U e máxima de 625 U, devendo ser aplicada por via intramuscular.

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

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

### 9.4 Eficácia

#### 9.4.1 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 em 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 de 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%-94%. Com a administração da segunda dose, com intervalo de 4-8 semanas em relação à primeira dose, estas taxas elevam-se para 94%-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 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.

#### 9.4.2 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 da varicela foi amplamente utilizada em pesquisas clínicas envolvendo crianças leucêmicas. Nessa população vacinada, a taxa de proteção avaliada pós-exposição domiciliar à varicela foi de 86%. Nas 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, 8 a 10 anos após a vacinação.

Mesmo os estudos tendo demonstrado eficácia em crianças leucêmicas, 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.

### 9.5 Esquemas

#### Vacina:

- Crianças imunocompetentes suscetíveis com idade entre 1-12 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.
- Crianças imunocompetentes, que têm indicação de vacina durante a profilaxia de surto hospitalar de varicela, devem receber apenas uma dose da vacina.
- Pessoas imunocompetentes suscetíveis com 13 anos de idade ou mais: duas doses de 0,5 mL por via subcutânea, com intervalo de 4 a 8 semanas entre as doses.
- Pessoas imunodeprimidas em qualquer idade: duas doses de 0,5 mL por via subcutânea com intervalo de três meses entre as doses, desde que as condições para a indicação da vacinação sejam atendidas.

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

A vacina tetraviral está licenciada para crianças na faixa etária de 1 a 12 anos de idade.

#### 9.5.1 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 depois de ter ocorrido o contato.

## 9.6 Indicações

### 9.6.1 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 1 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 três semanas antes do procedimento, desde que não estejam imunodeprimidos.
4. Nefropatias crônicas.
5. Síndrome nefrótica.
6. Doadores de órgãos sólidos e de células-tronco hematopoiéticas (medula óssea).
7. Receptores de transplante de células-tronco hematopoiéticas (medula óssea): para pacientes transplantados há 24 meses ou mais, sendo contraindicadas quando houver doença enxerto *versus* hospedeiro.
8. Crianças e adolescentes infectados pelo HIV suscetíveis à varicela nas categorias clínicas (CDC) N, A e B 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. Doenças dermatológicas graves, tais como: ictiose, epidermólise bolhosa, psoríase, dermatite atópica grave e outras assemelhadas.
11. Uso crônico de ácido acetilsalicílico (suspender uso por seis semanas após a vacinação).
12. Asplenia anatômica e funcional e doenças relacionadas.
13. 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:**

1. A vacina é indicada para controle de surto em ambiente hospitalar, nos comunicantes suscetíveis imunocompetentes maiores de 9 meses de idade, até 120 horas (cinco dias) após o contato.

### 9.6.2 IGHAVZ

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

1. Que o comunicante seja suscetível, isto é:
  - a) Pessoas imunocompetentes e imunodeprimidos sem história bem definida da doença e/ou de vacinação anterior.

- b) Pessoas com imunodepressão celular grave, independentemente de história anterior de varicela.
- 2. Que tenha havido contato significativo com o vírus varicela zoster, isto é:
  - a) Contato domiciliar contínuo: permanência com o doente durante pelo menos 1 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 1 hora.
- 3. Que o suscetível seja pessoa com risco especial de varicela grave, isto é:
  - a) Crianças ou adultos imunodeprimidos.
  - b) Menores de 1 ano em contato hospitalar com VVZ.
  - c) Gestantes.
  - d) Recém-nascidos de mães nas quais o início da varicela ocorreu nos cinco últimos dias de gestação ou até 48 horas depois do parto.
  - e) Recém-nascidos prematuros, com 28 ou mais semanas de gestação, cuja mãe nunca teve varicela.
  - f) Recém-nascidos prematuros, com menos de 28 semanas de gestação (ou com menos de 1.000 g ao nascimento), independentemente de história materna de varicela.

#### 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.**

## 9.7 Contraindicações

### 9.7.1 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).

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.

### 9.7.2 IGHAVZ

Anafilaxia à dose anterior.

## 9.8 Eventos adversos

### 9.8.1 Vacina

**Locais:** sintomas locais como dor, hiperestesia ou rubor podem ocorrer em torno de 20% dos vacinados nas primeiras horas após a aplicação. Erupção leve semelhante à varicela pode surgir no local da aplicação de 8 a 19 dias após a vacinação em torno de 3,5% dos vacinados.

**Sistêmicos:** febre pode ocorrer em torno de 15% dos vacinados, até 40 dias depois da vacinação. Erupção variceliforme, com cinco lesões, em média, pode ocorrer 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 se observa nos 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 na dependência do tratamento quimioterápico e de outros fatores. Caso seja necessário, podem ser tratadas com aciclovir, pois o vírus vacinal é sensível a esse medicamento. As indicações para tratamento com aciclovir são a presença de mais de 50 lesões cutâneas ou exantema com mais de sete dias de duração.

### 9.8.2 IGHAVZ

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

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

**Alérgicos:** anafilaxia é rara.

## Referências

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Varicella-zoster infections. In: PICKERING, L. K. et al. (Ed.). **Red book: report of the Committee on Infectious Diseases**. 29. ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2012. p. 774-789.

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.**, Osaka, v. 18, n. 1, p. 35-40, 1975.

\_\_\_\_\_. 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.**, Osaka, v. 25, n. 1, p. 43-45, 1982.

\_\_\_\_\_. Protective efficacy of vaccination in children in four episodes of natural varicella and zoster in the ward. **Pediatrics**, Elk Grove Village, v. 59, n. 1, p. 8-12, 1977.

\_\_\_\_\_. Protection against varicella in family contacts by immediate inoculation with live varicella vaccine. **Pediatrics**, Elk Grove Village, v. 59, n. 1, p. 3-7, 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, 2009.

BRICKS, L. F. Varicela. In: FARHAT, C. K. et al. (Ed.). **Imunizações, fundamentos e prática**. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2008. p. 414-424.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). **MMWR Recomm. Rep.**, Atlanta, 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.**, New Jersey, 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**, London, v. 343, n. 8912, p. 1548-1551, 1994.

GERSHON, A. A. et al. Collaborative varicella vaccine study group-live attenuated varicella vaccine: efficacy for children with leukemia in remission. **JAMA**, Chicago, v. 252, p. 355-362, 1984.

\_\_\_\_\_. Varicella vaccine. In: PLOTKIN, S. A.; ORENSTEIN, W. A.; OFFIT, P. A. (Ed.). **Vaccines**. 6. ed. Filadelfia: Elsevier, 2013. p. 837-869.

\_\_\_\_\_. Varicella vaccine: use in immunocompromised patients. In: WHITE, R. E. (Ed.). **Infectious disease clinics of North America**. Filadelfia: Saunders, 1996. p. 583-594.



\_\_\_\_\_; STEIMBERG, S. P. Persistence of immunity to varicella in children with leukemia immunized with live attenuated varicella vaccine. **N. Engl. J. Med.**, Waltham, 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: 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.

MARIN, M. et al. Varicella prevention in the United States: a review of successes and challenges. **Pediatrics**, Elk Grove Village, 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**, London, v. 2, n. 8659, p. 371-373, 1989.

SARTORI, A. M. C. Review of varicella vaccine in immunocompromised individuals. **Internat. J. Infect. Dis.**, Hamilton, v. 8, p. 259-270, 2004.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. **Calendário Vacinal 2011/2012**. Disponível em: <<http://www.sbp.com.br>>. Acesso em: 10 fev. 2012.

SUCCI, R. C. M. Varicela-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.

ZAMORA, I. et al. Attenuated varicella virus vaccine in children with renal transplants. **Pediatr. Nephrol.**, Berlin, v. 8, n. 2, p. 190-192, 1994.

## 10 Imunoglobulina Humana Antirrábica (IGHAR)

### 10.1 Considerações gerais

A raiva é um problema de saúde pública no Brasil, não pelo número de casos notificados, mas por sua alta letalidade, praticamente 100%. Apenas um caso de recuperação foi documentado entre nós, em Recife, até o ano de 2012.

Na América do Sul, o cão ainda é o principal animal transmissor. Nos últimos anos, o percentual dos casos de raiva humana transmitidos pelo morcego hematófago tem aumentado no Brasil, principalmente na região amazônica, enquanto os casos de raiva de transmissão urbana por cães e gatos têm diminuído. Nas regiões Sul e Sudeste, onde a raiva em cães e gatos está controlada, observa-se também aumento de casos de raiva em herbívoros (gado vacum, carneiros, porcos) devido à ação de morcegos hematófagos, representando mudança epidemiológica significativa e um potencial risco de transmissão humana por esses agentes. É importante apontar que as manifestações clínicas da raiva transmitida por morcegos ou herbívoros são principalmente de natureza neuromuscular, e não do tipo agitação psicomotora. Variantes do vírus rábico têm sido documentados nos casos de transmissão por morcegos.

A transmissão do vírus da raiva resulta, na maioria das vezes, da inoculação de saliva infectada em tecido subcutâneo ou músculo por meio de mordida do animal, ou inoculação de saliva em pele, ou mucosa lesada por intermédio de arranhadura ou lambedura, mas é preocupante o risco de transmissão por ingestão de carne de herbívoros rábicos ou por manipulação de suas vísceras.

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

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

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

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

As vacinas contra raiva obtidas por cultura de células induzem resposta imune ativa, com produção de anticorpos neutralizantes. Essa resposta requer 7 a 10 dias para se desenvolver e geralmente persiste durante dois anos.

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

A imunização passiva contra raiva pode ser feita com soros (imunoglobulinas heterólogas) ou com imunoglobulina antirrábica humana (imunoglobulinas homólogas).

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

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

São utilizados apenas na situação de pós-exposição concomitantemente com o uso de vacina raiva. Nos CRIEs, a IGHAR é utilizada nas situações de contraindicação de uso do soro heterólogo.

## 10.2 Composição e apresentação

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

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

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

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

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

## 10.4 Eficácia

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

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

## 10.5 Esquemas

Dose única.

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

## 10.6 Indicações

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

## 10.7 Contraindicações

Anafilaxia a dose anterior.

Observação: gravidez e imunodepressão não constituem contra-indicações.

## 10.8 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.

## Referências

ANDRADE, J. **Avaliação da resposta imune humoral a quatro esquemas de vacinação antirrábica pré-exposição**. 1997. 139 f. Tese (Doutorado) – Universidade Federal da Bahia, Salvador, 1997.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Normas técnicas de profilaxia da raiva humana**. Brasília, 2011. 59 p.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Recommendations and reports: human rabies prevention: United States: 2008. **MMWR Recomm. Rep.**, Atlanta, v. 57, n. RR-03, p. 1-28, 2008.

COSTA, W. A. Raiva humana. In: FARHAT, C. K. et al. (Ed.). **Imunizações, fundamentos e prática**. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2008. p. 450-459.

\_\_\_\_\_. Raiva. In: AMATO NETO, V. (Ed.). **Atualizações, orientações e sugestões sobre imunizações**. São Paulo: Segmento Farma, 2011. p. 311-320.

JERRARD, D. A. The use of rabies immune globulin by emergency physicians. **J. Emerg. Med.**, New York, v. 27, n. 1, p. 15-19, 2004.

RUPPRECHT, C. E.; GIBBONS, R. V. Prophylaxis against rabies. **N. Engl. J. Med.**, Waltham, v. 351, p. 2626-2635, 2004.

\_\_\_\_\_; PLOTKIN, S. A. Rabies vaccines. In: PLOTKIN, S. A.; ORENSTEIN, W. A.; OFFIT, P. A. (Ed.). **Vaccines**. 6. ed. Filadelfia: Elsevier, 2013. p. 598-645.

SÃO PAULO (Estado). Instituto Pasteur. **Profilaxia da raiva humana: manual técnico do Instituto Pasteur nº 4**. 2. ed. São Paulo: Instituto Pasteur, 2000. 33 p.

\_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_. Programa de prevenção e controle da raiva transmitida por morcegos em áreas urbanas. **B. Epidemiol. Paulista**, São Paulo, v. 36, n. 3, p. 9-13, 2006.

THISYAKORN, U. et al. Immunologic and virologic evaluation of HIV-1-infected children after rabies vaccination. **Vaccine**, Kidlington, v. 19, n. 11-12, p. 1534-1537, 2001.

## 11 Vacina *influenza*, inativada (INF) – “Vacina Gripe”

### 11.1 Considerações gerais

*Influenza* é infecção com manifestações sistêmicas tais como febre alta, cefaleia, mal-estar, mialgia e sintomas respiratórios, tais como tosse e coriza. Muitas vezes apresenta também conjuntivite, dor abdominal, náuseas e vômitos. Entre as complicações que podem ocorrer se destacam a otite média aguda e a pneumonia, viral ou bacteriana.

Doença de alta transmissibilidade apresenta maior gravidade em gestantes, idosos, crianças menores de 2 anos, obesos, pneumopatas, cardiopatas, imunodeprimidos e portadores de doenças metabólicas.

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

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

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

As cepas são descritas segundo o tipo antigênico, o lugar geográfico de isolamento, o número do cultivo e o ano de identificação. Por exemplo, “A/Califórnia/ 07/2009” (H1N1) foi responsável pela última pandemia de 2009, que começou no México, espalhando-se para os Estados Unidos e posteriormente atingindo mais de 200 países. O comportamento desse vírus se mostrou mais brando que o esperado, porém com capacidade de debilitar e causar mortes, sendo que 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 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, grávidas, população indígena aldeada, crianças de 6 meses a menores de 2 anos, população de 20 a 39 anos e portadores de doenças crônicas. Em 2011 e 2012, a vacinação sazonal foi realizada utilizando-se vacina trivalente inativada (H1N1, H3N2 e B), tendo como alvo: profissionais de saúde, crianças de 6 meses a menores de 2 anos e maiores de 60 anos. Em 2013, foram vacinados: pessoas com 60 anos ou mais de idade, trabalhadores de saúde, povos indígenas, crianças entre 6 meses a menores de 2 anos, gestantes, puérperas (até 45 dias após o parto), reclusos, portadores de doenças crônicas não transmissíveis e outras condições clínicas especiais.

