

Manual dos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais



Ministério da Saúde

Fundação Nacional de Saúde

Manual dos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais

Brasília, abril/2001

© 2001. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde

2ª Edição

Editor:

Assessoria de Comunicação e Educação em Saúde/Ascom/Pre/FUNASA
Setor de Autarquias Sul, Quadra 4, Bloco N, Sala 517
CEP: 70.070-040 - Brasília/DF

Distribuição e Informação

Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações. Centro Nacional de Epidemiologia. Fundação Nacional de Saúde/MS
SAS - Setor de Autarquias Sul, Quadra 04, Bl. N, 5º Andar, Sala 510/512
Telefone: (061) 226.7738/314.6414 - FAX (061) 322-1548
CEP: 70.070-040 - Brasília - DF

Tiragem: 30.000

Impresso no Brasil/*Printed in Brazil*

Ficha Catalográfica

Manual dos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais / elaborado pelo Comitê Técnico Assessor de Imunizações do Ministério da Saúde. - Brasília: Ministério da Saúde: Fundação Nacional de Saúde, 2001
142 p.

1. Imunização. I. Brasil. Ministério da Saúde. Comitê Técnico Assessor de Imunizações. II. Brasil. Fundação Nacional de Saúde.

Agradecimentos

Comitê Técnico Assessor de Imunizações do Ministério da Saúde, que elaborou o conteúdo técnico deste Manual.

Instituto Nacional de Controle em Qualidade em Saúde-INCQS - da Fundação Oswaldo Cruz, Ministério da Saúde, pelas informações fornecidas.

PNUD - Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento .

Profissionais dos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais, especialmente os que participaram das reuniões que resultaram nas definições políticas e técnicas que nortearam esta publicação.

Apresentação

O Ministério da Saúde, por intermédio do Programa Nacional de Imunizações-PNI, vem investindo na aquisição de produtos imunobiológicos de moderna tecnologia e alto custo, com intuito de beneficiar uma parcela especial da população brasileira que, por motivos biológicos, são impedidos de usufruir dos benefícios dos produtos que se encontram na rotina, disponibilizados na rede pública.

O presente manual dos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais - CRIEs, que está sendo publicado pela Fundação Nacional de Saúde por intermédio da Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações - CGPNI, do Centro Nacional de Epidemiologia - CENEPI/FUNASA/MS, será um instrumento essencial de normatização destinado à orientação e atualização dos profissionais que atuam na área e se dedicam à imunização da população brasileira, especialmente de indivíduos que apresentam condições imunológicas especiais, para quem se destinam esses Centros.

Com este instrumento, espera-se poder contribuir para o aprimoramento dessa atividade, mediante o uso adequado de cada um desses produtos disponibilizados de forma gratuita e com base nos princípios de universalidade, equidade e integralidade, contribuindo, enfim, para a melhoria da qualidade de vida.

1.	Introdução	11
2.	Conceitos Básicos em Imunologia	13
3.	Conceitos Básicos em Imunizações	21
4.	Eficácia das Imunizações com Imunobiológicos Especiais	25
4.1.	Vacina de vírus inativados contra a poliomielite	25
4.1.1.	Eficácia em pessoas imunocompetentes	25
4.1.2.	Eficácia em pacientes imunocomprometidos	25
4.2.	Vacina contra a hepatite B.....	25
4.2.1.	Eficácia em pessoas imunocompetentes	25
4.2.2.	Eficácia em pacientes imunocomprometidos	26
4.3.	Vacina contra a hepatite A	27
4.3.1.	Eficácia em pessoas imunocompetentes	27
4.3.2.	Eficácia em pacientes imunocomprometidos	28
4.4.	Vacina contra a varicela	28
4.4.1.	Eficácia em pessoas imunocompetentes	28
4.4.2.	Eficácia em pacientes imunocomprometidos	29
4.5.	Imunoglobulina humana antivaricela-zóster	30
4.5.1.	Eficácia em pessoas imunocompetentes	30
4.5.2.	Eficácia em pacientes imunocomprometidos	31
4.6.	Vacinas contra a raiva obtidas em cultura de células e imunoglobulina humana anti-rábica.	31
4.6.1.	Eficácia em pessoas imunocompetentes	31
4.6.2.	Eficácia em pacientes imunocomprometidos	32
4.7.	Vacina contra a <i>influenza</i> (gripe)	32
4.7.1.	Eficácia em pessoas imunocompetentes	32
4.7.2.	Eficácia em pacientes imunocomprometidos	33
4.8.	Vacina contra o pneumococo	34
4.8.1.	Eficácia em pessoas imunocompetentes	34
4.8.2.	Eficácia em pacientes imunocomprometidos	34
4.9.	Vacina contra <i>Haemophilus influenzae</i> do tipo B	35
4.9.1.	Eficácia em pessoas imunocompetentes	35
4.9.2.	Eficácia em pacientes imunocomprometidos	35
4.10.	Vacina tríplice DTP acelular.....	36
4.10.1.	Eficácia em pessoas imunocompetentes	36
4.10.2.	Eficácia em pacientes imunocomprometidos	36
5.	Riscos do Uso de Imunobiológicos Especiais em Pacientes Imunocomprometidos ...	39
5.1.	Vacina contra a varicela	40
6.	Riscos do Uso de Imunobiológicos Especiais em outras Situações	43
6.1.	Doença leve e febre	43
6.2.	Reações de hipersensibilidade a componentes do imunobiológico	43
6.2.1.	Reações alérgicas a proteínas de ovo	43
6.2.2.	Sensibilidade ao mercúrio em alguns receptores de vacinas ou imunoglobulinas.	44
6.2.3.	Reações alérgicas aos antibióticos contidos nas vacinas	44
6.2.4.	Hipersensibilidade a outros componentes da vacina, inclusive aos antígenos vacinais	44
6.3.	Eventos adversos às imunoglobulinas.....	45
6.4.	Vacinação de crianças pré-termo.....	46
6.5.	Gestação	46
6.6.	Uso de imunobiológicos em pacientes com síndromes hemorrágicas.....	46

7.	Pacientes elegíveis para o uso de imunobiológicos especiais	47
8.	Intervalos das vacinações entre si e com outros imunobiológicos	53
9.	Vacina de Vírus Inativados contra a Poliomielite	57
9.1.	Considerações gerais	57
9.2.	Composição e apresentação	57
9.3.	Idade de aplicação	58
9.4.	Via de administração	58
9.5.	Esquema	58
9.6.	Eventos adversos mais comuns	58
9.7.	Indicações	58
9.8.	Contra-indicações	58
9.9.	Conservação e validade	58
10.	Vacina e Imunoglobulina Humana contra a Hepatite B	59
10.1.	Considerações gerais	59
10.2.	Composição e apresentação	59
10.3.	Idade de aplicação	60
10.4.	Via de administração	60
10.5.	Indicações	60
10.5.1.	Imunoprofilaxia pós-exposição	60
10.5.1.1.	Prevenção da infecção perinatal pelo vírus da hepatite B	60
10.5.1.2.	Exposição sangüínea acidental percutânea ou de mucosa.	61
10.5.1.3.	Comunicantes sexuais de casos agudos de hepatite B	61
10.5.1.4.	Vítimas de abuso sexual	61
10.5.2.	Profilaxia pré-exposição	61
10.6.	Esquema	61
10.6.1.	Vacina contra hepatite B	61
10.6.2.	IGHAHB	62
10.7.	Eventos adversos mais comuns	63
10.8.	Contra-indicações	63
10.9.	Conservação e validade	63
11.	Vacina contra a Hepatite A	65
11.1.	Considerações gerais	65
11.2.	Composição e apresentação	65
11.3.	Idade de aplicação	65
11.4.	Via de administração	65
11.5.	Indicações	65
11.6.	Esquema	65
11.7.	Eventos adversos mais comuns	66
11.8.	Contra-indicação	66
11.9.	Conservação e validade	66
12.	Vacina contra a Varicela e Imunoglobulina Humana Antivaricela	67
12.1.	Considerações gerais	67
12.2.	Composição e apresentação	67
12.3.	Idade de aplicação	67
12.4.	Via de administração	68
12.5.	Indicações	68
12.5.1.	Vacina	68
12.5.2.	IGHAVZ	68
12.6.	Esquema	69
12.6.1.	Vacina	69
12.6.2.	IGHAVZ	69

12.7.	Eventos adversos mais comuns	69
12.7.1.	Vacina	69
12.7.2.	IGHAVZ	69
12.8.	Contra-indicações	70
12.8.1.	Vacina	70
12.8.2.	IGHAVZ	70
12.9.	Conservação e validade	70
13.	Vacinas contra a Raiva Obtidas em Culturas de Células	73
13.1.	Considerações gerais	73
13.2.	Composição e apresentação	74
13.3.	Idade de aplicação	74
13.4.	Via de administração	74
13.5.	Indicações	74
13.5.1.	Eventos adversos à vacina <i>Fuenzalida-Palacios</i>	74
13.5.2.	Profissionais de saúde	74
13.5.3.	Pacientes imunocomprometidos	74
13.6.	Esquema	75
13.6.1.	Profilaxia pré-exposição	75
13.6.2.	Profilaxia pós-exposição	75
13.6.3.	Complemento vacinal à vacina <i>Fuenzalida-Palacios</i>	75
13.6.4.	Reexposição	75
13.7.	Eventos adversos mais comuns	75
13.8.	Contra-indicações	76
13.9.	Conservação e validade	76
14.	Imunoglobulina Humana Anti-Rábica	77
14.1.	Composição e apresentação	77
14.2.	Idade de aplicação	77
14.3.	Via de administração	77
14.4.	Indicações	77
14.5.	Esquema	77
14.6.	Evento adverso mais comum	77
14.7.	Contra-indicações	77
14.8.	Conservação e validade	77
15.	Vacina contra a <i>Influenza</i> (gripe)	79
15.1.	Considerações gerais	79
15.2.	Composição e apresentação	80
15.3.	Idade de aplicação	80
15.4.	Via de administração	80
15.5.	Esquema	80
15.6.	Eventos adversos mais comuns	81
15.7.	Indicações	81
15.8.	Contra-indicações	82
15.9.	Conservação e validade	82
16.	Vacina contra o <i>Pneumococo</i>	83
16.1.	Considerações gerais	83
16.2.	Composição e apresentação	84
16.3.	Idade de aplicação	84
16.4.	Via de administração	84
16.5.	Indicações	84
16.6.	Esquema	84
16.7.	Eventos adversos mais comuns	84
16.8.	Contra-indicações	84
16.9.	Conservação e validade	84
17.	Vacina contra <i>Haemophilus influenzae</i> do Tipo B	85
17.1.	Considerações gerais	85

17.2. Composição e apresentação	86
17.3. Idade de aplicação	87
17.4. Via de administração	87
17.5. Esquema	87
17.6. Indicações	87
17.7. Eventos adversos mais comuns	88
17.8. Contra-indicações	88
17.9. Conservação e validade	88
18. Vacina Tríplice Acelular	89
18.1. Considerações gerais	89
18.2. Composição e apresentação	90
18.3. Idade de aplicação	90
18.4. Via de administração	90
18.5. Esquema	90
18.6. Indicações	91
18.7. Eventos adversos mais comuns	91
18.8. Contra-indicações	91
18.9. Conservação e validade	91
19. Imunoglobulina Humana Antitetânica	93
19.1. Composição e apresentação	93
19.2. Idade de aplicação	93
19.3. Via de administração	93
19.4. Indicações	93
19.5. Esquemas	93
19.6. Evento adverso mais comum	93
19.7. Contra-indicações	93
19.8. Conservação e validade	93
20. Conduta diante de Eventos Adversos pós-vacinação nos CRIEs	95
21. Conservação e Manipulação dos Imunobiológicos Especiais	101
22. Normas para implantação e aspectos administrativos dos Centros de Referência para Imunobiológicos	105
Bibliografia Básica	117
Glossário	121
Siglas e Abreviaturas	125
Relação dos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais	127
Notas	131

1. Introdução

Este Manual tem como objetivo orientar a utilização dos imunobiológicos atualmente existentes nos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIES). Destina-se a todos os profissionais da área da Saúde, responsáveis pelo encaminhamento de pessoas a essas unidades especializadas.

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

Os capítulos iniciais procuram atualizar resumidamente alguns conceitos imunológicos e relativos a imunizações.

Especial atenção é dada à eficácia das imunizações com imunobiológicos especiais em pessoas saudáveis e imunocomprometidas. Embora os conhecimentos sejam ainda bastante incompletos nessa área, é preciso que haja noção de seus prováveis benefícios e limitações.

Discutem-se os possíveis riscos dos imunobiológicos especiais, as pessoas elegíveis para sua utilização, os intervalos das vacinações entre si e com outros imunobiológicos.

A seguir, é feita a apresentação de cada imunobiológico, nos mesmos moldes da primeira edição deste Manual, com as atualizações indicadas.

É preciso ficar claro que as indicações de uso dos imunobiológicos especiais neste documento se referem à sua utilização nos CRIES segundo critérios de prioridade, que foram estabelecidos mediante discussão técnica, objetivando maximizar benefícios em relação a custos.

O tratamento dos eventos adversos pós-imunização nos CRIES é discutido e a parte final deste documento procura dar orientações administrativas para o seu bom desempenho.

A bibliografia foi reduzida ao essencial, mas muitos outros documentos, publicados ou não, foram consultados e utilizados.

Uma lista dos CRIES atualmente existentes é apresentada no final.

Como é provável que haja alterações periódicas nos imunobiológicos utilizados e dos CRIES que os aplicam, foram acrescentadas algumas páginas em branco para anotações.

Espera-se que o Manual atinja o seu objetivo principal - proteger pessoas que, por qualquer circunstância, sejam especialmente vulneráveis às infecções e precisem, assim, de proteção adicional à que é conferida pelas imunizações de rotina.

2. Conceitos básicos em imunologia

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Por exemplo, para alguns microorganismos, o inóculo capaz de provocar infecção é baixo, como *Shigella* e rotavírus. Para outros, é alto, como o *Vibrio cholerae*.

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

Uma mesma espécie microbiana pode apresentar variações de virulência, dependendo da cepa.

Entretanto, mesmo um germe de baixa virulência pode provocar doença se for introduzido diretamente no interior do hospedeiro, pela ruptura das barreiras físicas da pele ou mucosas.

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

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

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

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

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

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

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

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

A vasodilatação e o aumento da permeabilidade capilar permitem também o acesso de enzimas do sistema de coagulação ao tecido lesado, formando-se fibrina, que ajuda a isolar o local infectado do resto do corpo.

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

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

Se o microorganismo entra na corrente sangüínea, o baço tenta removê-lo.

Diferentemente dos nódulos linfáticos, o baço filtra e remove do sangue partículas estranhas. Ele é importante na defesa contra microorganismos encapsulados que causam bacteriemia, tais como o pneumococo, o meningococo e o Hib, especialmente nos primeiros cinco anos de vida.

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

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

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

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

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

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

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

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

Mais precisamente, os antígenos têm estrutura grande e complexa e não são reconhecidos na sua totalidade pelo sistema imune específico. Os linfócitos T e B reconhecem sítios dos antígenos denominados determinantes antigênicos ou epítomos. Assim, epítomos são os sítios imunologicamente ativos do antígeno, aqueles que se fixam aos receptores das células B ou T.

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

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

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

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

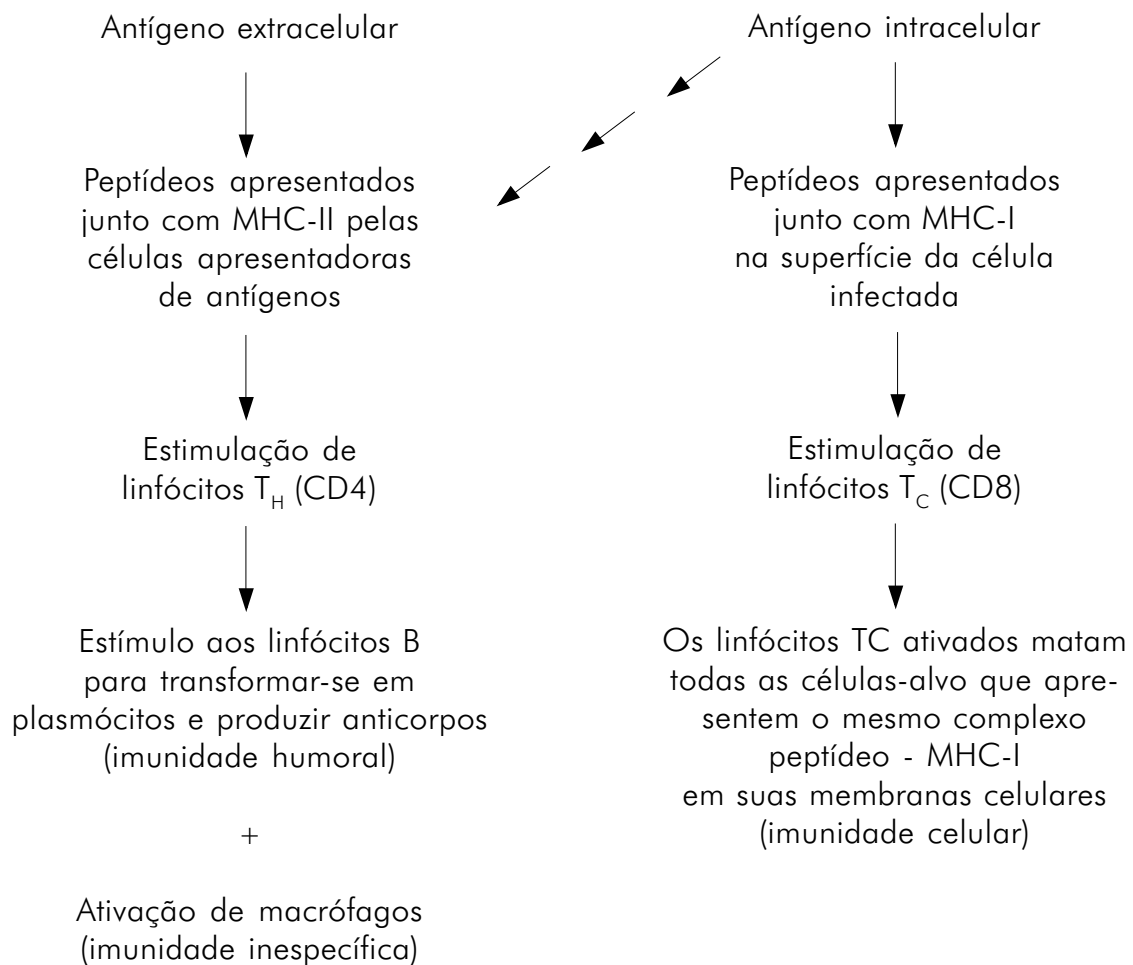
As células apresentadoras de antígenos são principalmente as células dendríticas, os macrófagos e, às vezes, os linfócitos B, que atuam a partir das fases iniciais do processo inflamatório. Elas apresentam os epítomos dos antígenos em sua membrana celular junto com o MHC de classe II, interagindo somente com os linfócitos T_H . O número de células apresentadoras de antígenos é pequeno em relação ao número total de células do corpo.

Quando um linfócito T_H interage com o complexo antígeno-MHC II, ele fica ativado e se torna uma célula efetora que secreta vários fatores de crescimento denominados citocinas. Estas

ativam células B, células T_C , macrófagos, e várias outras células que participam da resposta imune.

Sob a influência dessas citocinas, uma célula T_C que reconhece o complexo epítipo-MHC-I para o qual está predeterminada prolifera e se diferencia em célula efetora citotóxica, que não produz citocinas. Sua função específica é eliminar todas as células (células-alvo) que apresentem em sua superfície o mesmo complexo.

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



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

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

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

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

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

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

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

Para que haja produção adequada de imunoglobulinas é necessário haver interação dos linfócitos B com os linfócitos T_H. Estes secretarão linfocinas que estimularão a diferenciação de linfócitos B em plasmócitos, bem como permitirão a troca de classe da imunoglobulina a ser produzida, de IgM (sem memória, timo-independente) para IgG (com memória, timo-dependente).

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

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

A IgA é uma imunoglobulina produzida principalmente nas mucosas, na tentativa de bloquear a aderência e penetração dos microorganismos, denominando-se então IgA-secretora. Existe também no soro e nos tecidos, sendo então denominada IgA-sérica.

A IgM é a primeira Ig a ser encontrada no sangue após a resposta imune, surgindo cerca de sete a dez dias após o estímulo antigênico; pode ser detectada nos primeiros dias após as manifestações clínicas da doença, tem vida curta, e predomina na resposta primária. Na resposta secundária, após nova exposição ao mesmo antígeno, passa a predominar a IgG.

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

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

Os anticorpos das classes IgG1 e IgG3 são, em geral, timo-dependentes e direcionados para antígenos protéicos. Atingem níveis séricos semelhantes aos do adulto aos dois anos de idade. A IgG2 tem participação importante na proteção contra antígenos polissacarídicos e é timo-independente. Só atinge níveis séricos semelhantes aos do adulto na adolescência.

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

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

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

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

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

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

Um dos aspectos mais relevantes da imunidade adquirida é a sua capacidade de induzir memória imunológica específica, tanto a partir dos linfócitos B quanto dos linfócitos T, com a intermediação dos linfócitos T_H . Esse princípio é básico para a compreensão da proteção conferida pelas vacinas.

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

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

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

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

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

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

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

Quadro 1 - Classificação de Gell & Coombs das Reações de Hipersensibilidade

Tipo	Nome Descritivo	Tempo de Início	Mecanismo	Manifestações Típicas
I	Hipersensibilidade mediada por IgE	2-30 min	Ag induz ligação de IgE aos mastócitos e basófilos, que liberam mediadores vasoativos.	Anafilaxia sistêmica (choque anafilático). Anafilaxia localizada (urticária, edema, etc.).
II	Hipersensibilidade citotóxica	5-8 horas	Mediada por anticorpos; AC dirigido contra antígenos da superfície celular.	Anemia hemolítica auto-imune.
III	Hipersensibilidade mediada por complexos imunes	2-8 horas	Complexos AgAc depositados em vários tecidos induzem ativação do complemento e resposta inflamatória.	Reação de Arthus. Doença do soro.
IV	Hipersensibilidade mediada por células	24-72 horas	Linfócitos TH liberam citocinas que ativam macrófagos ou linfócitos TC, os quais intermediam lesão celular direta.	PPD. Dermatite de contato.

Fonte: Kuby (1997), p.414, ligeiramente modificado.

Bibliografia

1. American Academy of Microbiology. The scientific future of DNA for immunization. Washington: ASM Press; 1997.
2. Carvalho BTC, Nudelman V, Carneiro-Sampaio MMS. Mecanismos de defesa contra infecções. *Jornal de Pediatria* 1998; 74 (Supl.1):S3-S11.
3. Glick BR, Pasternak JJ. *Molecular Biotechnology. Principles and applications of recombinant DNA*. Washington: ASM Press; 1994.
4. Kuby J. *Immunology*. 3rd ed. New York:W.H. Freeman; 1997.
5. Ada G. The immunology of vaccination. *In*: Plotkin AS, Orenstein WA, editor. *Vaccines*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 1999, p. 28-39.
6. Salyers AA, Whitt DD. *Bacterial pathogenesis. A molecular approach*. Washington: ASM Press, 1994.
7. Singh N, Agrawal S, Rastogi AK. Infectious disease and immunity. *Emerging Infectious Diseases* 1997; 3:41-49.

3. Conceitos básicos em imunizações

O objetivo da imunização é a prevenção de doenças.

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

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

A imunização passiva é habitualmente menos específica. Pode ser conferida por imunoglobulinas animais (soros) ou humanas, plasma hiperimune ou concentrado de anticorpos. Pode ser heteróloga, conferida por anticorpos obtidos do plasma de animais previamente vacinados, geralmente eqüinos, ou homóloga, conferida por anticorpos obtidos do plasma de seres humanos.

A imunoglobulina extraída de voluntários vacinados ou convalescentes de doenças infecciosas é denominada humana, sendo muito menos reatogênica do que os soros, obtidos de eqüinos.

A imunoglobulina humana normal (padrão ou *standard*), obtida de doadores não-selecionados, tem espectro de proteção maior, pois inclui anticorpos capazes de proteger contra mais de uma doença; entretanto, são poucas as doenças infecciosas que podem ser evitadas através de seu uso, a saber, hepatite A e sarampo.

As imunoglobulinas humanas específicas são direcionadas especialmente para a proteção contra determinados microorganismos ou toxinas, de doenças tais como tétano, hepatite B, raiva, varicela, etc. São obtidas de doadores humanos selecionados, que apresentam alto título sérico de anticorpos contra a doença específica.

As imunoglobulinas de uso médico são constituídas basicamente por IgG que, em circunstâncias habituais, têm vida média de 17 a 24 dias. Entretanto, em pacientes com catabolismo acelerado, como nos casos de transplantados de medula óssea, a vida média pode ser muito menor.

Quando se utilizam soros, o receptor produz anticorpos contra essas proteínas estranhas, determinando risco elevado de reações alérgicas (anafilaxia) ou de hipersensibilidade, com depósito de complexos imunes (doença do soro). As imunoglobulinas humanas só raramente provocam reações de hipersensibilidade.

As vacinas, em princípio, são muito superiores às imunoglobulinas, mesmo as específicas, como se pode verificar no **Quadro 2**. A vantagem principal das imunoglobulinas é a rapidez de proteção por elas conferida.

Quadro 2 - Comparação entre Vacinas e Imunoglobulinas

Propriedade	Vacina	Imunoglobulina
Duração da proteção	Longa	Transitória
Proteção após aplicação	Geralmente após algumas semanas	Imediata
Eliminação de portadores sãos	Possível	Impossível
Erradicação de doenças	Possível	Impossível
Custo	Variável, em geral baixo	Geralmente alto

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

As vacinas podem ser vivas ou não-vivas.

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

A repetição das doses de vacina oral contra a poliomielite (VOP) deve-se ao fato de que há na vacina três tipos de vírus, ocorrendo interferência entre eles durante o processo de infecção vacinal no intestino, não se conseguindo imunidade contra os três tipos de vírus com apenas uma dose. A repetição da vacina contra o sarampo deve-se, em parte, ao fato de que a imunidade adquirida passivamente da mãe, durante o primeiro ano de vida, prejudica a imunização ativa contra o sarampo, não se conseguindo mais do que cerca de 90% de proteção quando a vacina é aplicada aos nove meses de idade.

A) As vacinas não-vivas são obtidas de diversos modos:

- microorganismos inteiros inativados por meios físicos ou químicos, geralmente o formaldeído, de tal forma que perdem sua capacidade infecciosa, mas mantêm suas propriedades protetoras. Exemplos: vacina celular contra a coqueluche, vacina inativada contra a poliomielite, vacina de vírus inteiros contra a *influenza*.
- produtos tóxicos dos microorganismos, também inativados. Exemplos: vacinas contra o tétano e a difteria.
- vacinas de subunidades ou de fragmentos de microorganismos. Exemplo: alguns tipos de vacina contra a *influenza*.
- vacinas obtidas através da identificação dos componentes dos microorganismos responsáveis tanto pela agressão infecciosa quanto pela proteção. Os componentes que sejam tóxicos são inativados. Exemplo: vacina acelular contra a coqueluche, que é formulada em combinação com os toxóides tetânico e diftérico (DTPa).
- vacinas obtidas por engenharia genética, em que um gene do microorganismo que codifica uma proteína importante para a imunidade é inserido no genoma de um vetor vivo que, ao se multiplicar, produzirá grandes quantidades do antígeno protetor. Exemplo: vacina contra a hepatite B.
- vacinas que, ao contrário de todas as outras - incluindo componentes protéicos ou sendo constituída por eles -, são polissacarídeos extraídos da cápsula de microorganismos invasivos como o pneumococo e o meningococo. Por não estimularem imunidade celular, timo-dependente, não protegem crianças com menos de dois anos de idade e a sua proteção é de curta duração (poucos anos). Induzem pouca ou nenhuma memória imunológica, isto é, a imunidade em geral não aumenta com a repetição das doses.

