

# HIV / AIDS

GUIA DE IMUNIZAÇÃO SBIm/SBI



2016/17



# HIV / AIDS

GUIA DE IMUNIZAÇÃO SBIm/SBI



2016/17

# GUIA DE IMUNIZAÇÃO SBIm/SBI – HIV/AIDS 2016-2017

## Diretoria da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm)

### Presidente

Isabella Ballalai

### Vice-Presidente

Renato Kfourri

### 1º Secretário

Guido Levi

### 2º Secretário

Juarez Cunha

### 1ª Tesoureira

Mirian Moura

### 2ª Tesoureira

Naomy Wagner

Rua Luís Coelho, 308 – 5º andar, Cj 54  
CEP: 01309-902 – São Paulo – SP  
Tel.: (11) 3255-5674 / Fax: (11) 3255-9659  
www.sbim.org.br | www.familia.sbim.org.br  
secretaria@sbim.org.br  
Facebook: /sbimoficial  
Twitter: /SBIm\_Nacional

## Diretoria da Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI)

### Presidente

Sergio Cimerman

### Vice-Presidente

Jacob Samuel Kierszenbaum

### 1ª Secretária

Maria Cassia Jacintho Mendes Correa

### 2º Secretário

Luciano Zubaran Goldani

### 1º Tesoureiro

Marcos Antônio Cyrillo

### 2º Tesoureiro

Kleber Giovanni Luz

R. Domingos de Moraes, 1.061 - Cj. 114  
CEP: 04009-002 – Vila Mariana – São Paulo/SP  
Tel/Fax: (11) 5572-8958 / 5575-5647  
www.infectologia.org.br  
sbi@infectologia.org.br  
Facebook: /SociedadeBrasileiradeInfectologia  
Twitter: @sbinfecto

## Autoras e coordenadoras

**LESSANDRA MICHELIN**, RS – Infectologista. Mestre e doutora em Biotecnologia/Microbiologia. Coordenadora do Comitê Científico de Imunizações da Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI).

**MONICA LEVI**, SP – Pneumopediatra. Presidente da Comissão Técnica para Revisão dos Calendários Vacinais e Consensos da SBIm.

## Autores

**JACY ANDRADE**, BA – Infectologista. Membro da Comissão Técnica para Revisão dos Calendários Vacinais e Consensos da SBIm.

**ISABELLA BALLALAI**, RJ – Pediatra. Presidente da SBIm Nacional. Membro do Comitê de Saúde Escolar da Sociedade de Pediatria do Estado do Rio de Janeiro (Soperj).

**REGINA SUCCI**, SP – Infectopediatra. Professora Associada Livre Docente de Pediatria da Escola Paulista de Medicina/Unifesp.

**RENATO KFOURI**, SP – Infectopediatra e neonatologista. Vice-presidente da SBIm. Presidente do Comitê de Imunizações da SBP.

**ROSANA RICHTMANN**, SP – Infectologista. Presidente do Comitê de Imunização da Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI) e membro do Comitê Técnico Assessor em Imunizações (CTAI) do Programa Nacional de Imunizações (PNI).

## Revisão científica

**GUIDO LEVI**, SP – Doutor em Medicina pela Unicamp. Diretor da SBIm Nacional. Membro do Comitê Técnico Assessor em Imunizações (CTAI) do Programa Nacional de Imunizações (PNI).

**MARTA HELOISA LOPES**, SP – Professora Associada do Departamento de Moléstias Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Responsável pelo Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE) do Hospital das Clínicas da FMUSP. Membro do Comitê Técnico Assessor em Imunizações (CTAI) do Programa Nacional de Imunizações (PNI).

**EDITORAÇÃO** Magic | RM [www.magic-rm.com](http://www.magic-rm.com)

**COORDENAÇÃO EDITORIAL** Ricardo Machado

**DIREÇÃO DE ARTE E PRODUÇÃO** Silvia Fittipaldi

**DIAGRAMAÇÃO** Raphael Harrys

**COPIDESQUE E REVISÃO** Sonia Cardoso

# Sumário

<b>Apresentação</b>	<b>05</b>
<b>Introdução</b>	<b>06</b>
<b>Impacto das doenças imunopreveníveis em PVHA e importância da vacinação</b>	<b>09</b>
Influenza	10
Doença pneumocócica	11
Hepatite B	12
Hepatite A	13
HPV	13
Tétano, difteria e coqueluche	14
Doença meningocócica	14
Varicela	15
Herpes zóster	15
<b>Conceitos básicos em imunizações</b>	<b>16</b>
Composição das vacinas	17
Tipos de vacinas	18
Principais fatores que interferem na resposta imunológica às vacinas	24
Recomendações práticas	25
Contraindicações gerais	26
Vacinação de bloqueio pós-exposição	27
<b>Doenças imunopreveníveis e peculiaridades da recomendação de vacinas em adultos e crianças que vivem com HIV/Aids</b>	<b>28</b>
Vacinas com antígenos vivos atenuados	29
Vacinas com antígenos mortos ou inativados	33
Imunoglobulinas	43
<b>Anexos</b>	<b>47</b>
Recomendações para indivíduos adultos vivendo com HIV/Aids	48
Recomendações para crianças e adolescentes (de 0 a 19 anos) expostos ou infectados pelo HIV	50
<b>Bibliografia</b>	<b>53</b>



# APRESENTAÇÃO

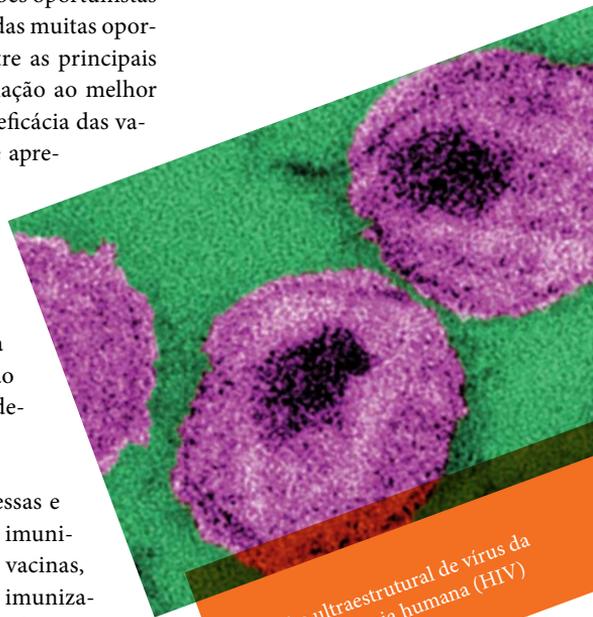
A imunização das pessoas que vivem com HIV/Aids (PVHA) é sabidamente um fator importante na prevenção de infecções oportunistas e na manutenção da saúde. Contudo, ainda são perdidas muitas oportunidades de atualização do calendário vacinal. Entre as principais causas para que isso ocorra estão as dúvidas em relação ao melhor momento imunológico para vacinar e à segurança e eficácia das vacinas – sobretudo no longo prazo – em pessoas que apresentam condições clínicas tão especiais.

Como a resposta imunológica das PVHA difere de acordo com diversos fatores, o desafio de imunizá-las passa necessariamente pela escolha do antígeno mais adequado, do esquema mais apropriado a cada indivíduo e do melhor momento para a aplicação do imunobiológico, de forma a se obter a proteção desejada.

Com este Guia, a SBI<sub>m</sub> e a SBI pretendem dirimir essas e outras dúvidas; informar sobre as peculiaridades da imunização em adultos e crianças; as características das vacinas, inativadas e atenuadas; os fatores que interferem na imunização; disponibilizar recomendações e orientações com base nos últimos estudos científicos.

Dessa forma, esperamos contribuir para ampliar seus esforços na conquista de mais qualidade para a vida de seus pacientes.

Boa leitura!



Detalhe ultraestrutural de vírus da imunodeficiência humana (HIV)

CDC - Public Health Image Library (PHIL)

# INTRODUÇÃO

As doenças imunopreveníveis são causas importantes de morbimortalidade nas pessoas que vivem com HIV/Aids (PVHA). O uso da terapia antirretroviral combinada (TARVc) reduz a ativação imune, controla a replicação viral e leva à reconstituição imunológica, possibilitando melhoria importante na qualidade e na expectativa de vida das PVHA. Com o advento da terapia específica, essas pessoas passaram a ter maior engajamento em atividades ocupacionais e de lazer, incluindo viagens, o que as coloca em risco de exposição a vários agentes infecciosos.

A eficácia protetora das vacinas depende do tipo de antígeno utilizado, dos efeitos imunes induzidos pela vacina e da condição imunológica do indivíduo. A condição de imunossupressão encontrada nas PVHA pode levar a uma resposta imune modificada frente aos estímulos vacinais.

O desafio de imunizar PVHA é escolher o antígeno mais adequado, o esquema mais apropriado para a condição de saúde e o momento certo para que se obtenham os melhores resultados. Sendo assim, alguns conceitos básicos devem ser lembrados:

- ▶ A ativação imune induzida pelo HIV envolve o sistema imune inato e adaptativo além das alterações na coagulação.
- ▶ Essa ativação leva a alterações na qualidade, quantidade e persistência da resposta imune induzida pela infecção natural ou pela vacinação.
- ▶ A supressão induzida pela TARVc na replicação do HIV leva a um aumento significativo das células T CD4 e células B (incluindo células B virgens e células de memória que são essenciais em gerar resposta imune humoral e celular a antígenos T-independentes e T-dependentes).
- ▶ A TARVc melhora a magnitude e a longevidade da resposta imune a infecções naturais e à vacinação em relação à que ocorre em PVHA sem esta terapia.

- ▶ Após a reconstituição imune e supressão viral do HIV, a resposta a neoantígenos parece melhor do que logo após a introdução da TARVc.
- ▶ A resposta booster, secundária a antígenos previamente utilizados parece não sofrer influência do tempo de uso da TARVc.
- ▶ Após a vacinação das PVHA, há diminuição progressiva do nível dos títulos de anticorpos protetores. Apesar disso, ainda não há evidência suficiente para revacinar de rotina essas pessoas após a supressão viral e reconstituição imune com a TARVc.
- ▶ Considerando que algumas vacinas podem induzir aumento transitório da carga viral do HIV, a avaliação da replicação do HIV deve ser realizada, de preferência, quatro a seis semanas após a aplicação.
- ▶ O impacto da vacinação das PVHA tem sido avaliado mais em crianças, evidenciando boa proteção neste grupo.
- ▶ As recomendações, doses e esquemas podem ser diferentes dos habituais para as PVHA, tanto adultos quanto crianças.
- ▶ É preciso atenção especial às PVHA gestantes e/ou que utilizam imunomoduladores e/ou são transplantados.