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

No CRIE a vacina pode ser obtida para os grupos especiais de risco relacionados em indicações, neste capítulo.

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

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

- a) Vacinas de vírus fracionados.
- b) Vacinas de subunidades.

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

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

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

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

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

## 11.4 Eficácia

A maioria das crianças e dos adultos jovens desenvolve altos títulos de anticorpos inibidores da hemaglutinação após a vacinação, que conferem proteção contra os tipos contidos na vacina, bem como contra variantes similares.

Quando há boa equivalência entre a cepa viral contida na vacina e a cepa circulante, a proteção contra *influenza* é da ordem de 70% a 90% em menores de 65 anos.

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

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

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

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

Em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico as respostas foram boas ou baixas, conforme o uso de 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 CD4+. Entre as pessoas com HIV/aids com doença avançada e contagens baixas de linfócitos CD4+, a vacina pode não induzir anticorpos protetores, e uma segunda dose não melhora a resposta imunológica à vacina. Não foi verificada piora clínica entre os pacientes com HIV/aids vacinados contra *influenza*, embora possa ocorrer, transitoriamente, aumento da carga viral e diminuição dos linfócitos CD4.

Os dados sobre eficácia, reatogenicidade e segurança das vacinas contra gripe em crianças com menos de 6 meses de idade são insuficientes, não se recomendando seu uso nessa faixa etária.

## 11.5 Esquemas

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

A vacina *influenza* inativada pode ser aplicada simultaneamente com outras vacinas do calendário PNI ou com qualquer intervalo entre elas, ver Quadro 22.

**Quadro 22 – Esquemas da vacina *influenza* inativada, conforme as diversas idades**

Idade	Dose (mL)	Número. de doses
6 meses a <3 anos	0,25	1-2*
≥ 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 4 a 6 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.

## 11.6 Indicações

1. HIV/aids.
2. Transplantados de órgãos sólidos e de células-tronco hematopoiéticas (medula óssea).
3. Doadores de órgãos sólidos e de células-tronco hematopoiéticas (medula óssea) devidamente cadastradas nos programas de doação.
4. Imunodeficiências congênicas.
5. Imunodepressão devido ao câncer ou à 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.

### 11.7 Contraindicações

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

### 11.8 Eventos adversos

**Locais:** eritema, dor e endureção 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. Um aumento do número de casos de síndrome de Guillain-Barré foi associado à vacinação nos Estados Unidos em 1976, porém em outros estudos a associação não ficou clara.

**Alérgicos:** reação anafilática é rara.

## Referências

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Active and passive immunization. In: PICKERING, L. K. et al. (Ed.). **Red book**: report of the Committee on Infectious Diseases. 29. ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2012. p. 1-110.

ARMSTRONG, C. Practice guidelines: CDC releases guidelines on H1N1 vaccination and prevention of seasonal influenza. **Am. Fam. Physician**, Kansas, 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**, London, v. 374, n. 9707, p. 2115-2122, 2009.

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, 2010.

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**, Atlanta, v. 59, n. RR-8, p. 1-62, 2010.

\_\_\_\_\_. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). **MMWR**, Atlanta, v. 60, n. 33, p. 1128-1132, 2011.

CHANG, Y. et al. Innate lymphoid cells mediate influenza-induced airway hyper-reactivity independently of adaptative immunity. **Nat. Immunol.**, New York, v. 12, n. 7, p. 631-638, 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.; ORESTEIN, W.; OFFIT, P. A. (Ed.). **Vaccines**. 6. ed. Filadélfia: Elsevier, 2013. p. 257-293.

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.

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

SÃO PAULO (Estado). Secretaria de Estado da Saúde. Coordenadoria de Controle de Doenças. Centro de Vigilância Epidemiológica. Divisão de Doenças Transmissíveis. **Informe técnico influenza**: atividade viral na fase pós-pandêmica. São Paulo: Secretaria de Estado da Saúde, 2011. 8 p.

SCHATTNER, A. Consequence or coincidence: the occurrence, pathogenesis and significance of autoimmune manifestations after viral vaccines. **Vaccine**, Kidlington, v. 23, n. 10, p. 3876-3886, 2005.

SHARLAND, M. et al. Influenza and parainfluenza In: \_\_\_\_\_. (Ed.). **OSH manual of childhood infections: the blue book**. 3 ed. Oxford: Oxford University Press, 2011. p. 595-599.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA. IV Diretrizes brasileiras para o manejo de asma. **J. Bras. Pneumol.**, Brasília, v. 32, n. 7, 2006. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132006001100002>>. Acesso em: 5 jun. 2012.

ZHU, F. C. et al. A novel influenza A (H1N1) vaccine in various ages groups. **N. Engl. J. Med.**, Waltham, v. 361, p. 2414-2423, 2009.

## 12 Vacinas Pneumocócicas

Vacina pneumocócica 23-valente (polissacarídica – Pn23).

Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada – Pnc10).

### 12.1 Considerações gerais

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

O *Streptococcus pneumoniae* é bactéria gram-positiva, capsulada, que tem 90 sorotipos imunologicamente distintos. Esses sorotipos têm importância epidemiológica na distribuição das doenças pneumocócicas no mundo e na definição da composição das vacinas. Os polissacarídeos capsulares são a base primária da patogenicidade e da classificação por sorotipos. Os sorotipos mais frequentemente associados à doença invasiva nos Estados Unidos são 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F. No Brasil, além desses, são importantes os sorotipos 1 e 5.

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

Durante cinco décadas a penicilina foi efetiva contra o pneumococo, porém cepas resistentes à penicilina disseminaram-se progressivamente pelo mundo entre 1970 e 1990, aumentando a importância da prevenção contra o pneumococo, sobretudo em relação às cepas resistentes.

A primeira vacina polissacarídica foi licenciada nos EUA, em 1977, com 14 sorotipos. Em 1983 esta vacina foi substituída por outra, com 23 sorotipos (Pn23) que são os mais 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 vacina antipneumocócica polissacarídica é efetiva contra doença pneumocócica em adultos, reduzindo o risco de doença invasiva e provavelmente reduzindo a incidência de pneumonia adquirida na comunidade. Por esse motivo é utilizada como imunobiológico especial, para determinados grupos de pacientes que apresentam suscetibilidade aumentada à infecção pneumocócica.

A vacinação contra pneumococo e contra gripe na população idosa tem se mostrado protetora nesta população em relação à mortalidade por pneumonias e admissões em UTI, quando comparado com os vacinados com essas vacinas e a vacinação com apenas uma delas.

O uso de vacinas conjugadas contra pneumococo (7 e 13 valente) no adulto tem sido motivo de muitas publicações científicas, havendo evidência de boa resposta imune a essas vacinas, com maior persistência de anticorpos, e melhor resposta em indivíduos geneticamente não respondedores à vacina polissacarídica. Contudo, as vacinas conjugadas têm menor número de sorotipos e maior custo que a vacina polissacarídica. Além disso, como acontece com a vacina polissacarídica, a resposta de anticorpos com as vacinas conjugadas no adulto também é menor em pessoas com maior risco de doenças invasivas pelo pneumococo. Alguns sorotipos identificados em infecções pneumocócicas em adultos acima de 50 anos, na Vigilância Epidemiológica de *Streptococcus pneumoniae*, na América Latina (Sireva), não fazem parte da constituição das vacinas conjugadas hoje disponíveis no Brasil, mas estão contidos na vacina polissacarídica 23-valente.

Atualmente, dispomos nos CRIEs de duas vacinas pneumocócicas. Uma vacina pneumocócica 23-valente (polissacarídica – Pn23) e a vacina pneumocócica 10-valente (conjugada – Pnc10). Esta é uma vacina de alta imunogenicidade, T dependente, indutora de memória imunológica e de resposta anamnésica, e pode ser utilizada em crianças a partir dos 2 meses de idade, faixa etária onde a morbimortalidade da doença pneumocócica é muito elevada. A vacina pneumocócica 23-valente é polissacarídica, T-independente, só pode ser utilizada em crianças a partir de 2 anos de idade.

A proteção oferecida pelas vacinas pneumocócicas depende da coincidência entre os sorotipos mais prevalentes na região e os sorotipos contidos nas vacinas. No Brasil, o projeto Sireva descreveu a prevalência dos sorotipos isolados de doenças invasivas e a resistência à penicilina dos diversos sorotipos em diferentes regiões. No período de 2000 a 2008, foram identificados no Brasil, por meio desse projeto, 32 sorotipos de pneumococo. Esses sorotipos foram isolados de crianças hospitalizadas, com idade até 5 anos. Treze sorotipos foram responsáveis por 88,4% dos pneumococos isolados na vigilância laboratorial (14, 6B, 18C, 19F, 23F, 1, 6A, 5, 19A, 9V, 3, 7F e 4). Considerando as porcentagens dos sorotipos identificados no Brasil, no período de 2000 a 2008, estimou-se o impacto potencial para a vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) na prevenção da doença pneumocócica grave em 80,1%.

Alguns grupos populacionais são especialmente suscetíveis à doença invasiva pelo pneumococo. Eles podem ser contemplados no CRIE com os dois tipos de vacinas pneumocócicas citadas acima, na dependência da idade e da situação clínica do paciente.

## 12.2 Composição e apresentação

### 12.2.1 Vacina pneumocócica 23-valente (polissacarídica – Pn23)

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

A vacina ainda contém fenol e sais tampões.

### 12.2.2 Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada – Pnc10)

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 ao toxoide tetânico. A vacina tem 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), 23 F (1 µg).
- Conjugado a toxoide diftérico: 19 F (3 µg).
- Conjugado a toxoide tetânico: 18 C (3 µg).

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

### 12.3.1 Pn23

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

### 12.3.2 Pnc10

Deve ser aplicada a partir dos 2 meses de idade, por via intramuscular profunda, no vasto lateral da coxa. Conservar entre +2°C e +8°C. O prazo de validade indicado pelo fabricante na embalagem deve ser rigorosamente respeitado.

## 12.4 Eficácia

### 12.4.1 Pn23

A vacina Pn23 induz anticorpos que aumentam a opsonização, a fagocitose e a destruição dos pneumococos. Contudo, a indução de resposta por mecanismos T-independentes não induz boa proteção em menores de 2 anos de idade.

A resposta aos vários sorotipos é heterogênea. Em 80% das crianças e dos adultos jovens observa-se aumento de duas ou mais vezes na concentração de anticorpos tipos 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 5 a 10 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 de maior risco de doença pneumocócica invasiva. A duração dos anticorpos pode ser mais curta (de 3 a 5 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 com intervalos curtos não é benéfica.

### 12.4.2 Pnc10

A avaliação da eficácia potencial da vacina Pnc10 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 Pnc 10-valente demonstrou gerar anticorpos funcionais, OPA (opsonofagocitose) 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. A eficácia das vacinas conjugadas em pessoas imunodeprimidas ainda não está comprovada.

A Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tenoclogía (ANMAT), Autoridade Regulatória de Referência Regional para Medicamentos/Opas, da Argentina, licenciou a vacina Pnc 10-valente para uso em crianças até os 5 anos de idade em março de 2011. O Comitê Técnico Assessor de Imunização (Ctai) – Plano Nacional de Imunização/Ministério da Saúde do Brasil, aprovou a utilização da vacina Pnc 10-valente para introdução na rotina do CRIE para todas as crianças menores de 5 anos de idade. O Grupo de Trabalho (GT) revisor desta edição do Manual do CRIE adotou essa orientação.

## 12.5 Esquemas

### 12.5.1 Pn23

Dose única.

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

### 12.5.2 Pnc10

Doses conforme a idade como indicado no Quadro 23.

**Quadro 23 – Esquema de vacinação antipneumococo, conforme a idade, para todas as crianças contempladas nas indicações neste Manual**

Faixa etária de início	Esquema primário	Reforços	
	Pnc10	Pnc10	Pn23
2 a 6 meses	Três doses (zero/2/4 meses)	De 12 a 15 meses de idade	A partir de 2 anos de idade
7 a 11 meses	Duas doses (zero/2 meses)	De 12 a 15 meses de idade	Primeira dose, pelo menos 6 a 8 semanas após a última dose da Pnc10
12 a 59 meses	Duas doses (zero/2 meses)	Nenhum	Segunda dose, cinco anos após a primeira dose de Pn23

Fonte: SVS/MS.

## 12.6 Indicações

1. HIV/aids.
2. Asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas.
3. Pneumopatias crônicas, exceto asma intermitente ou persistente leve.
4. Asma persistente moderada ou grave.
5. Cardiopatias crônicas.
6. Nefropatias crônicas / hemodiálise / síndrome nefrótica.
7. Transplantados de órgãos sólidos ou de células-tronco hematopoiéticas (medula óssea).
8. Imunodeficiência devido ao câncer ou à imunodepressão terapêutica.

9. Diabetes *mellitus*.
10. Fístula liquórica.
11. Fibrose cística (mucoviscidose).
12. Doenças neurológicas crônicas incapacitantes.
13. Implante de cóclea.
14. Trissomias.
15. Imunodeficiências congênitas.
16. Hepatopatias crônicas.
17. Doenças de depósito.