- vacinas glicoconjugadas, em que os componentes polissacarídicos citados são conjugados a proteínas (toxóide tetânico, toxina diftérica avirulenta, proteína de membrana externa de meningococo, etc.), criando-se um complexo antigênico capaz de provocar respostas imunológicas timo-dependentes e, portanto, adequadas. Exemplo: vacinas conjugadas contra *Haemophilus influenzae* do tipo b (Hib).

B) Vacinas vivas e não-vivas têm características diferentes

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

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

Os dados do **Quadro 3** permitem fazer uma comparação simples entre vacinas vivas atenuadas e vacinas não-vivas.

Quadro 3 - Diferenças entre Vacinas Vivas Atenuadas e Não-Vivas

Característica	Vacina Viva Atenuada	Vacina Não-Viva
Produção	Seleção de microorganismos avirulentos: o patógeno é cultivado sob condições adversas em meios de cultura ou sofre passagens em diferentes hospedeiros.	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 boa imunidade (*).
Tipo de imunidade induzida	Humoral e celular	Principalmente imunidade 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	Sim, no caso da vacina antipólio oral	Não
Riscos para imuno-comprometidos	Sim	Não
Tendência de reversão à virulência	Pode reverter	Não reverte

Fonte: Kuby (1997), modificado.

(*) Excluídas as vacinas polissacarídicas não conjugadas.

Bibliografia

1. Glick BR, Pasternak JJ. Molecular biotechnology. Washington. ASM Press; 1994.
2. Kuby J. Immunology. 3rd.ed. New York: W H Freeman; 1997.
3. Ellis RW: New technologies for making vaccines. *In*: Plotkin AS, Orenstein WA, editor. Vaccines. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 1999, p. 881-901.
4. Salyers AA, Whitt DD. Bacterial pathogenesis. Washington: ASM Press; 1994.

4. Eficácia das imunizações com imunobiológicos especiais

Os estudos de eficácia vacinal, que levam em conta marcadores sorológicos ou outros indicadores similares indicativos de proteção contra a doença respectiva, são feitos geralmente em pessoas imunocompetentes. Não se sabe se eles são aplicáveis em indivíduos imunocomprometidos. Isto é, um mesmo nível de anticorpos considerado adequado para a proteção em pessoas híidas pode não ser eficaz em imunocomprometidos.

Dados sobre proteção vacinal em imunocomprometidos ainda são escassos na maioria das situações. As informações a seguir tentam resumir os conhecimentos atuais nesse campo.

4.1. Vacina de vírus inativados contra a poliomielite

4.1.1. Eficácia em pessoas imunocompetentes

Tal como a vacina oral (VOP), a vacina inativada contra poliomielite (VIP) contém os três tipos de poliovírus, 1, 2 e 3. A vacina que se utiliza atualmente nos CRIEs é de potência aumentada em relação à vacina inativada usada inicialmente (vacina VIP tradicional). Cabe referir aqui apenas a vacina de potência aumentada.

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

4.1.2 . Eficácia em pacientes imunocomprometidos

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

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

Bibliografia

1. American Academy of Pediatrics. Poliovirus infections. *In*: Peter G, ed. 1997 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 24th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 1997: p 424-433.
2. Pirofski L, Casadevall A: Use of licensed vaccines for active immunization of the immunocompromised host. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11:1-26.

4.2. Vacina contra a hepatite B

4.2.1. Eficácia em pessoas imunocompetentes

Três doses de vacina contra a hepatite B induzem títulos protetores de anticorpos (anti-HBsAg \geq 10 mUI/ml) em mais de 90% dos adultos e jovens saudáveis, e em mais de 95% dos lactentes, crianças e adolescentes.

É também eficaz, em cerca de 95% dos casos, na prevenção da transmissão vertical para recém-nascidos quando a mãe for HBsAg/HBeAg-positiva, desde que aplicada nas primeiras 12 horas após o nascimento, mesmo sem aplicação simultânea de IGHAHB.

No que se refere a acidentes pérfuro-cortantes em profissionais de saúde anti-HBsAg-negativos, quando a fonte for HBsAg/HBeAg-positivo, recomenda-se a aplicação simultânea de vacina e de IGHAHB, pois os dados existentes de proteção apenas com a vacina são promissores, mas incompletos.

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

Os vacinados HBsAg negativos que não responderem com nível adequado de anticorpos devem ser revacinados com mais três doses de vacina. Aqueles que ainda permanecerem anti-HBsAg-negativos provavelmente não responderão a doses adicionais da vacina.

4.2.2 . Eficácia em pacientes imunocomprometidos

Recomenda-se aplicar maior número de doses, ou doses mais elevadas, em pacientes imunocomprometidos, inclusive os HIV-positivos. Entretanto, há poucos dados que permitam respaldar as recomendações para esses casos. Estudo preliminar indicou que apenas 20% das crianças infectadas pelo HIV responderam adequadamente à vacinação com o esquema 0-1-6 meses iniciado logo após o nascimento. Deve-se consultar a bula do produto a ser utilizado.

No **Quadro 4** está indicado o percentual de respostas sorológicas em indivíduos com imunocomprometimento, devendo ficar claro que as mesmas não indicam necessariamente proteção contra a infecção.

Quadro 4 - Respostas Sorológicas à Vacina Contra Hepatite B em Imunocomprometidos

Propriedade	Vacina
Alcoolismo	43-82
Hepatopatia terminal	44-54
Insuficiência renal terminal em hemodiálise	50-88
Infecção por HIV	24-43
Crianças com câncer em quimioterapia	67
Adultos em quimioterapia	73
Idade avançada	46

Fonte: Pirofsky & Casadevall (1998).

Bibliografia

1. Adkins JC, Wagstaff AJ: Recombinant hepatitis B vaccine. *Biodrugs* 1998 ; 10:137-158.
2. Mahoney, FJ, Kane, M: Hepatitis B vaccine. *In*: Plotkin AS, Orenstein WA, editor. *Vaccines*. 3rd. ed. Philadelphia: Saunders;1999. p. 158-182.
3. Pirofski L, Casadevall A. Use of licensed vaccines for active immunization of the immunocompromised host. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11:1-26.

4. Poovorawan Y, Sanpavat S, Pongpuler W, et al. Protective efficacy of a recombinant DNA hepatitis B vaccine in neonates of HBe antigen-positive mothers. *Journal of the American Medical Association* 1989; 261(22):3278-81.
5. Poovorawan Y, Sanpavat S, Pongpuler W, et al: Long term efficacy of hepatitis B vaccine in infants born to hepatitis B e antigen positive mothers. *Pediatric Infectious Disease Journal* 1992; 11:816-821.
6. Poovorawan Y, Sanpavat S, Chumdermpadetsuk S, Safary A: Long term hepatitis B vaccine in infants born to hepatitis B e antigen positive mothers. *Archives of Diseases of Childhood* 1997; 77:F47-F51.

4.3. Vacina contra a hepatite A

Existem vacinas contra a hepatite A vivas e inativadas. A vacina viva, embora seja utilizada na China, ainda não foi recomendada para uso entre nós. As utilizadas atualmente nos CRIEs são inativadas pelo formaldeído e adsorvidas com hidróxido de alumínio. Sempre que se tratar de vacinas contra hepatite A, estar-se-á referindo às vacinas inativadas.

4.3.1. Eficácia em pessoas imunocompetentes

As concentrações de anticorpos séricos induzidas por imunização passiva com IGHN ou por vacinação são 10-100 vezes mais baixas dos que as obtidas após infecção natural e não são detectadas pelos métodos de laboratório usuais. O limite inferior de detecção pelos métodos habituais é de 100 mUI/ml e por métodos especiais ainda não-comercializados é de 10-12 mUI/ml.

Desse modo, quando um teste comercial comum dá resultado positivo, isso indica proteção, embora resultado negativo não signifique falta de proteção. Em geral, considera-se que o limite inferior de anticorpos protetores é de 10 a 20 mUI/ml.

A vacinação contra hepatite A raramente induz IgM anti-HVA detectável pelos métodos convencionais.

As vacinas contra hepatite A são altamente eficazes em adultos imunocompetentes. Anticorpos contra o vírus da hepatite A em níveis protetores ou neutralizantes aparecem no soro da maioria dos vacinados 15 dias após a primeira dose e, em 94-100%, um mês depois. Após a segunda dose, todos os vacinados apresentam níveis elevados de anticorpos e todos têm anticorpos neutralizantes.

A vacinação contra hepatite A dos dois aos 17 anos de idade é igualmente de alta imunogenicidade.

Os estudos sobre imunogenicidade permitem prever proteção de longa duração após a vacinação completa.

Os resultados dos estudos de campo foram compatíveis com os dos estudos de imunogenicidade, com alta proteção contra hepatite A clínica, já subseqüentemente à aplicação da primeira dose.

Em crianças com menos de dois anos de idade, os estudos de imunogenicidade e de campo ainda não permitem conclusões definitivas. Em um deles, a vacinação aos 2-4-6 meses de idade conferiu 100% de proteção sorológica um mês após a terceira dose. Entretanto, as crianças com anticorpos passivos de origem materna obtiveram títulos mais baixos após a vacinação, situação essa que é comum em nosso meio. Desse modo, não se recomenda sua utilização nessa faixa etária. Uma das vacinas está licenciada para utilização no grupo com um a dois anos de idade e a outra somente para uso a partir dos dois anos.

Estudos iniciais indicam que a vacina contra hepatite A pode conferir proteção se for aplicada logo após o contato com doente de hepatite A, mas não há ainda dados definitivos sobre essa questão.

Estudo em adultos com a aplicação de imunoglobulina simultaneamente com a primeira dose de vacina contra hepatite A conferiu títulos protetores, porém significativamente mais baixos, um mês após três doses de vacina, comparados aos obtidos somente com a vacina.

4.3.2. Eficácia em pacientes imunocomprometidos

Estudo realizado em homossexuais infectados pelo HIV, vacinados com três doses de vacina contra hepatite A, mostrou que a proporção de soroconversões e os títulos de anticorpos foram mais baixos do que em anti-HIV negativos.

Em outro estudo, também em homossexuais HIV-infectados, vacinados com duas doses de 1.440 unidades Elisa, com intervalo entre as doses de um ou de seis meses, os resultados foram semelhantes aos encontrados acima. A soroconversão em HIV-negativos foi de 100%, com título médio de 1.086, e, em HIV-infectados, foi de 88%, com título médio de 101 unidades Elisa. Os pacientes que soroconverteram tinham contagens mais elevadas de linfócitos CD4. Não houve diferença entre os esquemas com intervalo de um ou de seis meses entre as doses.

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. Ficou evidenciado em adultos que uma dose de 720 unidades Elisa da vacina contra hepatite A induz soroconversão em cerca de 80% dos pacientes com DHC e após duas doses aplicadas com intervalo de seis meses em 94%. A concentração média geométrica de anticorpos contra hepatite A foi inferior à encontrada em adultos sadios vacinados.

Bibliografia

1. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Morbidity and Mortality Weekly Report 1996; 45(Nº.RR-15).
2. Hess G, Clemens R, Biengle U *et al.* Immunogenicity and safety of an inactivated hepatitis A vaccine in anti-HAV positive and negative homosexual men. Journal of Medical Virology 1995; 46(1):40-2.
3. Keefe EB, Iwarson S, McMahon BJ *et al.* Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in patients with chronic liver disease. Hepatology 1998 ; 27(3):881-6.
4. Neilsen GA, Bodsworth NJ, Watts N. Response to hepatitis A vaccination in human immunodeficiency virus-infected and uninfected homosexual men. Journal of Infectious Diseases 1997; 176(4):1064-7.

4.4. Vacina contra a varicela

4.4.1. Eficácia em pessoas imunocompetentes

Em crianças sadias com 12 meses a 12 anos de idade, uma dose única da vacina contra varicela induz soroconversão em 97% ou mais dos vacinados. Anticorpos transplacentários, se ainda presentes aos 12 meses, não parecem interferir na anticorpopogênese.

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

Linfócitos T específicos para reconhecimento do VZV aparecem 10-14 dias após a vacinação, na maioria dos casos, enquanto os anticorpos séricos são detectados em apenas 40% dos vacinados.

Estudos realizados no Japão e nos Estados Unidos mostraram persistência de anticorpos 8 a 20 anos após a vacinação em 95% dos casos. Esses estudos foram realizados durante época em que o vírus selvagem da varicela ainda circulava nessas populações, podendo ter ocorrido efeito de reforço imunológico nos vacinados através de exposição ao vírus.

Em ensaios clínicos, a vacina mostrou eficácia de 95% durante sete anos de seguimento.

Dados de vários estudos analisados conjuntamente, mostraram que durante nove anos de seguimento a varicela ocorreu em <1 a 4,4% dos vacinados por ano, dependendo do lote vacinal e do intervalo de tempo após a vacinação.

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

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

4.4.2. Eficácia em pacientes imunocomprometidos

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

A vacina contra varicela é bem tolerada, imunogênica e protetora em crianças com 12 meses a 17 anos de idade, respeitados os seguintes critérios:

- doença em remissão durante pelo menos 12 meses seguidos;
- história negativa para varicela;
- contagem de linfócitos no sangue periférico $> 1.200 /\text{mm}^3$;
- contagem de plaquetas no sangue periférico $> 100.000/\text{mm}^3$.

Há evidências de que a vacina contra varicela aplicada antes da quimioterapia é eficaz e segura, mas esta é uma questão ainda não definida.

Em crianças em diálise crônica e com transplante renal houve soroconversão em 76% dos vacinados.

A eficácia e a segurança da vacina contra varicela em crianças infectadas pelo HIV ainda não estão seguramente estabelecidas.

Documento recente do CDC[MMWR 1999; 48 (N.º RR-6)] reitera que a vacina contra varicela não deve ser administrada em pessoas com deficiência da imunidade celular, mas àquelas com deficiência da imunidade humoral podem ser vacinadas. Além disso, segundo o mesmo documento, deve-se considerar a vacinação de crianças infectadas pelo HIV e assintomáticas ou discretamente sintomáticas. Resultados preliminares mostraram que a vacina de varicela aplicada em 41 crianças nessa situação foi eficaz e segura.

No caso de vacinação dos HIV-positivos, recomenda o CDC a aplicação de duas doses, com intervalo de três meses.

Bibliografia

1. American Academy of Pediatrics. Varicella-zoster infections. *In*: Peter G, editor. 1997 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 24th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 1997: p 573-585.
2. Asano Y, Yazaki T, Miyata T et al. Application of a live attenuated varicella vaccine to hospitalized children and its protective effect on spread of varicella infection. *Biken Journal* 1975; 18:35-40.
3. Asano Y, Nakayama H, Yazaki T et al. Protection against varicella in family contacts by immediate inoculation with live varicella vaccine. *Pediatrics* 1977; 59:3-7.
4. Asano Y, Nakayama H, Yazaki T et al. Protective efficacy of vaccination in children in four episodes of natural varicella and zoster in the ward. *Pediatrics* 1977; 59:8-12.
5. Asano Y, Hirose S, Iwayama S, et al. Protective effect of immediate inoculation of a live varicella vaccine in household contacts in relation to the viral dose and interval between exposure and vaccination. *Biken Journal* 1982; 25:43-45.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of varicella. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1996; 45:Nº. RR-11.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of varicella: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1999; 48(Nº. RR-6).
8. Gershon AA, Steinberg SP, Gelb L. Live attenuated varicella vaccine use in immunocompromised children and adults. *Pediatrics* 1987; 78 suppl: 757-762.
9. Gershon AA, Steinberg SP. Persistence of immunity to varicella in children with leukemia immunized with live attenuated varicella vaccine. *New England Journal of Medicine* 1989; 320:892-897.
10. Pirofski L, Casadevall A. Use of licensed vaccines for active immunization of the immunocompromised host. *Clinical Microbiology Reviews* 1998; 11:1-26.
11. Takahashi M, Okuno Y, Otsuka T et col. Development of a live attenuated varicella vaccine. *Biken Journal* 1975; 18:25-35.

4.5. Imunoglobulina humana antivariçela-zóster

4.5.1. Eficácia em pessoas imunocompetentes

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

Em grávidas que adquirirem variçela há maior risco de complicações, além da possibilidade de transmitir doença grave para o feto, especialmente quando a infecção se manifesta nas primeiras 20 semanas ou nos cinco últimos dias de gestação.

Não se sabe se a IGHAVZ aplicada na gestante suscetível comunicante de variçela apenas atenuará as manifestações clínicas da doença, sem proteger o feto de malformações. Além disso, a IGHAVZ aplicada nos cinco últimos dias de gravidez provavelmente não terá tempo de ser absorvida, cruzar a placenta e proteger a criança. Ainda assim, a administração profilática de IGHAVZ na gestante é indicada, para protegê-la e, talvez, ao feto.

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

4.5.2. Eficácia em pacientes imunocomprometidos

A imunização passiva falha freqüentemente, embora possa diminuir a taxa de ataque entre pacientes imunocomprometidos se for administrada no máximo 96 horas após o contato. Recomenda-se que seja aplicada o mais precocemente possível após o contato. Embora diminua o risco de pneumonia por varicela, em um dos estudos 11% das crianças com câncer e que a receberam tiveram esta complicação.

A profilaxia com IGHAVZ não reduz o risco de zóster em populações de alto risco de reativação e a sua administração após o aparecimento dos sintomas não altera a evolução clínica do herpes zóster.

Bibliografia

1. American Academy of Pediatrics. Varicella-zoster infections. In: Peter G, editor. 1997 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 24th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 1997: p 573-585.
2. Arvin AM. Varicella-Zoster virus. Clinical Microbiology Reviews 1996; 9:361-381.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of varicella. Recommendations of the Advisory Committee on Immunizations Practices (ACIP). Morbidity and Mortality Weekly Report 1996; 45:Nº. RR-11.
4. Enders G, Miller E, Cradock-Watson J et al. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. Lancet 1994; 343:1548-51.
5. Feldman S, Lott L. Varicella in children with cancer: impact of antiviral therapy and prophylaxis. Pediatrics 1987; 80:465-72.
6. Miller E, Cradock-Watson JE, Ridehalgh MK. Outcome in newborn babies given anti-varicella-zoster immunoglobulin after perinatal maternal infection with varicella-zoster virus. Lancet 1989; 2(8659):371-3.
7. Pirofski L, Casadevall A. Use of licensed vaccines for active immunization of the immunocompromised host. Clinical Microbiology Reviews 1998; 11:1-26.

4.6. Vacinas contra a raiva obtidas em cultura de células e imunoglobulina humana anti-rábica

4.6.1. Eficácia em pessoas imunocompetentes

Dados de imunogenicidade e eficácia das vacinas de cultivo celular (células diplóides humanas ou células VERO) e da imunoglobulina humana anti-rábica (IGHAR) provêm de estudos em animais e seres humanos. Não foram realizados estudos controlados em humanos, mas a vasta experiência de campo indica que são altamente eficazes, em combinação com o tratamento adequado das feridas. Não há relatos de falhas da profilaxia pós-exposição, quando esta é feita corretamente.

As vacinas celulares contra raiva induzem o aparecimento de anticorpos séricos neutralizantes 7 a 10 dias após sua aplicação, com persistência durante dois anos. A imunização passiva confere imunidade rápida, que persiste durante cerca de 21 dias.

Após três aplicações em mais de 1.000 pessoas estudadas, a vacina de células diplóides induziu produção de anticorpos em todas (CDC,1999).

As cepas virais utilizadas para a produção da vacina anti-rábica devem ser selecionadas cuidadosamente, com verificações periódicas da identidade antigênica entre as mesmas e os vírus que estão provocando doença em cada localidade considerada. Existe a possibilidade de falha vacinal se o vírus selvagem contra o qual se quer proteger for de constituição antigênica diferente daquela contida na vacina.

A vacina contra raiva obtida em cultura de células deve ser aplicada por via IM, no músculo deltóide ou, em crianças pequenas, no vasto lateral da coxa. A aplicação por via subcutânea induz menor produção de anticorpos. Não deve ser aplicada na região glútea.

4.6.2. Eficácia em pacientes imunocomprometidos

A imunização ativa pós-exposição pode ser prejudicada pelo uso de corticosteróides e outros imunodepressores, bem como da cloroquina (antimalárico) e, possivelmente, de medicamentos similares, como a mefloquina.

Sempre que possível, o uso dos medicamentos citados deve ser suspenso durante a vacinação anti-rábica.

A vacinação de imunocomprometidos na profilaxia pré-exposição deve ser feita com a consciência de que a resposta imune pode ser inadequada.

Os títulos de anticorpos devem ser quantificados 15 a 30 dias após a imunização de imunocomprometidos, na pré ou pós-exposição. Considera-se título protetor concentração de anticorpos séricos acima de 0,5 UI/ml.

Bibliografia

1. Bolzan,VL, Cunha RS. Vacinação anti-rábica. *Pediatria Moderna* 1997; 33:567-587.
2. Centers for Disease Control and Prevention-United States,1999. Human rabies prevention. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1999; 48: N°. RR-1.
3. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Coordenação de Controle de Zoonoses e Animais Peçonhentos. Norma técnica de tratamento profilático anti-rábico humano. 2ª.ed. Brasília: Fundação Nacional de Saúde; 1994.
4. Smith JS. New aspects of rabies with emphasis on epidemiology, diagnosis, and prevention of the disease in the United States. *Clinical Microbiology Reviews* 1996; 9:166-176.
5. WHO Expert Committee on Rabies: eighth report. Geneva:World Health Organization, 1992.

4.7. Vacina contra a *Influenza* (gripe)

4.7.1. Eficácia em pessoas imunocompetentes

A vacina contra *influenza* inclui três cepas virais, geralmente duas do tipo A e uma do tipo B, que representam as cepas com maior probabilidade de circularem durante o inverno de cada ano.

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

Quando há boa equivalência entre a cepa viral e a que está produzindo doença, a proteção contra *influenza* é da ordem de 70 a 90% em <65 anos.

Crianças com doença cardíaca instável têm resposta imunológica semelhante à de crianças saudáveis.

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

A crianças com menos de nove anos de idade recomendam-se duas doses da vacina, com intervalo de um a dois meses, quando estiver sendo usada pela primeira vez.

4.7.2. Eficácia em pacientes imunocomprometidos

Em pacientes com câncer a resposta de anticorpos é menor do que em controles saudáveis. A soroconversão é de 24 a 71% , sendo a terapia antineoplásica o fator determinante da resposta mais baixa nesse grupo.

As crianças que não estão em quimioterapia há mais de quatro semanas e com > 1000 linfócitos/mm³ têm altas taxas de soroconversão com o uso da vacina.

Nos transplantes de rim a soroconversão ocorre em cerca de 50% dos casos um mês após a vacinação e em mais de 90% dos pacientes após dois meses.

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

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

Corticosteróides administrados durante pouco tempo ou em dias alternados têm efeito mínimo sobre a resposta de anticorpos à vacina contra *influenza*.

Administração prolongada de altas doses (por exemplo, 2mg/Kg ou total de 20mg/dia de prednisona durante 14 dias) pode prejudicar a resposta à vacina contra *influenza* e a outras vacinas.

A vacina contra *influenza* produz títulos protetores de anticorpos nas pessoas HIV + com poucos sintomas de imunodeficiência e contagens adequadas de linfócitos CD4+. Entre os HIV+ 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 ou diminuição dos linfócitos CD4+ entre os pacientes HIV+ vacinados contra *influenza*, embora possa haver aumento transitório da carga viral.

Bibliografia

1. American Academy of Pediatrics. Influenza. In: Peter G, editor. 1997 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 24th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 1997. p. 307-315.
2. Centers for Disease Control. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. Morbidity and Mortality Weekly Report 1998; 47: N^o. RR-6.
3. Pirowski L, Casadevall A. Use of licensed vaccines for active immunization of the immunocompromised host. Clinical Microbiology Reviews 1998; 11:1-26.

4.8. Vacina contra o pneumococo

4.8.1. Eficácia em pessoas imunocompetentes

A vacina contra pneumococo atual inclui 23 sorotipos diferentes de *Streptococcus pneumoniae*, sendo constituída por antígenos polissacarídicos extraídos da sua cápsula. Estes abrangem cerca de 90% dos sorotipos prevalentes em infecções pneumocócicas em vários países, inclusive da América Latina. Induz anticorpos que aumentam a opsonização, a fagocitose e a destruição dos pneumococos pelos leucócitos e outras células fagocíticas.

Duas a três semanas após a vacinação, há um aumento de duas vezes ou mais na concentração de anticorpos tipo-específicos em 80% dos adultos jovens. Entretanto a resposta pode não ser igual para todos os 23 sorotipos. Ainda não está definido o nível de anticorpos que confere proteção.

Talvez mais importante do que medir o nível de anticorpos seja avaliar a sua qualidade funcional, por exemplo, por medições da sua avidéz para com os antígenos pneumocócicos e da atividade opsonofagocítica.

Os polissacarídeos capsulares induzem resposta imunológica por mecanismos T-independentes. Desse modo, não induzem boa proteção em crianças com menos de dois anos de idade.

A resposta a alguns sorotipos freqüentes em crianças, por exemplo, 6A e 14, também é baixa em crianças com dois a cinco anos.

As respostas de anticorpos ocorrem, mas são mais baixas entre os idosos, pacientes com cirrose, doença pulmonar obstrutiva crônica e diabetes melito insulino-dependente. As pessoas de mais de dois anos com asplenia anatômica ou funcional geralmente respondem adequadamente à vacinação contra pneumococo.

Como regra geral, pode-se dizer que a vacina contra pneumococo em adultos jovens imunocompetentes confere boa proteção tipo-específica. Em pessoas idosas, os resultados dos diversos estudos têm sido conflitantes, nem sempre com resultados positivos. Em estudo realizado pelo CDC houve obtenção de proteção sorotipo-específica de 44 a 61% de vacinados com 65 anos ou mais.

Os níveis de anticorpos diminuem após cinco a dez anos, e essa queda é mais rápida em alguns grupos do que em outros. Não há resposta anamnésica com a revacinação, como ocorre com os antígenos T-independentes.

4.8.2. Eficácia em pacientes imunocomprometidos

As respostas de anticorpos à vacinação contra o pneumococo em pacientes imunocomprometidos (por exemplo com leucemia, linfoma ou mieloma múltiplo) são freqüentemente diminuídas ou ausentes. O mesmo ocorre em pacientes com síndrome nefrótica insensível ao tratamento com corticosteróides.

Pacientes em uso de corticosteróides, esplenectomizados que não estejam em uso de imunossupressores, pacientes com doenças reumatológicas crônicas ou insuficiência renal crônica, ou síndrome nefrótica sensível ao tratamento com corticosteróides, têm resposta ligeiramente menor à vacinação contra pneumococo.

Em pacientes com doença de Hodgkin, a resposta de anticorpos é melhor se a vacinação for feita antes de esplenectomia, irradiação ou quimioterapia. Entretanto, durante a quimioterapia, os anticorpos obtidos pela vacinação podem diminuir.

Os pacientes com *aids* podem ter resposta diminuída à vacina contra pneumococo, proporcionalmente ao grau de imunodeficiência. Pacientes com <500 CD4+ linfócitos/ml frequentemente têm respostas mais baixas do que aqueles com maiores contagens de CD4+ e do que os indivíduos normais.