As recomendações para vacinar PVHA estão continuamente sendo atualizadas

Na maioria das vezes, a resposta imune a determinada vacina é avaliada a partir da imunogenicidade (títulos de anticorpos) gerada, levando em conta o correlato de proteção, quando conhecido. Sempre que possível, a monitoração da soroconversão deve ser realizada nas PVHA. Apesar da resposta celular ser importante na resposta imune aos antígenos atenuados, a exemplo do sarampo e varicela, os métodos de avaliação não são padronizados de modo uniforme entre os laboratórios e os correlatos de proteção também não estão definidos.

Novos sistemas biológicos vêm sendo testados para avaliar a resposta imune celular às vacinas, o que, espera-se, trará novas perspectivas para essa população.

O marcador biológico mais usado como predição de melhor resposta vacinal nas PVHA é o valor absoluto ou porcentagem de células T CD4. Contudo, a literatura tem chamado a atenção para o fato de a relação CD4/CD8 ser mais apropriada como preditor de resposta e de a supressão viral do HIV também precisar ser valorizada.

Algumas estratégias têm sido utilizadas na tentativa de melhorar a resposta das PVHA às vacinas:

- ▶ contagem de células T CD4 para definição do melhor momento para imunizar;
- ▶ recomendações de esquemas com maior número de doses ou intervalos mais curtos entre elas;
- ▶ uso de vacinas com maior quantidade de antígenos por dose ou com adjuvantes mais potentes;
- ▶ esquemas acelerados conforme a urgência da proteção (em vias de última hora, por exemplo).

Além disso, drogas como inibidores de CCR5 parecem interferir de forma positiva na resposta imune das PVHA às vacinas com neoantígenos, a exemplo de meningococo C. Isto sugere que os linfócitos T CD4 CCR5 positivos estariam protegidos pela droga e, desta forma, aumentariam a viabilidade de células MCH-II, com maior produção de anticorpos específicos.

O estado vacinal das PVHA deve ser avaliado o mais cedo possível, para evitar perdas de oportunidade de atualização do calendário. Para isso, deve-se considerar as especificidades e riscos de exposição, bem como o estado imunoviológico do indivíduo. As pessoas que convivem com PVHA também devem ser imunizadas, para evitar a transmissão involuntária de patógenos.

As recomendações para PVHA são atualizadas na medida em que se acumulam evidências de resposta imune às vacinas nessa população. Desta forma, é necessário consultar com frequência qual o melhor esquema vacinal e o momento mais propício para vacinar esses indivíduos.

# IMPACTO DAS DOENÇAS IMUNOPREVENÍVEIS EM PVHA E IMPORTÂNCIA DA VACINAÇÃO

As vacinas são um importante componente no cuidado com a saúde das PVHA. Apesar disso, muitas oportunidades de imunização ainda são perdidas, sobretudo em função de dúvidas quanto ao melhor momento para vacinação, receios quanto à segurança das vacinas e à eficácia protetora nesses pacientes, sobretudo no longo prazo.

É essencial levar em conta que a imunização é particularmente importante, mesmo nos casos em que a resposta imune não seja a mais adequada, pois, na dependência da epidemiologia, as PVHA apresentam risco aumentado de aquisição de doenças imunopreveníveis e podem desenvolver quadros mais graves.

Um bom exemplo é o maior risco para a doença pneumocócica invasiva (DPI), ainda que o(a) paciente esteja sob terapia antirretroviral (TARVc). Outro exemplo é a chance maior de a infecção causada pelo vírus da hepatite B (VHB) evoluir para cirrose e hepatocarcinoma, quando comparada com a população não infectada pelo HIV. Muitas vezes, as PVHA estão mais expostas a agentes infecciosos, como os vírus da hepatite B e da papilomatose humana (HPV), entre outros, cujas vias de transmissão são semelhantes às do HIV.

Apesar dessas considerações, a cobertura vacinal nas PVHA ainda é baixa, em especial nos adultos. Estudos mostram que apenas um terço destas pessoas recebeu pelo menos uma dose da vacina contra o VHB. O número daqueles que receberam imunização contra o vírus da hepatite A (VHA) é ainda menor. Isto reforça a importância fundamental dos guias de orientação sobre vacinas disponíveis e necessárias para as PVHA.

Ao se falar de segurança da imunização nestes pacientes, deve-se considerar que, de forma geral, as vacinas inativadas são bastante seguras; já com as de vírus vivos atenuados, é preciso levar em consideração alguns outros aspectos.

As PVHA sob TARVc apresentam menor risco de eventos adversos, assim como menor possibilidade de aumento transitório da carga viral

do HIV e diminuição discreta das células T CD4 quando comparadas com aquelas que não estão recebendo TARVc. Esta variação virológica e imunológica é transitória, normalizando em duas a seis semanas após a vacinação. Estudo com a vacina de influenza, por exemplo, envolvendo mais de 30 mil PVHA, não observou nenhum efeito em longo prazo relacionado a aumento da carga viral do HIV, diminuição do CD4, progressão da doença, muito menos morte.

Em relação ao melhor momento para proteger as PVHA, a resposta imune às vacinas logo após a infecção pelo vírus HIV é muito semelhante à da população geral não infectada. Com a progressão da infecção, a resposta imune às vacinas diminui, enquanto o risco de aquisição e a gravidade das infecções imunopreveníveis aumentam. O benefício da imunização contra influenza e pneumococo, entre outros agentes, é valioso nesta situação. Existe forte recomendação de vacinar as PVHA o mais cedo possível e, para tanto, é necessário conscientizar os profissionais da Saúde, os pacientes e a população em geral.

A seguir, apresentamos as principais infecções imunopreveníveis e o impacto para a saúde das PVHA.

## INFLUENZA

As PVHA apresentam maior risco de morte e doença mais grave relacionada ao vírus influenza, visto que ambos, os anticorpos e as células T, têm papel fundamental na resposta imune contra infecções virais. Assim, espera-se que elas apresentem quadros mais graves e prolongados de infecção pelo vírus influenza.

Apesar de estudos já terem demonstrado que as PVHA apresentam pior resposta imune à vacina influenza e menor duração da proteção quando comparados com pacientes não infectados pelo HIV, esta vacinação está indicada pelo risco supracitado. A imunização anual das PVHA contra este vírus faz parte das ações do Programa Nacional de Imunizações (PNI).

É difícil estimar o número de hospitalizações e mortes decorrentes de complicações da infecção pelo vírus influenza devido à dificuldade da confirmação laboratorial. O vírus é agente comum de infecção respiratória nos pacientes adultos vivendo com HIV/Aids, independente do uso de TARVc. Neuzil et al. mostraram maior taxa de hospitalização e morte pelo influenza nas PVHA sem uso de TARVc. Esta mesma autora, em outra publicação, mostra 53% de diminuição da taxa de hospitalização por influenza nestes pacientes na era pós-TARVc. Mas, mesmo assim, a taxa de hospitalização destes pacientes se mantém maior que a da população americana em geral, e similar à de outros grupos de alto risco, como os idosos, por exemplo.

## DOENÇA PNEUMOCÓCICA

PVHA apresentam maior incidência de doença pneumocócica invasiva (DPI), quando comparadas aos pacientes não infectados pelo HIV, independente do uso regular de TARVc. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que a pneumonia seja a causa mais comum de morte por doença infecciosa no mundo (e a terceira causa geral mais comum), com quase 3,5 milhões de mortes anuais.

O agente mais frequente de pneumonia adquirida na comunidade em adultos é o *Streptococcus pneumoniae*. Otite média, sinusites, bronquites, traqueobronquites e pneumonias instalam-se a partir da migração de bactérias colonizadas na oro ou nasofaringe. Ele é, ainda, a principal causa de meningite bacteriana em crianças em todo o mundo. As estimativas indicam que mais de 100 mil casos de meningite pneumocócica levam a cerca de 60 mil mortes por ano.

O *S. pneumoniae* é uma bactéria Gram positiva com uma cápsula de polissacarídeo que é fator essencial em sua virulência. A capacidade invasiva do pneumococo depende fundamentalmente dessa composição, sendo que as diferenças na estrutura dos carboidratos que compõem esse polissacarídeo possibilitaram a caracterização de mais de 90 sorotipos distintos em todo o mundo, com um pequeno número desses sorotipos representando a maior parte das doenças.

A propensão a infecções graves por pneumococo é maior nos seguintes casos:

- insuficiência renal;
- asplenia funcional ou anatômica;
- déficits primários de imunidade humoral;
- déficits primários ou secundários do sistema complemento;
- infecção pelo HIV;
- neoplasias;
- cirrose hepática;
- *diabetes mellitus*;
- bronquite asmática;
- doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC);
- desnutrição;
- etilismo crônico;
- uso sistêmico de corticoides em doses imunossupressoras.

Apesar da disponibilidade de vacinas e antibióticos, o relatório de 2008 da OMS mostrou que o pneumococo é responsável por cerca de 1,6 milhão de mortes por ano, sobretudo entre crianças e idosos. Dessa forma, dada a importância dessa doença, de grande morbimortalidade, e dos altos custos ao sistema público de Saúde, não se devem medir esforços para combatê-la, sendo a vacina a melhor forma de prevenção.

No período de um século, a taxa de mortalidade das infecções pneumocócicas invasivas diminuiu cem vezes – melhoria esta imputada, principalmente, ao uso de antibióticos e da vacinação antipneumocócica. Porém,

a incidência de tais infecções ainda permanece alta, principalmente quando associada a alguns fatores de risco, como a infecção pelo HIV.

As taxas de incidência de DPI relatadas são até cem vezes maiores em PVHA, em comparação com a população não infectada, e as recidivas são comuns. A apresentação clínica, os fatores de risco e os desfechos diferem entre indivíduos infectados ou não pelo HIV.

O uso de drogas ilícitas, abuso de álcool, tabagismo, hospitalização prévia, comorbidades, coinfeção com hepatite C, baixa contagem de células T CD4 e carga viral do HIV elevada têm sido associados ao risco aumentado de DPI, enquanto o uso de TARVc e de vacinas pneumocócicas tem sido associado à proteção.

A epidemiologia da DPI tem sofrido mudanças drásticas após a introdução da vacina pneumocócica conjugada no programa nacional de imunização infantil, com importante diminuição destes casos no grupo vacinado e, de forma indireta, também no grupo não vacinado, que se beneficia da redução da colonização de vacinados (proteção coletiva). Não se sabe, no entanto, se essas mudanças têm beneficiado de forma semelhante as PVHA, já que a incidência da doença, nessa população, ainda não foi bem avaliada, nem tampouco o efeito da TARVc em relação ao risco de desenvolvimento de doença pneumocócica.