Além das indicações contidas no CRIE, a Pn23 também é indicada:

- Pessoas a partir dos 60 anos de idade, quando hospitalizados ou residentes em instituições fechadas, como asilos, casas geriátricas e casas de repouso.
- Povos indígenas.

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

## 12.7 Contraindicações

### 12.7.1 Pn23 e Pnc10

Reação anterior de hipersensibilidade imediata (anafilaxia) à vacina.

## 12.8 Eventos adversos

### 12.8.1 Pn23

**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.

### 12.8.2 Pnc10

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

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

**Alérgenos:** anafilaxia é rara.



## Referências

- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Active and passive immunization. In: PICKERING, L. K. et al. (Ed.). **Red book: report of the Committee on Infectious Diseases**. 29. ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2012. p. 1-110.
- BLACK, S. et al. Post licensuresurveillance for pneumococcal invasive disease after use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in northern California Kaiser Permanente. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, Baltimore, v. 23, n. 6, p. 485-489, 2004.
- BRANDILEONE, M. C. Conveniências de incluir mais sorotipos na vacina pneumococo: indicar quais, se necessário. In: WECKX, L. Y. et al. **Controvérsias em imunizações: 2009**. São Paulo: Segmento Farma, 2010. p. 31-35.
- \_\_\_\_\_. et al. Appropriateness of a pneumococcal conjugate vaccine in Brazil: potential impact of age and clinical diagnosis with emphasis on meningitis. **J. Infect. Dis.**, Chicago, v. 187, n. 8, p. 1206-1212, 2003.
- \_\_\_\_\_.; 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. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Recomendações para terapia antirretroviral em crianças e adolescentes infectados pelo HIV 2009**. Brasília, 2010. 72 p. Supl. I.
- BREUKELS, M. A. et al. Complement dependency of splenic localization of pneumococcal polysaccharide and conjugate vaccines. **Scand. J. Immunol.**, Oxford, v. 61, n. 4, p. 322-328, 2005.
- 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**, Atlanta, v. 52, n. 31, p. 739-740, 2003.
- \_\_\_\_\_. Preventing pneumococcal disease among infants and young children. **MMWR Recomm. Rep.**, Atlanta, v. 49, n. RR-9, p. 1-38, 2000.
- \_\_\_\_\_. 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.**, Atlanta, v. 59, n. RR-11, p. 1-18, 2010.
- \_\_\_\_\_. Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-Valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). **MMWR**, Atlanta, v. 59, n. 34, p. 1102-1106, 2012.
- \_\_\_\_\_. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). **MMWR Recomm. Rep.**, Atlanta, v. 46, n. RR-8, p. 1-24, 1997.

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**, Kidlington, 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.** Chicago, v. 51, n. 19, p. 1007, 2010.

JACKSON, L. A. Pneumococcal polysaccharide vaccines. In: PLOTKIN, S. A.; ORENSTEIN, W.; OFFIT, P. A. (Ed.). **Vaccines**. 6. ed. Filadelfia: Elsevier, 2013. p 542-572.

JOHNSTONE, J. et al. Effect of pneumococcal vaccination in hospitalized adults with community-acquired pneumonia. **Arch. Intern. Med.**, Chicago, 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**, London, 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.; OFFIT, P. A. (Ed.). **Vaccines**. 6. ed. Filadélfia: Elsevier, 2013. p. 504-541.

LUCAREVSKI, 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 Alaskan native adults 55-70 years of age. **Clin. Infect. Dis.**, Chicago, v. 49, n. 2, p. 241-248, 2009.

MOBERLEY, S. et al. **Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults**. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000422.pub3/abstract;jsessionid=83E2C70E2DF566B0DE6F0AAEB103BBD4.d01t04?deniedAccessCustomisedMessage=&userIsAuthenticated=false>>. 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.**, Chicago, 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.**, Chicago, v. 52, n. 5, p. 633-640, 2011.

NASCIMENTO-CARVALHO, C. M. et al. Cepas invasivas de pneumococo isoladas em crianças e adolescentes em Salvador. **J. Pediat.**, Rio de Janeiro, v. 79, n. 3, p. 209-214, 2013.

OSELKA, G. Prevenção da doença pneumocócica no Brasil. **J. Pediat.**, Rio de Janeiro, v. 79, n. 3, p. 195-196, 2003.

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

TALBOT, T. R. et al. Asthma as a risk factor for invasive pneumococcal disease. **N. Engl. J. Med.**, Waltham, v. 352, p. 2082-2090, 2005.

VACINA PNEUMOCÓCICA 10-VALENTE (CONJUGADA). Rio de Janeiro: Glaxo Smith Kline, [20--?]. Disponível em: <<http://www.vacinar.com.br/userfiles/file/Bulas/Synflorix%20-%20Pneumo%2010%20-%20GSK.pdf>>. Acesso em: 13 jun. 2013. Bula de remédio.

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.**, Baltimore, v. 30, n. 8, p. 130-141, 2011.

\_\_\_\_\_. 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.**, Baltimore, v. 28, n. 4, p. S66-76, 2009.

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

### 13.1 Considerações gerais

O *Haemophilus influenzae* é importante agente de infecções graves em lactentes e crianças com menos de 5 anos de idade. Embora cepas não tipáveis (não capsuladas) colonizem as vias respiratórias e sejam causa frequente de otite média, sinusite e infecção das mucosas respiratórias, são as cepas capsuladas, particularmente as do sorotipo b, as responsáveis pela quase totalidade dos casos de doença invasiva por essa bactéria.

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

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

Aglomerados 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 com o fato de a imunidade contra *Haemophilus influenzae* tipo b ser mediada por anticorpos dirigidos contra a cápsula bacteriana, razão pela qual todas as vacinas contra *Haemophilus influenzae* tipo b devem ser capazes de induzir anticorpos contra o PRP. As vacinas de primeira geração continham apenas o PRP purificado. Entretanto, o PRP é um imunógeno relativamente fraco, à semelhança do que se observa com outros polissacarídeos, por atuarem como antígenos T-independentes, que não induzem a formação de células de memória e não são suficientemente imunogênicos antes dos 2 anos de idade.

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

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

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

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

a eliminar os portadores de *Haemophilus influenzae* tipo b, diminuindo a circulação desse patógeno na comunidade, protegendo indiretamente os não vacinados (imunidade coletiva).

A Hib faz parte do calendário básico do Programa Nacional de Imunizações, compondo a vacina pentavalente (difteria/tétano/pertússis/Hib/Hep B).

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

## 13.2 Composição e apresentação

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

Essas vacinas são apresentadas em frascos uni ou multidoses.

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

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

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

## 13.4 Eficácia

### 13.4.1 Eficácia em pessoas imunocompetentes

As vacinas conjugadas contra *Haemophilus influenzae* tipo b atuam como antígenos T-dependentes e são, portanto, altamente imunogênicas a partir de 6 semanas de vida.

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

### 13.4.2 Eficácia em pacientes imunodeprimidos

Crianças com doenças crônicas associadas a aumento de risco de infecção pelo *Haemophilus influenzae* tipo b podem ter resposta inadequada à vacinação. Exemplos: pacientes com HIV/aids, com deficiência de imunoglobulinas, com asplenia anatômica ou funcional, com anemia falciforme, assim como pacientes em quimioterapia.

Em adultos submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas (medula óssea) aumenta o risco de infecção por microrganismo capsulado no período pós-transplante tardio.

## 13.5 Esquemas

Conforme Quadro 24 a seguir, nas indicações do CRIE.

**Quadro 24 – Esquema de vacinação contra *Haemophilus influenzae* tipo b**

Idade	Esquema primário	Reforço*
2 a 6 meses	Três doses (com intervalo de 60 dias)	12 a 15 meses
7 a 11 meses	Duas doses (4 a 8 semanas de intervalo)	12 a 15 meses
12 a 59 meses	Duas doses (4 a 8 semanas de intervalo) se imunodeprimido. Dose única, se imunocompetente.	
5 anos a 19 anos	Duas doses (4 a 8 semanas de intervalo) se imunodeprimido. Dose única, se imunocompetente.	

Fonte: SVS/MS.

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

## 13.6 Indicações

1. Nas indicações de substituição de pentavalente por DTP acelular + Hib + HB.
2. Transplantados de células-tronco hematopoiéticas (medula óssea).
3. Nos menores de 19 anos, não previamente vacinados, nas seguintes situações:
  - a. HIV/aids.
  - b. Imunodeficiência congênita isolada de tipo humoral ou deficiência de complemento.
  - c. Imunodepressão terapêutica ou devido ao câncer.
  - d. Asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas.
  - e. Diabetes *mellitus*.
  - f. Nefropatia crônica / hemodiálise / síndrome nefrótica.
  - g. Trissomias.
  - h. Cardiopatia crônica.
  - i. Pneumopatia crônica.
  - j. Asma persistente moderada ou grave.
  - k. Fibrose cística.
  - l. Fístula liquórica.
  - m. Doenças de depósito.
  - n. Transplantados de órgãos sólidos.
  - o. Transplantados de células-tronco hematopoiéticas (medula óssea).
  - p. Doença neurológica incapacitante.
  - q. Implante de cóclea.

## 13.7 Contraindicações

Anafilaxia a dose anterior ou a algum componente da vacina

## 13.8 Eventos adversos

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

**Locais:** dor, eritema e enduração.

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

**Alérgicos:** anafilaxia é rara.

## Referências

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Active and passive immunization. In: PICKERING, L. K. et al. (Ed.). **Red book**: report of the Committee on Infectious Diseases. 29. ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2012. p. 1-110.

CHANDRAN, A. et al. Haemophilus influenzae vaccines. In: PLOTKIN, S. A.; ORENTEIN, W.; OFFIT, P. A. (Ed.). **Vaccines**. 6. ed. Filadelfia: Elsevier, 2013. p 167-182.

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**, London, v. 4, n. 2, p. 219-228, 2005.

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



## 14 Vacinas adsorvidas difteria, tétano e pertússis acelular (DTPa)

### 14.1 Considerações gerais

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

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). Estas 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 fimbrias (FIM) tipos 1, 2 e 3.

A coqueluche é 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 é 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 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 1 ano, particularmente no primeiro trimestre de vida. A coqueluche, antes do advento da vacina, era uma das principais causas de mortalidade infantil.

No Brasil, a notificação de casos de coqueluche caiu de 40 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. Esta queda, observada mesmo com a melhora da notificação e ações de vigilância epidemiológica, acompanhou os esforços de ampliação de cobertura empreendidos pelo 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 tem sido registrado em diferentes regiões geográficas. Alguns fatores têm sido sugeridos para justificar a mudança do padrão epidemiológico, tais como: variações genéticas da *Bordetella pertussis*, fazendo com que a vacina seja menos efetiva; 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.

Estima-se que ocorram 50 milhões de casos de coqueluche no mundo, com aproximadamente 300 mil mortes por ano, 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 1 ano. Em anos recentes notou-se um aumento do número de casos, sendo de 594 em 2010, 2.131 casos em 2011 e mais de 4 mil casos em 2012. Aproximadamente 70% dos casos notificados concentram-se em menores de 1 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. Onde a cobertura vacinal diminuiu, ocorreram epidemias de coqueluche, com aumento de hospitalizações e de óbitos.

Embora a vacina de células inteiras (celular) contra coqueluche seja bastante reatogênica, considera-se hoje 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 esta vacina celular, tornando-se expectativa por uma vacina menos reatogênica, um elemento de pressão sobre os serviços. Em um estudo brasileiro realizado em 2005, com cerca de 21 mil mães ou responsáveis – foram entrevistados antes e após a vacinação com a vacina adsorvida difteria, tétano, coqueluche combinada com a *Haemophilus influenzae tipo b* (Tetra) –, mostrou que a vacina brasileira não é mais reatogênica que as internacionais, observando incidência de convulsão de 1/5.266 vacinados e Síndrome Hipotônica 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 chamada 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 porque:

- 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 CRIEs, nas indicações específicas até a idade de 6 anos, 11 meses e 29 dias. A partir dessa idade a literatura recomenda a vacina adsorvida difteria, tétano e 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.

## 14.2 Composição e apresentação

### 14.2.1 Vacina adsorvida difteria, tétano e pertússis acelular (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), aglutinogênios (proteínas das fimbrias). 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 adjuvante, tal como ocorre na vacina celular. São disponibilizadas isoladamente ou combinadas com outros componentes.

### 14.2.2 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 e é adsorvida a sais de alumínio.

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

### 14.3.1 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 feita a partir dos 2 meses de idade, sendo a idade máxima 6 anos, 11 meses e 29 dias, por via IM profunda.

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

### 14.3.2 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 e não pode ser congelada. O prazo de validade é indicado pelo fabricante e deve ser rigorosamente respeitado.

## 14.4 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 3 ou 5 componentes assemelham-se às da DTP.

O grande benefício das vacinas DTPa é sua menor reatogenicidade, em comparação com a DTP.

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

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

Após a última dose de vacinação com DPT, em geral entre 4 e 6 anos de idade, a imunidade diminui progressivamente, não sendo ainda bem estabelecido um correlato sérico de proteção contra pertússis.

A vacina DTpa foi liberada com base em estudos de não inferioridade da resposta sorológica comparada à DTPa.

Quando utilizada na gestante, a vacina pertússis acelular pode ser administrada a partir de 20 semanas de gestação, preferencialmente entre 27 e 32 semanas. A cada gestação.

## 14.5 Esquemas

### 14.5.1 Vacina adsorvida difteria, tétanos e pertússis acelular (DTPa)

O esquema de vacinação é aos 2, 4 e 6 meses, com um reforço aos 15 meses e outro aos 4 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.