Os anticorpos podem ter duração mais curta nos imunocomprometidos, incluindo os pacientes com esplenectomia anatômica ou funcional.

Bibliografia

1. American Academy of Pediatrics. Pneumococcal infections. In: Peter G, editor. 1997 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 24th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 1997: p. 410-419.
2. Centers for Disease Control. Prevention of pneumococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. (ACIP). Morbidity and Mortality Weekly Report 1997; 46: N^o. RR-8.
3. Comité de Vacunas de SLIPE-API. Vacunacion contra el neumococo. In: Manual de Vacunas en Pediatría. 1^a ed. Latinoamericana. p. 179-188.
4. Hudson MM. Lymphoma. In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, ed. Nelson Textbook of Pediatrics. 15th ed. Philadelphia: Saunders; 1996. p. 1457-1459.
5. Pirofski L, Casadevall A. Use of licensed vaccines for active immunization of the immunocompromised host. Clinical Microbiology Reviews 1998; 11:1-26.
6. Spika JS, Fedson DS, Facklam RR. Pneumococcal vaccination. Infectious Disease Clinics of North America 1990; 4:11-27.

4.9. Vacina contra o *Haemophilus influenzae* do tipo B

4.9.1. Eficácia em pessoas imunocompetentes

As vacinas conjugadas contra Hib atuam como antígenos T-dependentes e são, portanto, altamente imunogênicas a partir de seis semanas de vida.

Os anticorpos conferem elevada proteção contra as doenças invasivas por Hib e ainda reduzem ou eliminam os portadores sãos, reduzindo a circulação do Hib na comunidade e protegendo indiretamente os pacientes imunocomprometidos que não respondam bem à vacinação.

A vacina contra Hib foi incorporada ao calendário vacinal de rotina de muitos países e levou à eliminação ou drástica redução da incidência das doenças invasivas pelo Hib, quando aplicada em larga escala.

Recentemente, foi incorporada ao calendário vacinal de rotina do Ministério da Saúde, para aplicação em três doses no primeiro ano de vida. Será feita uma dose nas crianças com 12 a 23 meses de idade, incompletamente vacinadas ou não-vacinadas no primeiro ano de vida.

4.9.2. Eficácia em pacientes imunocomprometidos

Crianças com doenças crônicas associadas com aumento de risco de infecção pelo Hib podem ter resposta inadequada à vacinação, mesmo com as vacinas conjugadas. Exemplos: pacientes HIV+ e os com deficiência de imunoglobulinas, asplenia anatômica ou funcional, anemia falciforme, assim como os receptores de transplantes de medula óssea e pacientes em quimioterapia.

Em adultos submetidos a transplante de medula óssea aumenta o risco de infecção por microorganismos encapsulados no período pós-transplante tardio. A terapêutica pós-transplante com imunoglobulina humana normal intravenosa e a doença enxerto versus hospedeiro não prejudicam a imunização com a vacina conjugada contra o Hib. A vacinação de 35 receptores de transplante de medula óssea, 24 meses após o transplante, com vacina conjugada, induziu anticorpos em níveis protetores em 56% dos casos. Os resultados foram melhores quando vacinados aos 12 e 24 meses após o transplante, quando 80 a 85% dos vacinados atingiram níveis protetores de anticorpos.

A vacinação do doador e do receptor antes do transplante de medula óssea, seguida pela vacinação do receptor aos 3-6-12 e 24 meses após o transplante, induziu níveis de anticorpos mais altos.

Esses estudos foram feitos com as vacinas anti-Hib Hb-OC e PRP-T, que induzem anticorpos com maior avidéz para os antígenos do Hib do que a vacina PRP-OMP. Não se sabe, porém, se a avidéz tem importância para a função dos anticorpos anti-Hib.

Bibliografia

1. American Academy of Pediatrics. Haemophilus influenzae infections. In: Peter G, ed. 1997 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 24th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 1997. p. 220-231.
2. Comité de Vacunas de SLIPE-API. Vacunacion contra el haemophilus influenzae tipo b. In: Manual de Vacunas en Pediatría. 1^ª ed. Latinoamericana. p. 117-127.
3. Pirofski L, Casadevall A. Use of licensed vaccines for active immunization of the immunocompromised host. Clinical Microbiology Reviews 1998; 11:1-26.

4.10. Vacina tríplice DTP acelular (DTPa)

4.10.1. Eficácia em pessoas imunocompetentes

A eficácia na proteção contra coqueluche clínica e a imunogenicidade contra difteria e tétano das vacinas DTPa é um pouco inferior à obtida com as vacinas celulares. A duração de proteção conferida pelas vacinas acelulares ainda está em estudo.

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

4.10.2. Eficácia em pacientes imunocomprometidos

Em geral, as crianças com câncer respondem adequadamente à vacina DTP celular, clássica. Os toxóides são de imunogenicidade adequada em muitos pacientes com imunocomprometimentos.

Nos pacientes infectados pelo HIV, a resposta ao toxóide tetânico é menor do que em pessoas saudas e a magnitude da resposta de anticorpos IgG se correlaciona com a contagem de linfócitos CD4+.

Os toxóides tetânico e diftérico são imunogênicos nos receptores de transplante de medula óssea, quando administrados aos 12 e 24 meses pós-transplante. As respostas são melhores quando os doadores da medula óssea foram vacinados antes da doação.

Ainda não se dispõe de informações adequadas sobre o uso das vacinas DTPa em pacientes com imunocomprometimentos e deve-se esclarecer que imunocomprometimento, em princípio, não constitui indicação de uso das vacinas DTPa.

Bibliografía

1. American Academy of Pediatrics. Pertussis. *In*: Peter G, editor. 1997 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 24th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 1997, p. 394-407.
3. Centers for Disease Control. Pertussis vaccination: use of acellular pertussis vaccines among infants and young children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 1997, 46: N^o. RR-7.
3. Comité de Vacunas de SLIPE-API. Vacunas antipertusis acelulares. *In*: Manual de vacunas en pediatría. 1^o ed. Latinoamericana. p. 74-77.
4. Pirofski L, Casadevall A: Use of licensed vaccines for active immunization of the immunocompromised host. *Clinical Microbiology Reviews*. 1998, 11:1-26.

5. Riscos do uso de imunobiológicos especiais em pacientes imunocomprometidos

Há sempre um pequeno risco quando se aplicam imunobiológicos destinados à imunização ativa ou passiva.

As vacinas cultivadas em células humanas ou outras culturas celulares, utilizadas nos CRIEs, são menos reatogênicas do que as que utilizam tecidos animais. Mas, ainda assim, há possibilidade de eventos adversos.

Do mesmo modo, a imunização passiva com produtos de origem humana acarreta risco de hipersensibilidade, embora com gravidade e freqüência muito menores do que quando se utilizam os soros de origem eqüina.

Deve-se sempre ler a bula do imunobiológico a ser utilizado, observando-se atentamente as precauções, orientação para o uso e outras recomendações.

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.

Podem surgir, nesses casos, sintomas sistêmicos, tais como calafrios, febre e quadro similar ao choque. Como essas reações são raras, não se justifica fazer avaliação rotineira da deficiência de IgA antes de aplicar imunoglobulinas.

Nos casos muito raros em que houver reação contra a imunoglobulina, com formação de anticorpos anti-IgA, deve-se usar se possível imunoglobulina humana normal intravenosa (IGHNIV) depletada de IgA, caso disponível.

A imunização de pacientes imunocomprometidos com vacinas não-vivas não implica riscos adicionais, além daqueles próprios a cada uma delas. O grande problema é a sua eficácia, que pode ser menor ou até mesmo nula.

A administração de vacinas vivas a pacientes com imunocomprometimentos graves é que causa maior preocupação.

As vacinas vivas devem ser evitadas durante dois anos após transplante de medula óssea e durante no mínimo três meses após término de quimioterapia. Entretanto, deve-se levar em conta que esses intervalos podem variar de acordo com a intensidade e tipo de terapêutica imunodepressora, irradiação, doença de base e outros fatores. Os pacientes com leucemia em remissão, cuja quimioterapia terminou há pelo menos três meses, podem receber vacinas vivas.

Uso de corticosteróides em dose equivalente a 2mg/kg/dia de prednisona durante duas semanas ou mais (ou 20 mg/dia para crianças com >10 kg) é considerado contra-indicação às vacinas vivas durante um mês após o término da corticoterapia.

Nos CRIEs, a única vacina viva utilizada é a vacina contra varicela, e serão discutidos a seguir, apenas os riscos relacionados com a sua administração.

5.1. Vacina contra a varicela

A varicela é habitualmente uma infecção benigna na infância, embora possam ocorrer complicações piogênicas da pele ou, até mesmo, complicações mais graves, tais como ataxia cerebelar, meningoencefalite e mielite transversa. Em pacientes com imunocomprometimento, a varicela pode provocar infecções graves e progressivas, com alta mortalidade.

As possibilidades de risco com a vacina contra varicela são: transmissibilidade a comunicantes domiciliares ou hospitalares, aparecimento de exantemas em vacinados e reativação sob a forma de zóster. Não se confirmou a hipótese de que a vacina contra varicela possa provocar agravamento das doenças de base.

Os estudos sobre a imunização de crianças HIV-positivas ainda são incompletos. É provável que seja eficaz e segura, pelo menos nos HIV-positivos assintomáticos. Resultados preliminares de estudos em andamento indicam que é segura e eficaz em pacientes HIV-positivos assintomáticos ou oligossintomáticos (CDC, 1999).

Em um estudo, a vacinação de 23 crianças urêmicas, dois meses ou mais antes da realização de transplante renal, foi bem tolerada e com soroconversão em 87% delas, com apenas uma dose da vacina.

A vacinação de crianças leucêmicas pode ser feita desde que respeitados os critérios de indicação. Recomenda-se suspender toda a quimioterapia durante uma semana antes e uma semana depois da data da aplicação da primeira dose e o uso de corticosteróides durante duas semanas após.

A reativação do vírus vacinal, sob a forma de herpes zóster, em imunocomprometidos, é menos freqüente do que se observa nos indivíduos que tiveram a infecção natural. O mesmo ocorre em pessoas imunocompetentes vacinadas.

O evento adverso mais comum pós-imunização é o aparecimento de exantema. Outros eventos adversos foram relatados mais raramente: plaquetopenia em 5% dos casos, neutropenia e sintomas respiratórios altos.

O exantema pode surgir em aproximadamente 7% das crianças e em 8% dos adolescentes e adultos sadios vacinados. Entre 8.900 crianças sadias estudadas, 3,4% apresentaram exantema similar ao da varicela no local de aplicação da vacina, tendo em média duas lesões, que surgiram em geral 8 a 19 dias após a vacinação; 3,8% tiveram exantema não-localizado, também variceliforme, com cerca de cinco lesões, que apareceu em geral 5 a 26 dias depois da vacinação. O vírus vacinal raramente é isolado dessas lesões e o risco de transmissão de varicela vacinal é baixo, inferior a 1%. Este tipo de transmissão só ocorre se houver exantema.

Em crianças leucêmicas vacinadas a intensidade do exantema e o risco de transmissão é maior. No Estudo Colaborativo da Vacina Contra Varicela dos Estados Unidos (ECVV), o exantema surgiu em 5% das 64 crianças leucêmicas que não estavam mais recebendo quimioterapia e em 50% das 511 que estavam ainda em terapêutica de manutenção. Algumas crianças (5%) apresentaram evolução arrastada do exantema, com duração aproximada de dois meses. Os exantemas foram muito menos freqüentes após a segunda dose da vacina.

A freqüência dos exantemas pode variar, dependendo da intensidade do tratamento quimioterápico e de outros fatores.

O exantema após a vacinação de crianças leucêmicas 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 vesiculares.

Caso seja necessário, pode ser feito o tratamento com aciclovir, pois o vírus vacinal é sensível a esse medicamento. No ECVV, as indicações para tratamento com aciclovir foram a presença de >50 lesões cutâneas ou exantema com >7 dias de duração.

Podem ser utilizadas doses altas de aciclovir por via oral (900 mg/m² de superfície corpórea, quatro vezes ao dia) ou na dose padrão por via intravenosa (10mg/kg, três vezes ao dia, para crianças <1 ano; para crianças com 1 ano ou mais 500mg/m², três vezes por dia, durante 7 a 10 dias). O tratamento com aciclovir parece não interferir na resposta imune.

A transmissão do vírus vacinal a partir do paciente leucêmico vacinado só ocorre quando há exantema, sendo o risco de transmissão diretamente proporcional ao número de lesões cutâneas. O risco de transmissão a suscetíveis sadios é de aproximadamente 20 a 25%, 1/4 do que se observa com o vírus selvagem.

A vacina contra varicela deve ser aplicada nas pessoas suscetíveis que estejam em contato com pacientes imunocomprometidos. A transmissão a partir de pessoas sadias vacinadas é rara e a doença, se ocorre, é benigna. Entretanto, os vacinados que desenvolvem exantema devem evitar contato direto com os imunocomprometidos durante toda a duração dele. Não se recomenda o uso de imunoglobulina humana antivariçela-zóster nessa circunstância, pois o risco de transmissão é considerado mínimo.

Estudos mostraram que a vacina contra varicela aplicada nos primeiros três dias após o contato com doente com varicela pode evitar a doença. No Japão, a administração da vacina contra varicela em crianças hospitalizadas com várias doenças foi eficaz na prevenção de surto de varicela em enfermaria. Documento recente (CDC,1999) recomenda a vacinação dos suscetíveis nos primeiros três dias após o contato e afirma que esta pode ser eficaz se aplicada até cinco dias após o contato.

A administração da vacina contra varicela a crianças com leucemia em remissão parece ser segura. Não se recomenda a vacinação durante a fase de indução da quimioterapia ou durante recidivas.

Parece que a vacinação antes da quimioterapia é segura, mas ainda não há informações definitivas sobre isso. A Comissão Assessora em Imunizações do PNI recomenda a sua utilização, nesses casos, somente em protocolos de pesquisa.

Crianças suscetíveis sem imunocomprometimento por doença de base, em uso de corticosteróides sistêmicos, podem ser imunizadas se estiverem recebendo dose <2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, ou <20 mg/dia se pesarem >10 kg. O uso de corticosteróides por inalação, spray ou injeções intra-articulares não contra-indica a administração da vacina.

A vacina contra varicela não é recomendada após transplante de medula óssea, por falta de informações referentes ao seu uso nessa circunstância. Está também contra-indicada em pacientes com comprometimento da imunidade celular, na fase de indução de quimioterapia antineoplásica, em pacientes submetidos a radioterapia, nas discrasias sangüíneas e nos doentes com *aids*.

Crianças com deficiência isolada da imunidade humoral podem ser vacinadas (CDC,1999).

Bibliografia

1. American Academy of Pediatrics. Varicella-zoster infections. In: Peter G, editor. 1997 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 24th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 1997: p. 573-585.

2. Arvin AM. Varicella-zoster virus. *Clinical Microbiology Reviews* 1996; 9:361-381.
3. Arvin AM. Varicella-zoster virus. *In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, editor. Nelson Textbook of Pediatrics.* 15th ed. Philadelphia: Saunders; 1996. p. 892-895.
4. Centers for Disease Control. Prevention of varicella. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1996; 46: N°.RR-11.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of varicella: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1999; 48 (N°. RR-6).
6. Comité de Vacunas de SLIPE-API. Vacunaciones en niños inmunodeficientes e inmunodeprimidos. *In: Manual de vacunas en Pediatría.* 1^o ed. Latino americana. p. 235-246.
7. Gershon AA, LaRussa P. Clinical trials in immunocompromised individuals. *Infectious Disease Clinics of North America* 1996; 10:583-594.
8. Kuby J. *Immunology.* 3rd ed. New York:W.H. Freeman; 1997. p. 444.
9. Pirofski L, Casadevall A: Use of licensed vaccines for active immunization of the immunocompromised host. *Clinical Microbiology Reviews* 1998; 11:1-26.

6. Riscos do uso de imunobiológicos especiais em outras situações

Este capítulo tem por base as recomendações do *Red Book* 1997, da Academia Americana de Pediatria, com algumas modificações.

6.1. Doença leve e febre

Doenças leves com ou sem febre não contra-indicam as vacinações. Entretanto, deve-se adiar a vacinação se um evento adverso da vacinação puder ser acentuado seriamente pela doença intercorrente. Por exemplo crianças sujeitas a convulsões febris, que estejam com febre, e vacinação com vacina que possa provocar febre.

6.2. Reações de hipersensibilidade a componentes do imunobiológico

6.2.1 - Reações alérgicas a proteínas de ovo

O único imunobiológico especial que contém proteínas de ovo é a vacina contra *influenza*. Pessoas com história de reação anafilática sistêmica após ingestão de ovo (urticária generalizada, hipotensão e/ou obstrução de vias aéreas superiores ou inferiores) **não devem ser vacinadas**; em caso de dúvida quanto à existência da alergia, ou em situações especiais que o justifiquem, deve-se fazer teste cutâneo com a vacina antes de vacinar. Quando a reação à ingestão de ovo for leve ou localizada, não há necessidade de realizar o teste, respeitando o princípio de que sempre se esteja preparado para atender a alguma reação à vacina.

O teste (que pode ser feito também para outras vacinas preparadas com ovo, como a da febre amarela) é feito do seguinte modo:

- √ Teste de escarificação, punção superficial (*prick*) ou puntura: coloca-se uma gota da diluição a 1:10 da vacina com soro fisiológico na área escarificada, sítio da pressão ou puntura na face anterior do antebraço. Deve-se fazer teste de controle com soro fisiológico. O resultado é lido em 15-20 minutos. O teste é positivo quando aparece edema (halo) com 3mm de diâmetro maior do que o do controle. Geralmente há também eritema. Se o resultado for negativo, deve realizar-se o teste intradérmico.
- √ Teste intradérmico: injeta-se 0,02ml de diluição a 1:100 com soro fisiológico; faz-se teste de controle com soro fisiológico. Formação de halo 5mm maior do que o do controle, com eritema associado, é considerada reação positiva. A leitura é feita 20 minutos depois da injeção.

Se esses testes forem negativos, a vacina pode ser aplicada.

Se algum desses testes for positivo, a vacina poderá ainda ser administrada, se for considerada indispensável. Utiliza-se, então, o seguinte protocolo de dessensibilização, por **via subcutânea**, sendo as doses aplicadas com intervalos de 15 minutos, desde que não tenha havido reação à diluição anterior:

- 0,05 ml da diluição 1:10;
- 0,05 ml da vacina sem diluição;
- 0,10 ml da vacina sem diluição;

- 0,15 ml da vacina sem diluição;
- 0,20 ml da vacina sem diluição.

Os testes acima, realizados com outros alérgenos, provocaram mortes. Não foram publicados relatos similares após testes com vacinas. Entretanto, os testes e os procedimentos de dessensibilização só devem ser realizados por pessoal treinado no tratamento de reações anafiláticas.

6.2.2. Sensibilidade ao mercúrio em alguns receptores de vacinas ou imunoglobulinas

As vacinas que contêm mercúrio (timerosal) raramente provocam reação de hipersensibilidade e, quando esta ocorre, é do tipo local e retardada, não implicando riscos. Mesmo quando a anamnese ou os resultados de testes alérgicos indicam hipersensibilidade, a maioria das pessoas não tem reações ao timerosal aplicado como componente vacinal.

O mercúrio dos preservativos usados na preparação de IG para uso intramuscular pode acumular-se em pessoas que recebam múltiplas injeções, embora esta intoxicação (acrodinia) tenha sido relatada só uma vez. As imunoglobulinas intravenosas não contêm mercúrio.

6.2.3. Reações alérgicas aos antibióticos contidos nas vacinas

Existe a possibilidade de que pessoas alérgicas a determinados antibióticos tenham reações após uso de vacinas que os contenham. Quando presentes em vacinas, a quantidade de antibióticos é extremamente pequena. Com freqüência, é difícil estabelecer relação indiscutível entre causa e efeito, nesses casos. De qualquer modo, deve-se verificar a bula de cada vacina a ser utilizada, para saber que antibióticos contém.

Os antibióticos mais comumente encontrados nas vacinas são estreptomicina, neomicina, polimixina B e neomicina. Nenhuma das que estão atualmente em uso contém penicilina ou seus derivados.

A reação após a aplicação da vacina costuma ser o aparecimento de pápula eritematosa e pruriginosa, correspondendo a uma hipersensibilidade do tipo retardado, local e benigna, que ocorre 48 a 96 horas após a aplicação. Portanto, a alergia aos antibióticos não deve contraindicar o uso das vacinas que os contenham, a não ser que a reação observada tenha sido anafilática e sistêmica, ocorrência extremamente rara.

6.2.4. Hipersensibilidade a outros componentes da vacina, inclusive aos antígenos vacinais

Algumas vacinas de vírus vivos, tais como a tríplice viral e as contra varicela e febre amarela contêm gelatina como estabilizante. Pessoas com alergia a gelatina muito raramente podem apresentar reação alérgica após receberem essas vacinas. Não há rotina estabelecida para a realização de testes alérgicos à gelatina.

A gelatina utilizada na alimentação pode ter origem animal, diferente da que é utilizada na vacina; por isso, nem sempre alergia alimentar à gelatina significa alergia à gelatina presente na vacina. Por outro lado, pode haver reação à gelatina vacinal em pessoas que não têm alergia à gelatina alimentar.

Reações urticariformes ou anafiláticas ocorreram em receptores das vacinas DTP, DT, dT ou TT (toxóide tetânico). Anticorpos de classe IgE foram identificados em alguns desses pacientes. Embora o estabelecimento de relação entre causa e efeito seja difícil nesses casos, a ocorrência de reação anafilática sistêmica grave e imediata contra-indica novas aplicações da vacina em causa.

A encefalopatia pós-DTP não é considerada reação de hipersensibilidade, mas contraindica novas doses de vacina contra *pertussis*, inclusive a DTP acelular.

6.3. Eventos adversos às imunoglobulinas

As imunoglobulinas humanas específicas utilizadas nos CRIEs diferem da imunoglobulina humana normal (padrão ou *standard*) pela seleção e número de doadores de plasma da qual são extraídas. Para sua obtenção, selecionam-se doadores com títulos altos do anticorpo desejado, tenham eles sido induzidos naturalmente ou por vacinação. As imunoglobulinas humanas específicas são preparadas pelo mesmo processo adotado para as outras imunoglobulinas e contêm de 10 a 18% de proteína.

Assim, as precauções e eventos adversos dessas imunoglobulinas humanas são idênticos aos descritos para a imunoglobulina humana normal para uso intramuscular ou intravenoso.

O problema mais comum é de desconforto e dor no local de aplicação, que podem ser diminuídos quando o produto está à temperatura ambiente no momento da aplicação. Reações mais raras são constituídas por congestão cutânea, cefaléia, calafrios e náusea.

Eventos graves são raros; pode ocorrer dor ou sensação de constrição no tórax, dispnéia, anafilaxia e colapso circulatório. O risco de reação grave aumenta quando se aplica a imunoglobulina humana normal (IGHN) de uso IM por via IV, por acidente. Pessoas que necessitam de doses repetidas de IGHN, por via IM ou IV, têm relatado reações sistêmicas, tais como febre, calafrios, sudorese, sensações desagradáveis e choque.

A IGHN, de uso IM ou IV, contém traços de IgA e as pessoas que têm deficiência sérica dessa classe de imunoglobulina podem raramente desenvolver anticorpos anti-IgA e reagir a doses subseqüentes de IGHN, transfusões de sangue total ou plasma, com manifestações sistêmicas constituídas por calafrios, febre e choque. Essas reações são muito raras e não se exige interrogatório específico sobre o uso anterior de imunoglobulinas (normal ou específicas), nem dosagem prévia rotineira de imunoglobulinas séricas, antes da sua administração.

Pessoas saudáveis que recebem imunoglobulinas humanas normal ou específicas podem desenvolver anticorpos contra alotipos de IgG. Geralmente esse fato não tem significado clínico, mas pode associar-se com reação sistêmica.

O envenenamento pelo mercúrio do timerosal, incluído como preservativo na IGHN para uso intramuscular, é raríssimo, mas já ocorreu em pacientes que a receberam durante períodos prolongados, tal como, por exemplo, a imunoglobulina humana anti-hepatite B após transplante hepático. A IGHN para uso IV não contém mercúrio.

Recomendam-se, então, as seguintes precauções no uso das imunoglobulinas humanas normal e específicas:

- devem ser usadas com cuidado em pessoas que têm história de evento adverso anterior após seu uso;
- deve-se ter à mão adrenalina e outros recursos para o tratamento de anafilaxia grave, embora essa ocorrência seja muito rara;
- a IGHN para uso intramuscular não deve ser administrada em pacientes com plaquetopenia intensa ou qualquer distúrbio de coagulação, devendo ser substituída, nesses casos, se possível, pela IGHN para uso IV;
- os eventos adversos induzidos pelas imunoglobulinas (normal ou específica) de uso IV podem ser atenuados reduzindo-se a velocidade ou o volume da infusão. Em pacientes com reações anteriores graves, que não responderam às medidas acima descritas, pode-se administrar hidrocortisona, na dose de 1 a 2mg/kg, 30 minutos antes da infusão. Pode-se também tentar usar preparado diferente de IGHIV ou fazer tratamento prévio com difenidramina, acetaminofém ou aspirina;

- pacientes gravemente doentes com comprometimento da função cardíaca, que estão recebendo grandes volumes de IGHV, podem apresentar aumento da pressão arterial e/ou desenvolvimento de insuficiência cardíaca.

6.4. Vacinação de crianças pré-termo

Como regra geral, a vacinação dessas crianças deve ser efetuada segundo o mesmo calendário adotado para as crianças nascidas a termo. Não se devem reduzir as doses em prematuros ou crianças de baixo peso. Há duas exceções:

- a) o peso mínimo para vacinar com BCG é 2Kg;
- b) em recém-nascidos com peso igual ou menor que 2 Kg ou com 34 semanas ou menos de gestação, a vacinação contra hepatite B deve seguir o esquema 0,1,2 e 6 meses.

As crianças pré-termo que apresentem doença respiratória crônica devem receber vacina contra *influenza* anual a partir dos seis meses de idade.

Os profissionais de saúde e familiares dessas crianças também devem ser vacinados contra *influenza*, para protegê-las indiretamente.

6.5. Gestação

A recomendação é evitar vacinar durante a gestação, a não ser nos casos indicados, devido aos riscos teóricos para o feto em formação e desenvolvimento. Mas não há dados concretos indicando que qualquer das vacinas atualmente em uso provoque dano fetal.

As únicas vacinas recomendadas de rotina na gestação são as de difteria e tétano. Mas as vacinas contra o pneumococo, hepatite B e hepatite A podem ser aplicadas, se a gestante se enquadrar nas indicações estabelecidas nas normas dos CRIEs, valendo a mesma orientação para o uso da vacina, do soro e da imunoglobulina humana específica anti-rábicos.

As vacinas vivas devem ser evitadas durante a gestação, com exceção da vacina contra febre amarela, em situações de risco especial, por exemplo, viagem para área endêmica.

As imunoglobulinas de uso nos CRIEs podem ser utilizadas na gestação, caso sejam necessárias, de acordo com os critérios habituais.

6.6. Uso de imunobiológicos em pacientes com síndromes hemorrágicas

Esta é uma situação que deve ser avaliada caso a caso, comparando o risco de hemorragia pelo imunobiológico com o risco de deixar de aplicá-lo. Sempre que possível, usar as vias subcutânea ou intravenosa. No caso de injeção intramuscular, aplicá-la logo após a administração ao paciente do fator de coagulação indicado. Usar agulha com o menor calibre possível e pressionar o local da aplicação durante pelo menos dois minutos, sem fazer massagem.