Apesar da aparente redução da incidência da DPI após a introdução da TARVc, as PVHA permanecem em alto risco de desenvolver a doença, e o pneumococo continua a causar significativa morbimortalidade nestes pacientes. O aumento constante do tamanho da população infectada pelo HIV, bem como a presença desproporcional da epidemia em algumas regiões, sugerem que o impacto da doença, no futuro, ainda pode aumentar. Assim, a infecção pneumocócica afeta pacientes infectados pelo HIV com ou sem imunossupressão. Além da TARVc, a vacinação ainda constitui a principal medida de prevenção.

## HEPATITE B

As PVHA apresentam maior risco de infecção crônica pelo VHB e progressão mais rápida para cirrose e complicações associadas a essa infecção. Ademais, a coinfeção VHB e HIV está relacionada a um pior prognóstico, com risco duas vezes maior de morte. Assim, todas as PVHA, sem evidência de imunidade para o VHB, devem ser imunizadas. A vacina VHB está disponível nas Unidades Básicas de Saúde no Brasil, para todas as faixas etárias.

A infecção pelo VHB em PVHA é uma situação imunoprevenível de importância global. Pacientes com risco de aquisição do HIV apresentam risco semelhante para a infecção pelo VHB, visto que a via de transmissão é semelhante. Estima-se que 10% das PVHA têm hepatite B crônica.

A prevalência da coinfeção varia de acordo com a região geográfica e fatores de risco para transmissão. Segundo dados americanos, o risco

das PVHA terem hepatite aguda pelo VHB é 370 vezes maior que a população em geral nos Estados Unidos.

A infecção pelo HIV afeta diretamente a história e a evolução da infecção pelo VHB, em qualquer fase da infecção, aumentando o risco de cronificação da doença, diminuindo a taxa de clareamento do HbeAg, aumentando a replicação viral, acelerando a perda dos anticorpos Anti-HBs e aumentando o risco de cirrose e hepatocarcinoma. Homens coinfectados/HIV apresentam mortalidade relacionada às hepatopatias oito vezes maior que em homens não coinfectados, e 17 vezes maior que mono infectados pelo VHB. Assim, devido ao aumento da incidência de infecção pelo VHB nos PVHA e o efeito da coinfecção na morbimortalidade, todos os PVHA suscetíveis a hepatite B devem ser imunizados contra o VHB.

Antes da vacinação contra o VHB, é aconselhável realizar testes sorológicos para VHB (HbsAg, Anti-HBc e anti-HBs). Os pacientes que apresentarem nível de Anti-HBs  $\geq 10$  MIu/mL serão considerados imunes para o VHB.

## HEPATITE A

Muitas PVHA adultas estão sob particular risco de infecção pelo vírus da hepatite A (VHA). Ida et al. estudaram PVHA com infecção aguda pelo VHA e as compararam com pacientes não infectados pelo HIV. O resultado mostrou que as PVHA apresentaram viremia pelo VHA mais prolongada (53 dias x 22 dias), carga viral do VHA mais elevada, maior tempo de alteração laboratorial das transaminases (média de 60 a 90 dias), e maior risco potencial de continuação da transmissão, mesmo após melhora clínica. A vacina está particularmente indicada nos indivíduos suscetíveis usuários de drogas (endovenosas ou inalatórias), homens que fazem sexo com homens (HSH), pacientes com doença hepática, como infecção pelo VHB ou vírus da hepatite C. O *screening* sorológico pré-vacinação é considerado custo-efetivo nos locais em que a prevalência do VHA é maior que 30%.

## HPV

O câncer cervical é o quarto tipo mais frequente em todo o mundo. Em 2012 foram registrados 528 mil novos casos e 266 mil mortes relacionadas a essa neoplasia, cujo desenvolvimento se dá a partir de infecção persistente pelo HPV oncogênico ou de alto risco, que inclui os tipos 16, 18, 31, 33, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 66.

Cerca de 70% dos casos de câncer em colo uterino são causados pelos tipos 16 e 18, que podem ser prevenidos com vacinação. Além da íntima relação do HPV com o câncer cervical, estima-se que 50% dos casos de câncer de pênis, 88% de ânus, 43% de vulva, 70% de vagina e 13%-56% dos casos de câncer de orofaringe sejam atribuídos ao HPV – tipo 16 em primeiro lugar, seguido do tipo 18. No mundo todo se registra aumento do número de casos de cânceres relacionados ao HPV em outras localizações que não a cervical.

A prevalência da infecção pelo HPV e suas consequências é maior nas PVHA quando comparadas com pessoas não infectadas pelo HIV. Assim, as mulheres vivendo com HIV/Aids apresentam elevado risco de desenvolver lesões pré-cancerosas e câncer de colo do útero quando comparadas com mulheres não infectadas pelo HIV.

Um estudo brasileiro com mulheres vivendo com HIV/Aids, comparadas a mulheres não vivendo com HIV/Aids, mostra uma incidência de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) de 8,8 casos/100 mulheres-ano e de 4,6, respectivamente. A incidência de infecção cervical pelo HPV foi 18,1 vs 11,4 casos/100 mulheres-ano, respectivamente, e a infecção mais precoce nas PVHA, sendo o tipo 16 o mais encontrado, em ambas as populações.

Estudos conduzidos na África mostram que a incidência de infecção pelo HPV de alto risco no pênis é maior nos homens vivendo com HIV/Aids, quando comparados a homens não infectados pelo HIV (42,0-72,9/100 pessoas-ano vs 19,7-32,9/100 pessoas-ano). PVHA também demoram mais tempo para clarear o HPV, independentemente do tipo de parceiro sexual. Estas mesmas características de incidência e demora no clareamento foram observadas na infecção anal e oral pelo HPV, na população de homens adultos vivendo com HIV/Aids.

Outra constatação nas PVHA é o maior risco de evolução para doença maligna relacionada ao HPV. Está bem demonstrado que HSH vivendo com HIV/Aids apresentam maior incidência de câncer anal, quando comparados a homens vivendo com HIV/Aids que fazem sexo com mulheres e homens não infectados pelo HIV. De modo geral, a vacinação contra o HPV apresenta eficácia > 95% na prevenção de anormalidades cervicais e verrugas genitais. Alguns estudos demonstraram que a vacina quadrivalente é altamente imunogênica em mulheres e homens adultos vivendo com HIV/Aids. Assim, em vários países, a vacina é largamente recomendada nesta população, apesar de não termos ainda dados muito claros a respeito de sua eficácia nesses pacientes.

## TÉTANO, DIFTERIA E COQUELUCHE

As PVHA apresentam risco de contrair tétano, difteria e coqueluche à semelhança da população não infectada pelo HIV. Assim, devemos seguir as recomendações rotineiras de imunização. O que será discutido é a resposta imune e o tempo de proteção conferidos pela vacina.

## DOENÇA MENINGOCÓCICA

É aceito que o risco das PVHA para a infecção meningocócica não é maior do que aquele da população em geral, exceto quando o paciente apresenta condições de risco específicas para doença meningocócica invasiva (DMI), como a asplenia.

Recentemente, foi descrito em Nova York um surto de DMI entre HSH. Estudo de seguimento revelou que o risco estimado de DMI nos HSH vivendo com HIV/Aids que moram nesta cidade é dez vezes maior do que o da população em geral, não infectada, estando mais vulneráveis os pacientes com contagem de células T CD4 < 200 cél/mm<sup>3</sup>.

Sendo assim, as vacinas meningocócicas devem ser recomendadas para as PVHA, de rotina, para crianças e adolescentes, e, sempre que a situação epidemiológica justificar, para adultos.

## VARICELA

As PVHA apresentam maior incidência de infecção e morte pelo vírus varicela zóster (VVZ). Segundo estudos epidemiológicos, cerca de 95% já tiveram infecção por esse vírus, sendo consideradas imunes. Já na população pediátrica vivendo com HIV/Aids, um estudo de revisão mostra que, mesmo com o advento da TARVc, ocorreu aumento do número de crianças com complicações relacionadas ao VVZ.

A vacinação, seu esquema e limitações serão discutidos adiante.

## HERPES ZÓSTER

Pacientes com diminuição da resposta imune celular – decorrente de imunossenescência, diabetes, câncer, tratamentos imunossupressores e HIV/Aids, por exemplo – apresentam maior risco de reativação do VVZ. A incidência de herpes zóster na população em geral é de 2,0–3,6 casos/1.000 pessoas-ano, sendo maior em adultos com mais de 50 anos e em pacientes imunocomprometidos, incluindo as PVHA. Em relação a estas, o risco é 12 a 17 vezes maior e a incidência permanece elevada, mesmo com o uso de TARVc. Além disso, devemos considerar que o número de PVHA acima de 50 anos está aumentando, idade a partir da qual a vacina de vírus vivo atenuado está licenciada.

Desde a introdução da TARVc, a incidência de herpes zóster nas PVHA diminuiu para 10 casos/100 pessoas-ano, mas permanece de três a cinco vezes maior que na população em geral. A doença pode ocorrer em qualquer momento durante a infecção pelo HIV, embora quanto menor a contagem de células T CD4 e maior a carga do HIV, maior é o risco da reativação do VVZ. Além disso, a recorrência do zóster é mais frequente nas PVHA e casos mais complicados são observados neste grupo, se comparados com a população em geral (27-28% vs 10-13%). Estudo realizado em Taiwan com PVHA que iniciaram TARVc revela que história prévia de zóster, registro de células T CD4 < 200 cél/mm<sup>3</sup> ou carga viral plasmática do HIV > 5 log 10 cópias/mL são fatores de risco para essa doença, após o início da TARVc.

Assim, a proteção contra o herpes zóster é altamente desejada para PVHA. A indicação, limitação e riscos da vacina serão discutidos adiante.

# CONCEITOS BÁSICOS EM IMUNIZAÇÕES

As vacinas são produtos imunobiológicos capazes de estimular imunização ativa, com a finalidade de induzir proteção contra infecções; são produzidas a partir de microrganismos inativados, vivos atenuados ou de fragmentos derivados destes, capazes de simular o antígeno selvagem e, assim, induzir uma resposta imune antígeno-específica humoral (produção de anticorpos) e celular. A vantagem dessa simulação está na possibilidade de induzir resposta imunológica específica muito semelhante àquela produzida pela infecção natural, sem que a doença e suas consequências ocorram, já que os antígenos vacinais são pouco (vacinas atenuadas) ou nada (vacinas inativadas) virulentos.