## 14.6 Indicações

### 14.6.1 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* B (Penta).
  - a) Convulsão febril ou afebril nas primeiras 72 horas após vacinação.
  - b) Síndrome hipotônica hiporresponsiva nas primeiras 48 horas após vacinação.
2. Para crianças que apresentem risco aumentado de desenvolvimento de eventos graves à vacina adsorvida difteria, tétano e pertússis (DTP) ou à vacina adsorvida difteria, tétano, pertússis, hepatite B e *Haemophilus influenzae* 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) Crianças com neoplasias e/ou que necessitem de quimio, rádio ou corticoterapia.
  - e) RN que permaneça internado na unidade neonatal por ocasião da idade de vacinação.
  - f) RN prematuro extremo (menor 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 15, Capítulo 4).
  - b) Pacientes com doenças imunomediadas que necessitem de quimioterapia, corticoterapia ou imunoterapia (ver Quadro 16, Capítulo 4).
  - c) Transplantados de órgãos sólidos e células-tronco hematopoiéticas (medula óssea).

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

Gestantes. Esta vacina estará disponível na rede de saúde, nos CRIEs poderá ser aplicada quando o paciente recebe outras vacinas especiais.

### 14.7 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 7 anos, para a DTPa.

### 14.8 Eventos adversos

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

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

**Sistêmicos:** são os mesmos das vacinas celulares, porém menos frequentes. Temperatura axilar  $\geq 40^{\circ}\text{C}$ , convulsões febris, choro com três horas ou mais de duração e episódios hipotônicos 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 previa de síndrome Guillain-Barré até seis semanas após receber vacina contendo toxoide tetânico.
- Progressiva doença neurológica, 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.

## Referências

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Active and passive immunization. In: PICKERING, L. K. et al. (Ed.). **Red book**: report of the Committee on Infectious Diseases. 29. ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2012. p. 1-110.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Saúde Brasil 2004**: uma análise da situação de saúde. Brasília, 2004. p. 304-305.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. **Saúde Brasil**: volta da coqueluche no Brasil e no mundo. Disponível em: <<http://www.saudebrasilnet.com.br/Dicas-de-Saude/volta-da-coqueluche-no-brasil-e-no-mundo>>. Acesso em: 13 mar. 2013.

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

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

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

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

\_\_\_\_\_. Updated recommendation for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women and persons who have or anticipate having close contact with an infant aged < 12 months. **MMWR**, London, v. 60, n. 41, p. 1424-1426, 2011.

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

KATHLYN, M. E.; DECKER, M. D. Pertussis vaccines. In: PLOTKIN, S. A.; ORENSTEIN, W. A.; OFFIT, P. A. (Ed.). **Vaccines**. 6. ed. Filadélfia: Saunders, 2013. p. 447-492.

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. 523-528, 2007.

\_\_\_\_\_. et. al. **Relatório do estudo de vigilância ativa de eventos adversos associados à vacina DTP/Hib utilizada no Programa Nacional de Imunizações**. Reprodução xerográfica, ago. 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.**, Morelos, v. 53, n. 1, p. 57-65, 2011.

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

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Pertussis vaccine: WHO position paper. **WER**, Geneva, v. 85, n. 40, p. 385-400, 2010.

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

### 15.1 Considerações gerais

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

### 15.2 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, e contém timerosal como conservante de resíduos de formaldeído. Apresentada em frascos individuais ou com dez doses de vacina.

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

Indicada para crianças a partir de 2 meses a 6 anos 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, não devendo ser congelada. O prazo de validade indicado pelo fabricante deve ser rigorosamente respeitado.

### 15.4 Eficácia

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

### 15.5 Esquemas

Em substituição às vacinas Penta, DTP e DTPa, nos casos em que estas vacinas são contraindicadas.

### 15.6 Indicações

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

### 15.7 Contraindicações

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



## 15.8 Eventos adversos

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

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

**Alérgicos:** anafilaxia é rara.

## Referências

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Active and passive immunization. In: PICKERING, L. K. et al. (Ed.). **Red book: report of the Committee on Infectious Diseases**. 29. ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2012. p. 1-110.

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

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. (Ed.). **Vaccines**. 6. ed.. Filadelfia: Elsevier, 2013. p. 746-772.

TIWARI, T. S. P.; WHARTON, M. Diphteria toxoid. In: PLOTKIN, S. A.; ORENSTEIN, W. A.; OFFIT, P. A. (Ed.). **Vaccines**. 6. ed. Filadelfia: Elsevier, 2013. p. 153-166.

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.

## 16 Imunoglobulina humana antitetânica (IGHAT)

### 16.1 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 esta razão, está contraindicado para pessoas com história de alergia a soros heterólogos ou a equídeos.

### 16.2 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.

### 16.3 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. 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.

### 16.4 Eficácia

O nível sérico mínimo de anticorpos para proteger contra o tétano é de 0,01 UI/mL. Aceita-se que este nível, medido por técnicas de neutralização, seja suficiente para proteção na grande maioria das situações, embora haja relatos esporádicos de doença clínica com níveis inclusive mais elevados que este. Os níveis de anticorpos, após administração de soro antitetânico ou imunoglobulina humana antitetânica, foram testados principalmente em animais. A imunoglobulina humana tem meia-vida de 21 a 28 dias, em indivíduos sem imunização prévia, enquanto a meia-vida de soro equino purificado é menor que 14 dias em indivíduos normais.

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

### 16.5 Esquemas

Dose única.

## 16.6 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 vacinado. Os imunodeprimidos deverão receber sempre a IGHAT no lugar do SAT, devido à meia-vida maior dos anticorpos.
3. Recém-nascidos em situações de risco para tétano cujas mães sejam desconhecidas ou não tenham sido adequadamente vacinadas.
4. Recém-nascidos prematuros com lesões potencialmente tetanogênicas, independentemente da história vacinal da mãe.

## 16.7 Contraindicações

Anafilaxia a dose anterior.

Gravidez e imunodepressão não constituem contra-indicações.

## 16.8 Eventos adversos

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

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

**Alérgicos:** anafilaxia é rara.

## Referências

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Active and passive immunization. In: PICKERING, L. K. et al. (Ed.). **Red book**: report of the Committee on Infectious Diseases. 29. ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2012. p. 1-110.

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

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.

STIEHM, E. R.; KELLER, M. S. Passive immunization. In: PLOTKIN, S. A.; OENSTEIN, W. A.; OFFIT, P. A. (Ed.). **Vaccines**. 6. ed. Filadélfia: Elsevier, 2013. p. 80-87.

## 17 Vacina meningocócica C conjugada – (MncC)

### 17.1 Considerações gerais

A *Neisseria meningitidis* (meningococo) de tipo C é causa de bacteremia, meningite e meningococemia; tem importância epidemiológica relevante em algumas regiões geográficas. Surtos são frequentes, com alta letalidade. No Brasil, a distribuição é variável de região para região, e desde a segunda metade da década de 2000 tem predominado o tipo C.

Desde meados da década de 70, o Brasil dispõe de vacina polissacarídica contra meningococos de tipo A e C. Essas vacinas são importantes no controle de surtos e epidemias, apresentam os mesmos problemas que as demais vacinas polissacarídicas – são T-independentes, não induzem memória imunológica, a proteção obtida é de curta duração e não são eficazes em crianças menores de 2 anos de idade.

Em 1999 foi liberada, na Inglaterra, vacina de polissacarídeos capsulares do meningococo C conjugados a proteínas (toxóide tetânico e CRM197). Esta vacina é T dependente, induz memória imunológica, efeito *booster* e proteção de longa duração. Pode ser aplicada a lactentes jovens, tal como outras vacinas conjugadas. Sua eficácia é maior que 95% e os trabalhos publicados na Inglaterra indicam efeito de proteção dos não vacinados quando se obtém altas coberturas vacinais na população (imunidade coletiva). Experiências em outros países, tais como o Canadá, confirmaram os estudos ingleses. Em 2005 foi liberada nos Estados Unidos vacina conjugada contra meningococos A, C, W<sub>135</sub>, Y para indivíduos entre 11 e 55 anos, hoje liberada a partir do 9º mês de vida naquele país e a partir dos 2 anos no Brasil.

No Brasil, a vacina conjugada contra meningococo C tem sido utilizada nos CRIEs para subgrupos especiais desde 2003 e foi introduzida no calendário de imunizações de crianças a partir de 2010, sendo preconizada a partir de 2 meses de idade.

### 17.2 Composição e apresentação

Cada dose corresponde a 0,5 mL de suspensão e contém 10 µg do polissacarídeo do meningococo C conjugado a toxóide tetânico ou CRM197. Contém hidróxido de alumínio como adjuvante.

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

A partir dos 2 meses de idade, por via IM, em dose de 0,5 mL. Em crianças com menos de 1 ano, na região anterolateral da coxa e, em crianças maiores e adultos, na região deltoide ou na região anterolateral da coxa.

A vacina deve ser conservada entre +2°C a +8°C e não deve ser congelada.

O prazo de validade é indicado pelo fabricante e deve ser rigorosamente respeitado.

### 17.4 Eficácia

A eficácia é de 90% ou mais para todos os grupos etários

## 17.5 Esquemas

Administrar duas doses na rotina, aos 3 e 5 meses de idade, com intervalo de 60 dias entre as doses, mínimo de 30 dias e um reforço entre 12 e 15 meses, preferencialmente aos 15 meses, podendo ser aplicado até os 23 meses.

Em crianças maiores de 12 meses não vacinadas e em adultos, administrar dose única; duas doses com intervalo de 8 a 12 semanas nas indicações 1, 2, 3 e 4, abaixo. Pessoas nas indicações 1, 2, 3, 4 e 8, abaixo, devem ser revacinadas após 5 anos.

## 17.6 Indicações

1. Asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas.
2. Imunodeficiências congênicas e adquiridas.
3. Deficiência de complemento e frações.
4. Pessoas com HIV/aids.
5. Implante de cóclea.
6. Fístula liquórica e derivação ventrículo peritoneal (DVP).
7. Trissomias.
8. Microbiologista rotineiramente exposto ao isolamento de *Neisseria meningitides*.
9. Doenças de depósito.
10. Hepatopatia crônica.
11. Doença neurológica crônica incapacitante.
12. Transplante de células tronco.
13. Transplante de órgãos sólidos.

## 17.7 Contraindicações

Pacientes com hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da vacina.

## 17.8 Eventos adversos

**Locais:** eritema, enduração e dor.

**Sistêmicos:** febre baixa e irritabilidade.

**Alérgicos:** anafilaxia é rara.

## Referências

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Active and passive immunization. In: PICKERING, L. K. et al. (Ed.). **Red book: report of the Committee on Infectious Diseases**. 29. ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2012. p. 1-110.

BORROW, R. et al. Immunogenicity of, and immunologic memory to, a reduced primary schedule of meningococcal C-tetanus toxoid conjugate vaccine in infants in the United Kingdom. **Infect. Immun.**, Washington, v. 71, n. 10, p. 549-555, 2003.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Prevention and control of meningococcal disease. **MMWR Recomm. Rep.**, Atlanta, v. 54, n. RR-07, p. 1-27, 2005.

\_\_\_\_\_. Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). **MMWR Recomm. Rep.**, Atlanta, v. 62, n. RR-2, p. 1-18, 2013.

\_\_\_\_\_. Report from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): decision not to recommend routine vaccination of all children aged 2-10 years with quadrivalent meningococcal conjugate vaccine (MCV4). **MMWR**, Atlanta, v. 57, n. 17, p. 462-465, 2008.

\_\_\_\_\_. Revised recommendations of the Advisory Committee on Immunizations: practices to vaccinate all persons aged 11-18 years with meningococcal conjugate vaccine. **MMWR**, Atlanta, v. 56, n. 31, p. 794-795, 2007.

\_\_\_\_\_. Updated recommendations from the Advisory Committee of Immunizations Practices (ACIP) for revaccination of persons at prolonged increased risk for meningococcal disease. **MMWR**, Atlanta, v. 58, n. 37, p. 1042-1043, 2009.

GRANOF, D. M. et al. Meningococcal vaccines. In: PLOTKIN, S. A.; ORENSTEIN, W. A.; OFFIT, P. A. (Ed.). **Vaccines**. 6. ed. Filadelfia: Elsevier, 2013. p. 388-418.

MAIDEN, M. C.; STUART, J. M. UK meningococcal carriage group: carriage of serogroup C meningococci 1 year after meningococcal C conjugate polysaccharide vaccination. **Lancet**, London, v. 359, p. 1829-1830, 2003.

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. **Informe Regional de SIREVA II, 2009: datos por país y por grupos de edad sobre las características de los aislamientos de Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae y Neisseria meningitidis en procesos invasores**. Washington, D.C.: OPAS, 2010. 306p.

RANSAY, M. E. et al. Efficacy of meningococcal serogroup C conjugate vaccine in teenagers and toddlers in England. **Lancet**, London, v. 357, n. 9251, p. 195-196, 2001.

SÁFADI, M. A. P. Doenças meningocócicas. In: AMATO NETO, V. (Ed.). **Atualizações, orientações e sugestões sobre imunizações**. São Paulo: Segmento Farma, 2011. p. 321-338.



\_\_\_\_\_; FARHAT, C. K. Vacinas meningocócicas. In: FARHAT, C. K. et al. (Ed.). **Imunizações, fundamentos e prática**. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2008. p. 403-412.

WECKX, L. et al. (Ed.). **Mais algumas controvérsias em imunizações**. São Paulo: Segmento Farma, 2004.