Os pacientes com síndromes hemorrágicas devem, na medida do possível, receber vacinas combinadas (por exemplo, DTP/ Hib) para diminuir o número de injeções.

7. Pacientes elegíveis para o uso de imunobiológicos especiais

Em 1993, teve início no Brasil, a implantação, pelo Ministério da Saúde, dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIEs). Esses Centros dispõem de imunobiológicos indicados para situações especiais, não disponíveis habitualmente nos postos de saúde.

Os produtos disponíveis têm numerosas indicações, porém neste momento, deverão ser seguidas as indicações prioritárias, definidas neste Manual.

Basicamente, as indicações podem ser incluídas nos seguintes grupos:

- a) profilaxia pré e pós-exposição a agentes infecciosos, em determinadas situações de risco: por exemplo, vacina contra a varicela em surtos hospitalares de varicela e imunoglobulina humana contra hepatite B após acidentes pérfuro-cortantes em não vacinados;
- b) substituição de outros produtos disponíveis normalmente, quando não podem ser utilizados devido a hipersensibilidade ou eventos adversos: por exemplo, vacina DTP acelular, vacina contra a raiva de cultivo celular, imunoglobulinas humanas específicas;
- c) imunização de crianças e adultos com imunocomprometimentos: por exemplo, vacina inativada contra a poliomielite.

No **Quadro 5** relacionam-se os grupos considerados de risco com os respectivos imunobiológicos indicados; deve-se consultar os tópicos específicos do Manual para maiores detalhes.

Quadro 5 - Pessoas Elegíveis para o Uso de Imunobiológicos nos CRIEs

Grupos	Imunobiológicos	Observações
Pessoa não-vacinada: a) vítima de abuso sexual; b) comunicantes sexuais de caso agudo de hepatite B; c) exposição sangüínea quando o caso índice for HBsAg+ ou de alto risco, e o profissional de saúde não-vacinado contra hepatite B; d) recém-nascido de mãe HIV-positivo e simultaneamente HBsAg+; e) recém-nascido de mãe HBsAg+ com peso $\leq 2000\text{gr}$ ou ≤ 34 semanas de gestação.	Imunoglobulina humana anti-hepatite B + Iniciar ou completar vacinação contra hepatite B.	Considera-se imunizada a pessoa que recebeu ≥ 3 doses de vacina. Para as indicações d) e e), não há segurança de proteção com o uso isolado da vacina nestas situações.
a) comunicante domiciliar de portador de HBsAg+ ou de doente com hepatite B crônica; b) pacientes com risco de transfusões múltiplas em virtude de doença hematológica; c) doadores regulares de sangue; d) pacientes em uso de hemodiálise; e) pessoas HIV+ ou imunocomprometidas; f) transplantados.	Vacina contra hepatite B.	Idem.
Recém-nascidos de mães HBsAg+.	Vacina contra hepatite B nas primeiras 12 horas após o nascimento.	Estudos recentes mostram que a vacina contra a hepatite B isoladamente confere resultados comparáveis à aplicação de vacina + imunoglobulina humana anti-hepatite B.
Hepatopatas crônicos suscetíveis à hepatite A.	Vacina contra hepatite A.	Considera-se suscetível o paciente com sorologia negativa para hepatite A, exceto se já for vacinado.

Quadro 5.1 - Pessoas Elegíveis para o Uso de Imunobiológicos nos CRIEs

Grupos	Imunobiológicos	Observações
a) pessoas cujo teste de sensibilidade ao soro anti-rábico seja positivo; b) pessoas que já tenham tido reação de hipersensibilidade após terem recebido qualquer soro heterólogo.	Imunoglobulina humana anti-rábica.	-
a) pessoas que apresentem parestesias e/ou deficiência motora durante a aplicação da vacina <i>Fuenzalida-Palacios</i> (FP); b) pacientes imunocomprometidos para os quais haja indicação de vacinação anti-rábica; c) reação de hipersensibilidade durante a aplicação da FP; d) profissionais com atividades de risco que receberam o esquema pré-exposição com a vacina FP e, mesmo após doses de reforço, não alcançaram título de anticorpos necessário para proteção.	Vacina anti-rábica de cultivo celular.	-
Eventos adversos graves após aplicação da DTP, nos casos de episódio hipotônico hiporresponsivo, convulsão febril e afebril, exceto encefalopatia e anafilaxia sistêmica grave.	DTP acelular, ou componente monovalente de <i>pertussis</i> acelular, se disponível.	Em caso de encefalopatia, complementar esquema com dupla infantil
Síndromes hemorrágicas.	Vacina DTP combinada à Hib e outras vacinas combinadas.	Diminuir o número de injeções.
a) pessoas que tiveram teste de sensibilidade ao SAT positivo; b) pessoas que já tenham tido reação de hipersensibilidade após terem recebido qualquer soro heterólogo.	Imunoglobulina humana antitetânica	-

Quadro 5.2 - Pessoas Elegíveis para o Uso de Imunobiológicos nos CRIEs

Grupos	Imunobiológicos	Observações
<p>Comunicantes de varicela suscetíveis pertencentes aos seguintes grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) crianças e adultos imunocomprometidos; b) gestantes; c) RNs de mães nas quais a varicela surgiu nos últimos 5 dias de gestação ou nos 2 primeiros dias após o parto; d) RNs prematuros com ≥ 28 semanas de gestação, cuja mãe não teve varicela; e) RNs com <28 semanas de gestação (ou com menos de 1000g ao nascimento) independente de história materna de varicela. 	<p>IG humana antivariçela-zóster.</p>	<p>Considera-se suscetível a pessoa não-vacinada contra varicela e sem história da doença e os transplantados de medula óssea. São considerados comunicantes: 1) contato domiciliar contínuo com doente de varicela; 2) permanência com doente por mais de 1 hora em ambiente fechado; 3) contato hospitalar: pessoas internadas no mesmo quarto do doente ou que tenham mantido com ele contato direto e prolongado</p>
<ul style="list-style-type: none"> a) imunocomprometidos, nas indicações da literatura: leucemia linfocítica aguda e tumores sólidos em remissão (pelo menos 12 meses), desde que apresentem ≥ 1200 linfócitos/mm³, sem radioterapia; caso estejam em quimioterapia, suspendê-la sete dias antes e sete dias depois da vacinação; b) profissionais de saúde, pessoas e familiares suscetíveis à doença e imunocompetentes que estejam em convívio domiciliar ou hospitalar com imunocomprometidos; c) pessoas suscetíveis à doença que serão submetidas a transplante de órgãos sólidos, pelo menos três semanas antes do ato cirúrgico; d) pessoas suscetíveis à doença e imunocompetentes, no momento da internação em enfermaria onde haja caso de varicela; e) vacinação antes da quimioterapia, em protocolos de pesquisa. f) HIV-positivos, assintomáticos ou oligossintomáticos. 	<p>Vacina contra varicela.</p>	<p>Imunocomprometidos não devem vacinar-se contra varicela, a não ser nos casos que atendam aos critérios especiais de indicação.</p>

Quadro 5.3 - Pessoas Elegíveis para o uso de Imunobiológicos nos CRIEs

Grupos	Imunobiológicos	Observações
<ul style="list-style-type: none">a) crianças imunocomprometidas (com deficiência imunológica congênita ou adquirida) suscetíveis;b) crianças que estejam em contato domiciliar com pessoa imunodeficiente e suscetível e que necessitem receber vacina contra poliomielite;c) transplantados de medula óssea.	Vacina de vírus inativados contra poliomielite	Considera-se suscetível a criança com < 5 anos, com < 5 doses de vacina contra poliomielite e os transplantados de medula óssea.
<ul style="list-style-type: none">a) adultos e crianças com doença pulmonar ou cardiovascular crônicas, graves, insuficiência renal crônica, síndrome nefrótica, diabetes melito insulino-dependente, cirrose hepática, hemoglobinopatias;b) imunodeficiência congênita ou adquirida, inclusive pessoas infectadas pelo HIV (assintomáticos ou com <i>aids</i>);c) profissionais de saúde e familiares que estejam em contato com os pacientes mencionados anteriormente;d) pacientes submetidos a transplantes.	Vacina contra <i>influenza</i>	A partir dos 6 meses de idade.
<ul style="list-style-type: none">a) adultos e crianças com doença pulmonar ou cardiovascular crônicas, graves, insuficiência renal crônica, diabetes melito insulino-dependente, cirrose hepática;b) imunodeficiência congênita ou adquirida, inclusive pessoas infectadas pelo HIV (assintomáticas ou com <i>aids</i>);c) fístula liquórica;d) asplenia anatômica ou funcional, esplenectomia eletiva, hemoglobinopatias;e) transplantados de medula óssea.	Vacina contra pneumococo.	A partir dos 2 anos de idade. Aplicar 2 semanas antes da esplenectomia. Da mesma forma, o intervalo entre a vacinação e o início da quimioterapia deve ser de pelo menos duas semanas. É controversa a indicação de vacina contra pneumococo em adolescentes e adultos infectados pelo HIV e assim a sua utilização é opcional.

Quadro 5.4 - Pessoas Elegíveis para o uso de Imunobiológicos nos CRIEs

Grupos	Imunobiológicos	Observações
a) crianças com mais de 12 meses e < 5 anos com doença pulmonar ou cardiovascular crônicas, graves; b) ≥ 12 meses e < 18 anos com asplenia anatômica ou funcional, esplenectomia eletiva ou hemoglobinopatias; c) ≥ 12 meses e < 18 anos com imunodeficiência congênita ou adquirida, inclusive pessoas infectadas pelo HIV (assintomáticas ou com <i>aids</i>); d) transplantados de medula óssea com qualquer idade.	Vacina contra Hib.	Nos CRIEs, a partir dos 12 meses de idade. Aplicar pelo menos duas semanas antes da esplenectomia.

8. Intervalos das vacinações entre si e com outros imunobiológicos

Algumas vacinas são aplicadas simultaneamente, de rotina, como por exemplo as vacinas tríplice DTP, contra a pólio oral e contra o sarampo, sem prejuízo da resposta imune. Além disso, podemos ter:

- **Vacinas combinadas**, aquelas que contêm no mesmo frasco várias vacinas diferentes (por exemplo, a vacina tríplice viral, contra sarampo, caxumba e rubéola, e a vacina tríplice DTP, contra coqueluche, difteria e tétano).
- **Vacinas associadas**, aquelas misturadas no momento da aplicação, o que só pode ser feito mediante recomendações específicas para cada associação, de acordo com o laboratório produtor.

A interferência entre as vacinas, isto é, o prejuízo à resposta imune pela aplicação simultânea de duas ou mais vacinas, é atualmente problema restrito a duas situações:

- a) interferência entre os três vírus da poliomielite, na vacina oral. Isso exige a repetição das doses da VOP, com que o problema fica resolvido;
- b) interferência entre a vacina contra varicela e a vacina tríplice viral; pela qual se recomenda que essas vacinas sejam aplicadas no mesmo dia, com seringas e em locais diferentes, ou com intervalo de 15 dias.

No que se refere à vacina contra a febre amarela, com a qual não há evidências conclusivas de interferência, recomenda-se que seja aplicada no mesmo dia ou com intervalo de 15 dias da aplicação das outras vacinas virais vivas, com exceção das vacinas contra poliomielite e sarampo.

Problema maior é o prejuízo à imunização ativa provocado pela imunização passiva.

Esse fenômeno pode ser natural, relacionado com a passagem transplacentária de imunoglobulinas da classe IgG, fato que exige, por exemplo, iniciar a vacinação contra sarampo aos nove meses de idade.

A imunização passiva não interfere com a resposta imune às vacinas bacterianas mortas. Também não há problema entre as vacinas bacterianas vivas, como o BCG e a vacina contra a febre tifóide oral Ty21a, e o uso simultâneo ou com qualquer intervalo de imunoglobulinas, plasma ou sangue.

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

A imunização ativa-passiva pode estar indicada também contra a hepatite A, utilizando simultaneamente vacina contra a hepatite A e IGHN por via IM, quando se quer conferir imunidade imediata, mas a resposta imune é um pouco menor do que a obtida com a vacinação feita isoladamente. A existência de anticorpos adquiridos passivamente diminui a resposta à vacina contra a hepatite A.

Em relação às vacinas contra o sarampo e tríplice viral a imunização passiva pode inviabilizar a imunização ativa (**Quadro 6**).

Quadro 6 - Intervalos entre a administração de produtos contendo imunoglobulinas e as vacinas contra sarampo ou tríplice viral

Imunobiológico	Dose	Intervalo (meses)
IGHN e Imunoglobulinas Humanas Específicas Administradas por Via IM		
Imunoglobulina humana antitetânica	250 U (10mg de IgG/kg)	3
Hepatite A - IGHN	0,02-0,06 ml/kg (3,3-10mg de IgG/kg)	3
Hepatite B - Imunoglobulina humana anti-hepatite B	0,06 ml/kg (10mg de IgG/kg)	3
Raiva - Imunoglobulina humana anti-rábica	20 UI/kg (22mg de IgG/kg)	4
Sarampo, contato normal - IGHN	0,25 ml/kg (40mg de IgG/kg)	5
Sarampo, imunodeprimido - IGHN	0,50 ml/kg (80mg de IgG/kg)	6
Varicela - Imunoglobulina humana anti-varicela-zóster	125 U/10 kg - máximo 625 U	5
Infecção por vírus sincicial respiratório	750 mg/kg	9
IGHN e Imunoglobulina Humana Específica Administradas por Via IV		
Deficiências imunes, substituição ou terapêutica - IGHN	300 - 400mg/kg	8
Infecção por vírus sincicial respiratório- Imunoglobulina humana antivírus respiratório sincicial	750mg/kg	9
Púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) - IGHN	400 mg/kg 1000 mg/kg	8 10
Doença de Kawasaki ou PTI - IGHN	1600-2000mg/kg	11
Sangue e Hemoderivados		
Hemácias lavadas	10ml/kg (quase sem IgG)	0
Concentrado de hemácias	10 ml/kg (20-60mg de IgG/kg)	5
Sangue total	10 ml/kg (80-100mg de IgG/kg)	6
Plasma ou plaquetas	10 ml/kg (160mg de IgG/kg)	7

Fonte: Red Book (1997), p.353.

Deve-se ressaltar que o problema de interferência entre uso de produtos com imunoglobulinas e vacinas se refere principalmente à vacina contra o sarampo e, em menor escala, à vacina contra rubéola. A vacina oral contra a poliomielite e a vacina contra a febre amarela não têm a resposta imune alterada pela imunização passiva com IGHN.

Não se sabe ainda o efeito da aplicação de imunoglobulina (IGHN ou IGHAVZ) na resposta de anticorpos à vacina contra varicela. Recomenda-se, até que isso seja esclarecido, adiá-la durante cinco meses após a aplicação de imunoglobulina ou de componente sangüíneo (com exceção de hemácias lavadas) e durante nove meses depois da administração de imunoglobulina humana intravenosa contra o vírus sincicial respiratório.

Não se deve administrar imunoglobulinas durante os primeiros 14 dias após a aplicação das vacinas contra o sarampo ou tríplice viral e, no caso da vacina contra a varicela, 21 dias. Caso isso se verifique, a vacina só deve ser aplicada depois de transcorrido o período estimado de inibição imune induzida pelo produto utilizado.

Bibliografía

1. American Academy of Pediatrics. Simultaneous administration of multiple vaccines. *In*: Peter G, editor. 1997 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 24th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 1997. p. 21.
2. Idem. Active immunization of persons who recently received immune globulin. p. 23-24.
3. Idem. Measles. p. 353.
4. Comité de Vacunas de SLIPE - API. Intervalos de administración entre vacunas y otros productos inmunobiológicos. *In*: Manual de vacunas en pediatría. 1^a ed. Latinoamericana. p. 35-38.

9. Vacina de vírus inativados contra a poliomielite

9.1. Considerações gerais

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

No Brasil, a VOP tem sido utilizada rotineiramente desde 1962. Altas coberturas vacinais, porém, só foram obtidas a partir de 1980, quando foi instituído o programa paralelo e complementar conhecido pelo nome de “dias nacionais de vacinação contra a poliomielite”, com vacinação em massa de toda a população com menos de cinco anos de idade, em dois dias do ano, independentemente do estado vacinal prévio.

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

Por outro lado, tornou-se mais numeroso, nos últimos anos, o contingente de crianças imunocomprometidas, em virtude do uso de imunodepressores e da epidemia de *aids*. Nessas crianças, a VOP pode ter risco maior de provocar poliomielite.

Estudo com 221 crianças com infecção perinatal pelo HIV e vacinadas com VOP não mostrou casos de pólio vacinal ou outros eventos adversos. Entretanto, nos casos de *aids*, admite-se que o risco de pólio vacinal é maior, indicando-se a vacina inativada em vez da vacina viva.

A vacina inativada atual é de potência aumentada em relação à que se usou inicialmente, sendo eficaz e segura. Não provoca pólio vacinal. Não se usa em larga escala por ser injetável, exigir múltiplas doses de reforço, não bloquear a transmissão intestinal do vírus selvagem, não proteger os comunicantes dos vacinados e ser mais onerosa do que a vacina oral.

9.2. Composição e apresentação

Vacina trivalente, de potência aumentada, cujos poliovírus dos tipos 1, 2 e 3 são cultivados em culturas de células de rim de macaco, em células diplóides humanas, ou em células VERO, inativados por formaldeído. É apresentada sob a forma de solução injetável, contendo uma dose.

9.3. Idade de aplicação

A partir de dois meses.

9.4. Via de administração

Intramuscular ou subcutânea.

9.5. Esquema

Esquema: a partir dos dois meses de idade, duas doses com intervalo de 60 dias (intervalo mínimo = 30 dias), mais dois reforços.

1º. reforço: seis meses a um ano depois da segunda dose;

2º. reforço: três a cinco anos após o primeiro reforço.

Se a criança iniciou a vacinação com a VOP e surgir indicação para o uso da VIP, completar o esquema iniciado com a VOP, administrando-se o total de quatro doses.

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

9.6 . Eventos adversos mais comuns

Eritema discreto no local da aplicação e febre moderada.

9.7. Indicações

- a) crianças imunodeprimidas (com deficiência imunológica congênita ou adquirida) não vacinadas ou que receberam esquema incompleto de vacinação contra poliomielite;
- b) crianças que estejam em contato domiciliar com pessoa imunodeficiente suscetível e que necessitem receber vacina contra poliomielite;
- c) pessoas submetidas a transplante de medula óssea.

As crianças com *aids* devem receber a VIP e, quando não disponível esta vacina, deve-se utilizar a VOP. As crianças assintomáticas com infecção pelo HIV podem receber a VOP.

9.8. Contra-indicações

Não há.

9.9. Conservação e validade

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

10. Vacina e imunoglobulina contra a hepatite B

10.1. Considerações gerais

A infecção pelo vírus da hepatite B constitui sério problema de Saúde Pública em todos os continentes, podendo causar hepatite aguda (benigna ou grave) e hepatite crônica, com potencial evolutivo para cirrose e carcinoma hepatocelular. Estima-se que até 40% das pessoas com infecção crônica pelo vírus da hepatite B podem morrer em decorrência dessa infecção.

A frequência com que se instala a infecção persistente pelo vírus da hepatite B é influenciada pela época em que se dá a infecção inicial, ocorrendo em 70 a 90% dos recém-nascidos e lactentes, diminuindo progressivamente com o aumento da idade, chegando a 6-10% quando a infecção inicial se dá em adultos.

Desse fato decorre a prioridade que se deve dar à imunização dos recém-nascidos, para evitar a transmissão vertical, que ocorre em cerca de 90% dos casos em que a gestante é HBeAg+ e em 10% dos casos em que a gestante é HBsAg+.

Estudos recentes mostram que a vacinação isolada contra hepatite B, nas primeiras 12 horas após o nascimento, confere proteção equivalente à obtida com a aplicação conjunta de imunoglobulina humana contra hepatite B e vacina contra hepatite B.

O Programa Nacional de Imunizações recomenda atualmente a vacinação universal das crianças contra hepatite B. Quando não for aplicada na unidade neonatal, a vacina deve ser feita na primeira consulta ao serviço de saúde. Pode ser aplicada simultaneamente com a vacina BCG.

Nas áreas de alta prevalência, deve-se também vacinar as crianças com 6-7 anos de idade, por ocasião da entrada na escola, caso não tenham registro de esquema vacinal completo contra a hepatite B. De modo semelhante, pode ser aplicada simultaneamente com o BCG.

Outros grupos priorizados para a vacinação são os grupos de risco, compreendendo hemofílicos, usuários de hemodiálise, portadores de outras doenças que implicam risco alto de transfusões de sangue ou utilização de produtos sangüíneos, profissionais de saúde, comunicantes domiciliares de portadores, reclusos e participantes de outras comunidades fechadas, prostitutas e homossexuais masculinos.

A vacinação da população com 0-14 anos de idade em áreas de alta endemicidade, sob a forma de campanhas, deve ser implantada e mantida a cada ano, considerando o risco da transmissão da infecção nessas regiões, desde os primeiros anos de vida.

Desse modo, tendo em vista a disponibilidade ampla da vacina contra hepatite B nos postos de saúde, ela deveria deixar de ser considerada imunobiológico especial.

Entretanto, como as coberturas vacinais ainda são baixas, podem surgir situações que ainda necessitem de orientação especial, a maioria decorrente do não cumprimento do programa de vacinação contra hepatite B.

10.2. Composição e apresentação

As vacinas contra a hepatite B são constituídas por produtos que contêm o antígeno de superfície do HBsAg purificado, obtido por engenharia genética. Encontram-se em apresentações

para uso em adultos e, de acordo com o fabricante, também para uso pediátrico. As dosagens (em microgramas) e volumes (ml) são variáveis, devendo-se seguir as orientações da bula do produto e as normas estabelecidas pelo Programa Nacional de Imunizações para cada situação específica.

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

10.3. Idade de aplicação

Qualquer idade, de preferência logo após o nascimento.

10.4. Via de administração

As vacinas contra hepatite B devem ser administradas por via intramuscular, na região deltóide, ou, em crianças pequenas, no vasto lateral da coxa. Não devem ser aplicadas na região glútea, pois a adoção desse procedimento se associa com menor imunogenicidade, pelo menos em adultos.

A IGHAHB deve ser aplicada por via intramuscular, inclusive na região glútea. Quando administrada simultaneamente com a vacina contra hepatite B, a aplicação deve ser feita em local diferente.

10.5. Indicações

10.5.1. Imunoprofilaxia pós-exposição

10.5.1.1. Prevenção da infecção perinatal pelo vírus da hepatite B

A vacinação contra hepatite B nas primeiras 12 horas após o nascimento é altamente eficaz na prevenção da transmissão vertical do vírus da hepatite B, comparável à combinação de vacina + imunoglobulina humana específica. Assim, a vacinação sistemática e universal de todos os recém-nascidos, independente de realização prévia de teste sorológico na mãe, em dose suficiente para evitar a transmissão vertical, em momento oportuno, é conduta adequada, dispensando-se a aplicação da IGHAHB. É necessário completar o esquema vacinal com a aplicação de mais duas doses.

A precocidade de aplicação da vacina contra hepatite B é essencial para evitar a transmissão vertical.

A recomendação de fazer sorologia materna sistemática para o vírus da hepatite B torna-se dispensável, uma vez que se vacinem de maneira rotineira e adequada todos os recém-nascidos. Tem a utilidade de chamar a atenção para os recém-nascidos que, sem profilaxia, teriam altíssimo risco de adquirir a infecção no período perinatal.

O aleitamento materno não leva a risco de infecção de recém-nascido que tenha iniciado a vacinação em momento adequado.

Nos casos de recém-nascidos com peso igual ou inferior a 2000 g ou com 34 ou menos semanas de gestação, cujas mães sejam HBsAg positivos, recomenda-se o uso da vacina contra hepatite B mais imunoglobulina humana anti-hepatite B (IGHAHB). A mesma conduta é recomendada quando a mãe for simultaneamente HBsAg-positiva e HIV-positiva. Nestas situações específicas, a vacina contra hepatite B é menos imonogênica, recomendando-se também o uso da IGHAB.

10.5.1.2. Exposição sangüínea acidental percutânea ou de mucosa

Esta situação, freqüente em profissionais de saúde, deixaria de ser preocupante se eles se vacinassem com três doses de vacina contra a hepatite B, de acordo com as normas do PNI.

Caso o profissional de saúde esteja vacinado (três doses), estará protegido no caso de acidentes com sangue.

Se não estiver vacinado, a conduta dependerá da situação de exposição. Se o caso índice for comprovadamente HBsAg-positivo (risco de infecção de 6 a 30%), ou de alto risco, devem ser administradas a IGHAB e a vacina contra a hepatite B; quando for desconhecida a condição do caso índice, mas este for de baixo risco, deve-se indicar apenas a vacina. Tanto a vacina quanto a imunoglobulina devem ser aplicadas precocemente, se possível nas primeiras 24 horas após o acidente.

10.5.1.3. Comunicantes sexuais de casos agudos de hepatite B

Caso a pessoa exposta não seja vacinada com três doses da vacina contra hepatite B, estão indicadas a vacina e a IGHAB, aplicadas o mais precocemente possível, no máximo 14 dias depois da exposição.

10.5.1.4. Vítimas de abuso sexual

Conduta igual ao item acima.

10.5.2. Profilaxia pré-exposição

Atualmente é norma do PNI a vacinação de rotina, nos postos de saúde, dos comunicantes domiciliares de portadores do HBsAg, bem como de outros grupos de risco para hepatite B. Desse modo, a vacina contra hepatite B na pré-exposição deixa de ser atribuição dos CRIEs na maioria das situações (Considerações gerais item 10.1).

Os pacientes com doenças hematológicas com risco de transfusões múltiplas, em uso de hemodiálise, os doadores regulares de sangue, os HIV+ (crianças e adultos), os imunocomprometidos e transplantados devem ser vacinados contra hepatite B nos CRIEs, caso já não o tenham sido em outros serviços.

10.6. Esquema

10.6.1. Vacina contra a hepatite B

O esquema habitual consiste em três doses (0,1 e 6 meses). Em crianças, o ideal é iniciá-lo imediatamente após o parto, em dose adequada para evitar a transmissão vertical quando a mãe for HBsAg/HBeAg-positiva. A dose indicada a adultos, pacientes que se submetem a diálise e imunocomprometidos, é maior. Consultar a bula do fabricante para orientação, pois as doses são diferentes, de acordo com cada produto.

Quando ocorrer atraso na aplicação, completar as três doses, não havendo necessidade de recomeçar o esquema.

O intervalo mínimo entre a 1ª e a 2ª doses é de um mês; entre a 2ª e a 3ª doses é de dois meses. O aumento de intervalo entre a 2ª e a 3ª doses aumenta o título final de anticorpos.

Para as crianças que começarem o esquema de vacinação entre o nascimento e os dois meses de idade, a terceira dose não deve ser administrada antes dos seis meses de idade. Para aquelas que começarem aos dois meses de idade, ou depois, o intervalo mínimo entre a 1ª a 3ª doses é de quatro meses.

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

Em pessoas imunocompetentes não há necessidade de reforços, além das três doses.

No caso das crianças prematuras com peso de nascimento igual ou inferior a 2000 g, ou idade gestacional igual ou inferior a 34 semanas, recomenda-se o esquema 0,1,2 e 6 meses.

Os pacientes que se submetem a diálise e outros pacientes imunodeprimidos, podem necessitar, além de doses maiores, de maior número de doses para obter proteção adequada. Entretanto, não há dados que permitam, por enquanto, dar recomendações exatas e específicas para imunização dessas pessoas.