Dentre os mecanismos imunes efetores induzidos pelas vacinas, consideram-se de importância central: a resposta dos anticorpos específicos produzidos pelos linfócitos B (humoral) e a memória imunológica. A resposta celular também participa como um dos efetores potenciais através da ação tanto dos linfócitos T citotóxicos CD8, como dos linfócitos T auxiliares CD4, intermediando a resposta humoral na geração de anticorpos mais eficientes.

Uma das medidas usadas para avaliar a eficácia de determinada vacina é mensurar sua capacidade de induzir anticorpos em níveis considerados protetores (imunogenicidade). Mas é preciso ir além da mensuração dos anticorpos séricos: conhecer a avidéz desses anticorpos também é fator determinante. Além disso, a proteção de longo prazo requer a persistência de anticorpos e/ou geração de células de memória imunológica capazes de reativação rápida e eficaz após a exposição microbiana subsequente. Portanto, os determinantes da indução de memória imunológica, bem como a contribuição relativa de anticorpos persistentes à proteção contra doenças infecciosas, são parâmetros essenciais para a avaliação da eficácia de uma vacina por longo prazo.

Importa dizer que o controle de infecções imunopreveníveis, sua eliminação ou até mesmo sua erradicação, requer cobertura vacinal ampla e consequente indução de imunidade protetora em uma par-

cela suficiente da população que permita a diminuição de suscetíveis e a circulação do patógeno entre humanos. A manutenção desse controle, entre outros fatores, depende da permanência dessa imunidade no longo prazo.

## Composição das vacinas

As vacinas são imunobiológicos compostos de:

**Agente imunizante** – um imunógeno (vacina isolada) ou mais (vacina combinada), sob diversas formas, atenuados ou inativados.

**Líquido de suspensão** – constituído por água para injeção, podendo conter resíduos de proteínas e outros componentes originários dos meios de cultura ou das células utilizadas no processo de produção das vacinas.

**Preservativos/Conservantes** – utilizados para evitar o crescimento de micróbios, como o 2-fenoxietanol e o timerosal. O último vem sendo abandonado e a preferência nas vacinas combinadas mais novas (DTPa, hepatites A+B) tem sido o 2-fenoxietanol. São usados em muitas vacinas inativadas, mas nunca estarão presentes em vacinas atenuadas, pois inativariam o componente vivo.

**Estabilizadores (nutrientes)** – são adicionados sobretudo a vacinas constituídas por agentes infecciosos vivos atenuados com a finalidade de manter o equilíbrio físico-químico do líquido vacinal. Podem ser: açúcares (sucrose e lactose), proteínas (gelatina) e aminoácidos (glicina e glutamato monossódico).

**Substâncias antibióticas ou germicidas** – pequenas quantidades são incluídas na composição de vacinas para evitar o crescimento de contaminantes (bactérias e fungos). Antibióticos como a gentamicina e neomicina estão presentes nas vacinas atenuadas, pois não inativam



AdobeStock | yanlev

os vírus vacinais. A penicilina nunca é utilizada em vacinas. A vacina BCG é uma exceção: não contém timerosal, 2-fenoxietanol e nem antibióticos, pois qualquer um desses poderia comprometer a viabilidade do bacilo e prejudicar a resposta imunológica.

**Adjuvantes** – compostos utilizados para aumentar o poder imunogênico de algumas vacinas inativadas, amplificando o estímulo provocado por esses agentes imunizantes e aumentando a resposta imunológica. O mais utilizado é o alumínio. O adjuvante nunca está presente em vacinas vivas atenuadas, uma vez que os microrganismos atenuados se multiplicam de maneira subclínica no indivíduo vacinado e já estimulam o sistema imune de maneira semelhante à infecção natural.

## Tipos de vacinas

A natureza da vacina exerce influência direta sobre o tipo de resposta imune desencadeada, a eficácia protetora e os eventos adversos, condicionando as contraindicações gerais.

### Vacinas de antígenos vivos atenuados (ou vacinas atenuadas)

São constituídas por microrganismos obtidos pela seleção de cepas naturais (selvagens) atenuadas pelas passagens em meios de cultura especiais. Como provocam infecção similar à natural de maneira subclínica, têm, em geral, grande capacidade imunogênica. As seguintes vacinas atenuadas estão disponíveis hoje no Brasil:

- BCG
- dengue
- febre amarela
- herpes zóster
- poliomielite oral
- rotavírus
- tetraviral (sarampo, caxumba, rubéola e varicela)
- tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola)
- varicela

### Principais características das vacinas atenuadas

- ▶ São mais imunogênicas: contêm antígeno vivo atenuado (vírus/bactéria vacinal), muito imunogênico e pouco virulento, com capacidade de gerar resposta imunológica semelhante à produzida pela infecção natural (causada por vírus/bactéria selvagem).
- ▶ Uma única dose já oferece boa resposta imune (exceto no caso de vacinas atenuadas administradas por via oral). A recomendação de uma segunda dose se deve ao fato de uma pequena percentagem de pessoas não responderem à primeira, como ocorre com a tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola) ou varicela (falha primária ou secundária).
- ▶ Provocam eventos adversos mais tardios: é necessária a replicação viral ou bacteriana da cepa vacinal para indução da resposta imunológica e, portanto, há um período prévio de incubação.

Os eventos adversos são tardios (cinco a 20 dias após) e assemelham-se aos do quadro clínico causado pela infecção pelo vírus/bactéria selvagem, mas, quando ocorrem em paciente imunocompetente, em geral, são de intensidade mínima e de curta duração.

- ▶ A resposta a uma vacina de vírus atenuado pode interferir na outra: a resposta imunológica inespecífica gerada pela aplicação desta gera barreira imunológica inespecífica, que impede a invasão celular por um segundo vírus vacinal, à custa de mediadores químicos, em especial o interferon. Logo, para as vacinas virais atenuadas injetáveis, quando não aplicadas no mesmo dia, deve ser respeitado um intervalo mínimo de 28 dias entre elas.
- ▶ São contraindicadas em gestantes e pessoas imunodeprimidas: os vírus/bactérias vacinais, teoricamente, podem gerar doença em fetos e pacientes imunodeprimidos.
- ▶ Sofrem interferência de imunoglobulinas: os anticorpos específicos contra os vírus selvagens podem interferir na replicação do vírus vacinal e na resposta imune à vacina, inativando os vírus vacinais. Portanto, pacientes que receberam imunização passiva (soros, imunoglobulinas humanas específicas ou padrão, sangue total etc.) devem aguardar de três a 11 meses para receber vacina viral atenuada (ver Quadros 1 e 2).

### QUADRO 1 – Doses e intervalos sugeridos entre a administração de produtos contendo imunoglobulinas e vacinas virais vivas atenuadas injetáveis

IMUNOGLOBULINAS HUMANAS ESPECÍFICAS ADMINISTRADAS POR VIA IM		
IMUNOBIOLOGÍCOS	DOSE HABITUAL	INTERVALO (MESES)
Imunoglobulina humana antitetânica	250 UI (10 mg de IgG/kg)	3
Hepatite B – Imunoglobulina humana anti-hepatite B	0,06 mL/kg (10 mg de IgG/kg)	3
Hepatite B – Imunoglobulina humana anti-hepatite B	20 UI/kg (22 mg de IgG/kg)	4
Varicela – Imunoglobulina humana antivariçela-zoster	125 UI/10 kg – máximo 625 U	5

SANGUE E HEMODERIVADOS		
PRODUTOS	DOSE HABITUAL	INTERVALO (MESES)
Hemácias lavadas	10 mL/kg (quase sem IgG)	0
Concentrado de hemácias	10 mL/kg (20-60 mg de IgG/kg)	5
Sangue total	10 mL/kg (80-100 mg de IgG/kg)	6
Plasma ou plaquetas	10 mL/kg (160 mg de IgG/kg)	7
Imunoglobulina intravenosa (reposição)	300 a 400 de IgG/kg	8
Imunoglobulina intravenosa (terapêutica*)	1.000 mg de IgG/kg	10
Imunoglobulina intravenosa (terapêutica*)	1.600 a 2.000 mg de IgG/kg	11

Fonte: Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais - 2014

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

**QUADRO 2** – Intervalos recomendados entre a administração de preparações contendo imunoglobulinas e o uso das vacinas sarampo e varicela

PRODUTO / INDICAÇÃO	DOSE	INTERVALO RECOMENDADO PARA ADMINISTRAÇÃO DAS VACINAS <sup>1</sup>
<b>IG Tétano</b>	250 unidades (10 mg IgG/kg) IM	3 meses
<b>IG Hepatite A</b>  - Profilaxia de contato  - Viagens internacionais	0,02 mL/kg (3,3 mg IgG/kg) IM  0,06 mL/kg (10 mg IgG/kg) IM	3 meses
<b>IG Hepatite B (IGHB)</b>	0,06 mL/kg (10 mg IgG/kg) IM	3 meses
<b>IG Raiva (IGR)</b>	20 IU/kg (22 mg IgG/kg) IM	4 meses
<b>IG Varicela</b>	125 unidades/10 kg (60-200 mg IgG/kg) IM, máximo 625 unidades	5 meses
<b>IG Sarampo profilaxia</b>  - Contato comum (ex: não imunocomprometido)  - Contato imunocomprometido	0,25 mL/kg (40 mg IgG/kg) IM  0,5 mL/kg (80 mg IgG/kg) IM	5 meses  6 meses
<b>Transfusão de sangue</b>  - Hemácias lavadas	10 mL/kg (desprezível IgG/kg) IV	Nenhum
- Hemácias adicionadas de salina- adenina	10 mL/kg (10 mg IgG/kg) IV	3 meses
- Concentrado de hemácias (hematócrito 65%) <sup>2</sup>	10 mL/kg (60 mg IgG/kg) IV	6 meses
- Sangue total (hematócrito 35%-50%) <sup>2</sup>	10 mL/kg (80-100 mg IgG/kg) IV	6 meses
- Produtos de plasma/plaquetas	10 mL/kg (160 mg IgG/kg) IV	7 meses

(Cont.)