## PARTE 4 – OS CRIEs E OS EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAÇÃO

### 18 Os CRIEs e os eventos adversos pós-vacinação

Os CRIEs são referência para os eventos adversos graves pós-vacinação de sua região de cobertura e podem eventualmente se deparar com eventos adversos graves que ocorram em seu próprio ambiente de trabalho. Para isso, os CRIEs devem contar com apoio hospitalar e laboratorial para atendimento e investigação desses casos, conforme normas estabelecidas pelo MS/SVS (Portaria nº 48, de 28 de julho de 2004).

Segundo orientação do *Manual de Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação*, o formulário de atendimento desses casos deve ser preenchido cuidadosamente, devendo ser enviado o mais rapidamente possível para o nível central – no caso dos CRIEs, para a Secretaria Estadual de Saúde de seu respectivo estado.

A Ficha de Notificação de Eventos Adversos contém campos para descrição detalhada dos eventos e do cuidado especial que deve ser dispensado ao preenchimento de campos referentes a lotes, doses e locais anatômicos de vacinação. Além do preenchimento dessa ficha, na dependência de cada caso, um prontuário médico deve ser aberto para que se possa documentar o acompanhamento do paciente.

Deve-se procurar documentar o evento adverso com imagem digital (fotografia) sempre que possível, após a obtenção do consentimento do paciente, como nos casos de reação a BCG, abscessos, eritemas, edemas ou outras situações oportunas, com o objetivo de constituir acervo documentado. Esta documentação deverá ser arquivada e oportunamente encaminhada para o PNI.

Quando necessário para o esclarecimento diagnóstico ou para a recuperação do paciente, exames laboratoriais complementares e internamentos devem ser providenciados. É preciso que os CRIEs disponham de acesso a profissionais médicos experimentados que possam orientar o diagnóstico diferencial, por meio de anamnese, de exame clínico e da realização de exames complementares que estejam indicados.

A conduta a ser seguida nestes episódios está padronizada no *Manual de Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação*. Os eventos adversos mais frequentes são problemas clínicos menores e autolimitados, que geralmente se resolvem na rede de atendimento local, exceto quando se manifestam em surtos com casos repetitivos. Tais surtos, bem como eventos de maior gravidade, requerem acompanhamento dos CRIEs 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 nas quais os CRIEs estão abrigados ou com o gestor de atenção à saúde local devem ser feitos, para que esse atendimento seja disponibilizado com a maior presteza possível.

O fluxo de comunicação entre os CRIEs e os locais de apoio definidos pelo PNI deve ser fácil para que os procedimentos como internamentos, coleta de material (líquor, sangue, fezes, secreção de orofaringe etc.) e outros exames subsidiários e anatomopatológicos sejam obtidos e encaminhados de forma adequada e em tempo hábil.

Aspectos fundamentais no atendimento de eventos adversos devem ser esclarecidos para a família, sobre todos os acontecimentos observados no decorrer do acompanhamento do paciente.

Na eventualidade de óbito em crianças ou adultos, a necropsia deve ser realizada com a colaboração do serviço com experiência em exames histopatológicos, lembrando-se de que a família sempre deve ser informada sobre a necessidade deste procedimento.

As reações de anafilaxia sistêmicas com o uso das vacinas são raras e comuns após imunização passiva com soros, tais como os soros antitetânico, antidiftérico e antirrábico, especialmente quando esses já foram usados anteriormente pelo paciente, mas a anafilaxia grave é possível após o uso de qualquer imunobiológico ou medicamento, mesmo quando utilizados pela primeira vez. Trata-se de uma reação alérgica ou de hipersensibilidade grave, envolvendo dois ou mais sítios ou sistemas, ou reações envolvendo trato respiratório nas primeiras 2 horas após qualquer vacinação, sendo mais frequentes nos primeiros 30 minutos. Nessas situações é fundamental a rapidez do atendimento. A adrenalina é a medicação de urgência mais importante, nesse caso.

Apesar de raros, eventos anafiláticos sistêmicos podem ocorrer com qualquer imunobiológico. Por esta razão, as equipes de saúde dos CRIEs devem estar devidamente treinadas, devendo ser oferecido a todo profissional curso específico para tal situação – Suporte Básico de Vida (SBV). Além desse treinamento, atualizações periódicas promovidas pelas Secretarias Estaduais de Saúde devem ser oferecidas aos profissionais dos CRIEs.

Não confundir anafilaxia com a síncope das 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. É recomendado observar o paciente por 15 minutos (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2006).

Em função desses eventos raros, os CRIEs devem ter sempre disponível material de emergência e ressuscitação, constituído no mínimo dos itens discriminados no Quadro 9. Os procedimentos detalhados de atendimento a estes casos estão especificados no *Manual de Eventos Adversos às Vacinações*. Um algoritmo de atendimento a estes casos deve ser mantido à vista, ver Quadro 25.

**Quadro 25 – Material necessário para o atendimento de emergências alérgicas e outras nos CRIEs Hidrocortizona**

Equipamentos e fármacos para emergências		
Tipo	Descrição	Dose
Equipamento para assistência ventilatória	Máscaras de alto fluxo Ambú com máscaras adequadas às várias idades Sondas de Gedell de vários calibres Cilindro e dosímetro de oxigênio	
Fármacos	Adrenalina 1:1.000	0,01 mL/kg, máx. 0,5 mL IM até 3 vezes a cada 20 min
	Prometazina injetável	0,5 a 1 mg/kg, IM
	Hidrocortizona	5 mg/kg/dose cada 4 ou 6 horas IV
Material para venóclise	Agulhas, escalpes e equipos	

Continua

## Conclusão

Outras drogas úteis		
Tipo	Descrição	Dose
Fármacos	Paracetamol oral 100 mg/mL	10-15 mg/kg VO q 4-6 horas VO
	Dipirona injetável 500 mg/mL	6 a 16 mg/kg/dose IV
	Dipirona oral 500 mg/mL	6 a 16 mg/kg/dose VO
	Fenobarbital injetável 100 mg/mL	10 mg/kg/dose, IM (anticonvulsivante)
	Fenobarbital oral 40 mg/mL	3 a 5 mg/kg/dia, VO
	Diazepam injetável 5 mg/mL	0,04 a 0,2 mg/kg/dose IM ou IV (anticonvulsivante)
Informativos úteis		
Tipo	Descrição	Disponibilidade
Publicações	Manual de eventos adversos a vacinações	a mão
Fluxogramas	Algoritmo de atendimento à anafilaxia	a vista

Fonte: SVS/MS.

A retroalimentação das fichas de eventos adversos deve ser feita de maneira ágil, possibilitando a discussão do evento e tomada de novas decisões, se necessário.

O Anexo 1 do *Manual de Vigilância Epidemiológica dos Eventos Adversos Pós-Vacinação* dá orientação quanto à conduta a ser adotada diante de eventos adversos comuns a vários imunobiológicos. Deve-se, além disso, consultar cada capítulo, para as peculiaridades de cada um deles.

O Sistema de Informações de Eventos Adversos Pós-Vacinais (SI-EAPV) é um sistema de banco de dados informatizado implantado nas coordenadorias de imunizações das Secretarias Estaduais de Saúde e na Coordenadoria do Programa Nacional de Imunizações, a nível federal, para onde são centralizadas as informações sobre eventos adversos investigadas em todo o estado. Os casos atendidos pelos CRIEs devem ser reportados a este sistema por intermédio da Regional de Saúde respectiva ou diretamente à Secretaria Estadual de Saúde, conforme os arranjos locais de coordenação e subordinação de cada CRIE.

**Nota:**

Para maiores informações, consultar o *Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Imunizações* do Programa Nacional de Imunizações/SVS/MS.

**Notificação e investigação**

- Notificar as reações locais graves, bem como os casos de abscesso e “surtos” de reações locais que podem estar relacionados com o lote vacinal e/ou erro de técnica (erros de imunização).
- Eventos sistêmicos não graves devem ser notificados e investigados se detectados acima do esperado (“surto”).
- Notificar e investigar todos os casos de eventos adversos graves.

## Referências

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de vigilância dos eventos adversos pós-vacinação**. 2. ed. Brasília, 2008. 183 p.

CANADA. Minister of Health. Population and Public Health Branch. Center for Infectious Disease Prevention and Control. National Advisory Committee on Immunization. **Canadian immunization guide**. 6. ed. Toronto: Canadian Medical Association, 2002. Disponível em: <<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/>>. Acesso em: 6 out. 2005.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). **MMWR**, Atlanta, v. 55, n. RR-15, 2006.

\_\_\_\_\_. Syncope After Vaccination. **MMWR**, Atlanta, jan. 2005-jul. 2007.

PICKERING, L. K. et al (Ed.). **Red book**: report of the Committee on Infectious Diseases. 26. ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2003. p. 382-391.

SÃO PAULO (Município). Prefeitura Municipal. Secretaria Municipal de Saúde. **Instrução técnica para a prescrição e a utilização de penicilinas**. São Paulo: Secretaria Municipal de Saúde, 2003. Disponível em: <[http://www.prefeitura.sp.gov.br/arquivos/secretarias/saude/consulta\\_publica/0001/Penicilinas.doc](http://www.prefeitura.sp.gov.br/arquivos/secretarias/saude/consulta_publica/0001/Penicilinas.doc)>. Acesso em: 15 jul. 2004.

SILVA, M. V. Uso de soros em acidentes com toxinas e animais peçonhentos. In: FARHAT, C. K. et al. **Imunizações: fundamentos e prática**. 4. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2000. p. 273-287.

## PARTE 5 – ASPECTOS ADMINISTRATIVOS E GERENCIAIS DOS CRIEs

### 19 Conservação e manipulação dos imunobiológicos especiais

Para que se obtenham bons resultados com a aplicação de imunobiológicos é necessário mais que vacinas eficazes produzidas com boa qualidade. É preciso estar atento a outros detalhes, como a manutenção da rede de frio desde o laboratório produtor até o nível local e o uso de técnicas adequadas de administração dos imunobiológicos.

Deve-se ressaltar que os imunobiológicos dos CRIEs são, em geral, de custo elevado, e que sua utilização correta resultará em considerável economia de recursos sendo, para isso, necessário que os equipamentos da Rede de Frio dos CRIEs funcionem adequadamente.

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 aos 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 CRIEs distribuem imunobiológicos especiais para outras unidades de saúde, é necessário providenciar condições de transporte apropriadas. O acondicionamento das vacinas deve ser adequado, o tempo de transporte o menor possível e a caixa térmica não deve ser aberta.

A termoestabilidade dos imunobiológicos varia de acordo com as características de cada produto. As vacinas constituídas de vírus vivos atenuados, por exemplo, são mais sensíveis ao calor. As que contêm derivados de alumínio como adjuvante, tais como os 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 dos procedimentos de manutenção da Rede de Frio, deve-se consultar o *Manual de Rede de Frio e o Manual de Procedimentos para Vacinação*, do Ministério da Saúde, que devem ser facilmente acessíveis a todos os funcionários dos CRIEs.

Os quadros 26 e 27 fornecem orientações sobre as condições de conservação exigidas para os imunobiológicos utilizados habitualmente nos CRIEs.

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 26 – Conservação dos imunobiológicos especiais: vacinas

Imunobiológico	Temperatura recomendada	Duração da estabilidade/ validade	Aparência normal
DTPa	de +2°C a +8°C. Não congelar. 24 horas a <2°C ou >25°C pode provocar formação de grumos difíceis de dissolver.	No máximo 18 meses após a saída do fabricante. Verificar data de validade do produto.	Suspensão turva e esbranquiçada. Não usar se contiver grumos que não se desfizerem após agitação vigorosa.
Hib	de +2°C a +8°C. Não congelar.	No máximo 2 anos após a saída do fabricante. Verificar data de validade do produto	Sol. injetável, unidose ou Liófilo + diluente, cinco doses.
HA	de +2°C a +8°C. Não congelar.	Dois anos, sob refrigeração. Verificar data de validade no produto.	Suspensão turva e branca.
HB	de +2°C a +8°C. Não congelar.	No máximo 2 anos desde a saída do fabricante. Verificar data de validade no produto	Após agitação, suspensão branca ligeiramente turva.
INF	de +2°C a +8°C. Não congelar.	Usar a vacina apenas no ano para a qual foi produzida. Verificar data de validade do produto.	Líquido claro e incolor.
Pn23	de +2°C a +8°C. Não congelar.	Verificar data de validade do produto.	Líquido claro e incolor ou ligeiramente turvo, esbranquiçado.
Pnc10	de +2°C a +8°C. Não congelar.	18 meses após a saída do fabricante. Verificar data de validade do produto.	Líquido claro e homogêneo.
VIP	de +2°C a +8°C. Não congelar.	No máximo 1 ano após a saída do fabricante. Verificar data de validade do produto.	Suspensão clara e incolor.
MenC	de +2°C a +8°C. Não congelar.	18 meses após a saída do fabricante. Verificar data de validade do produto.	Sobrenadante claro.
VZ	de +2°C a +8°C (consultar a bula).	Verificar data de validade do produto.	Vide bula.

Fonte: SVS/MS.

Quadro 27 – 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.	V. bula/prazo de validade.	Sol. injetável, frasco ampola. Incolor.
IGHAHB (imunoglobulina humana anti-hepatite B)	de +2°C a + 8°C. Não congelar.	V. bula/prazo de validade.	Sol. injetável, frasco ampola. Incolor.
IGHVZ (imunoglobulina humana antivariçela-zoster)	de +2°C a + 8°C. Não congelar.	V. bula/prazo de validade.	Sol. injetável, frasco ampola. Incolor.
IGHR (imunoglobulina humana antirrábica)	de +2°C a + 8°C. Não congelar.	V. bula/prazo de validade.	Sol. injetável, frasco ampola. Incolor.