Deve-se seguir a orientação do fabricante quanto às doses a serem aplicadas nesses casos. Recomenda-se ainda, nessas situações, a pesquisa no sangue de anticorpos contra o HBsAg (Anti-HBsAg) um a dois meses após a terceira dose e, posteriormente, todos os anos. Os pacientes que tiverem no soro anticorpos anti-HBsAg em concentração inferior a 10mUI/ml devem ser revacinados com três doses.

Quadro 7 - Conduta na exposição sangüínea acidental percutânea ou de mucosas

Situação Vacinal da pessoa exposta	Situação Sorológica do Caso Índice		
	HBsAg-Positivo	HBsAg-Negativo	Desconhecida
Não-vacinada	Iniciar vacina + IGHAHB 1 dose.	Iniciar vacina.	Iniciar Vacina. Se paciente do caso índice for de alto risco, 1 dose de AGHAHB.
Vacinação incompleta (menos de 3 doses).	Completar 3 doses vacina + IGHAHB 1 dose.	Completar 3 doses vacina	Completar 3 doses vacina. Se paciente do caso índice for de alto risco, 1 dose de IGHAHB.
Vacinada com 3 doses.	Nada.	Nada.	Nada.

10.6.2. IGHAHB

Dose única de 0,06ml/kg por via IM. Aplicar em extremidade diferente da usada para a vacina contra hepatite B.

10.7. Eventos adversos mais comuns

Eventos locais de pequena intensidade. Febre em 1/16,9 a 1/100 doses.

Em pacientes com síndromes hemorrágicas, aplicar de preferência logo após a administração de fator de coagulação, usando agulha de calibre 23 ou menor e pressionando o local durante dois minutos após a aplicação da vacina contra hepatite B ou da IGHAHB. Nesses casos, poderá ser utilizada a via subcutânea.

10.8. Contra-indicações

Ocorrência de reação anafilática após a aplicação de dose anterior (1/600.000 doses).

10.9. Conservação e validade

A vacina e a IGHAHB devem ser conservadas entre +2 e +8 °C. A vacina não deve ser congelada. O prazo de validade da vacina e da IGHAHB indicado pelo fabricante deve ser respeitado rigorosamente.

11. Vacina contra a hepatite A

11.1. Considerações gerais

A hepatite A é doença habitualmente benigna na infância e de incidência freqüente e precoce nas populações de baixa renda, que vivem em más condições de saneamento básico. Entre as populações de melhor situação sanitária, a incidência se desloca para faixas etárias mais altas (adolescentes, adultos e idosos), nos quais a infecção é mais freqüentemente sintomática e eventualmente grave.

A vacina contra hepatite A é altamente eficaz e de baixa reatogenicidade, conferindo proteção cerca de duas semanas após a primeira dose. A proteção é de longa duração após a aplicação de todas as doses. A sua não inclusão no calendário vacinal de rotina deve-se ao seu custo elevado e às prioridades estabelecidas pelo PNI, considerando-se os dados epidemiológicos e os recursos disponíveis. A vacinação contra hepatite B, doença com potencial de morbidade e mortalidade muito mais elevado, ainda pouco utilizada em nosso meio, precisa ser amplamente utilizada, com prioridade maior do que a vacinação contra hepatite A.

11.2. Composição e apresentação

As vacinas contra hepatite A atualmente em uso são inativadas pela formalina, preparadas a partir de culturas celulares em fibroblastos humanos. O conteúdo de antígenos de cada vacina é expresso em unidades ELISA (EL.U.) ou unidades (U), de acordo com o laboratório produtor.

11.3. Idade de aplicação

A partir de um ou dois anos de idade, de acordo com o fabricante.

11.4. Via de administração

Intramuscular, no músculo deltóide.

11.5. Indicações

Nos CRIEs, está indicada somente para as pessoas com hepatopatias crônicas suscetíveis para a hepatite A.

11.6. Esquema

Aplicação em duas doses, a partir de um ou dois anos de vida, de acordo com a idade do paciente, a potência da apresentação e o fabricante. Pode ser aplicada simultaneamente com as outras vacinas do PNI ou com qualquer intervalo.

11.7. Eventos adversos mais comuns

Eventos locais de pouca intensidade. Pode haver cefaléia (cerca de 1/7 doses) e mal-estar (1/14 doses). Não há registro de reação grave que possa ser imputado à vacina.

11.8. Contra-indicação

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

11.9. Conservação e validade

A vacina contra hepatite A deve ser conservada entre +2 e +8 °C. Não deve ser congelada. Se for congelada, deve ser descartada. O prazo de validade é indicado pelo fabricante e deve ser respeitado rigorosamente.

12. Vacina contra a varicela e imunoglobulina humana antivariçela-Zóster

12.1. Considerações gerais

A varicela é uma doença habitualmente benigna na infância, embora esteja associada a complicações. Em recém-nascidos prematuros ou não, em determinadas circunstâncias, e em gestantes, adolescentes e adultos, pode ter evolução grave. A infecção materna no primeiro ou no segundo trimestre de gestação pode resultar em embriopatia; entre 0 até 12 semanas, em 0,4% dos casos, e entre 13 e 20 semanas de gestação, em mais de 2% dos casos.

Entretanto, o maior risco da varicela é quando ela acomete pacientes imunocomprometidos, podendo surgir quadros clínicos arrastados e progressivos, com possível disseminação visceral, podendo atingir inclusive o sistema nervoso central. Em pacientes em uso de ácido acetilsalicílico, está associada à síndrome de Reye.

O zóster resulta da reativação da infecção pelo vírus varicela-zóster, geralmente em pacientes imunocomprometidos.

A vacina contra o vírus varicela-zóster é utilizada há mais de 20 anos no Japão e tem sido utilizada amplamente na Europa e, mais recentemente, nos EUA. No Japão e na Europa tem sido utilizada em pessoas imunocompetentes e em imunocomprometidos que atendam a determinados requisitos; nos EUA, apenas em indivíduos imunocompetentes e, excepcionalmente, em protocolos de pesquisa, em pacientes imunocomprometidos.

A imunoglobulina humana contra varicela-zóster é utilizada em comunicantes suscetíveis que apresentem situações especiais de risco.

No Brasil, é inviável, atualmente, a vacinação universal contra a varicela, devido a seu alto custo, levando-se em conta hierarquia de prioridades. Desse modo, a vacina contra varicela será utilizada nos CRIEs e em determinadas situações especiais.

12.2. Composição e apresentação

As vacinas contra varicela são de vírus vivos atenuados, provenientes da cepa Oka. Cada dose da vacina deve conter no mínimo 1.350 unidades formadoras de placas UFP de VZV em cultura de células. Contém traços de neomicina e gelatina.

A imunoglobulina humana antivariçela-zóster (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 preservativo; 1 ampola = 1,25 ml = 125 unidades. Existe uma apresentação de imunoglobulina humana antivariçela-zóster para uso intravenoso, mas a experiência com o seu uso ainda é limitada.

12.3. Idade de aplicação

12.3.1. A vacina contra varicela pode ser aplicada a partir dos 12 meses de idade.

12.3.2. A IGHAVZ pode ser aplicada em qualquer idade.

12.4. Via de administração

12.4.1. Vacina contra varicela: via subcutânea.

12.4.2. IGHAVZ: via intramuscular.

12.5. Indicações

12.5.1. Vacina

- a) imunocomprometidos, nas indicações da literatura: leucemia linfocítica aguda e tumores sólidos em remissão (pelo menos 12 meses), desde que apresentem 1200 linfócitos/mm³ ou mais, sem radioterapia; caso estejam em quimioterapia, suspendê-la sete dias antes e sete dias depois da vacinação;
- b) profissionais de saúde, pessoas e familiares suscetíveis à doença e imunocompetentes que estejam em convívio domiciliar ou hospitalar com pacientes imunocomprometidos;
- c) pessoas suscetíveis à doença que serão submetidas a transplante de órgãos (fígado, rins, coração, pulmão e outros órgãos sólidos), pelo menos três semanas antes do ato cirúrgico;
- d) pessoas suscetíveis à doença e imunocompetentes, no momento da internação em enfermaria onde haja caso de varicela;
- e) vacinação antes da quimioterapia, em protocolos de pesquisa;
- f) HIV-Positivo, assintomático ou oligossintomático.

12.5.2. IGHAVZ

A sua utilização depende de duas exigências: que tenha havido contato significativo com doente de varicela em fase contagiosa e que seja pessoa com imunocomprometimento ou risco especial de varicela grave.

12.5.2.1. São considerados contatos significativos com varicela:

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

No caso de herpes zóster, é considerado contato significativo quando houver contato físico (por exemplo, abraços) entre o doente e o suscetível.

12.5.2.2. A IGHAVZ está indicada nos seguintes grupos de pessoas suscetíveis que tiveram contato significativo:

- a) crianças ou adultos imunocomprometidos;
- b) gestantes;
- c) recém-nascidos de mães nas quais a varicela apareceu nos cinco últimos dias de gestação ou até 48 horas depois do parto;
- d) recém-nascidos prematuros, com 28 semanas de gestação ou mais, cuja mãe nunca teve varicela;

- e) recém-nascidos prematuros, com menos de 28 semanas de gestação (ou com menos de 1000 g no nascimento), independente de história materna de varicela.

Observações:

- São consideradas suscetíveis à varicela as pessoas sem história bem definida da doença e ainda não vacinadas.
- O período de transmissibilidade da varicela em imunocompetentes estende-se de um a dois dias antes, até cinco dias depois do aparecimento da primeira vesícula; pacientes imunocomprometidos com varicela ou herpes zóster generalizado constituem fonte de infecção enquanto surgirem novas lesões.

12.6. Esquema

12.6.1. Vacina

Depende da procedência (fabricante). Geralmente, entre 12 meses e 12 anos de idade, uma dose de 0,5 ml, por via subcutânea. Em pessoas com 13 anos de idade ou mais, duas doses, com intervalo de quatro a oito semanas. Se o intervalo for maior do que esse, não há necessidade de dose adicional.

A vacina contra varicela pode ser aplicada simultaneamente com as outras vacinas do PNI ou com qualquer intervalo, com exceção da tríplice viral (vacina contra sarampo-caxumba-rubéola). Neste último caso, recomenda-se vacinação simultânea ou com intervalo de 15 dias.

12.6.2. IGHAVZ

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

12.7. Eventos adversos mais comuns

12.7.1. Vacina

Logo após a vacinação, 1/5 das crianças e 1/4 a 1/3 dos adolescentes e adultos queixam-se de dor transitória, hiperestesia ou apresentam rubor no local da aplicação. A vacinação de pessoas já imunes não aumenta a intensidade dos eventos adversos.

No período de um mês após a vacinação, cerca de 7% das crianças e 8% dos adolescentes e adultos suscetíveis apresentam exantema maculopapular ou variceliforme de pequena intensidade, com duas a cinco lesões, que podem surgir no local da injeção ou em outro lugar. Raramente se consegue isolar o vírus vacinal dessas lesões.

A disseminação do vírus vacinal a outras pessoas pode ocorrer, mas é rara (menos de 1%). O vírus permanece atenuado, quando se transmite.

O risco de herpes zóster é mais baixo após a vacinação do que após a doença natural.

12.7.2. IGHAVZ

Dor local.

12.8. Contra-indicações

12.8.1. Vacina

- a) pacientes imunocomprometidos, exceto nos casos previstos nas indicações;
- b) durante o período de três meses após terapia imunodepressora;
- c) durante um mês após uso de corticosteróides em dose imunodepressora (equivalente a 2mg/kg/dia ou mais de prednisona durante 14 dias ou mais);
- d) gestação: após a vacinação, mulheres em idade fértil devem evitar a gravidez durante um mês;
- e) reação anafilática à dose anterior da vacina ou a algum de seus componentes.

Deve-se evitar o uso de salicilatos durante seis semanas após a vacinação.

12.8.2. IGHAVZ

Não há.

12.9. Conservação e validade

A conservação depende do fabricante. Uma das vacinas exige conservação em *freezer*, a -15°C ou menos (**Quadro 8**). A IGHAVZ deve ser conservada entre $+2$ e $+8^{\circ}\text{C}$, não podendo ser congelada. Os prazos de validade são indicados pelos fabricantes e devem ser respeitados rigorosamente.

Quadro 8 - Vacinas contra varicela

Laboratório	Tipo de vacina	Composição/ administração	Alguns países onde está disponível	Conservação (validade)	Esquema
SmithKline Beecham	Atenuada. Liofilizada. Vírus vivos atenuados cultivados em células diplóides humanas.	> 2.000 UFP, Subcutânea. Ampolas com dose individual	Venezuela Argentina México R. Dominicana Brasil	+ 2 a +8°C (24 meses)	<u>1 dose</u> ≥ 12 meses < 13 anos <u>2 doses</u> ≥13 anos e adultos (intervalo entre as doses de 4 a 8 semanas)
Merck Sharp & Dohme	Atenuada. Liofilizada. Cepa Oka.	1.500 UFP, Subcutânea.	Estados Unidos Brasil	- 15°C (freezer - 18 meses) O diluente deve ser mantido em geladeira (+2 a + 8°C)	Idem
Pasteur-Mérieux	Idem	2.000 UFP, Subcutânea.	França	+ 2 a + 8°C (12 meses)	2 doses
Biken	Atenuada, Cepa Oka.	1.400 UFP	Japão Coréia	< 5°C (14 meses)	1 dose
Korean Green Cross	Atenuada, Cepa Coreana (não cumpre as exigências da OMS).	1.400 UFP	Coréia	< 5°C	1 dose

13. Vacinas contra a raiva obtidas em culturas de células

13.1. Considerações gerais

A raiva é uma doença que continua sendo sério problema de saúde pública, especialmente nos países em desenvolvimento, sendo transmitida em geral pelo cão e pelo gato, em áreas urbanas. No Brasil, o principal transmissor em área silvestre é o morcego.

É uma zoonose viral transmitida ao homem pela inoculação do vírus rábico, contido na saliva do mamífero infectado, geralmente através de mordedura. Pode ser transmitida também através da arranhadura e lambadura do animal doente.

A raiva é uma encefalomielite quase sempre fatal. No cão, o animal apresenta alterações de comportamento, esconde-se, fica desatento, tem aumento de temperatura e dilatação das pupilas, na fase inicial. Depois, apresenta angústia, inquietude, excitação, agressividade, latido rouco e dificuldade em alimentar-se. Fica sem coordenação motora, passa a ter convulsões, apresenta paralisias e morre.

A doença é endêmica em todo o Brasil, embora com incidência variável; em 1996 foram registrados 1.058 casos de raiva canina e 25 casos de raiva humana.

A prevenção é eficaz e evita a doença, lavando-se imediatamente a ferida com água e sabão e utilizando-se vacina e soro anti-rábicos nos casos indicados.

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

O soro anti-rábico e as imunoglobulinas humanas anti-rábicas conferem imunidade passiva rápida, que persiste durante período curto de tempo, com meia-vida dos anticorpos administrados de aproximadamente 21 dias.

A vacina anti-rábica utilizada habitualmente entre nós é a de *Fuenzalida-Palacios*, preparada a partir da inoculação do vírus selvagem em cérebro de camundongos recém-nascidos, inativados por luz ultravioleta ou betapropiolactona. Como preservativos, são adicionados fenol e timerosal. Essa vacina contém cerca de 2% de tecido nervoso e, embora se considere isenta de mielina, pode induzir reações desmielinizantes, com freqüência notificada em nosso meio de aproximadamente 1/120.000 pessoas vacinadas. A freqüência de acidentes neurológicos está associada ao número de doses aplicadas e à repetição do esquema.

Os acidentes neurológicos podem ser dos tipos Landry, dorsolombar, neurítico e encefalomielite (V. o "Manual de Vigilância Epidemiológica dos Eventos Adversos Pós-Vacinação").

Também podem ocorrer reações locais (dor, eritema) e alérgicas, que podem ser pouco intensas (urticária leve) ou graves, de natureza anafilática (hipotensão, dispnéia e edema, nas primeiras duas horas após a vacinação).

A principal vantagem das vacinas de cultivo celular e da imunoglobulina humana anti-rábica é a sua menor reatogenicidade. A desvantagem é seu alto custo que, por enquanto, tem impedido o seu uso generalizado.

13.2. Composição e apresentação

As vacinas celulares são produzidas em cultura de células diplóides humanas ou células VERO infectadas com amostras de vírus da linhagem Pittman-Moore (P.M.), inativadas pela betapropiolactona. São apresentadas sob a forma liofilizada, acompanhadas de diluente. A potência da vacina, de antígenos do vírus da raiva, segundo o padrão da OMS, é de 2,5 UI/ml ou mais.

13.3. Idade de aplicação

Qualquer idade.

13.4. Via de administração

Intramuscular, na região deltóide; em lactentes a aplicação deve ser feita no vasto lateral da coxa. A região glútea não deve ser utilizada.

13.5. Indicações

13.5.1. Eventos adversos à vacina *Fuenzalida-Palacios*

Indicam-se as vacinas de cultivo celular a pessoas que apresentarem ou que já tenham apresentado reações alérgicas graves ou neurológicas associadas com o uso da vacina *Fuenzalida-Palacios*.

Recomenda-se:

- a) investigar história de vacinação anterior com a *Fuenzalida-Palacios*, para verificação da ocorrência de reação adversa e qual o tipo;
- b) ocorrendo reações locais e alérgicas leves, recomenda-se o uso de anti-histamínicos e analgésicos e continuar o esquema com a vacina *Fuenzalida-Palacios*;
- c) havendo reações alérgicas graves (anafilaxia sistêmica), tratar com anti-histamínicos e continuar o esquema com a vacina de cultivo celular;
- d) na vigência de sintomas sugestivos de comprometimento neurológico (cefaléia com dor muscular e articular, diminuição do tônus muscular, parestesia plantar e outros sinais e sintomas neurológicos), completar o esquema com vacina de cultivo celular.

13.5.2. Profissionais de saúde

Indicam-se também as vacinas de cultivo celular no caso de profissionais com atividades de risco que receberam o esquema pré-exposição com a vacina *Fuenzalida-Palacios* e que, mesmo após doses de reforço, não alcançaram o título de anticorpos necessário para proteção.

13.5.3. Pacientes imunocomprometidos

Nos pacientes imunocomprometidos (inclusive nos doentes com *aids*), dá-se preferência às vacinas de cultivo celular.

13.6. Esquema

13.6.1. Profilaxia pré-exposição

Três doses de 1,0 ou 0,5 ml, por via intramuscular, da VCDH ou da VCV, respectivamente, nos dias 0, 7 e 21 ou 28. Profissionais que lidam com controle da raiva devem fazer sorologia contra raiva de seis em seis meses ou de dois em dois anos, dependendo do risco de exposição. Dose de reforço será aplicada se for demonstrado título protetor em nível insuficiente.

13.6.2. Profilaxia pós-exposição

Cinco doses de 1,0 ml da VCDH ou 0,5 ml da VCV, por via intramuscular, nos dias 0, 3, 7, 14 e 28.

13.6.3. Complemento vacinal à vacina *Fuenzalida-Palacios*

Nos casos indicados de substituição por vacina de cultivo celular, durante vacinação com vacina *Fuenzalida-Palacios*, utiliza-se o esquema descrito no **Quadro 9**.

Quadro 9 - Complemento vacinal à vacina *fuenzalida-palacios*

Doses aplicadas de vacina <i>Fuenzalida-Palacios</i>	Nº de doses da vacina de cultivo celular	Dias de administração
Até 3	5 doses	0*, 3, 7, 14, 28
De 4-6	4 doses	0*, 4, 11, 25
De 7-9**	3 doses	0*, 7, 21
Antes do 1º reforço	2 doses	Datas previstas para os reforços da <i>Fuenzalida-Palacios</i>
Antes do 2º reforço	1 dose	Datas previstas para o 2º reforço da <i>Fuenzalida-Palacios</i>

* Dia do início da administração da vacina de cultivo celular.

** Válido somente para o tratamento 10 + 3.

Nota: Os casos que não se enquadrarem nas recomendações acima deverão ser analisados individualmente. Fonte: "Norma Técnica de Tratamento Anti-Rábico Humano". Ministério da Saúde. Brasília: Programa Nacional de Profilaxia da Raiva, 1994.

13.6.4. Reexposição

Havendo indicação para o emprego da vacina contra raiva, as pessoas que receberam esquema completo de vacinação (pré ou pós-exposição) com a VCDH ou VCV, deverão receber duas doses de 1,0ml ou 0,5ml, respectivamente, dessas vacinas, por via intramuscular, com dois dias de intervalo. Esse esquema também poderá ser indicado em pessoas que receberam, em qualquer época anterior, esquema completo (pré ou pós-exposição) com qualquer outro tipo de vacina, desde que tenha sido demonstrada a ocorrência de viragem sorológica. Em todas essas eventualidades é desnecessário o uso simultâneo de soro anti-rábico ou de imunoglobulina humana anti-rábica.

13.7. Eventos adversos mais comuns

As reações pós-vacinação com vacinas celulares são menos graves e mais raras do que com a *Fuenzalida-Palacios*. Dor, eritema, edema ou prurido no local das injeções têm sido observados

em 30 a 74% dos receptores. Reações sistêmicas, tais como cefaléia, náusea, dor abdominal, dores musculares e vertigem, foram notificados em 5 a 40% dos receptores. Foram notificados três casos de doença neurológica semelhante à síndrome de Guillain-Barré que evoluíram para cura sem seqüelas em 12 semanas (CDC,1999).

Cerca de 6% das pessoas que recebem doses de reforço apresentam reações do tipo III (imunocomplexo), dois a 21 dias após. Esses pacientes desenvolvem urticária generalizada, às vezes com artralgia, artrite, angioedema, náusea, vômitos, febre e mal-estar. Em nenhum dos casos notificados houve risco de vida.

Essas reações foram associadas à presença de albumina humana modificada pela betapropiolactona e aparecimento de anticorpos IgE contra esse alérgeno.

13.8. Contra-indicações

Não há contra-indicação formal para o emprego da VCDH e da VCV. Anti-histamínico deve ser administrado, no início da vacinação, a pessoas com história de hipersensibilidade a essas vacinas. A gravidez não constitui contra-indicação para o uso da VCDH e da VCV.

13.9. Conservação e validade

A VCDH e a VCV devem ser conservadas entre +2 e +8 °C. O prazo de validade é indicado pelo fabricante e deve ser respeitado rigorosamente.

14. Imunoglobulina humana anti-rábica

14.1. Composição e apresentação

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

14.2. Idade de aplicação

Qualquer idade.

14.3 . Via de administração

Intramuscular.

14.4. Indicações

A IGHAR deve ser indicada a:

- a) pessoas que devem receber o soro anti-rábico, cujo teste de sensibilidade ao soro foi positivo;
- b) alternativamente, pessoas que devem receber o soro anti-rábico, cujo teste de sensibilidade ao soro foi positivo e que durante o processo de dessensibilização com o soro apresentaram reações de hipersensibilidade;
- c) pessoas que já tenham tido reação de hipersensibilidade após haverem recebido qualquer soro heterólogo.

14.5. Esquema

Dose única de 20UI/kg. Se for anatomicamente possível, a dose total deve ser infiltrada em torno da(s) ferida(s). Se ainda sobrar algum volume após a infiltração, aplicá-lo em local distante do local de aplicação da vacina. Não aplicar mais do que o volume recomendado, para evitar possível prejuízo na imunização ativa. Nunca aplicá-la com a mesma seringa que a utilizada para a vacinação anti-rábica.

14.6 . Evento adverso mais comum

Dor local.

14.7. Contra-indicações

Não há.

14.8. Conservação e validade

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

15. Vacina contra a *influenza* (gripe)

15.1. Considerações gerais

Os vírus *influenza* causam infecção respiratória aguda (gripe), com febre alta de instalação súbita, calafrios, cefaléia, mal-estar, mialgia e tosse seca. Conjuntivite, dor abdominal, náusea e vômitos são freqüentes. O mal-estar pode persistir por vários dias. Pode ocorrer miosite, com dor muscular e dificuldade de deambulação.

Os vírus *influenza* são ortomixovírus com três tipos antigênicos: A, B e C. O mais importante epidemiologicamente é o tipo A, capaz de provocar pandemias, seguido do tipo B, responsável por epidemias regionais. O tipo C está associado a casos isolados ou pequenos surtos.

Os vírus *influenza* A são por sua vez subclassificados por dois antígenos, a hemaglutinina (H) e a neuraminidase (N). Há três subtipos de hemaglutininas (H1, H2 e H3) e duas neuraminidases (N1 e N2).

A imunidade a esses antígenos - especialmente à hemaglutinina - reduz a probabilidade de infecção e diminui a gravidade da doença, quando ocorre.

A infecção contra um subtipo confere pouca ou nenhuma proteção contra outros subtipos.

Durante as epidemias de gripe aumentam as consultas médicas e as hospitalizações por infecções respiratórias agudas (IRAs). Entre as complicações que podem ocorrer destacam-se a pneumonia, viral ou bacteriana, e a síndrome de Reye, encefalopatia grave mais freqüente em escolares, geralmente associada com o uso de aspirina.

As pessoas mais idosas e aquelas com doenças de base correm maior risco de complicações. A importância das infecções por *influenza* se torna maior à medida que a população passa a ter maior contingente de idosos, devido às melhores condições de saúde da população geral.

São também especialmente vulneráveis às complicações os pacientes imunocomprometidos como, por exemplo, os receptores de transplantes, os recém-nascidos em UTIs e os pacientes com *aids*, mucoviscidose, etc.

Em intervalos periódicos aparecem subtipos totalmente novos (por exemplo, mudança de H1 para H2), o que se denomina mudança antigênica maior, responsável por pandemias; mudanças antigênicas menores, dentro de cada subtipo, são causa de epidemias anuais ou surtos regionais.

As cepas são descritas segundo o lugar geográfico onde foram isoladas, o número do cultivo e o ano de identificação. Por exemplo, A/Hong Kong 1/68 foi responsável, no passado, por uma pandemia de grandes proporções.

A proteção conferida pelas vacinas contra *influenza* em indivíduos sadios contra cepas homólogas (isto é, com os mesmos subtipos) é de aproximadamente 75%, com uma variação de 50 a 95%. A duração da proteção é curta, menos de um ano, obrigando a revacinações anuais. Em pacientes imunocomprometidos e idosos, a eficácia é menor.

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

Entre os idosos, a vacina contra *influenza* pode evitar hospitalizações e mortes por pneumonia, embora a eficácia vacinal entre os mais frágeis dessa população seja avaliada em apenas 30 a 40%.

Em crianças, a *influenza* confunde-se com muitos outros quadros respiratórios de etiologia diversa, de modo que o impacto da vacinação contra *influenza* tem maior dificuldade de ser percebido.

Por todas essas razões, a vacina contra *influenza* não faz parte dos calendários e da vacinação de rotina, indicando-se apenas para proteção dos grupos considerados mais vulneráveis.

15.2. Composição e apresentação

Vacinas trivalentes, obtidas a partir de culturas em ovos embrionados de galinha, contendo 15mcg de dois subtipos do sorotipo A e 15mcg de uma cepa do sorotipo B.

A composição da vacina é estabelecida anualmente, no mês de fevereiro, pela OMS, com base nas informações recebidas de todo o mundo sobre a prevalência das cepas circulantes. A partir de 1998, a OMS está também fazendo recomendações sobre a composição da vacina no segundo semestre de cada ano, para atender às necessidades de proteção contra *influenza* no inverno do hemisfério Sul.

Utilizam-se entre nós dois tipos de vacinas contra *influenza*:

- vacinas de vírus fracionados;
- vacinas de subunidades.

Qualquer um desses dois tipos pode ser empregado em todas as idades.

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

As vacinas têm sido fornecidas em seringas com doses individuais, contendo 0,25 e 0,5ml, bem como em frascos com múltiplas doses. Recomenda-se consultar a bula do produto, pois é possível que surjam novas apresentações.