PRODUTO / INDICAÇÃO	DOSE	INTERVALO RECOMENDADO PARA ADMINISTRAÇÃO DAS VACINAS <sup>1</sup>
<b>IGIV</b>		
- Terapia de reposição para imunodeficiências <sup>3</sup>	300-400 mg/kg IV	8 meses
- Tratamento de púrpura trombocitopênica imune	400 mg/kg IV	8 meses
- Tratamento de púrpura trombocitopênica imune	1.000 mg/kg IV	10 meses
- Doença de Kawasaki	2 g/kg IV	11 meses
- Profilaxia pós-exposição para varicela	400 mg/kg IV	8 meses
<b>Anticorpo monoclonal para o vírus sincicial respiratório<sup>4</sup></b>	15 mg/kg IM	Nenhum

Esta tabela não se destina a determinar as indicações e as dosagens corretas para o uso de produtos contendo anticorpos. Pessoas não vacinadas podem não estar totalmente protegidas contra o sarampo durante todo o intervalo recomendado e doses adicionais de IG ou vacina sarampo podem ser indicadas após a exposição à doença. As concentrações de anticorpos contra o sarampo em uma preparação de IG podem variar de acordo com o lote do fabricante. Taxas de queda dos níveis de anticorpos após o recebimento de uma preparação IG também podem variar. Os intervalos recomendados foram extrapolados a partir de uma meia-vida estimada de 30 dias para o anticorpo adquirido passivamente e uma interferência observada com a resposta imune à vacina sarampo, durante cinco meses, depois de uma dose de 80 mg IgG/kg.

1. Não inclui a vacina herpes zóster. Esta vacina pode ser dada com produtos sanguíneos contendo anticorpos.
2. Assume uma concentração de IgG no soro de 16 mg/mL.
3. As vacinas sarampo e varicela são recomendadas para crianças assintomáticas ou com sintomas leves do vírus da imunodeficiência humana (HIV), mas são contraindicadas para pessoas com imunossupressão grave pelo HIV ou qualquer outra doença imunossupressora.
4. Contém anticorpos apenas contra o vírus sincicial respiratório.

**IG** = imunoglobulina; **IGIV** = imunoglobulina endovenosa; **IgG** = imunoglobulina G.

Fonte: Adaptado a partir da Tabela 5 - Recomendações gerais sobre Imunização. Disponível em [www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/appendices/A/mmr\\_ig.pdf](http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/appendices/A/mmr_ig.pdf). Acesso em 06/08/14.

### Vacinas de antígenos inativados (ou vacinas inativadas)

São compostas por microrganismos não vivos ou suas frações, que não se replicam nem provocam doença subclínica; são, em geral, antígenos menos imunogênicos que aqueles vivos atenuados, porém com a vantagem de não serem virulentos e, por essa razão, precisarem de adjuvantes, entre outras tecnologias, para que deflagrem imunogenicidade adequada.

As seguintes vacinas inativadas estão disponíveis hoje no Brasil:

- ▶ Dupla do tipo adulto (difteria e tétano)
- ▶ *Haemophilus influenzae* do tipo b
- ▶ Hepatite A e combinações
- ▶ Hepatite B e combinações
- ▶ Influenza
- ▶ Meningocócicas
- ▶ Pneumocócicas conjugadas e polissacarídicas
- ▶ Poliomielite inativada
- ▶ Raiva
- ▶ Tríplice bacteriana (difteria, tétano e *pertussis*) e suas combinações
- ▶ HPV

### Tipos de vacinas inativadas

- ▶ Microrganismos inteiros inativados por meios físicos como o calor e/ou químicos, como a formalina. Ex.: vacina *pertussis* de células inteiras e vacina inativada poliomielite (VIP).
- ▶ Produtos como as toxinas bacterianas, também inativadas. Ex.: toxoides tetânico e diftérico.
- ▶ Vacinas de subunidades ou de fragmentos de microrganismos. Ex.: alguns tipos de vacina influenza.
- ▶ Vacinas obtidas pela identificação dos componentes dos microrganismos responsáveis tanto pela agressão infecciosa quanto pela proteção. Os componentes tóxicos são inativados. Ex.: vacina *pertussis* acelular.
- ▶ Vacinas obtidas pela tecnologia da engenharia genética, em que um segmento do gene do microrganismo codificador de uma proteína importante para a imunidade é inserido no genoma de um vetor inerte ao ser humano. Este, ao se multiplicar, produz grandes quantidades do antígeno protetor. Ex.: vacinas hepatite B e HPV.
- ▶ Vacinas inativadas polissacarídicas não conjugadas: constituídas por polissacarídeos (cadeias longas de moléculas de açúcares) extraídos da cápsula de bactérias invasivas como o pneumococo e o meningococo. A resposta imune às vacinas polissacarídicas é independente de células T, ocorrendo o estímulo de células B sem a participação das células T-helper. Por conseguinte, estimulam basicamente a imunidade humoral específica com produção de anticorpos de baixa atividade funcional, em níveis não tão elevados, com predomínio da classe IgM e menor quantidade de IgG. Ocorre mínima ou nenhuma resposta imune celular e não geram memória imunológica. A imunidade é de curta duração – média

de três a cinco anos. Esses antígenos não são imunogênicos em crianças menores de 2 anos de idade, o que talvez se deva à imaturidade da resposta imunológica humoral, nesta faixa etária. Fenômeno de “tolerância imunológica” (a cada dose a resposta imune tenderia a ser menor) relacionado à VPP23 é relatado na literatura assim como “reatogenicidade progressiva” (a cada dose os eventos adversos decorrentes tendem a ser mais intensos). Além disso, por não eliminar o estado de portador assintomático, esse tipo de vacina é incapaz de desencadear imunidade coletiva ou de rebanho, isto é, não promove a redução da circulação dos patógenos, o que se reflete na proteção indireta de indivíduos não vacinados. Ex.: pneumocócica 23-valente (VPP23) e meningocócica AC.

- ▶ Vacinas conjugadas (polissacarídeo conjugado à proteína): aquelas em que os componentes polissacarídicos são combinados quimicamente com uma molécula de proteína (toxóide tetânico, toxina diftérica mutante, proteína de membrana externa de meningococo, proteína D do *Haemophilus influenzae*), criando-se um complexo antígeno capaz de provocar respostas imunológicas timodependentes e, portanto, mais adequadas. São vacinas inativadas que estimulam uma robusta resposta imune humoral específica e memória imunológica (T-dependente). O desenvolvimento da técnica de conjugação do polissacarídeo a uma proteína carreadora permitiu a transformação do antígeno T-independente em um antígeno T-dependente, conferindo, assim, resposta adequada em crianças menores de 2 anos de idade: maior imunogenicidade (anticorpos em níveis mais elevados, de alta afinidade, com predomínio da classe IgG), geração de memória imunológica e resposta adequada a doses subsequentes (ausência de tolerância imunológica). No entanto, a manutenção da proteção conferida por essas vacinas parece depender de três principais mecanismos:
  - persistência de níveis séricos de anticorpos funcionais;
  - manutenção da memória imunológica;
  - proteção de rebanho.

As vacinas conjugadas induzem também níveis elevados de anticorpos de alta afinidade suficientes para que ocorra a transudação para a mucosa e, então, a neutralização de patógenos na superfície delas. Esses anticorpos impedem a colonização das mucosas, diminuindo assim a transmissão da bactéria, proporcionando a consequente proteção coletiva (ou de rebanho) para a população não vacinada. Ex.: vacinas *Haemophilus influenzae* do tipo b (Hib), vacinas pneumocócicas (VPC10 e VPC13) e meningocócicas conjugadas (menC e menACWY).

As vacinas conjugadas induzem níveis elevados de anticorpos de alta afinidade, que impedem a colonização das mucosas

As vacinas inativadas podem ser aplicadas sem intervalo mínimo entre outras vacinas atenuadas ou inativadas

### Principais características das vacinas inativadas

- ▶ Os antígenos são menos imunogênicos e alguns precisam de adjuvantes. Como não são antígenos vivos, não têm capacidade de gerar resposta imunológica completa. Para isso, em geral, precisam de adjuvantes na composição da vacina para aumentar a exposição do antígeno ao sistema imunológico e gerar memória e proteção duradoura.
- ▶ Costumam necessitar da aplicação de múltiplas doses para conferir imunidade protetora. A primeira dose faz o *prime* ou apresentação do antígeno ao sistema imune. A resposta imune suficiente para dar proteção ocorre após a segunda ou terceira dose.
  - ▶ Como a resposta imune estimulada pelas vacinas inativadas é sobretudo humoral, com o passar dos anos os níveis de anticorpos tendem a cair, podendo implicar a necessidade de reforços periódicos.
    - ▶ Podem provocar eventos adversos precoces. Contudo, não são capazes de gerar infecção, como as vacinas atenuadas. Os mais comuns são eventos secundários à ação inflamatória causada pelos adjuvantes (dor, edema, calor e rubor no local da aplicação) e ocorrem logo após a aplicação da vacina, nas primeiras 24 a 48 horas.
- ▶ A resposta de uma vacina não interfere na da outra, ou seja, o antígeno é inativado, não invade células e não se replica, portanto, sua capacidade de deflagrar resposta imunológica não sofre interferência da resposta imunológica inespecífica que ocorre após a aplicação de eventual vacina anterior. Portanto, essas vacinas podem ser aplicadas sem intervalo mínimo entre outras vacinas atenuadas ou inativadas.
- ▶ Em geral, não são contraindicadas em gestantes e imunodeprimidos, já que não causam infecção.
- ▶ Sofrem menos interferência de imunoglobulinas, já que não são antígenos vivos.

### Principais fatores que interferem na resposta imunológica às vacinas

**Natureza do antígeno** – refere-se aos antígenos polissacarídicos ou proteicos e à quantidade (dose) utilizada para induzir o estímulo imunológico.

**Natureza da vacina** – identifica se é vacina viva atenuada ou inativada, proteica ou polissacarídica, e se contém adjuvantes em sua composição. Essas características influenciam na ativação da imunidade inata e/ou adaptativa, portanto, na resposta imunológica induzida pela vacina.

**Fatores individuais** – determinantes genéticos que influenciam a resposta humoral induzida pela vacina em indivíduos saudáveis. A imunocompetência tem importante influência na resposta imunológica à aplicação de uma vacina. A intensidade da resposta humoral é limitada nos dois extremos da vida, pela imaturidade ou envelhecimento do sistema imune, pela presença de doenças agudas ou crônicas, por estresse, por tratamentos imunossupressores e por uma variedade de outros fatores que podem afetar a resposta imunológica.

**Esquemas de doses** – vacinas inativadas, em geral, não induzem respostas humorais sustentadas após dose única, mesmo em adultos jovens saudáveis. Os esquemas de imunização primária, portanto, costumam incluir pelo menos duas doses de vacina, de preferência repetidas em um intervalo mínimo de quatro semanas para gerar ondas sucessivas de respostas de células B.