Fonte: SVS/MS.

## Referências

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, IL: American Academy of Pediatrics, 1997. p. 6-15.

ARANDA, C. 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: 6 out. 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de procedimentos para vacinação**. Brasília: Fundação Nacional de Saúde, 1998.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. **Manual de redes de frio**. 3. ed. Brasília, 2001.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Recommendations for handling and storage of selected biological**, 2005. Disponível em: <[www.cdc.gov/nip/publications/vac\\_mgt\\_book.pdf](http://www.cdc.gov/nip/publications/vac_mgt_book.pdf)>. Acesso em: 29 jan. 2006.

RIO DE JANEIRO (Estado). Sociedade de Pediatria. **Manual de imunizações do Comitê de Infectologia Pediátrica**. Rio de Janeiro: Medsi, 2004.



## 20 Normas administrativas dos CRIEs

### 20.1 Considerações gerais

Os Centros de Referências de Imunobiológicos Especiais (CRIEs) tem 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 às diretrizes do Sistema Único de Saúde (SUS), em conformidade com a Constituição Federal, implantou de forma gradual os CRIEs em todo o território brasileiro. As primeiras unidades foram implantadas no segundo semestre de 1993, ano de sua criação, nos estados de Paraná, São Paulo, Distrito Federal, Ceará e Pará. Até 2000, todas as unidades federadas contavam com ao menos uma unidade do CRIE. Atualmente, existem 42 unidades localizadas em todo o território nacional.

O Programa Nacional de Imunizações 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 CRIEs estão subordinados administrativamente às instituições onde estão implantados e, tecnicamente, às respectivas Secretarias Estaduais de Saúde e à Coordenação do Programa Nacional de Imunizações.

Ao PNI compete: elaborar e manter atualizadas as normas técnicas de funcionamento dos CRIEs; elaborar e manter atualizados os protocolos de investigação dos eventos adversos; apoiar tecnicamente as Secretarias Estaduais de Saúde na avaliação, na implantação, na capacitação e no controle dos CRIEs; adquirir e distribuir os imunobiológicos especiais; receber e analisar os dados do Sistema de Informações do Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais; 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 Secretarias Estaduais de Saúde (SES): promover a capacitação dos recursos humanos que atuarão nos CRIEs; 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/SVS/MS o banco de dados; monitorar o registro de doses aplicadas de imunobiológicos especiais no Sistema de Informações do Programa Nacional de Imunizações (SI-PNI).

Os CRIEs 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 Comitê Interinstitucional de Farmacovigilância de Vacinas e outros Imunobiológicos (Cifavi), criados mediante portarias ministeriais. Este apoio foi fundamental para a expansão dos CRIEs.

O funcionamento e a 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 (CRIEs), define as competências da Secretária de Vigilância em Saúde, dos estados, Distrito Federal e CRIE e dá outras providências.

Os CRIEs devem manter registro individual dos indivíduos com todas as vacinas aplicadas. As vacinas administradas devem ser registradas em cartão próprio a ser entregue ao usuário e contendo o número do lote da vacina. Os que ainda utilizam o Sistema de Informação do Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais (SI-CRIE) devem alimentá-lo e garantir a atualização do banco de dados estadual, que será enviado à instância nacional, e registrar as vacinas aplicadas no boletim diário de doses aplicadas, para que as doses sejam computadas para as coberturas vacinais, quando pertinente. Para os CRIEs que utilizam o Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações (SIPNI), basta registrar a dose aplicada, escolhendo a estratégia “Especial”. Essa dose será computada para as coberturas vacinais e estará no histórico de vacinas daquele indivíduo. Considerando que o SIPNI deve ser implantado em todas as salas de vacina, até 2014 (BRASIL, 2012), os CRIEs devem providenciar, o mais brevemente possível, a substituição do SI-CRIE.

Para atender aos objetivos propostos é fundamental que as diretrizes de funcionamento geral estabelecidas sejam cumpridas, bem como o sistemático seguimento às normas de indicação dos imunobiológicos especiais. Os CRIEs devem funcionar diariamente em tempo integral, com disponibilidade de imunobiológicos especiais nos casos de urgências, inclusive no período noturno, feriados e finais de semanas. Sua equipe técnica mínima deve ser composta por médico, enfermeiro e técnico/auxiliar de enfermagem, devidamente habilitados para desenvolver as atividades de vacinação.

Esses devem dispor de instalações mínimas, de preferência em ambiente hospitalar, com os seguintes ambientes: recepção, consultório, sala de vacinas, 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; dispor de condições técnicas para o atendimento de pacientes imunodeprimidos; devem estar, preferencialmente, nas proximidades de hospitais universitários, centros de onco-hematologia ou ambulatórios de especialidades e possuem equipamentos de apoio para emergência e análise laboratorial.

O volume de recursos investidos nessa atividade é significativo, fazendo-se necessário monitoramento eficiente para o planejamento racional da previsão, da aquisição, 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 de execução.

## 20.2 Normas legais

Os CRIEs são atualmente regidos pela seguintes normas:

### **Secretaria da Vigilância em 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.

O SECRETÁRIO DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, no uso das atribuições que lhe confere o Art. 36, do Decreto nº 4.726, de 9 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. 4º 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. 10º 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.

### 20.3 Gerenciamento de informações nos CRIEs

O gerenciamento de informações nos CRIE passa a ser o mesmo utilizado para as salas de vacinação de rotina, o SI-PNI. Será escrito pela área responsável.

O SI-CRIE (Sistema de Informações dos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais) é um sistema de banco de dados informatizado de gerenciamento de informações sobre pacientes e imunobiológicos implantado em todos os CRIEs, nas coordenadorias de imunização das secretarias de saúde dos estados e na Coordenação do Programa Nacional de Imunizações.

Aos CRIEs compete:

- a) Identificar os pacientes, com dados pessoais e endereço, cadastrá-los no SI-CRIE, bem como os imunobiológicos prescritos e dispensados e os aprazamentos de retornos para novas aplicações.
- b) Encaminhar as planilhas de dados mensais do SI-CRIE à Secretaria de Saúde do Estado.
- c) Encaminhar o boletim mensal de doses aplicadas por faixa etária à Secretaria de Saúde do Município para inclusão no API (Avaliação do Programa de Imunizações).
- d) Anotar no Cartão da Criança ou do Adulto os imunobiológicos aplicados, datar e rubricar (não se esquecer de anotar a lápis a data de dose subsequente, caso haja).
- e) Preencher no final do mês o Mapa de Controle dos Imunobiológicos Especiais em 2 vias: a 1ª para o CRIE, a 2ª para a Coordenação Estadual de Imunização.
- f) Preencher mensalmente o controle mensal de estoque de imunobiológicos especiais e encaminhar à Coordenação Estadual de Imunização para solicitação de reposição.

## Referências

BRASIL. Ministério da 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 fârmaco vigilância de vacinas e outros imunobiológicos no âmbito do Sistema Único de Saúde e define suas competências. Disponível em: <<http://www.brasilsus.com.br/legislacoes/conjuntas/14737-92.html>>. Acesso em: 29 jun.2013.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. **Portaria nº 2.363, de 18 de outubro de 2012**. Institui repasse financeiro do Fundo Nacional de Saúde aos Fundos de Saúde dos Estados, Distrito Federal e Municípios, por meio do Piso Variável de Vigilância e Promoção da Saúde, para fomento na implantação do Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações (SI-PNI) e Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), no âmbito das unidades de saúde. Disponível em: <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/prt2363\\_18\\_10\\_2012.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/prt2363_18_10_2012.html)>. Acesso em: 29 jun. 2013.

\_\_\_\_\_. 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. Disponível em: <[http://www.saude.salvador.ba.gov.br/arquivos/viep/DecretoFederal\\_1976\\_78231.pdf](http://www.saude.salvador.ba.gov.br/arquivos/viep/DecretoFederal_1976_78231.pdf)>. Acesso em: 10 jul. 2013.

\_\_\_\_\_. 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. Disponível em: <[http://www.vigilanciaemsaude.ba.gov.br/sites/default/files/vigilancia\\_epidemiologica/imunopreveniveis/arquivo/2013/04/25/lei6259.pdf](http://www.vigilanciaemsaude.ba.gov.br/sites/default/files/vigilancia_epidemiologica/imunopreveniveis/arquivo/2013/04/25/lei6259.pdf)>. Acesso em: 10 jul. 2013.

\_\_\_\_\_. 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. Disponível em: <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/2004/prt0048\\_28\\_07\\_2004.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/2004/prt0048_28_07_2004.html)>. Acesso em: 29 jun. 2013.

\_\_\_\_\_. 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. Disponível em: <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/2008/prt0066\\_03\\_06\\_2008.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/2008/prt0066_03_06_2008.html)>. Acesso em: 29 jun. 2013.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. **Portaria nº 2.363, de 18 de outubro de 2012**. Institui repasse financeiro do Fundo Nacional de Saúde aos Fundos de Saúde dos Estados, Distrito Federal e Municípios, por meio do Piso Variável de Vigilância e Promoção da Saúde, para fomento na implantação do Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações (SI-PNI) e Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), no âmbito das unidades de saúde. Disponível em: <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/prt2363\\_18\\_10\\_2012.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/prt2363_18_10_2012.html)>. Acesso em: 29 jun. 2013.



## GLOSSÁRIO

**Adjuvante** – substância não antigênica que aumenta o estímulo antigênico de uma vacina.

**Aids** – doença da imunodeficiência humana adquirida, causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).

**Alelos** – duas ou mais formas alternativas de um gene em um determinado local do cromossomo.

**Alergia** – resposta imunológica anormal e patogênica, mais frequente em predispostos (“atópicos”).

**Alogênico** – membros geneticamente diferentes da mesma espécie; transplante recebido de um outro ser humano.

**Alotipos** – determinantes genéticos característicos de alguns membros da espécie, mas não de todos.

**Autólogo** – transplante recebido de outra pessoa.

**Anafilaxia** – reação de hipersensibilidade do tipo I de Gell & Coombs, mediada por IgE; sistêmica (choque anafilático), disseminada (urticária generalizada) ou localizada (urticária leve, edema).

**Anticorpo** – molécula de imunoglobulina que se fixa especificamente a um antígeno.

**Antígeno** – substância que, introduzida no organismo, provoca resposta imunológica específica; os haptenos constituem exceção.

**Antitoxina** – anticorpo específico para uma toxina.

**Asplenia anatômica ou funcional** – ausência do baço ou de sua função.

**Atopia** – predisposição genética a alergias e manifestações de hipersensibilidade de tipo I como asma, eczema, rinite, anafilaxia.

**Autólogo** – relativo a substâncias ou a formações anatômicas do próprio organismo do indivíduo; transplante de tecidos retirados previamente do próprio corpo do indivíduo, preservados e reimplantados.

**Calendário vacinal** – as recomendações de uma instituição para aplicação das vacinas de uso habitual.

**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 T** – linfócitos processados no timo, responsáveis pelo conjunto de mecanismos denominados imunidade celular.

**Células T citotóxicas** – linfócitos T com antígeno CD8 na sua membrana, que destroem células que contém antígenos estranhos em sua superfície.

**Cepa** – raça (variedade) de uma mesma espécie microbiana; aplica-se a linhagens de vírus e também a linhagens de outros tipos de microrganismos.

**Choro persistente** – choro incontrolável, estridente, por 3 horas ou mais, diferente do choro habitual da criança, que os pais referem “nunca terem ouvido antes”.

**Citocinas** – proteínas de baixo peso molecular que atuam de forma semelhante a hormônios, potencializando a resposta imune; em geral atuam localmente, diferentemente dos hormônios que tem ação mais sistêmica.

**Complexo maior de histocompatibilidade (MHC)** – um grupo de genes que codificam moléculas da superfície celular, que são necessárias para a apresentação de antígenos às células T e para a rejeição de enxertos; na espécie humana, recebem a designação de HLA.

**Comunicante** – qualquer pessoa ou animal cuja relação com uma fonte de infecção tenha ocorrido de tal modo que possa acarretar transmissão do patógeno a terceiros; em inglês, usa-se geralmente o termo contato.

**Contato** – v. Comunicante.

**Diabetes mellitus** – distúrbio crônico do metabolismo dos carboidratos decorrente da falta ou inadequação da produção de insulina, que acarreta hiperglicemia e vasta gama de manifestações patológicas agudas e crônicas.

**Doença alérgica** – doença resultante da 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 administração de soros heterólogos.

**Eficácia** – capacidade de atingir determinado objetivo; por exemplo, proteção contra a doença que uma vacina é capaz de conferir, em condições ideais; geralmente obtida em estudos controlados.

**Efetividade** – capacidade de atingir determinado objetivo em condições reais; por exemplo, proteção contra a doença que uma vacina é capaz de conferir, em condições de uso; geralmente observada após liberação do imunobiológico.

**Enantema** – erupção avermelhada nas mucosas.

**Endógeno** – que se origina dentro do organismo ou célula.

**Encefalopatia** – qualquer doença ou disfunção do sistema nervoso central, aguda ou crônica, com alterações importantes da consciência ou convulsões focais ou generalizadas, que persiste por mais do que 24 horas e que pode ter causas variadas; deve-se distinguir de encefalite, inflamação do cérebro.

**Encefalopatia crônica não evolutiva ou ECNE** – doença decorrente de lesão anterior ao cérebro, de qualquer etiologia, que se manifesta por sequelas de natureza neurológica, com componentes sensoriais, motores, cognitivos e comportamentais.