15.3. Idade de aplicação

A partir dos seis meses de idade.

15.4. Via de administração

Intramuscular.

15.5. Esquema

A vacinação deve ser anual, de preferência no outono, nas regiões de clima temperado. Seguir a orientação anual do Ministério da Saúde.

Quadro 10 - Esquema da vacina contra *influenza*

Idade	Dose (ml)	Nº de Doses
6 - 35 meses	0,25	1 - 2*
3 - 8 anos	0,5	1 - 2*
≥ 9 anos e adultos	0,5	1

(*) As crianças com < 9 anos, ao receberem a vacina pela 1ª vez, requerem duas doses com intervalo de 4 - 6 semanas.

É possível que sejam utilizadas outras vacinas, com diferentes recomendações. Deve-se consultar a bula.

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

15.6. Eventos adversos mais comuns

Dor local, de pequena intensidade, com duração de até dois dias. Febre, mal-estar e mialgia, mais freqüentes em pessoas que não tiveram exposição anterior aos antígenos da vacina (por exemplo, crianças). Começam 6 a 12 horas após a vacinação e podem persistir por um ou dois dias.

As vacinas com vírus fracionados ou de subunidades são menos reatogênicas do que as de vírus inteiros, usadas no passado.

Reações alérgicas anafiláticas são raras, geralmente devidas à proteína residual do ovo.

15.7. Indicações

No que se refere aos CRIs, o Comitê Técnico Assessor de Imunizações do Ministério da Saúde estabeleceu as seguintes prioridades para a vacinação contra *influenza*:

- a) adultos e crianças com 6 meses de idade ou mais, com doença pulmonar ou cardiovascular crônicas graves, insuficiência renal crônica, diabetes melito insulino-dependente, cirrose hepática e hemoglobinopatias;
- b) adultos e crianças com 6 meses de idade ou mais, imunocomprometidos ou HIV+;
- c) pacientes submetidos a transplantes;
- d) profissionais de saúde e familiares que estejam em contato com os pacientes mencionados anteriormente.

15.8. Contra-indicações

Pessoas que relatam ter tido reação anafilática a proteínas do ovo ou a outros componentes da vacina.

Doenças febris agudas. Doenças leves e afebris não contra-indicam o uso da vacina.

15.9. Conservação e validade

Deve ser conservada entre +2 a +8 °C. Não pode ser congelada.

16. Vacina contra o Pneumococo

16.1. Considerações gerais

O pneumococo (*Streptococcus pneumoniae*) é um patógeno que atinge adultos e crianças em todo o mundo. É uma das principais causas de doença e morte em crianças de baixa idade, idosos e pessoas com doenças debilitantes ou imunocomprometimentos.

São especialmente vulneráveis às infecções por pneumococo:

- a) pessoas nos extremos etários;
- b) pessoas imunocompetentes com doenças crônicas debilitantes, por exemplo: insuficiência cardíaca congestiva, cardiomiopatia, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença hepática crônica e diabetes melito; a asma, isoladamente, não constitui fator de risco, a não ser que seja acompanhada de bronquite crônica ou de uso prolongado de corticosteróides;
- c) pessoas com asplenia anatômica ou funcional;
- d) pessoas que vivam em ambientes com risco elevado da doença (por exemplo, poluição atmosférica elevada e aglomeração de pessoas);
- e) pessoas que sejam imunocomprometidas.

O pneumococo pode causar doença invasiva disseminada, com bacteriemia e meningite, pneumonia, otite média, sinusite, etc. É a causa mais importante de otite média e pneumonia com consolidação lobar.

O aparecimento cada vez mais freqüente de cepas de pneumococos com níveis moderados ou altos de resistência à penicilina torna ainda mais premente a necessidade de uma vacina eficaz.

Os pneumococos têm 90 sorotipos, de acordo com os distintos antígenos polissacarídicos da cápsula. A vacina contém 23 sorotipos. Embora haja algumas variações regionais na sua prevalência, estes correspondem aproximadamente a 90% dos sorotipos mais comuns envolvidos na etiologia das infecções pneumocócicas.

A vacina contra pneumococo induz anticorpos tipo-específicos, que aumentam a opsonização, a fagocitose e a morte dos pneumococos dos sorotipos correspondentes aos encontrados na vacina.

A grande limitação da vacina contra pneumococo é o fato de ser timo-independente, característica dos antígenos polissacarídicos que os tornam ineficazes em crianças com menos de dois anos de idade e com eficácia limitada contra determinados sorotipos, em crianças com dois a cinco anos de idade. A resposta imunogênica em pacientes imunocomprometidos e idosos é limitada.

Além disso, como não induz memória imunológica, a duração dos anticorpos é relativamente curta, especialmente nos pacientes imunocomprometidos e idosos.

A vacina contra pneumococo protege contra bacteriemia, porém é menos eficaz na prevenção de outros tipos de infecção pneumocócica.

Em virtude dessas limitações, a atual vacina contra pneumococo é utilizada apenas como imunobiológico especial, em determinados grupos de pacientes.

Brevemente, deveremos dispor de vacina contra pneumococo conjugada a proteína, com imunogenicidade muito melhor e indicações mais amplas.

16.2. Composição e apresentação

É constituída de uma suspensão de antígenos polissacarídicos purificados, com 23 sorotipos de pneumococo, em solução salina e conservada por fenol ou timerosal. Uma dose contém 25mcg de cada polissacarídeo. É apresentada em frascos com uma ou múltiplas doses.

16.3. Idade de aplicação

A partir de dois anos de idade.

16.4. Via de administração

Intramuscular ou subcutânea.

16.5. Indicações

- a) crianças com 2 anos ou mais e adultos, basicamente imunocompetentes, com doença pulmonar ou cardiovascular crônicas graves, insuficiência renal crônica, síndrome nefrótica, diabetes melito insulino-dependente, cirrose hepática e fístula liquórica;
- b) crianças com 2 anos ou mais e adultos, com asplenia anatômica ou funcional, hemoglobinopatias, imunodeficiência congênita ou adquirida, pessoas HIV+ assintomáticas e doentes com *aids*.

Notas:

- Nos casos de esplenectomia eletiva, a vacina deve ser aplicada pelo menos duas semanas antes da data da cirurgia;
- Da mesma forma, o intervalo entre a vacinação e o início da quimioterapia deve ser de pelo menos duas semanas;
- Asma não está incluída entre as indicações;
- É controversa a indicação de uso da vacina contra pneumococo em adolescentes e adultos HIV-positivos.

16.6. Esquema

Uma dose, seguida de revacinação cinco anos depois, se a indicação persistir.

16.7. Eventos adversos mais comuns

Rubor e dor locais, de pequena intensidade. Febre, mialgia e reações locais intensas são raras, se o intervalo mínimo para revacinação for obedecido.

16.8. Contra-indicações

- a) Reação anterior de hipersensibilidade imediata (anafilaxia) à vacina;
- b) Com exceção para os transplantados de medula óssea, o intervalo mínimo entre as revacinações é de três anos (intervalos de revacinação mais curtos associam-se com reações mais intensas).

16.9. Conservação e validade

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

17. Vacina contra *haemophilus influenzae* do tipo B

17.1. Considerações gerais

Haemophilus influenzae é importante agente de infecções graves em lactentes e crianças com menos de cinco anos de idade. Embora cepas não-tipáveis (não-encapsuladas) colonizem freqüentemente as vias respiratórias e sejam causa freqüente de otite média, sinusite e infecção das mucosas respiratórias, são as cepas encapsuladas de *Haemophilus influenzae* - particularmente as do sorotipo b (Hib) - 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, epigloteite, celulite, artrite séptica, osteomielite e pericardite), pertencem ao sorotipo b.

Estudos de aspirados pulmonares de crianças com pneumonia mostram, consistentemente, que nos países em desenvolvimento e em populações pobres, a etiologia bacteriana ocorre em percentual elevado, sendo o Hib o segundo microorganismo em importância, após o pneumococo. Isso contrasta com o encontrado em populações com boas condições de vida, nas quais predomina a etiologia viral nas pneumonias em crianças, sendo menos freqüentes as complicações bacterianas.

As doenças invasivas por Hib são mais comuns após os três meses de idade, quando diminuem os anticorpos maternos, e a grande maioria dos casos ocorre em crianças com menos de cinco anos de idade, com maior concentração nos dois primeiros anos de vida.

Aglomeraciones em lugares fechados e freqüência a creches e instituições afins favorecem as infecções por Hib. Outros fatores de risco são: imunodeficiências, hemoglobinopatias e fatores genéticos.

Quanto piores as condições sociais mais precoces costumam ser os casos, concentrando-se no primeiro ano de vida. A epigloteite é mais freqüente entre dois e quatro anos de idade e sua incidência é variável, de país a país.

O Hib é uma das três causas principais de meningite bacteriana em crianças, sendo, no Brasil, a causa mais freqüente de meningite bacteriana no primeiro ano de vida. A letalidade tem sido elevada, em torno de 20%. Seqüelas graves ocorrem em 3 a 5% dos sobreviventes. Déficit auditivo é encontrado com freqüência muito maior. Quanto menor for a idade da criança com meningite por Hib, maior o risco.

Deve-se ainda levar em conta que a incidência real da meningite por Hib é certamente maior, tendo em vista as dificuldades diagnósticas e a precariedade de recursos laboratoriais de muitos serviços de saúde. Basta dizer que, de 1987 a 1996, no Brasil, as meningites sem especificação de etiologia corresponderam a 1/3 do total.

Outro dado preocupante é o aparecimento de cepas de Hib resistentes aos antimicrobianos. Até 1972, virtualmente, todos os Hib eram sensíveis à ampicilina e esse era o antimicrobiano de escolha para o tratamento inicial. Nesse ano, cepas produtoras de betalactamase e resistentes à ampicilina foram identificadas pela primeira vez, na Europa.

Nos anos seguintes, o achado de cepas produtoras de betalactamase foi cada vez mais freqüente, em muitos países. Embora no Brasil os índices de resistência ainda não sejam tão altos quanto em outras partes do mundo, a tendência é para que esse problema se agrave, dificultando e encarecendo o tratamento.

A principal característica estrutural do Hib, no que se refere à sua patogenicidade, é a sua cápsula polissacarídica, que lhe confere propriedades invasivas; o polissacarídeo presente é o polirribosil-ribitol-fosfato (PRP), polímero constituído por unidades de ribose ou ribitol unidas por ligações de diéster fosfórico.

A importância do PRP relaciona-se com o fato de que a imunidade contra o Hib é mediada por anticorpos dirigidos contra a cápsula bacteriana. Por isso, todas as vacinas contra o Hib devem ser capazes de induzir anticorpos contra o PRP. As vacinas de primeira geração contra o Hib continham apenas o PRP purificado. Entretanto, o PRP, à semelhança do que se observa com os outros polissacarídeos, é um imunógeno relativamente fraco, por atuar como antígeno T-independente, que não induz à formação de células de memória.

A solução encontrada foi a conjugação do PRP a diferentes “vetores protéicos”. Essa conjugação altera a imunogenicidade do PRP, que passa a comportar-se como antígeno T-dependente, capaz de induzir células de memória. Assim, crianças a partir dos dois meses de idade passam a responder à vacina com a produção de anticorpos eficazes na proteção contra a doença e a imunidade passa a ser reforçada com a repetição das doses, produzindo níveis altos de anticorpos séricos que conferem imunidade a longo prazo.

Essas vacinas contra infecção por Hib conjugadas apresentam as seguintes características inovadoras, que lhes conferem alta eficácia:

- a resposta de anticorpos é quantitativamente maior, especialmente em crianças de baixa idade;
- a repetição de doses provoca respostas anamnésicas;
- a resposta imunológica é predominantemente de imunoglobulinas da classe IgG, ao contrário das vacinas polissacarídes, que provocavam primordialmente a produção de imunoglobulinas da classe IgM.

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

Estudos realizados na África (Gâmbia) e no Chile indicaram, além disso, que a vacina Hib conjugada é capaz de reduzir o número de pneumonias por Hib.

Levando em conta todas essas informações, o Ministério da Saúde do Brasil decidiu implantar a vacina Hib na rotina dos serviços de saúde, para aplicação em três doses no primeiro ano de vida, sem reforços posteriores. No primeiro ano de implementação da rotina, está prevista a aplicação de dose única para as crianças com 13 a 24 meses de idade.

Conseqüentemente, a utilização da vacina Hib como imunobiológico especial fica restrita a situações especiais.

17.2. Composição e apresentação

Atualmente, são consideradas adequados três tipos de vacinas conjugadas contra o Hib:

- a) vacina PRP-T, em que o PRP é conjugado ao toxóide tetânico;
- b) vacina HbOC, em que oligossacarídeos (fragmentos curtos do PRP) são conjugados ao CRM-197, mutante não-tóxico da toxina diftérica;

- c) vacina PRP-OMP, em que o PRP é conjugado a proteínas da membrana externa do meningococo do grupo B.

Essas vacinas são apresentadas em frascos com uma ou múltiplas doses.

17.3. Idade de aplicação

Nos CRIEs, a partir dos 12 meses de idade.

17.4. Via de administração

Intramuscular.

17.5. Esquema

Uma ou duas doses de 0,5ml, com dois meses de intervalo.

Crianças de mais de 12 meses de vida e com < 5 anos com doença pulmonar ou cardíaca crônica grave: dose única.

Crianças imunocomprometidas, inclusive com asplenia anatômica ou funcional, com 12 meses de vida ou mais e com menos de 18 anos, que tenham sido vacinadas adequadamente no primeiro ano de vida (três doses de vacina HbOC ou PRP-T ou duas doses de PRP-OMP), devem receber mais uma dose de vacina Hib. Se não houve vacinação anterior ou se a mesma foi incompleta, aplicar duas doses com intervalo de dois meses.

As vacinas HbOC, PRP-T ou PRP-OMP são semelhantes quanto à capacidade imunogênica, podendo ser usadas indiferentemente em qualquer das doses.

Nos casos de esplenectomia eletiva, a vacina deve ser aplicada sempre que possível pelo menos duas semanas antes do dia marcado para a realização da intervenção cirúrgica, para aumentar sua eficácia. Essa dose deve ser feita mesmo em crianças que já tenham recebido vacinação completa anterior, mas nesse caso, o intervalo de aplicação antes da data da esplenectomia pode ser reduzido para sete a dez dias.

Transplantados de medula óssea: uma dose aos 12 meses e outra aos 24 meses, após transplante homólogo ou heterólogo.

O intervalo mínimo entre as doses é de 30 dias.

17.6. Indicações

- a) Crianças com mais de 12 meses de vida e < 5 anos com doença pulmonar ou cardíaca crônica grave;
- b) Crianças com 12 meses de vida ou mais e com menos de 18 anos, nas seguintes condições:
- imunocomprometidas, inclusive as com infecção assintomática pelo HIV;
 - asplenia anatômica ou funcional e hemoglobinopatias;
 - antes de esplenectomia eletiva;
- c) Transplantados de medula óssea com qualquer idade.

Quadro 11 - Resumo da vacinação contra infecções por Hib nos CRIEs

Crianças com ≥ 12 meses e < 5 anos com doença pulmonar ou cardíaca crônica grave.	1 dose.
Imunocomprometidos com ≥ 12 meses e < 18 anos, inclusive asplênicos, pacientes com hemoglobinopatias e com infecção assintomática pelo HIV.	Vacinação Hib completa no 1º ano de vida: 1 dose adicional; Vacinação Hib no 1º ano de vida inexistente ou incompleta: 2 doses com intervalo de 2 meses.
Pessoas com ≥ 12 meses e < 18 anos, antes de esplenectomia eletiva.	1 dose, duas semanas ou mais antes da esplenectomia.
Transplantados de medula óssea de qualquer idade.	1 dose aos 12 e outra aos 24 meses após o transplante, mesmo que tenham vacinação Hib anterior completa.

17.7. Eventos adversos mais comuns

As reações adversas (dor, eritema e endureção) e gerais (febre, irritabilidade e sonolência) são raras e de pequena intensidade. São relatadas em menos de 10% dos vacinados. Em mais de 90% dos casos os eventos adversos se limitam às primeiras 24 horas após a vacinação. Não há relatos de eventos pós-vacinais graves que possam ser atribuídos à vacinação.

A administração simultânea da vacina Hib com a vacina DTP não modifica a incidência de reações sistêmicas que se seguem à aplicação isolada da vacina DTP.

Não há aumento de risco de doença invasiva por Hib uma ou duas semanas depois da aplicação da vacina conjugada.

17.8. Contra-indicações

Virtualmente não há contra-indicações, exceto as contra-indicações gerais de todas as vacinas, como doenças graves ou hipersensibilidade do tipo anafilático a componentes da vacina.

17.9. Conservação e validade

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

18. Vacina tríplice acelular

18.1. Considerações gerais

A coqueluche, antes do advento da vacina, era uma das principais causas de mortalidade infantil. No Brasil, até o início da década de 80, a vacina tríplice (DTP), contra difteria, tétano e a coqueluche (*pertussis*), de fabricação nacional, conferia precária proteção contra coqueluche.

A partir dessa época, o Brasil passou a importar DTP de boa qualidade. Esse fato, aliado a melhores coberturas vacinais, determinou acentuada diminuição da morbidade e da mortalidade por coqueluche. A taxa de incidência/100.000 habitantes menores de um ano caiu de 44,4 (1982) para 0,83 (1996) e 0,35 (1997). Em 1982, houve 391 óbitos por coqueluche, 279 em menores de um ano; em 1996, apenas 18, todos em menores de um ano.

Aspecto desfavorável relacionado com a importação de vacinas foi o aumento de nossa dependência tecnológica, com suas conseqüências negativas. Criou-se, então, o Programa de Auto-Suficiência em Imunobiológicos, do Ministério da Saúde, cujo maior investimento financeiro foi para a produção nacional de vacina DTP, o que atualmente já é uma realidade.

Na vacina DTP, o componente *pertussis* é o principal responsável por reações indesejáveis, tais como febre e outras potencialmente mais graves: convulsões e até mesmo encefalopatia. Isso levou a que o uso dessa vacina fosse questionado em muitos países. Notícias referentes às reações adversas chegaram à imprensa leiga, induzindo temor à vacinação. Nos países em que a cobertura vacinal diminuiu, em decorrência desse temor, o resultado foi desastroso: houve diversas epidemias de coqueluche, doença grave em crianças pequenas, levando a aumento de hospitalizações e de óbitos. Serve de exemplo o que se verificou no Reino Unido (Inglaterra), onde houve queda da cobertura vacinal de 80% (1974) para 31% (1978), causando a maior epidemia de coqueluche em 20 anos, com 5.000 internações, 200 casos de pneumonia e 36 óbitos.

Não há dúvida de que, embora a vacina contra coqueluche seja bastante reatogênica, em comparação com a doença ela se revela extremamente útil e boa, eficaz na prevenção. Ela não é responsável por morte súbita em crianças ou encefalopatia com lesões permanentes.

Entretanto, muitas vezes há uma associação temporal entre a vacinação e algum evento adverso ou óbito, sendo difícil, em casos individuais, saber com certeza se a vacina foi responsável ou não pelo evento adverso. Por isso, os estudos precisam basear-se em métodos epidemiológicos.

Esses fatos estimularam as pesquisas para o preparo de vacinas contra coqueluche menos reatogênicas. As vacinas tradicionais são constituídas pela célula bacteriana inteira, motivo pelo qual são denominadas vacinas celulares. As novas vacinas são preparadas com componentes antigênicos de *Bordetella pertussis*, tornados atóxicos por tratamento químico ou por engenharia genética, sendo por isso chamadas de vacinas acelulares.

Os componentes de *Bordetella pertussis* utilizados como vacina são: toxina *pertussis*, inativada quimicamente ou obtida por engenharia genética; pertactina, que é uma proteína da parede celular da *Bordetella*; aglutinógenos 2 e 3 das fímbrias; hemaglutinina filamentosa.

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

incorporadas ao calendário vacinal de rotina no Japão em 1988; sua introdução no calendário vacinal ocorreu recentemente (1999) nos EUA. Por que a DTP acelular (DTPa) ainda não foi incluída na rotina do PNI?

- a) na maioria dos estudos, as vacinas acelulares não demonstraram ser mais eficazes do que as celulares na prevenção da coqueluche em todas as suas formas clínicas. A vacina DTP celular também favorece a imunogenicidade da vacina contra Hib, que deverá ser usada em apresentação combinada com a DTP, no Brasil, em breve;
- b) a DTP celular é produzida no Brasil;
- c) o custo das vacinas acelulares é muito maior.

A Organização Pan-Americana da Saúde recomenda que se continue a usar na maioria dos países da Região das Américas as vacinas celulares, por serem seguras, efetivas e de preço acessível.

Diante dessas circunstâncias, o Comitê Técnico Assessor de Imunizações do Ministério da Saúde tem orientado que as vacinas acelulares estejam disponíveis nos CRIEs, para atender às crianças que tiveram eventos adversos graves após a vacina celular, exceto encefalopatia ou anafilaxia.

18.2. Composição e apresentação

Existem atualmente muitos preparados de vacinas acelulares contra a coqueluche, em associação com os toxóides diftérico e tetânico. Todas elas contêm toxina *pertussis* inativada, com adição ou não de outros componentes antigênicos. Como regra geral, mas não regra absoluta, quanto maior o número de componentes maior a proteção conferida pela vacina.

Utilizam como preservativo timerosal ou fenoxietanol. A quantidade de toxóide diftérico e tetânico é variável, de acordo com cada vacina. São adsorvidas a sais de alumínio, como a DTP clássica.

São apresentadas em forma de suspensão, em seringas já prontas para uso ou ampolas de 0,5 ml, ou ainda em frascos com múltiplas doses.

Recomenda-se consultar a bula do produto, já que podem surgir novas apresentações.

18.3. Idade de aplicação

A partir de dois meses de idade, até antes de completar sete anos.

18.4. Via de administração

Intramuscular.

18.5. Esquema

Completar o esquema vacinal iniciado com a vacina tríplice DTP celular, aplicando o mesmo número de doses, com os mesmos intervalos, programados para esta vacina.

18.6. Indicações

Após eventos adversos graves depois da aplicação da vacina DTP celular, exceto encefalopatia e anafilaxia, a saber:

- convulsão nas primeiras 72 horas após a vacinação;
- episódio (síndrome) hipotônico-hiporresponsivo, observado nas primeiras 48 horas após a vacinação.

18.7. Eventos adversos mais comuns

Os eventos adversos locais e sistêmicos leves das vacinas acelulares são os mesmos das vacinas celulares, porém com menor frequência e intensidade.

Eventos adversos moderados a graves, como temperatura axilar igual ou acima de 40°C, convulsões febris, choro com 3 horas ou mais de duração e episódios hipotônico-hiporresponsivos têm sido observados raramente após a vacinação com a DTP acelular, com frequência muito menor do que a da DTP celular.

Não há ainda informações sobre a incidência de encefalopatia.

18.8 . Contra-indicações

As seguintes ocorrências contra-indicam o uso da vacina tríplice acelular:

- a) choque anafilático provocado por aplicação da vacina tríplice clássica (DTP) ou acelular (DTPa), das vacinas antitetânico-diftéricas duplas (DT e dT) e da vacina antitetânica; o choque anafilático após essas vacinas é raríssimo e ocorre geralmente nos primeiros 30 minutos após aplicação da vacina e dentro das primeiras duas horas;
- b) encefalopatia instalada no período de sete dias depois da aplicação da DTP celular, devendo o esquema ser completado com vacina dupla (DT ou dT).

18.9. Conservação e validade

Deve ser conservada entre +2 e +8 °C. Não pode ser congelada. Depois de aberto o frasco-ampola com múltiplas doses, a vacina poderá ser utilizada durante até sete dias, desde que não tenha havido contaminação. O prazo de validade é indicado pelo fabricante e deve ser respeitado rigorosamente.

19. Imunoglobulina humana antitetânica

19.1. Composição e apresentação

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

19.2. Idade de aplicação

Qualquer idade.

19.3 . Via de administração

Intramuscular.

19.4. Indicações

- a) Pessoas que devem receber soro antitetânico (SAT) profilaticamente, cujo teste de sensibilidade ao SAT foi positivo;
- b) pessoas que já tenham tido reação de hipersensibilidade após haverem recebido qualquer soro heterólogo.

19.5. Esquemas

250UI, tanto para adultos quanto para crianças.

19.6 . Evento adverso mais comum

Dor local.

19.7. Contra-indicações

Não há.

19.8 . Conservação e validade

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

20. Conduta diante de eventos adversos pós-vacinação nos CRIEs

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. A seguir, faz-se um breve comentário sobre o tema.

Os eventos adversos graves após vacinação são raros. Na maioria das vezes o que ocorre são doenças intercorrentes associadas temporalmente à aplicação das vacinas.

É preciso que o CRIE disponha de profissionais médicos experimentados que possam orientar o diagnóstico diferencial, através de anamnese, exame clínico e realização de exames complementares que estejam indicados.

Um dos aspectos mais importantes refere-se à colheita de material para exames microbiológicos, especialmente liquor, sangue, fezes e secreção de orofaringe, os quais devem ser transportados adequadamente para o laboratório.

Na eventualidade de óbito em crianças, a necrópsia deve ser realizada com a colaboração de serviço com experiência em patologia pediátrica/neonatal. A família deve ser informada sobre a necessidade desse procedimento.

É claro que eventos adversos, até mesmo graves, poderão ocorrer como conseqüência da vacinação. Há dois erros comuns, que só a experiência e o treinamento podem evitar: subestimar ou superestimar o evento adverso.

No primeiro caso (subestimação), o mais freqüente é atribuir à vacina qualquer evento adverso que ocorra nas primeiras horas após a vacinação, principalmente febre em crianças pequenas. É preciso examinar o paciente, com atenção ao seu estado geral, solicitar os exames porventura indicados e tratá-lo ou acompanhá-lo adequadamente se for diagnosticado um estado infeccioso intercorrente. Deve-se ficar atento a outras possibilidades, como intoxicação exógena. O CRIE deve dispor do telefone do Centro de Informações Tóxico-Farmacológicas mais próximo.

No segundo caso (superestimação), podem ser tomadas medidas com potencial iatrogênico grande de maneira intempestiva. Isso ocorre, por exemplo, na síndrome hipotônico-hiporresponsiva, que é um quadro benigno, de evolução favorável com medidas conservadoras.

É fundamental que os pacientes com eventos adversos pós-vacinais sejam acompanhados cuidadosamente, mantendo-se a família bem informada sobre os procedimentos que estão sendo realizados.

As reações de anafilaxia sistêmica são raras com as vacinas e mais comuns após imunização passiva com soros, tais como os soros antitetânico, antidiférico e anti-rábico, especialmente quando estes têm que ser usados mais de uma vez. Mas, a anafilaxia grave é possível após o uso de qualquer imunobiológico ou medicamento.

Assim, o CRIE deve estar equipado e o seu pessoal treinado para o tratamento dessa emergência. É fundamental a rapidez do atendimento. A adrenalina é a medicação de urgência mais importante, nesse caso.

Não confundir anafilaxia com a síncope das reações vaso-vagais (palidez, tonteira, desmaios), comuns em adolescentes, depois de receber injeções. A reação vaso-vagal ocorre imediatamente após a injeção ser aplicada, e melhora rapidamente com o decúbito horizontal; a pressão arterial está geralmente dentro dos limites normais ou ligeiramente baixa. Pode haver 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.

O CRIE deve dispor de farmácia básica, com os medicamentos necessários para atendimento dos eventos adversos facilmente alcançáveis, claramente identificados e dentro do prazo de validade. O pessoal do CRIE deve ser treinado para a sua utilização eventual.