## Recomendações práticas

Na avaliação do calendário vacinal das PVHA, adultos e/ou crianças, é muito frequente encontrarmos esquemas incompletos de vacinação. Algumas recomendações práticas na avaliação da caderneta de vacinação são:

- ▶ Sempre que possível, os intervalos recomendados entre as doses de uma mesma vacina devem ser mantidos. Eles são estabelecidos após estudos de imunogenicidade.
- ▶ Quando necessário, o intervalo recomendado entre as doses de uma mesma vacina pode ser reduzido, desde que respeitado o intervalo mínimo entre elas, do contrário pode haver prejuízo da resposta imune e do desenvolvimento adequado da memória imune.
- ▶ Por outro lado, quando há atraso entre as doses de uma mesma vacina, se os antígenos estimulam adequadamente a memória, como ocorre com a quase totalidade das vacinas do calendário de rotina, não há necessidade de recomeçar o esquema, pois a continuidade das doses estimula a resposta celular, assegurando a memória imune a esse antígeno, papel fundamental das doses de reforço.
- ▶ As vacinas injetáveis inativadas em geral podem ser administradas no mesmo dia, utilizando-se seringas, agulhas e sítios anatômicos diferentes.
- ▶ Quando se utiliza dois antígenos virais atenuados injetáveis, o intervalo mínimo entre as doses deve ser de quatro semanas, pois em alguns casos pode haver comprometimento da resposta imune à segunda vacina a ser aplicada. Postula-se que o vírus atenuado da primeira vacina ao se replicar no organismo pode interferir – por estimular a produção do interferon – na replicação viral da segunda vacina atenuada administrada em intervalo curto, comprometendo, desta forma, a resposta vacinal.

O intervalo de tempo mínimo recomendado entre a aplicação de doses de vacinas inativadas e/ou atenuadas está resumido no Quadro 3.

### QUADRO 3 – Intervalo de tempo recomendado entre a administração de diferentes vacinas

TIPOS DE ANTÍGENOS	INTERVALO MÍNIMO ENTRE DOSES
<b>Dois ou mais antígenos inativados</b>	Podem ser administrados no mesmo dia/hora ou com qualquer intervalo entre as doses
<b>Antígenos inativados e vivos atenuados</b>	Podem ser administrados no mesmo dia/hora ou com qualquer intervalo entre as doses
<b>Dois ou mais antígenos vivos atenuados injetáveis</b>	Podem ser administrados no mesmo dia/hora ou separados com intervalos mínimos de quatro semanas

Observações: 1) Para as vacinas vivas atenuadas não injetáveis (poliomielite oral e rotavírus) esta regra não se aplica, e pode-se seguir qualquer intervalo desejado. 2) A aplicação simultânea das vacinas febre amarela e tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola) pode provocar interferência imunológica, levando a menor resposta da vacina febre amarela. Devem, portanto, ser aplicadas, de preferência, com intervalo de quatro semanas. 3) Em situações de risco aumentado de infecção, quando não for possível aguardar, deve-se optar pela aplicação no mesmo dia.

## Contraindicações gerais

Constituem-se contraindicações gerais as seguintes condições:

1. História de reação alérgica tipo anafilaxia com risco de vida em decorrência da aplicação de dose anterior da vacina ou de algum de seus componentes.
2. As vacinas vivas atenuadas, devido à virulência, não devem ser administradas, a princípio, em pessoas com imunodeficiência congênita ou adquirida (seja por infecção, doença ou tratamento imunossupressor), para evitar o risco de desenvolvimento da doença; nem em gestantes, por conta do risco teórico de danos ao feto.

É importante ressaltar que a presença de doença aguda (de moderada a grave) constitui precaução, uma vez que pode ou não aumentar o risco de reação adversa grave ou comprometer a resposta vacinal. Cabe ao médico avaliar os riscos e benefícios de se indicar a vacina em tal situação. Observar também que uma doença aguda branda febril ou afebril não constitui contraindicação ou precaução para a vacinação.

## Vacinação de bloqueio pós-exposição

Realizada o mais cedo possível após exposição, a vacinação de bloqueio induz a formação de anticorpos específicos antes de o agente invasor se replicar de forma a causar doença. Podem ser utilizadas com este propósito as seguintes vacinas:

- ▶ sarampo;
- ▶ varicela;
- ▶ raiva;
- ▶ hepatite A; e
- ▶ hepatite B.

AdobeStock | MR



As vacinas vivas atenuadas, devido à virulência, não devem ser administradas, a princípio, em pessoas com imunodeficiência congênita ou adquirida

# DOENÇAS IMUNOPREVENÍVEIS E PECULIARIDADES DA RECOMENDAÇÃO DE VACINAS EM ADULTOS E CRIANÇAS QUE VIVEM COM HIV/AIDS

As PVHA apresentam diferenças de resposta vacinal de acordo com o grau de imunossupressão e reconstituição imune. A resposta imune (celular e humoral) às vacinas antes do uso da TARVc era, em geral, insuficiente e relacionada à contagem de células T CD4+, havendo menor produção de anticorpos e perda acelerada dos títulos protetores. Com a instituição da TARVc, tais pacientes passaram a apresentar maior e melhor sobrevida, assim como melhor resposta à vacinação. No entanto, ela pode ainda ser subótima, em particular naqueles sujeitos que apresentavam maior imunossupressão antes do início da terapia ou que apresentaram recuperação imune menos significativa após sua introdução.

Os estudos atuais sobre a segurança e a eficácia das vacinas em PVHA não permitem, ainda, estabelecer condutas livres de controvérsias. Crianças e adultos sintomáticos infectados pelo HIV têm respostas imunológicas subótimas à vacina, sendo que a resposta aos antígenos vivos e mortos pode diminuir à medida que a doença HIV progride.

Sempre que possível, deve-se adiar a administração de vacinas em pacientes sintomáticos ou com indicadores laboratoriais de imunodeficiência grave, até que um grau satisfatório de reconstituição imune seja obtido com o tratamento, no intuito de melhorar a resposta vacinal e reduzir o risco de eventos adversos pós-vacinais. Além disso, doses mais elevadas ou reforços mais frequentes podem ser considerados para tais pacientes e estão descritos no texto e nos Anexos.

Considerações específicas para a segurança e eficácia das vacinas e imunoglobulinas individuais incluem a epidemiologia da doença em particular e do nível de imunossupressão do paciente, cujo grau deve

ser determinado utilizando o estadiamento clínico e/ou contagem de células T CD4 e percentuais específicos da idade (ver Anexos).

Em indivíduos imunodeprimidos, o risco de eventos adversos praticamente não aumenta para vacinas inativadas, mas deve ser avaliado para vacinas vivas atenuadas. Tais vacinas só devem ser consideradas quando a situação epidemiológica indicar que o risco da infecção pelo agente etiológico e suas complicações claramente excedam os riscos das possíveis complicações vacinais. Considerando-se a possibilidade de perda acelerada dos anticorpos vacinais, recomenda-se, sempre que possível, avaliar títulos de anticorpos obtidos após a vacinação, e revacinar os indivíduos que perderam a proteção.

## Vacinas com antígenos vivos atenuados

### Vacina BCG

Poucos estudos avaliam se a infecção pelo HIV reduz a proteção conferida pela BCG em crianças. Há alguma evidência de que a positividade ao teste tuberculínico após BCG seja menos frequente nas PVHA, mas o significado desse achado não é claro.

### Recomendações

No Brasil, a vacina BCG é recomendada pelo PNI para todas as crianças logo após o nascimento, independente da exposição ao HIV. Crianças infectadas assintomáticas e sem imunossupressão, que porventura não tenham sido vacinadas ao nascimento podem receber a vacina BCG após avaliação criteriosa, pois há risco potencial de complicações graves da vacinação (ver Anexos).

- ▶ A BCG não é recomendada para adolescentes e adultos, incluindo aqueles com infecção pelo HIV, porque tem pouco ou nenhum efeito na redução do número de casos de tuberculose pulmonar em adultos e alto risco de eventos adversos.
- ▶ Recomendam-se testes tuberculínicos periódicos e tratamento da tuberculose latente nas PVHA.

## Vacina tríplice viral – SCR (sarampo, caxumba, rubéola)

Embora estudos em PVHA, assintomáticos e sintomáticos, que foram imunizados com a vacina SCR não tenham documentado eventos adversos graves ou incomuns, a vacina tríplice viral não está recomendada para PVHA com evidência de imunossupressão grave. A falta de recomendação se deve, principalmente, a:

- ▶ relatório de um caso de pneumonia após a vacina sarampo em um indivíduo com grave imunossupressão relacionada ao HIV;
- ▶ outras evidências indicando uma resposta de anticorpos diminuída após vacinação contra o sarampo entre pessoas gravemente imunodeprimidas;
- ▶ evidências ligando a infecção viral à vacina sarampo, e posterior morte, em pelo menos seis pessoas gravemente imunocomprometidas.

É importante lembrar que a imunogenicidade da vacina sarampo é diminuída se a mesma for administrada num período inferior a seis meses após a administração de imunoglobulina humana.

### Recomendações

- ▶ Crianças infectadas pelo HIV assintomáticas e sem sinais de imunossupressão grave devem receber a vacina SCR de rotina.
- ▶ A SCR também deve ser considerada para PVHA que são assintomáticas ou levemente imunossuprimidas, de acordo com o calendário vacinal de rotina. Não deve ser administrada a PVHA, crianças ou adultos, que demonstram evidências de imunossupressão grave, definida como  $CD4 < 200 \text{ cél/mm}^3$  em adultos e crianças  $\geq 5$  anos. (Para critérios para imunossupressão grave em crianças menores de 5 anos, ver Anexos.)
- ▶ Crianças vivendo com HIV/Aids vacinadas com a SCR antes da introdução de terapia antirretroviral combinada (TARVc) devem ser consideradas não vacinadas e receber novas doses da vacina após o início do tratamento, desde que com contagem de células  $CD4 \geq 15\%$  para crianças com idade inferior a 5 anos ou  $CD4 > 200 \text{ cél/mm}^3$  para aquelas com 5 ou mais anos de idade por pelo menos seis meses.
- ▶ PVHA sintomáticas expostas ao sarampo devem receber imunoglobulina humana independentemente de seu estado vacinal anterior.
- ▶ Contatos saudáveis suscetíveis que convivem com pessoas imunodeprimidas (incluindo PVHA) devem também ser vacinados para SCR.

## Vacina oral poliomielite (VOP)

Contraindicada em PVHA. Além disso, pessoas imunizadas com VOP podem excretar vírus vacinal no ambiente por até um mês. Portanto, PVHA devem ter contato limitado com pessoas vacinadas com VOP. Se a VOP for administrada de modo inadvertido a um membro da família ou outro contactante próximo, independentemente do estado vacinal anterior, o contato estreito entre eles deve ser evitado por até um mês após a vacinação.

### Recomendação

- ▶ A vacina inativada poliomielite (VIP) deve ser recomendada para crianças e adultos sintomáticos e assintomáticos em substituição à VOP.