**Endemia** – doença presente continuamente numa comunidade.

**Enduração** – endurecimento difuso do tecido, o mesmo que induração.

**Epidemia** – aumento súbito da frequência de uma doença em uma comunidade.

**Episódio (síndrome) hipotônico-hiporresponsivo** – instalação súbita de quadro clínico constituído por hipotonia, hiporresponsividade, cianose ou palidez nas primeiras 48 horas pós-vacinação, sem causa aparente que justifiquem o episódio tais como convulsão anterior ou anafilaxia.

**Epitopo** – parte do antígeno que é reconhecida pelo anticorpo; também denominado determinante antigênico.

**Exantema** – erupção cutânea.

**Febre** – temperatura axilar  $\geq 37,2^{\circ}\text{C}$ .

**Fístula líquórica** – 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 imunossuppressores, radioterapia etc.

**Imunodeprimidos** – pacientes cuja resposta imune está diminuída.

**Imunógeno** – antígeno que induz resposta imunológica; em geral usa-se como sinônimo de antígeno.

**Imunossupressão** – supressão da resposta imunológica normal, geralmente por medicamento ou irradiação.

**Inóculo** – microrganismos introduzidos em meios de cultura, em cultura de tecidos, ou no hospedeiro.

**Insuficiência renal crônica** – incapacidade de realizar adequadamente a função renal necessitando 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.

**Meia-vida** – no contexto deste Manual, tempo necessário para que a concentração sérica de imunoglobulina caia pela metade em relação à concentração inicial; não confundir com vida média.

**Memória imunológica** – condição adquirida por linfócitos T e linfócitos B, específica para determinado antígeno, que se forma durante o primeiro encontro com o antígeno (resposta imune primária); por ocasião de novo encontro essas células são rapidamente ativadas, diminuindo o tempo de latência da resposta imune (resposta imune secundária).

**Neoplasia** – formação de novos tecidos; tumor, câncer, malignidade.

**Opsonização** – ligação de opsoninas (anticorpos ou complemento) a um antígeno para torná-lo mais apropriado à fagocitose.

**Poliomielite associada à vacina** – paralisia flácida e aguda que se inicia entre 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 4 a 85 dias após a vacinação e deve apresentar sequela neurológica compatível com a poliomielite 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.

**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 preexistentes.

**Síndrome congênita** – patologia inata caracterizada por um conjunto de sinais e sintomas mais ou menos típicos.

**Síndrome hipotônico-hiporresponsiva** – V. episódio hipotônico-hiporresponsivo.

**Síndrome nefrótica** – doença renal caracterizada por perda excessiva de proteínas na urina e edema, com graus variados de insuficiência renal e que pode ter múltiplas causas.

**Soro (soro heterólogo)** – produto constituído por imunoglobulinas específicas de origem animal (geralmente equina).

**Soroconversão** – aparecimento de anticorpos específicos no soro em resposta à vacinação, indicando mudança de condição do indivíduo, de suscetibilidade para imunidade.

**Toxóide** – toxina que foi alterada, geralmente pelo formaldeído, com perda de suas propriedades patogênicas e conservação de seu poder antigênico.

**Transfusão** – transferência de sangue ou de hemoderivados de uma pessoa para outra.

**Transmissão vertical** – no presente documento refere-se à transmissão de agentes infecciosos da mãe para o feto (congênita) ou para o recém-nascido (perinatal).

**Transplantado** – indivíduo que recebeu transplante de órgãos sólidos ou de medula óssea.

**Transplante de órgãos sólidos** – transferência de tecido de alguma parte do corpo de uma pessoa para outra, exceto medula óssea, sangue e derivados.

**Transplante de medula óssea** – transferência de pequena quantidade de medula óssea de uma pessoa para outra ou de medula óssea da própria pessoa retirada previamente e conservada por congelamento.

**Vacina acelular** – vacina constituída por proteínas purificadas, como o componente pertússis da vacina tríplice DTP acelular, em contraposição à vacina de bactérias inteiras contra coqueluche (DTP celular).

**Vacina combinada** – vacina constituída por vários imunógenos diferentes no mesmo frasco (por exemplo, a vacina tríplice viral, contra sarampo, caxumba e rubéola, e a vacina tríplice DTP contra coqueluche, difteria e tétano).

**Vacina conjugada** – vacina que combina antígeno polissacarídeo a uma proteína para aumentar sua imunogenicidade, tornando-a timo-dependente, isto é, capaz de induzir memória imunológica.

**Vacina recombinante** – vacina obtida por engenharia genética, pela inserção do gene que produz a proteína imunógena em um microrganismo (como o levedo de cerveja), o que permite sua obtenção na forma purificada em grande quantidade.

**Vacinação** – procedimento de administração de vacina, isto é, introdução no organismo de antígenos ou de microrganismos vivos atenuados, indutores de imunização, podendo ser bem-sucedida ou não.

**Vacinas associadas** – processo em que se misturam as vacinas no momento da aplicação, só podendo ser realizado mediante recomendações específicas para cada associação, de acordo com o fabricante (por exemplo tetravalente, contra a difteria, o tétano e a coqueluche, misturados com a vacina *Haemophilus influenzae* tipo b no momento da aplicação).

**Vacinas simultâneas** – processo em que se faz a aplicação de várias vacinas na mesma data, em locais diferentes ou por vias diferentes; por exemplo, aplicação simultânea de vacinas tríplice tetravalente, VOP e HB.

**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 – Calendário Nacional de Vacinação

CALENDÁRIO NACIONAL DE VACINAÇÃO														
Grupo Alvo	Idade	BCG	Hepatite B	Pentavalente	VIP/ VOP	Pneumo- cócica 10V	Rotavírus	Meningo- cócica C	Febre Amarela	Hepatite A	Triplice Viral	Tetra Viral	HPV	Dupla Adulto
Crianças	Ao nascer	Dose única	Dose ao nascer											
	2 meses			1ª dose	1ª dose (com VIP)	1ª dose								
	3 meses						1ª dose							
	4 meses			2ª dose	2ª dose (com VIP)	2ª dose								
	5 meses							2ª dose						
	6 meses			3ª dose	3ª dose (com VOP)	3ª dose								
	9 meses								Dose inicial					
	12 meses					Reforço				Dose única	Dose única			
	15 meses			1º reforço (com DTP)	Reforço (com VOP)			Reforço					Dose única	
	4 anos			2º reforço (com DTP)	Reforço (com VOP)									

Continua

Conclusão

CALENDÁRIO NACIONAL DE VACINAÇÃO											
Adolescente	10 a 19 anos	3 doses <sup>(1)</sup>						Dose a cada (10 anos)	2 doses <sup>(1)</sup>	3 doses (11 a 13 anos)	Reforço a cada (10 anos)
Adulto	20 a 59 anos	3 doses <sup>(1)</sup> (até 49 anos)						Dose a cada (10 anos)	1 doses <sup>(1)</sup> (até 49 anos)		Reforço a cada (10 anos)
Idoso	60 anos ou mais							Dose <sup>(2)</sup> (a cada 10 anos)			Reforço a cada (10 anos)
Gestante		3 doses <sup>(1)</sup>									3 doses <sup>(3)</sup>

Fonte: Portaria MS/GM 1.498, de 12 de dezembro de 2013.

(1) Se não tiver recebido o esquema completo na infância.

(2) Deverá ser avaliado o benefício/risco da vacinação para indivíduos com 60 anos ou mais que receberão a vacina Febre Amarela pela primeira vez.

(3) Respeitar esquemas anteriores.



## Anexo B – Calendário Vacinal de Crianças Expostas ou Infectadas pelo HIV

CALENDÁRIO VACINAL DE CRIANÇAS EXPOSTAS OU INFECTADAS PELO HIV															
Grupo Alvo	Idade	BCG	Hepatite B	Pentavalente	VIP	Hib	Pneumocócica 10V	Meningocócica C	Influenza	Febre Amarela	Hepatite A	Triplice Viral	Varicela	Pneumo 23	Dupla Adulto
Crianças	Ao nascer	Dose única	Dose ao nascer												
	2 meses			1ª dose	1ª dose		1ª dose								
	3 meses							1ª dose							
	4 meses			2ª dose	2ª dose		2ª dose								
	5 meses							2ª dose							
	6 meses			3ª dose	3ª dose		3ª dose		1ª dose						
	7 meses								2ª dose						
	9 meses									Dose inicial					
	12 meses							Reforço			Dose única	Dose única	1ª dose		
	15 meses			1º reforço	1º reforço	1º reforço			Reforço			2º tetraviral	2º tetraviral		
	18 meses										2ª dose				
	2 anos													1ª dose	
	4 anos			2º reforço (com DTP)											
6 anos					2º reforço			2ª dose						2ª dose	

Continua

Conclusão

CALENDÁRIO VACINAL DE CRIANÇAS EXPOSTAS OU INFECTADAS PELO HIV									
Adolescente	10 a 19 anos	3 doses <sup>(1)</sup>	2 doses <sup>(1)</sup>	2 doses <sup>(1)</sup>	Dose a cada (10 anos)	2 doses <sup>(1)</sup>	2 doses <sup>(1)</sup>	Reforço a cada (10 anos)	

Fonte: Ministério da Saúde.

<sup>1</sup> Se não tiver recebido o esquema completo na infância.

## Anexo C – Portaria nº 66, de 3 de junho de 2008

O SECRETÁRIO DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, no uso de suas atribuições que lhe confere o Art. 38, do Decreto nº 5.974, de 29 de novembro de 2006, resolve:

Art. 1º – Constituir Comitê Técnico Assessor em Imunizações - CTAI, de que trata o Art. 3º da Portaria nº 11/SVS, de 3 setembro de 2003.

Art. 2º – O CTAI terá a seguinte composição:

- I – Akira Homma - Fundação Oswaldo Cruz/FIOCRUZ/ MS;
- II – Brendan Flannery - Organização Panamericana da Saúde/ OPAS;
- III – Eduardo Hage Carmo - Diretor da Vigilância Epidemiológica/ SVS/MS;
- IV – EitanBerezin - Sociedade Brasileira de Pediatria;
- V – Expedito José de Albuquerque Luna - Instituto Butantan;
- VI – Gabriel Wolf Oselka - Universidade de São Paulo - USP;
- VII – Helena Keiko Sato - Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo;
- VIII – José Cássio de Moraes - Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo;
- IX – José Geraldo Leite Ribeiro - Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais;
- X – José Luis da Silveira Baldy - Sociedade Brasileira de Imunizações;
- XI – Luís Antônio Bastos Camacho - Escola Nacional de Saúde Pública/FIOCRUZ/MS;
- XII – Juliana Bertoli da Silva - Agência Nacional de Vigilância Sanitária/ANVISA;
- XIII – Maria Ângela Wanderley Rocha - Hospital Universitário Oswaldo Cruz - Universidade Federal de Pernambuco;
- XIV – Marta Heloísa Lopes - Sociedade Brasileira de Infectologia;
- XV – Maria Inês Costa Dourado - Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia - UFBA;
- XVI – Marília Mattos Bulhões - Coordenadora Geral do Programa Nacional de imunizações/ DEVEP/SVS/MS;
- XVII – Pedro Luiz Tauil - Sociedade Brasileira de Medicina Tropical;
- XVIII – Reinaldo Menezes Martins - Biomanguinhos /FIOCRUZ/ MS;
- XIX – Susan Martins Pereira - Sociedade Brasileira de Saúde Coletiva – ABRASCO;

Art. 3º – Estabelecer, que o CTAI será coordenado pelo Diretor do Departamento de Vigilância Epidemiológica e em sua ausência pelo Coordenador-Geral do Programa Nacional de Imunizações.

Art. 4º – A atuação dos componentes do Comitê deverá fundamentar-se no estabelecido na Portaria nº 11/SVS, de 3 de setembro de 2003.

Art. 5º – A participação no Comitê é considerada como de relevante interesse público, não havendo remuneração.

Art. 6º – Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 7º – Revogar a Portaria nº. 57/SVS, de 6 de outubro de 2005, publicada no DOU nº 194, Seção 2, página 27, de 7 de outubro de 2005.