Do mesmo modo, deve estar disponível um aparelho tipo AMBU, que facilite a ventilação emergencial do paciente. O pessoal do CRIE deve ser treinado para utilizá-lo.

Há circunstâncias em que o paciente pode ficar em situação grave, seja pela vacinação, seja por doença intercorrente. É necessário que o CRIE tenha acesso fácil e rápido à unidade assistencial que possa prestar esse tipo de atendimento.

O encaminhamento a essa unidade de referência deve ser feito de maneira adequada, com acompanhamento de profissional do CRIE, que repassará à família ou acompanhante todas as informações sobre o paciente.

Tudo o que for feito deve ser anotado com clareza em formulário do CRIE ou prontuário próprio da unidade, que ficarão arquivados. Deverão ficar patentes a atenção e o cuidado dispensados ao paciente.

Quadro 12.1 - Quadro Sinóptico de Utilização dos Imunobiológicos Especiais

Imunobiológicos	Composição	Início da Aplicação (idade)	Nº de doses	Esquema Básico	Reforço	Via de Aplicação
Imunoglobulina humana anti-hepatite B	Obtida de plasma de doadores selecionados com altos títulos de anticorpos específicos.	Qualquer idade.	1	Dose única de 0,06 ml/kg. Em lactentes aplicar 0,5 ml (1 ml = 200 UI)	-	IM
Imunoglobulina humana anti-rábica	Imunoglobulinas específicas com altos títulos de anticorpos contra a raiva humana.	Qualquer idade.	1	Dose única de 20 UI/kg (1 ml = 150 UI)	-	IM
Imunoglobulina humana antitetânica	Constituída por imunoglobulinas da classe IgG que neutralizam a toxina produzida pelo <i>Clostridium tetani</i> , sendo obtida do plasma de doadores selecionados com altos títulos de anticorpos específicos.	Qualquer idade.	1	Profilaxia: 250UI (1 frasco = 250 UI)	-	IM
Imunoglobulina humana antivaricela-zóster	Obtidas do plasma de doadores selecionados com altos títulos de anticorpos específicos.	Qualquer idade < 96 h. após o contato.	1	125 U/10kg (dose máxima=625 U) 1 amp=1,25ml=125 U	-	IM
Vacina contra hepatite B	Antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg) purificado, obtido por engenharia genética.	Qualquer idade.	3	0-1-6 meses com intervalo de 1 mês entre a 1ª e a 2ª dose e de 6 meses entre a 1ª e a 3ª dose.	Apenas em hemodialisados com queda da concentração de anticorpos (<10mlUI/ml)	IM (não aplicar no glúteo)
			4	0-1-2-6 meses com intervalo de 1 mês entre a 1ª, 2ª e 3ª dose e de 6 meses entre a 1ª e a 4ª dose.		

Quadro 12.2 - Quadro sinóptico de utilização dos imunobiológicos especiais

Imunobiológicos	Composição	Início da Aplicação (idade)	Nº de doses	Esquema Básico	Reforço	Via de Aplicação
Vacina contra hepatite A	Vírus da hepatite A inativados por formoldeído e com fenoxietanol como preservativo (potência em EL.U) ou vírus da hepatite A inativados por formoldeído e sem preservativo (potência em U).	12 meses ou 2 anos. (v. bula)	2	720 EL.U ou 25 U: 2 doses (0,5 ml) com intervalo de 6-12 meses.	-	IM (deltóide)
		19 anos.	2	1440 EL.U ou 50 EL.U: 2 doses (1 ml) com intervalo de 6-12 meses.		
Vacina contra <i>Haemophilus influenzae</i> do tipo B conjugada	Depende do tipo de vacina.	No CRIE, a partir de 12 meses	1 ou 2 doses	1 dose (doença pulmonar ou cardíaca crônica grave); 2 doses com intervalo de 2 meses (imunocomprometidos).	-	IM
Vacina contra pneumococo	Suspensão de antígenos polissacarídeos purificados de 23 sorotipos de pneumococo.	A partir de 2 anos.	1	Dose única.	1 dose após 3-5 anos, se a indicação persistir.	IM ou SC
Vacina contra pólio inativada	Poliovírus inativados por formoldeído dos tipos I, II e III.	A partir de 2 meses.	4	Esquema: a partir dos 2 meses de idade, duas doses com intervalo de 60 dias (intervalo mínimo=30 dias).	1º reforço: seis meses a 1 ano depois da 2ª dose; 2º reforço: 3-5 anos após o 1º reforço.	IM ou SC

Quadro 12.3 - Quadro sinóptico de utilização dos imunobiológicos especiais

Imunobiológicos	Composição	Início da Aplicação (idade)	Nº de doses	Esquema Básico	Reforço	Via de Aplicação	
Vacina contra raiva (cultivo celular)	Depende do tipo de vacina.	Qualquer idade.	Pré-exposição: 3	Nos dias 0-7-21 ou 28.	Reforço periódico de acordo com teste sorológico.	IM (não aplicar no glúteo).	
			Pós-exposição: 5	Nos dias 0-3-7-14-28.	-		
Vacina contra varicela	Vírus da varicela, cepa Oka, atenuados.	12 meses.	< 13 anos: 1	1 dose.	-	SC	
			≥ 13 anos: 2	2 doses com intervalo de 4-8 semanas			
Vacina contra influenza	Vírus da influenza fracionados ou de subunidades.	6-35 meses.	1-2	2 doses de 0,25ml no 1º ano de aplicação com 4-6 semanas de intervalo; nos anos seguintes 1 dose.	Todos os anos.	IM	
			3-8 anos	1-2			Idem, mas com dose de 0,5 ml.
			> 9 anos e adultos	1			1 dose (0,5ml).
DTP acelular	Associação dos toxóides diftérico e tetânico com imunógenos derivados da <i>Bordetella pertussis</i> .	< 7 anos.	4	Completar o esquema vacinal iniciado com a DTP, seguindo a mesma orientação desta (número de doses e intervalos).	Completar o esquema vacinal.	IM	

21. Conservação e manipulação dos imunobiológicos especiais

Para que se obtenham bons resultados com a aplicação de imunobiológicos (eficiência), é necessário mais do que vacinas produzidas com boa qualidade e eficazes. É preciso estar atento a outros detalhes, como a manutenção da rede de frio desde o produtor e a sua aplicação adequada no paciente.

Deve-se ressaltar que os imunobiológicos dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais são em geral de custo elevado, e que a sua utilização correta resultará em considerável economia de recursos.

É preciso que os equipamentos de rede de frio do CRIE estejam funcionando adequadamente.

Devem-se consultar, para cada imunobiológico recebido, as recomendações de armazenamento e as exigências de manutenção térmica contidas na bula, uma vez que pode haver alguma modificação nas orientações relativas a novos produtos que cheguem ao consumo.

Ao receber o imunobiológico, é preciso verificar as condições de transporte e o tempo decorrido desde a saída da fonte produtora ou de armazenagem central até a entrega. Examine-se o aspecto físico dos frascos e a data de validade. Se houver irregularidade nesses itens, o produto não deve ser recebido.

Além disso, para vacinas que necessitem de condições de conservação em temperaturas muito baixas, que exijam *freezers*, se o CRIE não dispuser desse recurso, elas também não devem ser recebidas.

Como os CRIEs fornecem imunobiológicos especiais a outras unidades de saúde credenciadas, é necessário verificar as condições de transporte. Se elas não forem apropriadas, as vacinas não deverão ser fornecidas, informando-se os motivos. O acondicionamento das vacinas deve ser adequado, o tempo de transporte o menor possível e a caixa térmica não pode ser aberta.

A termoestabilidade é variável de vacina a vacina e várias delas não podem ser congeladas.

Para maiores detalhes dos procedimentos de manutenção da rede de frio, deve-se consultar o Manual de Rede de Frio e de Procedimentos para Vacinação, do Ministério da Saúde, que deve ser facilmente acessível no CRIE a todos os funcionários do setor.

O **Quadro 13** fornece uma orientação sobre as condições de conservação exigidas para os imunobiológicos utilizados habitualmente nos CRIEs. O conteúdo do frasco 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 13 - Conservação de imunobiológicos especiais

Imunobiológico	Temperatura Recomendada	Duração da Estabilidade	Aparência Normal
DTP acelular	+2 a +8°C; Não pode congelar. 24 horas a < 2°C ou > 25°C pode provocar formação de grumos difíceis de dissolver.	No máximo 18 meses após saída do fabricante. Verificar data na ampola ou frasco.	Suspensão turva e esbranquiçada. Não usar se o produto contiver grumos que não se desfazem após agitação vigorosa.
DTP-HbOC (vacina combinada)	Idem.	Idem.	Idem.
Hib CRM (HbOC)	+2 a +8°C Não pode ser congelada.	No máximo 2 anos após saída do fabricante.	Líquido claro e incolor.
Hib PRP-T	Vacina liofilizada: +2 a +8°C. Não pode congelar vacina liofilizada nem diluente. Após diluição, 2-8°.	No máximo 2 anos após saída do fabricante. Usar imediatamente após diluição.	Liofilizada + diluente. Vacina diluída: clara e incolor.
Hib PRP-OMP	Idem.	No máximo 2 anos após saída do fabricante. Descartar as ampolas reconstituídas se não usadas em 24 horas.	Reconstituída: após agitação, suspensão ligeiramente opaca e branca.
Hepatite A, inativada	+2 a +8°C Não pode ser congelada.	Dois anos, sob refrigeração.	Suspensão turva e branca.
Hepatite B, recombinante, inativada	Idem	No máximo 2 anos desde a saída do fabricante.	Após agitação cuidadosa, suspensão branca ligeiramente turva.

Quadro 13.1 - Conservação de imunobiológicos especiais

Imunobiológico	Temperatura Recomendada	Duração da Estabilidade	Aparência Normal
Imunoglobulina humana contra tétano	+2 a +8°C Não pode ser congelada.	V. bula/prazo de validade.	Frasco-ampola, líquida ou liofilizada.
Imunoglobulina humana contra hepatite B	+2 a +8°C Não pode ser congelada.	V. bula/prazo de validade.	Frasco-ampola, líquida.
<i>Influenza</i>	+2 a +8°C Não pode ser congelada.	Usar a vacina apenas no ano para o qual foi produzida.	Líquido claro e incolor.
Pneumococo	+2 a +8°C Não pode ser congelada.	V. bula/prazo de validade.	Clara, sem cor, ou ligeiramente turva.
Pólio inativada	+2 a +8°C Não pode ser congelada.	No máximo 1 ano após saída do fabricante.	Suspensão clara e sem cor.
Vacinas contra raiva células diplóides ou VERO	+2 a +8°C Não pode ser congelada.	V. bula/prazo de validade.	Liofilizada.
Imunoglobulina humana anti-rábica	+2 a +8°C Não pode ser congelada.	V. bula/prazo de validade.	Liofilizada.
Vacina contra varicela	Depende do produto. Consultar a bula.	V. bula/prazo de validade.	Consultar a bula.
Imunoglobulina humana anti-varicela-zóster	+2 a +8°C Não pode ser congelada.	V. bula/prazo de validade.	Líquido claro e incolor.

Bibliografia

1. American Academy of Pediatrics. Vaccine handling and storage. *In*: Peter G, ed. 1997 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 24th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 1997: p. 6-15.
2. Centers for Disease Control and Prevention. CDC Prevention Guidelines. Vaccine Management: recommendations for handling and storage of selected biologicals. Publication date: 03/01/1991 (documento obtido na Internet).
3. Comité de Vacunas de SLIPE-API. Conservacion y manipulacion de vacunas. *In*: Manual de Vacunas en Pediatría. 1^ª ed. Latinoamericana. p. 15-24.
4. Ministério da Saúde. Manual de procedimentos para Vacinação. Brasília: Fundação Nacional de Saúde, 1998.
5. Ministério da Saúde. Norma para os Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais. 1^ª ed. Brasília: Fundação Nacional de Saúde, 1994.

22. Normas para implantação e aspectos administrativos dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais

22.1. Diretrizes gerais para Implantação dos CRIEs

O Programa Nacional de Imunizações, desde a implantação dos primeiros CRIEs, estabeleceu diretrizes gerais que servem de orientação às Coordenações Estaduais de Imunizações na operacionalização do programa.

22.2. Recursos humanos

- 1 responsável pelo CRIE;
- 1 ou 2 médicos;
- 1 enfermeiro;
- 1 ou 2 auxiliares de enfermagem;
- Comissão Estadual de Imunizações (assessorar/analisar/discutir os problemas/propor soluções).

22.3. Registros de dados

- Cartão da Criança ou Caderneta de Vacinação do Adulto;
- Ficha de Controle de Imunobiológicos Especiais;
- Mapa de Controle de Imunobiológicos Especiais;
- Controle mensal de estoque de Imunobiológicos Especiais;
- Movimento mensal do estoque dos imunobiológicos;
- Necessidade mensal / anual de Imunobiológicos especiais

22.4. Local de funcionamento do CRIE

- sala própria, de preferência em ambiente hospitalar;
- fácil acesso (salienta-se que a proximidade a Hospitais Universitários, Centros de Oncohematologia, Ambulatório de especialidades, é propícia para atender a pacientes imunodeprimidos que compreendem a maior demanda do CRIE);
- horário de funcionamento amplo, além de disponibilidade dos Imunobiológicos especiais, nos casos de urgência, no período noturno, feriados e finais de semana (por ex.: plantões, enfermarias de moléstias infecciosas, etc.);
- atendimento médico;
- profissionais de enfermagem;
- apoio de equipamento de emergência e laboratorial.

22.5. Atribuições

A - Centro de Referência

- 1º) Orientar, avaliar, aplicar e acompanhar os pacientes que necessitem de Imunobiológicos especiais.
- 2º) Adotar os critérios das normas para os Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais/MS/FUNASA/PNI.
- 3º) Encaminhar as fichas e o mapa de controle dos Imunobiológicos Especiais e a solicitação de reposição dos imunógenos à Coordenação Estadual de Imunizações, mensalmente.
- 4º) Avaliar periodicamente o trabalho realizado.
- 5º) Possibilitar a realização dos estudos / pesquisas científicas relacionadas aos Imunobiológicos Especiais, com apoio do PNI, Coordenações Estaduais de Imunizações, Comissões Estaduais de Imunizações e Autoridade Nacional em Imunobiológicos.
- 6º) Apoiar a investigação, avaliando o acompanhamento clínico e/ou laboratorial nos casos suspeitos de eventos adversos pós-imunização.

B - Coordenação Estadual de Imunizações

- 1º) Estabelecer o local para implantação do Centro de Referência que deverá atender às normas para organização e funcionamento da Sala de Vacinação (Manual de Procedimentos para Vacinação/MS/FUNASA/CENEPI/COPNI/PNI).
- 2º) Definir um responsável pelo Centro de Referência e estabelecer o quadro de recursos humanos necessário.
- 3º) Promover, junto ao PNI, a capacitação dos recursos humanos que atuarão no CRIE;
- 4º) Providenciar a divulgação da implantação do CRIE e das normas específicas, junto à comunidade científica da região.
- 5º) Distribuir os imunobiológicos, zelando pela manutenção da rede de frio no transporte e acondicionamento no local do CRIE.
- 6º) Receber e analisar as Fichas e o Mapa de Controle de Imunobiológicos Especiais, bem como a solicitação mensal dos imunógenos.
- 7º) Encaminhar ao PNI o Mapa de Controle Mensal de Imunobiológicos Especiais do seu Estado (os Estados com mais de 1 Centro deverão enviar um mapa com o consolidado do Estado e 1 mapa para cada CRIE).
- 8º) Incluir no Movimento Mensal do Estoque dos Imunobiológicos as solicitações dos imunobiológicos especiais.
- 9º) Fornecer os instrumentos de controle aos CRIEs (ficha, mapa, norma, etc.).

C - Programa Nacional de Imunizações

- 1º) Apoiar tecnicamente as Coordenações Estaduais na avaliação, implantação, capacitação e controle dos CRIEs.
- 2º) Adquirir e distribuir os Imunobiológicos Especiais.
- 3º) Receber e analisar os Mapas de Controle de Imunobiológicos Especiais e as solicitações mensais.
- 4º) Apoiar, de acordo com as possibilidades, a realização de estudos e pesquisas propostas pelos CRIEs.

22.6. Fluxo de atendimento

O paciente que necessitar do imunobiológico especial deverá ser encaminhado ao CRIE, acompanhado da indicação médica, bem como dos exames laboratoriais que justifiquem a indicação dos mesmos.

Após avaliação da indicação e documentação do médico ou enfermeiro responsável e constatada a indicação de acordo com a Norma, o imunobiológico será aplicado. Após atendimento, o paciente retornará ao serviço e/ou profissional que o encaminhou, com o formulário de retroalimentação devidamente preenchido.

Nota:

Nas situações em que o paciente esteja hospitalizado ou impossibilitado de comparecer ao CRIE (por ex.: município distante), o imunobiológico poderá ser encaminhado obedecendo os seguintes critérios:

1. O médico solicitante entra em contato com o CRIE e, após confirmação da indicação, providencia a retirada do imunobiológico encaminhando a documentação necessária.
2. A Regional de Saúde, quando intermediária nesta solicitação, realiza os mesmos procedimentos, enviando a documentação para retirada dos imunobiológicos.

22.7. Registro de dados

O CRIE deverá:

1. anotar os dados do paciente no cadastro do CRIE e na ficha de registro;
2. anotar no Cartão da Criança ou do Adulto o imunobiológico aplicado, datar e rubricar (não esquecer de anotar a lápis a data de dose subsequente, se houver);
3. preencher a Ficha de Controle de Imunobiológicos Especiais (2 vias: uma para o CRIE, outra para a Coordenação Estadual de Imunizações);
4. preencher no final do mês o Mapa de Controle dos Imunobiológicos Especiais em 3 vias: a 1ª para o CRIE, a 2ª para a Coordenação Estadual de Imunizações e a 3ª para o PNI);
5. preencher mensalmente o Controle Mensal de Estoque de Imunobiológicos Especiais e encaminhar à Coordenação Estadual de Imunizações para solicitação dos imunobiológicos.

O gerenciamento dos CRIEs é fundamental para o seu bom desempenho. Alguns aspectos devem ter atenção prioritária:

- a) o CRIE deve ter todos os equipamentos e insumos necessários para os procedimentos de imunização. Os equipamentos devem receber manutenção preventiva para seu funcionamento contínuo e adequado;
- b) os funcionários do CRIE devem ser treinados e retreinados periodicamente, com a finalidade de obter novos conhecimentos sobre a teoria e a prática das imunizações, e das novas recomendações a serem adotadas. Os manuais do Ministério da Saúde e outras eventuais fontes de consulta devem ser facilmente disponíveis;

- c) os registros das imunizações feitas devem ser arquivados e as informações básicas devem ser encaminhadas à Secretaria de Saúde correspondente no formulário próprio e também arquivadas;
- d) manter uma grade de controle de recebimento e de consumo dos imunobiológicos, assegurando seu abastecimento permanente e evitando a perda por falta de consumo dentro do prazo de validade; os produtos com prazo de validade mais próximo de se esgotar devem ser identificáveis facilmente e consumidos prioritariamente;
- e) os casos não previstos no Manual deverão ser resolvidos com bom senso;
- f) manter bom relacionamento humano com a clientela, justificando o eventual não-atendimento de solicitações.

FICHA DE CONTROLE DE IMUNOBOLÓGICOS ESPECIAIS

DADOS DO PACIENTE:

NOME:

SEXO: IDADE: NASCIMENTO:

ENDEREÇO:

BAIRRO: CIDADE:

UF: CEP: - TELEFONE:

IMUNOBOLÓGICO A SER USADO

- VACINA CONTRA VARICELA
- VACINA CONTRA PNEUMOCOCO
- VACINA CONTRA *H. INFLUENZAE* B
- VACINA CONTRA PÓLIO INATIVADA
- VACINA CONTRA RAIVA HUMANA (CELULAR)
- VACINA CONTRA HEPATITE B
- VACINA CONTRA HEPATITE A
- VACINA CONTRA DTP ACELULAR
- VACINA CONTRA *INFLUENZA*
- IMUNOGLOBULINA ANTI-HEPATITE-B
- IMUNOGLOBULINA ANTITETÂNICA
- IMUNOGLOBULINA ANTI-RÁBICA
- IMUNOGLOBULINA ANTIVARICELA-ZÓSTER

MOTIVO DA UTILIZAÇÃO DO IMUNOBOLÓGICO

- IMUNODEFICIÊNCIA CONGÊNITA
- IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA
- NEOPLASIAS (HODGKIN, LEUCEMIAS, MIELOMA, ETC)
- TRANSPLANTADOS
- OUTRAS FORMAS DE TERAPÊUTICA IMUNODEPRESSORA USADAS PELO PACIENTE
- COMUNICANTES DOMICILIARES DE PESSOAS IMUNODEFICIENTES
- INSUFICIÊNCIA ESPLÊNICA OU ASPLENIA (FUNCIONAL / CONGÊNITA)
- ESPLENECTOMIZADO
- NEFROPATIA
- ACIDENTE PERCUTÂNEO / CONTATO MUCOSA CASO ÍNDICE Ag HBs (+) OU DE ALTO RISCO
- CONTATOS SEXUAIS DE INDIVÍDUOS Ag HBs (+)
- COMUNICANTE DOMICILIAR PORTADOR CRÔNICO Ag HBs (+)
- RN MÃE Ag HBs (+)
- PACIENTES COM ALTO RISCO DE TRANSFUSÕES
- PACIENTES EM HEMODIÁLISE CRÔNICA
- PREMATURO COMUNICANTE DE PACIENTE COM VARICELA
- GRAVIDEZ
- EVENTO ADVERSO QUE CONTRA-INDIQUE O USO DA VACINA OU SORO UTILIZADO ANTES
- OUTROS. ESPECIFIQUE: _____

CENTRO DE REFERÊNCIA PARA IMUNOBIOLOGICOS ESPECIAIS

FICHA DE CONTRA REFERÊNCIA

I - Identificação:

Nome do Paciente _____
Médico/Instituição Solicitante _____

II - Tipo de Imunobiológico Solicitado:

- | | | | |
|--------------------------|--|--------------------------|--------------------------------|
| <input type="checkbox"/> | Vacina contra pneumococo | <input type="checkbox"/> | Ig anti-hepatite-B |
| <input type="checkbox"/> | Vacina contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b | <input type="checkbox"/> | Ig antitetânica |
| <input type="checkbox"/> | Vacina contra pólio inativada | <input type="checkbox"/> | Ig anti-rábica |
| <input type="checkbox"/> | Vacina contra hepatite B | <input type="checkbox"/> | Ig antivaricela-zóster |
| <input type="checkbox"/> | Vacina contra hepatite A | <input type="checkbox"/> | Vacina DTP acelular |
| <input type="checkbox"/> | Vacina contra varicela | <input type="checkbox"/> | Vacina contra <i>influenza</i> |
| <input type="checkbox"/> | Vacina contra raiva humana (celular) | | |

III - Indicação:

- Imunodeprimido. Especifique _____
- Insuficiência Esplênica. Especifique _____
- Nefropatia. Especifique _____
- Grupo de risco hepatite B. Especifique _____
- Evento adverso. Especifique _____
- Comunicante domiciliar de imunodeprimido _____
- Outros. Especifique _____

IV - Conduta:

- Imunobiológico aplicado, sem necessidade de retorno
- Imunobiológico aplicado com retorno em ____/____/____
- Imunobiológico não aplicado por não preencher critério de indicação da norma
- Imunobiológico não aplicado por ausência de documentos

Documentos necessários

Médico / Enfermeiro do CRIE

Nome _____ Ass. _____ Data: ____/____/____

Centro de Referência _____ UF _____

MINISTÉRIO DA SAÚDE
FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE
CENEPI/CGPNI

MAPA DE CONTROLE MENSAL DE IMUNOBIOLOGICOS ESPECIAIS

CENTRO DE REFERÊNCIA _____ UF _____ MÊS _____ ANO _____

TIPO DE IMUNOBIOLOGICO	< 1 mês	1-11 meses	1-4 anos	5-9 anos	10-14 anos	15-19 anos	TOTAL < 20 anos	20 - 39 anos	40 - 59 anos	>= 60 anos	TOTAL >= 20 anos	TOTAL GERAL
PNEUMOCOCO												
Imunodeprimido												
Asplenia/Insuficiência esplênica												
Nefropatia												
Fístula líquórica												
Outros												
TOTAL												
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo B												
Imunodeprimido												
Asplenia/Insuficiência esplênica												
Outros												
TOTAL												
DTP ACELULAR												
EHH												
Convulsões												
Outros												
TOTAL												
HEPATITE A												
Hepatopatas crônicos												
Suscetíveis												
Outros												
TOTAL												

Responsável pelo preenchimento _____

Assinatura _____

MINISTÉRIO DA SAÚDE
FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE
CENEPI/CGPNI

MAPA DE CONTROLE MENSAL DE IMUNOBIOLOGICOS ESPECIAIS

CENTRO DE REFERÊNCIA _____ UF ____ MÊS _____ ANO _____

TIPO DE IMUNOBIOLOGICO	< 1 mês	1-11 meses	1-4 anos	5-9 anos	10-14 anos	15-19 anos	TOTAL < 20 anos	20 - 39 anos	40 - 59 anos	>= 60 anos	TOTAL >= 20 anos	TOTAL GERAL
HEPATITE B												
Acidente percutâneo												
Contato mucosa												
Comunicante sexual												
Comunicante domiciliar												
portador crônico												
RN mãe Ag HBs (+)												
Politransfundido												
Renal crônico												
TOTAL												
VARICELA												
Imunocomprometidos nas indicações												
Profissionais de saúde,												
Familiares suscetíveis em contato												
Pessoas suscetíveis a doença												
Imunocompetentes na internação												
caso de varicela												
Outros												
TOTAL												
INFLUENZA												
Imunodeficiência congênita												
ou adquirida assintomática												
ou aids												
Portador doença crônica												
Outros												
TOTAL												
RAIVA CELULAR												
Imunodeprimido												
Evento adverso c/ contra-indicação												
Pré-exposição sem soroconversão												
TOTAL												

Responsável pelo preenchimento _____

Assinatura _____

MINISTÉRIO DA SAÚDE
FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE
CENEPI/CGPNI

MAPA DE CONTROLE MENSAL DE IMUNOBIOLOGICOS ESPECIAIS

CENTRO DE REFERÊNCIA _____

UF ____

MÊS _____

ANO _____

TIPO DE IMUNOBIOLOGICO	< 1 mês	1-11 meses	1-4 anos	5-9 anos	10-14 anos	15-19 anos	TOTAL < 20 anos	20 - 39 anos	40 - 59 anos	>= 60 anos	TOTAL >= 20 anos	TOTAL GERAL
Ig HEPATITE B												
Acidente percutâneo/contato mucosas												
Comunicantes sexuais												
RN mãe Ag HBs (+)												
Outros												
TOTAL												
Ig TÉTANO												
Imunodeprimido												
Evento adverso com contra-indicação												
Outros												
TOTAL												
Ig RAIVA												
Imunodeprimido												
Evento adverso com contra-indicação												
Outros												
TOTAL												
Ig VARICELA												
Imunodeprimido												
Gestante												
RN prematuro												
Outros												
TOTAL												

Responsável pelo preenchimento _____

Assinatura _____

**SOLICITAÇÃO MENSAL DE REPOSIÇÃO DE ESTOQUE AO
PROGRAMA ESTADUAL DE IMUNIZAÇÕES**

IDENTIFICAÇÃO DO CRIE _____ TEL/FAX _____
RESPONSÁVEL _____
MÊS _____

Imunobiológico	Estoque atual (Nº de doses)	Solicitação (Nº de doses)	Justificativa

ASSINATURA E CARIMBO DO RESPONSÁVEL SOLICITANTE

Bibliografia básica

- Ada, G: The immunology of vaccination. In: Plotkin AS, Orenstein WA, editor. Vaccines. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 1999. p. 28-39.
- American Academy of Microbiology. The scientific future of DNA for immunization. Washington: ASM Press; 1997.
- American Academy of Pediatrics. Peter G, editor. 1997 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 24th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 1997.
- Arvin AM. Varicella-zoster virus. In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, editor. Nelson Textbook of Pediatrics. 15th ed. Philadelphia: Saunders; 1996. p. 892-895.
- Arvin AM. Varicella-Zoster virus. Clinical Microbiology Reviews 1996; 9:361-381.
- Asano Y, Yazaki T, Miyata T et al. Application of a live attenuated varicella vaccine to hospitalized children and its protective effect on spread of varicella infection. Biken Journal 1975; 18:35-40.
- Asano Y, Nakayama H, Yazaki T et al. Protection against varicella in family contacts by immediate inoculation with live varicella vaccine. Pediatrics. 1977; 59:3-7.
- Asano Y, Nakayama H, Yazaki T et al. Protective efficacy of vaccination in children in four episodes of natural varicella and zoster in the ward. Pediatrics. 1977; 59:8-12.
- Asano Y, Hirose S, Iwayama S, et al. Protective effect of immediate inoculation of a live varicella vaccine in household contacts in relation to the viral dose and interval between exposure and vaccination. Biken Journal 1982; 25:43-45.
- Bolzan, VL, Cunha RS. Vacinação anti-rábica. Pediatría Moderna 1997; 33:567-587.
- Carvalho BTC, Nudelman V, Carneiro-Sampaio MMS. Mecanismos de defesa contra infecções. Jornal de Pediatría 1998; 74 Supl.1 S3-S11.
- Centers for Disease Control and Prevention. CDC Prevention Guidelines. Vaccine management: recommendations for handling and storage of selected biologicals. Publication date: 03/01/1991 (documento obtido na Internet).
- Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of varicella. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Morbidity and Mortality Weekly Report 1996; 45:No. RR-11.
- Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of varicella: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Morbidity and Mortality Weekly Report 1999; 48(No. RR-6).
- Centers for Disease Control and Prevention. Update: vaccine side effects, adverse reactions, contraindications, and precautions. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Morbidity and Mortality Weekly Report 1996; 45: No. RR-12.
- Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Morbidity and Mortality Weekly Report 1996; 45 (No. RR-15).
- Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis vaccination: use of acellular pertussis vaccines among infants and young children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Morbidity and Mortality Weekly Report 1997; 46: No. RR-7.
- Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of pneumococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. (ACIP). Morbidity and Mortality Weekly Report 1997; 46: No. RR-8.