### Vacinas rotavírus (VORH)

O rotavírus era a causa comum de gastroenterite grave em lactentes e crianças antes da imunização em massa. Na era pré-vacina, o rotavírus causou aproximadamente 440 mil mortes, 2 milhões de hospitalizações e 25 milhões de consultas ambulatoriais por ano em todo o mundo entre crianças < 5 anos de idade. Duas vacinas de vírus vivos atenuados são licenciadas para uso em PVHA com semelhante eficácia e segurança: vacina oral rotavírus humano atenuada e vacina recombinante oral pentavalente.

### Recomendação

- ▶ As vacinas orais rotavírus atenuadas devem ser administradas respeitando-se os limites de idade para a primeira e última dose: a primeira dose pode ser aplicada a partir de 1 mês e 15 dias até 3 meses e 15 dias de idade; a última até 7 meses e 29 dias de idade e o intervalo mínimo de um mês entre as doses. A vacina oral rotavírus humano atenuada (VORH), disponível no calendário da criança do PNI, deve ser administrada em duas doses, aos 2 e 4 meses de idade. Já a vacina rotavírus oral pentavalente, deve ser administrada em três doses (aos 2, 4 e 6 meses de idade). As crianças expostas verticalmente e as infectadas pelo HIV podem receber a vacina, bem como aquelas que convivem com PVHA.

### Vacina varicela

Apesar de um estudo não ter mostrado efeitos adversos graves em dez crianças infectadas pelo HIV que receberam a vacina varicela, pessoas com imunodeficiência celular grave resultante da infecção pelo HIV, não devem recebê-la, visto que podem apresentar risco de disseminação do vírus vacinal.

Os contactantes de PVHA crianças e adultos suscetíveis ao vírus varicela-zóster (VVZ) devem ser vacinados.

### Recomendações

- ▶ A vacina varicela não deve ser administrada a PVHA, adultos ou crianças, com imunossupressão grave.
- ▶ A vacinação contra a varicela deve ser restrita a crianças assintomáticas ou leve a moderadamente sintomáticas e sem imunossupressão (níveis de CD4  $\geq$  15% para crianças com idade inferior a 5 anos ou CD4  $>$  200 células/mm<sup>3</sup> para aquelas com 5 ou mais anos de idade).
- ▶ São recomendadas duas doses (inclusive nos CRIEs) com intervalo de três meses para crianças suscetíveis (na rotina, aos 12 e 15 meses de idade) ou de um mês para adolescentes e adultos suscetíveis.
- ▶ A vacina tetravalente SCRv (sarampo, caxumba, rubéola, varicela) pode ser utilizada como segunda dose no esquema vacinal.

- ▶ Os contatos domiciliares suscetíveis de PVHA devem ser vacinados para evitar possível transmissão do VVZ.

### Vacina herpes zóster atenuada

Em ensaio clínico randomizado, controlado com placebo e duplo cego, a vacina herpes zóster atenuada foi administrada em adultos infectados pelo HIV (a partir de 18 anos de idade) com células T CD4+  $\geq 200$  cél/ $\mu$ L. Nesse estudo, um total de 295 indivíduos recebeu a vacina e esta se mostrou segura e eficaz, podendo ser indicada como outras vacinas vivas atenuadas, após criteriosa avaliação individual. A sensibilidade do VVZ aos antivirais (aciclovir, valaciclovir, fanciclovir) torna mais fácil a tomada de decisão de vacinar PVHA, pois, se porventura desenvolverem evento adverso à vacinação, poderão ser efetivamente tratados.

#### Recomendação

- ▶ Devido ao risco de disseminação do vírus a partir dessa vacina de vírus vivo, a vacina zóster não é rotineiramente recomendada para PVHA. Há necessidade de avaliar o risco-benefício para recomendar a pessoas com mais de 50 anos de idade e com contagem de CD4  $> 200$  cél/mL; no entanto, a vacinação contra o zóster deve ser evitada em pacientes com contagem de CD4  $< 200$  cél/mL.

### Vacina febre amarela

A febre amarela é endêmica em países da África equatorial, América Central e América do Sul. Se a viagem para alguma dessas regiões endêmicas for necessária, deve-se ponderar o risco-benefício da vacinação, além de instruir métodos de barreira para evitar picadas de mosquitos. Nos casos em que de fato esteja contraindicada a vacinação contra a febre amarela, o médico deve fornecer um Atestado de Isenção ao paciente (ver modelo em: [www.anvisa.org.br](http://www.anvisa.org.br)) devido ao grande risco de disseminação do vírus vacinal em pacientes com imunodepressão grave.

Os *guidelines* específicos para PVHA consideram que, com base na contagem de células CD4, a vacina pode ser administrada – da mesma forma que é indicada para pessoas que tenham problemas para evitar a exposição ao mosquito. Esses pacientes devem ser monitorados quanto ao possível risco de evento adverso grave.

Estudos mostram que a vacinação pode ser menos eficaz nas PVHA; portanto, sugere-se avaliar as respostas dos anticorpos neutralizantes antes da viagem. Os familiares de pessoas imunodeprimidas também podem ser vacinados contra a febre amarela, caso não existam contraindicações individuais para essas pessoas.

#### Recomendação

- ▶ A vacina febre amarela não deve ser administrada rotineiramente em PVHA crianças ou adultos, a menos que os benefícios excedam os riscos. A decisão de recomendação ou contraindicação dependerá da avaliação imunológica do paciente (ver

Anexos) e do risco epidemiológico de adquirir a infecção: para pacientes com alteração imunológica ausente ou  $CD4 > 350$  células/mm<sup>3</sup> pode ser indicada a vacinação; entre 200-350 células/mm<sup>3</sup> ou alteração imunológica moderada deve-se avaliar o risco epidemiológico; e naqueles com alteração imunológica grave ( $CD4 < 200$  células/mm<sup>3</sup>), esta vacina está contraindicada.

### Vacina dengue

Vacina de vírus vivos atenuados, tetravalente, composta por quatro cepas recombinantes de vírus da dengue. Cada cepa expressa os genes da pré-membrana (prM) e do envelope de um dos quatro sorotipos do vírus, tendo como base (esqueleto) a cepa da vacina febre amarela 17D (YF 17D).

#### Recomendação

- ▶ Contraindicada em imunodeprimidos, incluindo PVHA, pois não há dados de eficácia e segurança nestes pacientes.

## Vacinas com antígenos mortos ou inativados

Antígenos mortos ou vacinas inativadas não representam risco para pessoas imunodeprimidas e em geral devem ser administrados como recomendado no calendário regular para a faixa etária. Com frequência, a resposta imune a antígenos vacinais mortos e inativados em indivíduos imunocomprometidos não é tão boa como em imunocompetentes; doses mais elevadas ou reforços mais frequentes podem ser necessários. Mesmo com essas adaptações, a resposta imunológica pode ser inferior à desejada.

### Vacinas difteria, tétano e coqueluche (DTP, DTPa, dT e dTpa)

De modo geral, a resposta sorológica aos toxoides em pacientes imunodeprimidos é adequada, embora alguns estudos mostrem menor resposta sorológica ao toxoide tetânico em infectados pelo HIV. A imunidade induzida pelas vacinas coqueluche, tanto celulares como acelulares, diminui com o passar do tempo, tornando adolescentes e adultos suscetíveis à infecção pela *B. pertussis*, sendo importante fonte de transmissão para lactentes ainda não imunizados ou com esquema de vacinação incompleto, grupo de maiores taxas de complicações, internações e óbito por coqueluche.

A introdução da vacina acelular do tipo adulto (dTpa) para pessoas com maior contato com recém-nascidos e gestantes tem se constituído em política de vacinação em muitos países. Ela tem sido preconizada em substituição à dT (dupla do tipo adulto) como uma das doses do esquema naqueles não imunizados e como reforço em adultos com esquema completo, independente da data da última dose de vacina tétano. Nas gestantes, a vacina *pertussis* acelular está licenciada a partir

de 20 semanas de gestação. Contudo, deve ser aplicada de preferência entre a 27ª e a 36ª semana, pela maior quantidade de anticorpos que passará ao feto quando administrada mais próxima ao final da gestação. Deve ser repetida a cada nova gestação.

### Recomendações

- ▶ Para crianças infectadas pelo HIV, independentemente do seu estado imunitário, a vacina DTP de células inteiras ou acelular (DTPw ou DTPa) está indicada no mesmo esquema preconizado para crianças não infectadas pelo HIV.
- ▶ Vacinas dT e dTpa podem ser administradas a adultos infectados pelo HIV, independente de seu estado imunológico, usando o mesmo esquema preconizado para adultos não infectados pelo HIV. Se não vacinados, ou com situação vacinal prévia desconhecida, o esquema preconizado é de três doses (0 - 2 - 6 meses) e reforços a cada dez anos. Nessas situações, apenas a primeira dose e os reforços serão feitos com dTpa. Na impossibilidade de acesso a esta vacina, as três doses e os reforços serão feitos com a dT.
- ▶ As gestantes devem seguir o calendário próprio (ver *Calendário de vacinação SBlm gestante*).

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

Em geral, as crianças com mais de 4 anos não precisam de vacina Hib, devido à suscetibilidade dependente da idade para a doença.

### Recomendação

- ▶ Crianças infectadas pelo HIV devem receber o mesmo esquema preconizado para crianças imunocompetentes. Para maiores de 12 meses e menores de 19 anos, não imunizados antes, são recomendadas duas doses da vacina com intervalo de dois meses entre elas.

### Vacina hepatite A

O risco de desenvolver doença sintomática pelo vírus da hepatite A (VHA) é diretamente proporcional à idade. Em crianças com menos de 6 anos, a infecção em geral é assintomática, sendo a forma sintomática mais comum entre os adultos. A infecção por VHA induz imunidade duradoura.

Em áreas de baixa endemicidade, a hepatite A costuma ocorrer como casos individuais entre as pessoas em grupos ou como surtos envolvendo pequeno número de indivíduos. Em áreas de alta endemicidade, a maioria das pessoas é infectada com VHA durante a infância e se mantém assintomática. Em países de baixa ou intermediária endemicidade, a doença é vista com mais frequência em adultos, podendo representar um substancial fardo médico e econômico.

A vacina hepatite A é muito imunogênica. Mais de 95% dos adultos irão desenvolver anticorpos protetores dentro de quatro semanas após a primeira dose. Em crianças e adolescentes, mais de 97% apresentarão soroconversão dentro de um mês da primeira dose. Em ensaios clíni-

cos, todos os indivíduos apresentaram níveis protetores de anticorpos após duas doses. Portanto, o teste pós-vacinação não é indicado.