## Anexo D – 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 Ensaio 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 E – Relação dos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais

### AC

Próximo a Maternidade Bárbara Heliodora (Provisório)  
Rua Guiomard Santos 74 Bosque  
Rio Branco/AC  
CEP: 69909-710  
Tel: (68) 3213-8297  
*E-mail:* <crie.saude@ac.gov.br>; <suelda@brturbo.com.br>

### AL

Ambulatório do Hospital Dr. Helvio Auto (HEHA)  
Rua Cônego Fernando Lyra s/n – Trapiche da Barra  
CEP: 57072-900  
Maceió/AL  
Tels.: (82) 3315-2983 ou 3315- 7860  
*E-mail:* <hozana.luz@bol.com.br>

### AP

Clínica de Pneumologia  
Rua Jovino Dinoá, 2004, Centro  
Macapá/AP  
CEP: 68900-000  
Tels.: (96) 3131-2448 ou 3131-2450  
*E-mail:* <pni@saude.ap.gov.br>

### AM

Fundação de Medicina Tropical – FMT-HVD  
Av. Pedro Teixeira, nº 25, Bairro D. Pedro  
Manaus/AM  
CEP: 69040-000  
Tels.: (92) 2127- 3473 ou 3238-7256  
*E-mail:* <crie@fmt.am.gov.br>

### BA

Hospital Couto Maia  
Rua Rio São Francisco, s/nº, Monte Serrat  
Salvador/BA  
CEP: 40415-100  
Tels.: (71) 3316-3084 R:225 ou 3316-3467  
*E-mail:* <wcmvacina@saude.ba.gov.br>

## **BA**

Hospital Infantil Centro Pediátrico Prof. Hosanah de Oliveira – UFBA  
Rua Padre Feijó, s/nº, Canela  
Salvador/BA  
CEP: 40110-170  
Tels.: (71) 3283-8606 ou 3283-8307  
*E-mail:* <mariachristinabarbosa@yahoo.com.br>

## **CE**

Hospital Infantil Albert Sabin  
Rua Tertuliano Sales, nº 544, Vila União  
Fortaleza/CE  
CEP: 60410-790  
Tels.: (85) 3101-5195 ou 3101-4281  
*E-mail:* <enaisidoro@yahoo.com.br>

## **DF**

Hospital Regional da Asa Norte (Hran)  
Setor Médico Hospitalar Norte, quadra 101, Área Especial  
Brasília/DF  
CEP: 70710.100  
Tels.: (61) 3328-7562 ou 3325-4362  
*E-mail:* <nuveihran@gmail.com>

## **DF**

Hospital Materno Infantil de Brasília (Hmib-Hras)  
AV. L 2 Sul, quadra 608/609, bloco A, Asa Sul  
Brasília/DF  
CEP: 70200-680  
Tels: (61) 3445-7644 ou 3244-2926  
*E-mail:* <nveihras@gmail.com>

## **DF**

Hospital Regional da Ceilândia  
QNM 17, Área Especial 01  
Ceilândia/DF  
CEP: 72215-170  
Tels.: (61) 3371-2889 ou 3471-9083  
*E-mail:* <kellymelo@terra.com.br>; <vehrc@yahoo.com.br>

## **DF**

Hospital Regional de Taguatinga  
Setor C Norte, Área Especial, nº 24, Taguatinga Norte  
Taguatinga/DF  
CEP: 72115-700  
Tels.: (61) 3353-1181 ou 3353-3320  
*E-mail:* <nve.hrt@gmail.com>; <maisademaia@hotmail.com>



## ES

Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória (HINSG)  
Rua Mary Ubirajara, nº 205, Santa Lúcia  
Vitória/ES  
CEP: 29027-080  
Tel.: (27) 3636-7555  
*E-mail:* <anaburian@saude.es.gov.br>; <josefabatista@saude.es.gov.br>

## GO

Hospital Materno Infantil (HMI)  
Avenida Perimetral, s/nº, Setor Oeste  
Goiânia/GO  
CEP: 74530-020  
Tels: (62) 3956-2945 ou 3956-2975  
*E-mail:* <divisaoenfermagemhmi@yahoo.com.br>

## MA

Hospital Universitário Materno Infantil  
Rua Silva Jardim, 215, Centro  
São Luís/MA  
CEP: 65021-000  
Tels: (98) 2109-1277 ou 2109-1000  
*E-mail:* <furtadobb@hotmail.com>

## MG

Distrito Sanitário Centro Sul, Anexo  
Rua Paraíba 890. Prédio da Rua Paraíba. Antigo prédio Cliserv  
Tels: (31) 3277-5301 ou 3277-7726  
*E-mail:* <crie@pbh.gov.br>

## MS

Ambulatório do Hospital Regional MS  
Av. Engº Lutero Lopes, nº 36, Bairro Aero Rancho 4  
Campo Grande/MS  
CEP: 79084-180  
Tel.: (67) 3378-4949  
*E-mail:* <criems@pop.com.br>; <antonioarguello@bol.com.br>

## MT

Centro Estadual de Referência de Média e Alta Complexidade de Mato Grosso (Cemac)  
Rua Thogoda Silva Pereira, nº 63  
Cuiabá/MT  
CEP: 78020-500  
Tels.: (65) 3613-2694 ou 3624-7184  
*E-mail:* <criecermac@ses.mt.gov.br>

## **PA**

Hospital Ophir de Loyola  
Av. Magalhães Barata, n° 992  
Belém/PA  
CEP: 66063-240  
Tel.: (91) 3259-6256  
*E-mail:* <noepi@sespa.pa.gov.br>; <imunizacao\_para@yahoo.com.br>

## **PA**

Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCMPA)  
Rua Oliveira Belo, n° 395, Bairro Umarizal  
Belém/PA  
CEP: 66050-380  
Tel.: (91) 4009-2301  
*E-mail:* <criesscmpa@yahoo.com.br>; <diana.lobato@seepa.pa.gov.br>

## **PB**

Hospital Pediátrico Arlindo Marques  
Rua Alberto de Brito, s/n°, Bairro Jaguaribe  
João Pessoa/PB  
CEP: 58015-320  
Tel.: (83) 3218-5778  
*E-mail:* <criepb.gov@gmail.com>; <dfluckwu@globo.com>

## **PE**

Hospital Universitário Oswaldo Cruz (Huoc-Dip Infantil)  
Rua Arnobio Marques, n° 310  
Recife/PE  
CEP: 50100-130  
Tel.: (81) 3184-1370  
*E-mail:* <mangelarocha@uol.com.br>

## **PI**

Hospital Infantil Lucídio Portela  
Rua Governador Raimundo Artur de Vasconcelos, n° 220, Centro  
Teresina/PI  
CEP: 64001-450  
Tel.: (86) 3221-5581 Ramal 224  
*E-mail:* <jacira.alves@globo.com>

## **PR**

Centro de Referência de Imunobiológicos  
Rua Barão do Rio Branco, n° 465  
Curitiba/PR  
CEP: 80010-180  
Tels.: (41) 3304-7537 ou 3223-1028 ou 3322-2299  
*E-mail:* <msscherner@yahoo.com.br>

## **PR**

Núcleo de Imunizações do AHC – Ambulatório do Hospital das Clínicas – Campus Universitário de Londrina

Rodovia Celso Garcia Cid s/nº, PR445, KM380

Londrina/PR, Caixa Postal 6.001

CEP: 86051-990

Tels.: (43) 3328-3533 ou 3328-3533

*E-mail:* <g.zanetta@fercomtel.com.br>; <niahc@uel.br>

## **RJ**

Hospital Rocha Maia

Rua General Severiano 91, Botafogo

CEP: 22290-040

Tels.: (21) 2275-6531 ou 2295-2295 Ramal 203 ou 204

*E-mail:* <criesmsdc@gmail.com>; <taniapetraglia@hotmail.com>

## **RJ**

Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (Ipec / Fiocruz)

Avenida Brasil 4.365, Manguinhos

Rio de Janeiro, Fiocruz

CEP: 21040-360

Tels.: (21) 3865-9124 ou 3865-9125

*E-mail:* <marcellus.costa@ipec.fiocruz.br>; <crie.agenda@ipec.fiocruz.br>

## **RJ**

Posto de Saúde Raul Travassos

Rua 10 de Maio, nº 892, Centro

Itaperuna/RJ

CEP: 28300-000

Tels.: (22) 3822-1950 ou 3822-0192 (24 horas)

*E-mail:* <sms@itaperuna.rj.gov.br>

## **RN**

Hospital Giselda Trigueiro

Rua Cônego Monte, nº 110, Quintas

Natal/RN

CEP: 59040-430

Tels.: (84) 3232-7939 ou 3232-7465

*E-mail:* <erotides@digizap.com.br>; <criern@rn.gov.br>

## **RO**

Hospital de Base

Av. Jorge Teixeira, nº 3.766, Bairro Industrial

Porto Velho/RO

CEP: 78821-092

Tel.: (69) 3216-5452

*E-mail:* <crierondonia@gmail.com>; <julianapinheirof@gmail.com>

## **RR**

Hospital Materno Infantil Nossa Senhora de Nazareth  
R. Pres. Costa e Silva, nº 101, São Francisco  
Boa Vista/RR  
CEP: 69306-030  
Tel.: (95) 4009-4948  
*E-mail:* <tar.mil19@hotmail.com>

## **RS**

Hospital Sanatório Partenon  
Av. Bento Gonçalves, nº 3.722, Bairro Partenon  
Porto Alegre/RS  
CEP: 69306-030  
Tels.: (51) 3336-8802 ou 3901-1380 ou 3901-1357  
*E-mail:* <cselister@hmipv.prefpoa.com.br>; <mmkuhn@bol.com.br>

## **RS**

Hospital Materno Infantil – Presidente Vargas  
Av. Independência 661, Bairro Independência  
Porto Alegre/RS  
Tel: (51) 3289-3339 ou 3289-3019 ou 3289-3339  
*E-mail:* <criers@saude.rs.gov.br>; <cintiams64@gmail.com>

## **SC**

Anexo ao Hospital Infantil Joana de Gusmão  
Rua Rui Barbosa, 152 Bairro Agronômica  
Florianópolis/SC  
CEP: 88025-301  
Tels.: (48) 3251-9066 ou 3224-4166  
*E-mail:* <dilmaboeing@saude.sc.gov.br>; <crie@saude.sc.gov.br>; <sonia@matriz.com.br>

## **SE**

Hospital de Urgência de Sergipe  
Av. Tancredo Neves, s/nº, Bairro Capucho Anexo ao hospital Dr. João Alves Filho, Aracaju/SE  
CEP: 49080-970  
Tels.: (79) 3259-3656 ou 3259-3070 ou 3259-0369  
*E-mail:* <albfontes@gmail.com>; <sescrie@saude.se.gov.br>

## **SP**

Centro de Imunizações do Hospital das Clínicas (FMUSP)  
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, s/nº, Prédio dos Ambulatórios, 4º andar, bloco 8  
São Paulo/SP  
CEP: 05403-900  
Tels.: (11) 2661-6392 ou 2661-2661  
Fax: (11) 2661-7517  
*E-mail:* <crieh.ichc@hc.fm.usp.br>; <mahlopes@usp.br>

**SP**

Centro Referências de Imunobiológicos Especiais (Unifesp)  
R. Borges Lagoa, nº 770, Vila Clementino  
São Paulo/SP  
CEP: 04038-001  
Tels.: (11) 5084-5005 ou 5084-5576 ou 5084-4993  
*E-mail:* <lily.crie@unifesp.epm.br>

**SP**

Hospital Mário Covas  
Av. Dr. Henrique Calderazzo, 321  
Santo André/SP  
CEP: 09190-610  
Tels.: (11) 2829-5165 ou 2829-5177  
*E-mail:* <crieabc@hesa-fuabc.org.br>; <crieabc@hospitalmariocovas.org.br>

**SP**

Hospital Emílio Ribas SP  
Avenida Doutor Arnaldo 165, Térreo (entrada)  
CEP: 01248-000  
São Paulo/SP  
Tels.: (11) 3896-1366 ou 3896-1400  
*E-mail:* <crieabc@hesasuabc.org.br>

**SP**

Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais Hospital das Clínicas (Unesp)  
Distrito de Rubião Junior s/nº B  
Botucatu/SP  
CEP: 18618-970  
Tel.: (14) 3811-6080  
*E-mail:* <nvehc@fmb.unesp.br>

**SP**

Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (USP)  
Av. Bandeirantes, nº 3.900, Campus Universitário  
Ribeirão Preto/SP  
CEP: 14048-900  
Tels.: (16) 3602-2841 ou 3602-2335  
*E-mail:* <maccervi@fmrp.usp.br>

## **SP**

Centro de Referência em Imunobiológicos Especiais do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas –HC – Unicamp

Rua Vital Brasil nº 251, 3º andar, Cidade Universitária Zeferino Vaz – Distrito Barão Geraldo Campinas/SP

CEP: 13083-888 Caixa Postal 6.142

Tels.: (19) 3521-7720 ou 3521-3521

Fax: (19) 3521-7506

*E-mail:* <elianemc@hc.unicamp.br>; <CRIEhc@unicamp.br>

## **TO**

Hospital de Doenças Tropicais

Av. José de Brito Soares, nº 1.015, Setor Anhanguera

Araguaina/TO

CEP: 77818-020

Tels.: (63) 3411-6018/ 3414-6000

*E-mail:* <lilaaraguaina@gmail.com>; <criearaguaina@gmail.com>

\*Atualizado em 3 de julho de 2013.

## Equipe técnica

Este documento se fundamenta em várias publicações, documentos, informações e contribuições de muitos profissionais de saúde e instituições. A sua enumeração seria virtualmente impossível e correria o risco de omissões até imperdoáveis.

A relação a seguir cita apenas as pessoas mais diretamente envolvidas com a presente publicação.

### Responsáveis pela revisão da edição:

Gerson Zanetta de Lima (CRIE – Paraná/ Londrina)

Lilliam Elizabeth Soares Souza (CGPNI)

### Equipe da revisão da 4ª edição:

Ana Rosa dos Santos (CGPNI)

Gerson Zanetta de Lima (CRIE – Paraná/Londrina)

Jacy Amaral Freire de Andrade (CRIE – UFBA)

Lily Yin Weckx (CRIE– São Paulo –Unifesp)

Maria Angela Wanderley Rocha (CRIE – Pernambuco)

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

Sandra Maria Deotti Carvalho (CGPNI)

Sirlene de Fátima Pereira (CGPNI)

Sônia Maria de Faria (CRIE – Florianópolis/SC)

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

### Colaboradores:

Ana Carolina Cunha Marreiros (CGPNI)

Ana Goretti Kalume Maranhão (CGPNI)

Ernesto Isaac Montenegro Renoier (CGPNI)

Jeanine Rocha Woycicki (CGPNI)

Martanair Maria da Silva (CGPNI)

Michelle Flaviane Soares Pinto (CGPNI)

Regina Célia Mendes dos Santos Silva (CGPNI)

Vanessa Cristina Fragoso Farias (CGPNI)

DISQUE SAÚDE



Ouvidoria Geral do SUS  
[www.saude.gov.br](http://www.saude.gov.br)

Biblioteca Virtual em Saúde  
do Ministério da Saúde  
[www.saude.gov.br/bvs](http://www.saude.gov.br/bvs)



Ministério da  
**Saúde**