- Centers for Disease Control and Prevention. Immunization of health-care workers. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1997; 46(Nº. RR-18).
- Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1998; 47(Nº. RR-6).
- Centers for Disease Control and Prevention. Human rabies prevention-United States,1999: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1999; 48 (Nº. RR-1).
- Comité de Vacunas de SLIPE-API. Manual de vacunas en pediatría. 1º ed. Latinoamericana.
- Enders G, Miller E, Cradock-Watson J et al. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. *Lancet* 1994; 343:1548-51.
- Feldman S, Lott L. Varicella in children with cancer: impact of antiviral therapy and prophylaxis. *Pediatrics* 1987; 80:465-72.
- French N, Nakyingi J, Carpenter LM et col. 23 - Valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-1 - infected Ugandan adults: double-blind, randomised and placebo controlled trial. *Lancet* 2000; 355:2106 - 2111.
- Gershon AA, LaRussa P. Clinical trials in immunocompromised individuals. *Infectious Disease Clinics of North America* 1996; 10:583-594.
- Gershon AA, Steinberg SP, Gelb L. Live attenuated varicella vaccine use in immunocompromised children and adults. *Pediatrics* 1987; 78(suppl):757-762.
- Gershon AA, Steinberg SP. Persistence of immunity to varicella in children with leukemia immunized with live attenuated varicella vaccine. *New England Journal of Medicine* 1989; 320:892-897.
- Glick BR, Pasternak JJ. *Molecular Biotechnology. Principles and Applications of Recombinant DNA.* Washington: ASM Press;1994.
- Hess G, Clemens R, Biengle U et al: Immunogenicity and safety of an inactivated hepatitis A vaccine in anti-HAV positive and negative homosexual men. *Journal of Medical Virology* 1995; 46 (1): 40-2.
- Hudson MM. Lymphoma. In:Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, editor. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 15th ed. Philadelphia: Saunders; 1996. p. 1457-1459.
- Keefe EB, Iwarson S, McMahon BJ et al: Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in patients with chronic liver disease. *Hepatology* 1998 ; 27(3):881-6.
- Kuby J: *Immunology.* 3rd ed. New York:W.H. Freeman ;1997.
- Mahoney, FJ, Kane,M: Hepatitis B vaccine. In: Plotkin AS, Orenstein WA (ed.): *Vaccines.* 3rd. ed. Philadelphia: Saunders;1999. p. 158-182.
- Miller E, Cradock-Watson JE, Ridehalgh MK. Outcome in newborn babies given anti-varicella-zoster immunoglobulin after perinatal maternal infection with varicella-zoster virus. *Lancet* 1989; 2: 371-3.
- Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Coordenação de Imunizações e Auto-Suficiência em Imunobiológicos. Manual de normas de vacinação. Brasília: Fundação Nacional de Saúde, 1994.
- Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Coordenação de Imunizações e Auto-Suficiência em Imunobiológicos. Norma para os Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais. 1º. ed. Brasília: Fundação Nacional de Saúde. 1994.

- Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Coordenação de Imunizações e Auto-Suficiência em Imunobiológicos. Manual de Vigilância Epidemiológica dos eventos adversos pós-vacinação. 1ª. Ed. Brasília: Fundação Nacional de Saúde. 1998.
- Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Coordenação de Controle de Zoonoses e Animais Peçonhentos. Norma técnica de tratamento profilático anti-rábico humano. 2ª. ed. Brasília: Fundação Nacional de Saúde, 1994.
- Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Coordenação de Imunizações e Auto-Suficiência em Imunobiológicos. Manual de procedimentos para vacinação. Brasília: Fundação Nacional de Saúde, 1998 (mimeo).
- Neilsen GA, Bodsworth NJ, Watts N: Response to hepatitis A vaccination in human immunodeficiency virus-infected and -uninfected homosexual men. *Journal of Infectious Diseases* 1997; 176:1064-7.
- Pirofski L, Casadevall A: Use of licensed vaccines for active immunization of the immunocompromised host. *Clinical Microbiology Reviews* 1998; 11:1-26.
- Plotkin AS, Orenstein WA, editor. *Vaccines*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 1999.
- Poovorawan Y, Sanpavat S, Pongpuler W, et al. Long term efficacy of hepatitis B vaccine in infants born to hepatitis B e antigen positive mothers. *Pediatric Infectious Disease Journal* 11:816-821, 1992.
- Poovorawan Y, Sanpavat S, Chumdermpadetsuk S, Safary A: Long term hepatitis B vaccine in infants born to hepatitis B e antigen positive mothers. *Archives of Diseases of Childhood* 1997; 77:F47-F51.
- Salyers AA, Whitt DD. *Bacterial Pathogenesis. A molecular approach*. Washington: ASM Press, 1994.
- Singh N, Agrawal S, Rastogi AK. Infectious disease and immunity. *Emerging Infectious Diseases* 1997; 3:41-49.
- Smith JS. New aspects of rabies with emphasis on epidemiology, diagnosis, and prevention of the disease in the United States. *Clinical Microbiology Reviews* 1996; 9:166-176.
- Spika JS, Fedson DS, Facklam RR. Pneumococcal vaccination. *Infectious Disease Clinics of North America* 1990; 4:11-27.
- Takahashi M, Okuno Y, Otsuka T et al. Development of a live attenuated varicella vaccine. *Biken Journal* 1975; 18:25-35.
- WHO Expert Committee on Rabies: eight report. Geneva: World Health Organization, 1992.

Adjuvante - substância que aumenta o estímulo antigênico.

Alelos - duas ou mais formas alternativas de um gene em um determinado local do cromossomo.

Alergia - resposta imunológica exagerada e anormal, mais freqüente em indivíduos predispostos (atópicos).

Alogênico - membros da mesma espécie, mas geneticamente diferentes.

Alotipos - determinantes genéticos característicos de alguns, mas não de todos os membros da espécie.

Anafilaxia - reação de hipersensibilidade do tipo I de Gell & Coombs, mediada por IgE. Pode ser **sistêmica** (choque anafilático), **disseminada** (urticária generalizada) ou **localizada** (urticária leve, edema). A anafilaxia sistêmica é grave, envolve dois ou mais sítios ou sistemas e/ou o trato respiratório, nas primeiras duas horas após o estímulo antigênico. É cada vez mais grave com a repetição de novos estímulos pelo mesmo antígeno.

Anticorpo - molécula de imunoglobulina que se fixa especificamente a um antígeno.

Antígeno - substância que, introduzida no organismo, provoca a produção de anticorpos. Os haptenos constituem exceção.

Antitoxina - anticorpo específico para uma toxina.

Atopia - predisposição genética a alergias, manifestações de hipersensibilidade de tipo I, mediadas por IgE, como asma, eczema, etc.

Calendário vacinal - as vacinações de uso habitual.

Células "natural killer" (NK) - linfócitos grandes que têm capacidade citotóxica mas sem receptores para antígenos. Podem eliminar células tumorais sem 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, diferenciadas para produzir anticorpos.

Células T citotóxicas - linfócitos T com antígeno CD8 na sua membrana, que destrói as células com antígenos estranhos em sua superfície.

Células T - linfócitos processados no timo, responsáveis pelos mecanismos denominados em conjunto de imunidade celular.

Cepa - raça (variedade) de uma mesma espécie microbiana. Aplica-se a linhagens de vírus e também linhagens de outros tipos de microorganismos.

Choro persistente - choro incontrolável, estridente, por três horas ou mais, diferente do choro habitual da criança, que os pais referem "nunca terem ouvido antes."

Citocinas - proteínas de baixo peso molecular que atuam de forma semelhante a hormônios, potencializando a resposta imune. Atuam, em geral, localmente, diferentemente dos hormônios.

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, recebe 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.

Doença auto-imune - auto-agressão pelo próprio sistema imunológico. Não confundir com doença alérgica.

Doença de enxerto versus hospedeiro - reação que se desenvolve quando um enxerto tem linfócitos T imunocompetentes que atacam as células do indivíduo que recebeu o transplante, reconhecendo-as como estranhas.

Doença do soro - reação de hipersensibilidade em que há formação e deposição de complexos imunes, freqüente após administração de soros heterólogos.

Eficácia - capacidade de atingir determinado objetivo. Por exemplo, proteção contra a doença que uma vacina é capaz de conferir, em condições ideais.

Eficiência - conceito que leva em conta, além da eficácia, as condições reais de trabalho no campo, como a aceitação, a termoestabilidade, facilidade de aplicação, etc.

Enantema - erupção nas mucosas.

Endógeno - que se origina dentro do organismo ou célula.

Encefalopatia - termo vago, não designando nenhum quadro clínico-patológico bem caracterizado. Deve-se distinguir de **encefalite**, inflamação do cérebro. Define-se como distúrbio grave, agudo, do sistema nervoso central, não explicado por outra causa além da vacinação, com alterações importantes da consciência ou convulsões focais ou generalizadas, persistindo durante mais do que algumas horas, sem recuperação em 24 horas. Pode ocorrer nos primeiros sete dias, mas, geralmente, se instala nas primeiras 72 horas após a vacinação DTP.

Endemia - doença presente continuamente numa comunidade.

Enduração - endurecimento difuso do tecido.

Epidemia - aumento súbito da freqüência de uma doença numa comunidade.

Episódio (Síndrome) hipotônico-hiporresponsivo - instalação súbita de quadro clínico constituído por palidez, diminuição ou desaparecimento do tônus muscular e diminuição ou ausência de resposta a estímulos, manifestando-se nas 24 horas que se seguem à aplicação da vacina, geralmente nas primeiras seis horas. Na maioria das crianças, ocorre inicialmente irritabilidade e febre. Pode durar desde alguns minutos até um dia ou mais. Às vezes também estão presentes outros sinais, tais como cianose, depressão respiratória, sono prolongado com despertar difícil e, inclusive, perda de consciência.

Epítopo - parte do antígeno que é reconhecida pelo anticorpo; também denominado determinante antigênico.

Exantema - erupção cutânea.

Febre - temperatura axilar igual ou superior a 37,2°C.

Haplotipo - série de alelos de genes ligados entre si, presentes nos cromossomos dos pais.

Hapteno - substância que não é imunogênica por si só, mas somente quando conjugada a uma proteína carreadora.

Hiperendemia - doença presente continuamente numa comunidade, com freqüência elevada.

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).

Hospedeiro - no caso das infecções humanas, o homem.

Imunidade humoral - imunidade adquirida mediada por anticorpos.

Imunidade celular - imunidade adquirida mediada por linfócitos T, macrófagos ativados e suas citocinas.

Imunização - procedimento que induz imunidade.

Imunização ativa - administração de vacinas contra microorganismos ou toxinas, induzindo memória imunológica na maioria dos casos.

Imunização passiva - administração de anticorpos para proteção imediata contra microorganismos ou toxinas, sem induzir memória imunológica.

Imunobiológico - termo genérico, que designa vacinas, imunoglobulinas, etc.

Imunocomprometidos - pacientes cuja resposta imune está prejudicada, quer por doença de base, quer por medicamentos imunodepressores.

Imunodepressão - diminuição da resposta imune, causada por doenças congênitas ou adquiridas, uso de determinados medicamentos, etc.

Imunógeno - antígeno que induz resposta imunológica; em geral usa-se como sinônimo de antígeno (V. **Hapteno**).

Imunossupressão - supressão da resposta imunológica normal.

Inóculo - microorganismos introduzidos em cultura de tecidos, meio de cultura ou em um hospedeiro.

Linfócitos T helper (auxiliares) - linfócitos T com antígeno CD4 na sua membrana, que através da secreção de citocinas, estimulam linfócitos B, linfócitos citotóxicos, macrófagos e outras células do sistema imune.

Memória imunológica - condição adquirida por linfócitos T e B específicas para determinado antígeno, que se formam durante o primeiro encontro com o antígeno (resposta imune primária). Por ocasião de novo encontro (resposta imune secundária), essas células são rapidamente ativadas.

Opsonização - ligação de opsoninas (anticorpos ou complemento) a um antígeno para torná-lo mais apropriado à fagocitose.

Poliomielite associada à vacina - paralisia flácida e aguda que se inicia entre quatro e 40 dias após o recebimento da VOP e que apresenta seqüela neurológica compatível com a poliomyelite 60 dias após o início do déficit motor.

Poliomielite associada à vacinação de contatos (comunicantes) - paralisia flácida aguda que ocorre após contato com criança que tenha recebido VOP até 40 dias antes. A paralisia surge quatro a 85 dias após a vacinação e deve apresentar seqüela neurológica compatível com a poliomyelite 60 dias após início do déficit motor.

Recém-nascido de baixo peso - aquele que tem menos de 2,5kg no nascimento.

Recém-nascido pré-termo ou prematuro - aquele que tem menos de 38 semanas de gestação no nascimento.

Síndrome hipotônico-hiporresponsiva - V. episódio hipotônico-hiporresponsivo.

Soro (soro heterólogo) - produto constituído por imunoglobulinas específicas de origem animal (geralmente eqüina).

Soroconversão - aparecimento de anticorpos específicos no soro em resposta à vacinação, indicando mudança de suscetibilidade para imunidade.

Toxóide - toxina que foi alterada, geralmente pelo formaldeído, com perda de suas propriedades patogênicas e conservação de seu poder antigênico.

Transmissão vertical - refere-se à transmissão de agentes infecciosos da mãe para o feto (congênita) ou para o recém-nascido (perinatal).

Vacina acelular - vacina constituída por proteínas purificadas, como o componente *pertussis* da vacina tríplice DTP acelular, em contraposição à vacina de bactérias inteiras contra coqueluche (DTP celular).

Vacina combinada - vacina que contém no mesmo frasco várias vacinas diferentes (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 polissacarídico 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 microorganismo (como o levedo de cerveja), o que permite sua obtenção em grande quantidade, com extração e purificação posterior.

Vacinação - procedimento de administração de vacina, isto é, introdução no organismo de antígenos ou de microorganismos 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.

Vacinas simultâneas - processo em que se faz a aplicação simultânea de várias vacinas, em locais ou por vias diferentes. Por exemplo, aplicação simultânea de vacinas tríplice DTP, antipólio oral e contra o sarampo.

Virulência - medida da capacidade de causar doença por parte de um agente infeccioso.

Siglas e abreviaturas

AAP	Academia Americana de Pediatria.
ACIP	Advisory Committee on Immunization Practices, dos Estados Unidos.
AIDS	Imunodeficiência humana causada pelo HIV.
AMBU	Aparelho manual de reanimação respiratória.
AMP	Ampola.
API	Associação Pan-Americana de Infectologia.
BCG	Bacilo de Calmette e Guérin, usado como vacina contra a tuberculose.
CD4	Glicoproteína da membrana celular dos linfócitos T_H .
CD8	Glicoproteína da membrana celular dos linfócitos T_C .
CDC	Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos EUA.
CENEPI	Centro Nacional de Epidemiologia.
CRIE	Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais.
CRM 197	Mutante não-tóxico da toxina diftérica.
DHC	Doença hepática crônica.
dT	Vacina dupla contra difteria e tétano tipo adulto.
DT	Vacina dupla contra difteria e tétano tipo infantil.
DTPa	Vacina tríplice DTP com <i>pertussis</i> acelular.
DTP	Vacina celular (clássica) contra difteria, tétano e <i>pertussis</i> (coqueluche).
ECVV	Estudo colaborativo da vacina contra varicela dos Estados Unidos.
EL.U	Unidades Elisa de antígeno da vacina de hepatite A.
EUA	Estados Unidos da América do Norte.
HBeAg	Antígeno e do vírus da hepatite B. O anticorpo é anti-HBeAg.
HBsAg	Antígeno de superfície do vírus da hepatite B. O anticorpo é anti-HBsAg.
Hib	<i>Haemophilus influenzae</i> do tipo B.
HICPAC	Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (CDC,USA).
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, 2, 3, 4	Subclasses da imunoglobulina G.
IGHAHB	Imunoglobulina humana anti-hepatite B. Em inglês, HBIG.
IGHAR	Imunoglobulina humana anti-rábica. Em inglês, RIG.
IGHAT	Imunoglobulina humana antitetânica. Em inglês, TIG.
IGHAVZ	Imunoglobulina humana antivaricela-zóster. Em inglês, VZIG.
IGHN	Imunoglobulina humana normal (gamaglobulina padrão ou <i>standard</i>).
IGHNIV	Imunoglobulina humana normal intravenosa.
IGIM	Imunoglobulina de uso intramuscular.
IGIV	Imunoglobulina de uso intravenoso.
IgM	Imunoglobulina M.
IM	Intramuscular.
IRA	Infecção respiratória aguda.
IV	Intravenoso.
MHC	Complexo maior de histocompatibilidade.
MHC-1 ou 2	Complexo maior de histocompatibilidade de classes I ou II.
MMWR	Morbidity and Mortality Weekly Report, publicação do CDC.
MS	Ministério da Saúde.
NK	Células "Natural Killer".

OMS	Organização Mundial da Saúde.
OPAS/OPS	Organização Pan-americana da Saúde.
PNI	Programa Nacional de Imunizações.
PPD	Derivado protéico purificado extraído de culturas do bacilo da tuberculose, com que se realiza o teste tuberculínico.
PRP	Polirribosil-ribitol-fosfato, que constitui a cápsula do Hib.
PRP-OMP	Vacina contra Hib em que o PRP é conjugado a proteínas da membrana externa do meningococo do grupo B.
PRP-HbOC	Vacina contra o Hib em que o PRP é conjugado ao CRM-197.
PRP-T	Vacina contra o Hib em que o PRP é conjugado ao toxóide tetânico.
SAT	Soro antitetânico.
SBP	Sociedade Brasileira de Pediatria.
SC	Subcutâneo.
SLIPE	Sociedade Latino-Americana de Infectologia Pediátrica.
T _C	Linfócito T citotóxico.
T _H	Linfócito T auxiliar (helper).
TT	Toxóide tetânico.
UFP	Unidades formadoras de placas.
UI	Unidades internacionais.
UTI	Unidade de tratamento intensivo.
VCDH	Vacina contra raiva obtida por cultura em células diplóides humanas (fibroblastos humanos). Em inglês, HDCV.
VCV	Vacina contra raiva obtida pela cultura de vírus em células VERO.
VHA	Vacina contra Hepatite A.
VERO	Linhagem contínua de células de rim de macaco verde africano.
VIP	Vacina inativada contra poliomielite. Em inglês, IPV.
VOP	Vacina oral contra poliomielite. Em inglês, OPV.
VZV	Vírus varicela-zóster.
WHO	OMS: Organização Mundial da Saúde.

Quadro 14 - Relação dos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais

UF	Endereço do CRIE	Tel/Fax
AM	Instituto de Medicina Tropical. Av. Pedro Teixeira nº 25 - Bairro D. Pedro Manaus/AM - CEP: 69.040-000	(92) 238-1146 / 238-1711
BA	Hospital Couto Maia - Rua Rio São Francisco, s/nº - Monte Serrat Salvador/BA - CEP: 40.425-100	(71) 312-4696 / 312-0084
CE	Hospital Infantil Albert Sabin - Rua Tertuliano Sales, nº 544 - Vila União Fortaleza/CE - CEP: 60.410-790	(85) 247-1726 / 247-1747
DF	Hospital Regional de Taguatinga - Área Especial nº 24 - Taguatinga Norte Brasília/DF - CEP: 70.001-970	(61) 563-2630
DF	Hospital Regional da Asa Norte - Setor Médico Hospitalar Norte - Área Especial - Brasília/DF - CEP: 70.001-970	(61) 325-4249 / 325-4362
DF	Hospital Materno Infantil de Brasília - Av. L2 Sul - Qd. 608/609 - Bl. A Asa Sul - Brasília/DF - CEP: 70.001-970	(61) 443-2322 - R: 307
ES	Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória - Av. Alameda Meri Ubirajara s/nº - Bairro Praia do Canto - Vitória/ES - CEP: 29.001-970	(27) 324-1566
MG	Centro de Saúde Carlos Chagas - Centro Geral de Pediatria - Alameda Ezequiel Dias, nº 345 - Belo Horizonte/MG - CEP: 30.130-110	(31) 222-4448 / 277-4431 277-4432
MT	Centro Regional de Saúde - Rua Thogo da Silva Pereira, s/nº Cuiabá/MT - CEP: 78.020-500	(65) 623-4259 / 623-0891

Quadro 14 - Relação dos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (cont.)

UF	Endereço do CRIE	Tel/Fax
MS	Centro de Especialidades Médicas - Travessa Guia Lopes, s/nº Campo Grande/MS - CEP: 79.002-334	(67) 383-3191 / 724-2187
PA	Hospital Ofir de Loyola - Av. Magalhães Barata, nº 992 Belém/PA - CEP: 66.063-240	(91) 249-0222 / 224-5089 R: 219
PB	Hospital Infantil Arlindo Marques - Rua Alberto de Brito, s/nº - Bairro Jaguaribe - João Pessoa/PB - CEP: 58.015-320	(83) 241-4505 / 241-4328 FAX: (83) 241-4361
PE	Hospital Universitário Oswaldo Cruz - Isolamento Infantil - Rua Arnóbio Marques, nº 310 - Recife/PE - CEP: 50.100-130	(81) 421-1077
PI	Hospital Infantil Lucídio Portela - Rua Gov. Raimundo Artur de Vasconcelos, nº 220 - Sul - Teresina/PI - CEP: 64.000-450	(86) 221-3435
PR	Centro de Referência de Imunobiológicos - Rua Barão do Rio Branco, nº 465 Curitiba/PR - CEP: 80.001-970	(41) 322-2299
PR	Campus Universitário de Londrina - Ambulatório do Hospital de Clínicas Londrina/PR - CEP: 86.001-970	(43) 328-3533 / 371-5750
RJ	Hospital Municipal Jesus - Rua Oito de Dezembro, nº 717 - Vila Isabel Rio de Janeiro/RJ - CEP: 20.550-200	(21) 284-4133 / 569-4088 / 569-4087R: 207 / 214 / 247 FAX: 204-2366
RS	Hsopital Sanatório Partenon - Rua Bento Gonçalves, nº 3722 - Bairro Pastelin Porto Alegre/RS - CEP: 90.001-970	(51) 336-5200 - R: 226 / 208

Quadro 14 - Relação dos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (cont.)

UF	Endereço do CRIE	Tel/Fax
SC	Hospital Joana de Gusmão - Rua Rui Barbosa, s/nº - Bairro Agronômica Florianópolis/SC - CEP: 88.010-970	(48) 251-9000
SC	Hospital Nereu Ramos - Rua Rui Barbosa, s/nº - Bairro Agronômica Florianópolis/SC - CEP: 88.010-970	(48) 228-5333
SP	Centro de Imunizações Hospital das Clínicas - FMUSP - Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, nº 355 - Prédio dos Ambulatórios - Piso Térreo - São Paulo/SP - CEP: 05.403-000	(11) 3067-6392
SP	Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais UNIFESP - Rua Loefgreen, nº 1998 - Vila Clementino - São Paulo/SP - CEP: 04.040-003	(11) 576-4325 / 571-2944
SP	Centro de Imunobiológicos - UNICAMP - Hospital das Clínicas - Campus Universitário Zeferino Vaz - Bairro Barão Geraldo - Campinas/SP - CEP: 13.083-220	(11) 788-7763 Fax: 287-7123
RN	Ambulatório do Hospital de Pediatria - UFRN - Av. Cordeiro de Farias, s/nº - Bairro Petrópolis - Natal/RN - CEP:	(84) 215-4400
MA	Hospital Universitário Materno Infantil - Rua Silva Jardim - Centro São Luís/MA - CEP:	(98) 246-5567
GO	Hospital Materno Infantil - Rua 7 - Esquina com Av. Perimetral s/nº - Setor Coimbra - Goiânia/GO - CEP: 74.510-210	(62) 291-4900
TO	Rua 02 esquina c/rua 03 s/nº, Setor Rodoviário Araguaia, CEP: 77.818-020	01463-814-1100

Equipe técnica de elaboração

Membros do Comitê Técnico em Imunizações:

Jarbas Barbosa da Silva Júnior
Maria de Lourdes de Sousa Maia
Bernardus Ganter
Hermann Gonçalves Schatzmayr
Reinaldo Menezes Martins
Lincoln Marcelo Silveira Freire
Egomar Lund Edelweiss
André Gemal
João Silva de Mendonça
Elizabeth Conceição de Oliveira Santos
Glacus de Souza Brito
Gabriel Oselka
Maria Madalena Cavalcanti de Oliveira
José Luís da Silveira Baldy
Ney Marques Fonseca
Akira Homma

Revisão de texto:

Waldir Rodrigues Pereira/VIGISUS/CENEPI/FUNASA
Reinaldo Menezes Martins
Ernesto Isaac Montenegro Renoier

Revisão da Pesquisa Bibliográfica

Comitê Técnico Assessor em Imunizações

Organização do Conteúdo:

Reinaldo Menezes Martins

Diagramação, Normalização Bibliográfica, Revisão Ortográfica e Capa:

ASCOM/PRE/FUNASA

Notas