As taxas de soroconversão em PVHA, após duas doses da vacina, variam de 52% a 94%, sendo que a melhor resposta foi observada em indivíduos com níveis de  $CD4 > 300 \text{ cél/mm}^3$ . Estudo em indivíduos tratados com esquemas antirretrovirais observou resposta sorológica em 130 de 214 indivíduos vacinados, correlacionada a níveis de  $CD4$ , sugerindo a necessidade de se aguardar a reconstrução do sistema imunológico antes de vacinar. Crianças e adolescentes infectados pelo HIV que respondem à vacinação com títulos de anticorpos mais elevados, mantêm a proteção por mais tempo.

### Recomendação

- ▶ A vacinação contra a hepatite A (esquema: duas doses com intervalo de seis a 12 meses) é indicada para pessoas em risco de infecção pelo VHA ou suas complicações, independente de portar HIV ou de seu estado imunitário.

### Vacina hepatite B

A resposta à vacinação pode ser menor quando o esquema é realizado em pacientes com contagem  $CD4 < 500 \text{ cél/mm}^3$ . Após o término do esquema, a taxa de resposta é de 87% em HIV+ com contagem de  $CD4 > 500 \text{ cél/mm}^3$ , e de apenas 33% em pacientes com contagem de  $CD4 200-500 \text{ cél/mm}^3$ . A persistência de títulos protetores de anticorpos em crianças e adolescentes infectados pelo HIV depende da imunossupressão, menor ativação imune e melhor controle da replicação do HIV.

Recomenda-se um esquema diferente do padrão de três doses (0 - 1 - 6 meses) utilizado na população em geral. Deve-se aplicar doses mais elevadas e em maior número de vezes que os esquemas habituais em pacientes imunodeprimidos, inclusive os HIV+, porque nestes indivíduos a resposta imunológica é menor.

Esquema preconizado em PVHA:

- ▶ quatro doses (0 - 1 - 2 - 6 meses) com o dobro da dose usada em imunocompetentes;
- ▶ realizar monitoramento da resposta;
- ▶ fazer a sorologia entre 30 e 60 dias após a última dose para comprovar a soroconversão, monitorando no acompanhamento desses pacientes.

### Recomendações

- ▶ Todos os pacientes adultos infectados pelo HIV que não possuem marcadores sorológicos para o VHB ou com HBsAg negativo devem ser vacinados.
- ▶ A vacinação contra a hepatite B deve ser feita com a dose convencional (20  $\mu\text{g}$  nos meses 0 - 1 - 2 - 6 a 12) para pacientes adultos com contagem de  $CD4 > 500 \text{ cél/mm}^3$ .

Pacientes com contagem  $CD4 < 500 \text{ cél/mm}^3$  podem apresentar menor resposta à vacinação contra hepatite B

- ▶ Em pacientes adultos com contagem de CD4 < 500 células/mm<sup>3</sup>, um esquema mais intensivo é recomendado (40 µg 0 - 1 - 2 - 6 a 12 meses).
- ▶ Vacinam-se pacientes de preferência com CD4 > 350 pela melhor soroconversão, mas pacientes com qualquer nível de CD4 podem ser vacinados.
- ▶ A presença do vírus da hepatite C (VHC)/coinfecção com HIV pode ser associada com resposta prejudicada à vacinação contra hepatite B, com títulos de Anti-HBs após a quarta dose menores do que em monoinfecção HIV.

### Recomendações de monitoramento de pacientes infectados pelo HIV

- ▶ Títulos de Anti-HBs devem ser monitorados quatro semanas após o final do esquema de vacinação, e dose(s) de reforço ou revacinação devem ser consideradas para pacientes que não desenvolvem anticorpos protetores (Anti-HBs <10 mIU/mL). No entanto, é desconhecida a imunogenicidade de doses mais elevadas de vacina.
- ▶ PVHA que não conseguiram soroconverter após a vacinação devem ser monitoradas anualmente para marcadores sorológicos (HBsAg e Anti-HBc).
- ▶ As pessoas não respondedoras à vacinação e que são HBsAg- devem ser consideradas suscetíveis ao VHB e ser aconselhadas sobre as precauções para evitar a infecção, além da necessidade de profilaxia com imunoglobulina específica para hepatite B (HBIG) em qualquer exposição parenteral ou sexual com pessoa HBsAg+.

### Vacina influenza

A influenza pode evoluir com complicações e ser mais grave em pessoas imunocomprometidas. A vacinação pode resultar em níveis de anticorpos protetores que impactam na morbimortalidade nessa população.

### Recomendações

- ▶ PVHA são consideradas de alto risco para influenza e suas complicações.
- ▶ A resposta dos anticorpos à vacina pode ser baixa em pessoas com doença avançada por HIV. Contudo, ainda não está indicada uma dose de reforço para melhorar a resposta imunológica. As vacinas mais imunogênicas estão em estudo visando melhorar a proteção em grupos de alto risco, como idosos e imunodeficientes.
- ▶ A vacina deve ser aplicada a partir dos 6 meses de idade e repetida em dose única anual, levando em conta a sazonalidade da infecção. Utiliza-se meia dose (0,25 mL) até 36 meses de idade e, após essa idade, 0,5 mL. Crianças com menos de 9 anos de idade, ao receberem a vacina pela primeira vez, requerem duas doses, com intervalo de quatro semanas.

## Vacinas meningocócicas

A imunização de rotina contra o meningococo é recomendada para todos os lactentes, crianças e adolescentes, independentemente de infecção pelo HIV. Existem poucos estudos associando infecção pelo HIV com risco aumentado para doença invasiva pela *N. meningitidis*, tanto em adultos quanto em crianças.

As vacinas meningocócicas C conjugadas (menC); meningocócicas conjugadas quadrivalentes ACWY (menACWY) e meningocócica B (menB), hoje disponíveis, são inativadas, portanto, não contraindicadas para imunodeprimidos. A imunogenicidade e a segurança já foram evidenciadas em PVHA tanto para vacina menC, quanto para menACWY.

Para as vacinas meningocócicas conjugadas, são recomendados reforços aos 5-6 anos e na adolescência (ou cinco anos após a última dose recebida), devido à rápida diminuição de títulos de anticorpos associada à perda de proteção evidenciada com todas as vacinas conjugadas (menC e menACWY).

### Recomendações

#### Para crianças

#### **PNI - disponibilização da menC para:**

- ▶ menores de 2 anos no esquema de duas doses e um reforço: aos 3 e 5 meses de idade, com intervalo de 60 dias entre as doses (podendo fazer com no mínimo 30 dias) e um reforço aos 12 meses;
- ▶ crianças entre 12 meses e 4 anos, não infectadas pelo HIV e não vacinadas anteriormente: uma dose;
- ▶ maiores de 12 meses vivendo com HIV-Aids e não vacinadas anteriormente: nos CRIEs, duas doses com intervalo de oito semanas.

#### **Recomendações da SBP e SBIm**

- ▶ *Meningocócicas conjugadas*
  - A vacina meningocócica conjugada ACWY-CRM foi recentemente licenciada no Brasil para uso a partir dos 2 meses de vida. A SBP e a SBIm recomendam o uso dessa vacina em substituição à vacina menC, no esquema de três doses, aos 3, 5 e 7 meses, e reforços entre 12 e 15 meses, entre 5 e 6 anos e na adolescência. No caso de impossibilidade do uso da menACWY, recomendar menC no esquema de duas doses, aos 3 e 5 meses e reforços entre 12 e 15 meses, entre 5 e 6 anos e na adolescência.
  - Crianças com mais de 12 meses que vivem com HIV-Aids e não vacinadas anteriormente: duas doses de menACWY com intervalo de dois meses. Reforço a cada cinco anos. Na impossibilidade de uso da menACWY, usar menC.
  - Crianças vacinadas com menC podem dar continuidade aos esquemas com menACWY a qualquer momento.

- ▶ *Meningocócica B*
  - Três doses, aos 3, 5 e 7 meses e reforço entre 12 e 15 meses.
  - Crianças com mais de 12 meses devem receber duas doses com intervalo de dois meses entre elas.

#### *Para adolescentes*

##### **O PNI disponibiliza a menC para:**

- ▶ Adolescentes vivendo com HIV-Aids (até 19 anos) e não vacinados anteriormente: duas doses de menC com intervalo de oito semanas.

##### **Recomendações da SBP e SBI**

- ▶ *Meningocócicas conjugadas*
  - Para adolescentes (vivendo com HIV-Aids) não vacinados anteriormente: duas doses com intervalo de oito semanas, e reforços a cada cinco anos, preferencialmente com a vacina menACWY.
  - Na indisponibilidade de menACWY, aplicar a vacina menC.
- ▶ *Vacina meningocócica B*
  - Para adolescentes não vacinados anteriormente: duas doses com intervalo de um a dois meses entre elas.

#### *Para adultos*

- ▶ Para adultos que vivem com HIV-Aids, não vacinados anteriormente, a SBI recomenda duas doses, com intervalo de dois meses, de preferência com a vacina menACWY, mas, na sua indisponibilidade, aplicar a vacina menC. Recomenda também a vacina menB no esquema de duas doses com intervalo de um a dois meses entre elas.

## **Vacinas pneumocócicas**

Dois tipos de vacina pneumocócica estão disponíveis: vacina pneumocócica polissacarídica (VPP) e vacina pneumocócica conjugada (VPC). As vacinas pneumocócicas conjugadas são recomendadas rotineiramente para todas as crianças. O esquema combinado de vacina conjugada e polissacarídica é indicado para crianças maiores de 2 anos, adolescentes e adultos portadores de condições de risco aumentado para DPI, tais como as condições associadas com imunossupressão, incluindo a infecção pelo HIV e para todos os adultos com 60 anos ou mais, inclusive os que vivem com HIV-Aids, independente da presença ou não de comorbidades.

### **Vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente (VPP23)**

A VPP23 apresenta eficácia de 74% (IC95% 56-85%) contra DPI em adultos, demonstrada em metanálise da Cochrane. Em estudo recente, a VPP23 apresentou efetividade de 51% (IC95% 16%-71%) contra pneumonia pneumocócica adquirida em comunidade nos primeiros cinco anos pós-vacinação. Níveis elevados de anticorpos persistem durante pelo menos três a cinco anos em adultos saudáveis, mas caem com mais rapidez em pessoas com certas doenças subjacentes, incluindo a infecção pelo HIV.

### **Vacinas pneumocócicas conjugadas 10 e 13-valente (VPC10 ou VPC13)**

As VPC10 e VPC13 demonstraram ser imunogênicas em bebês e crianças, incluindo aqueles com a infecção pelo HIV; crianças infectadas pelo HIV conseguem produzir uma resposta sorológica para a maioria dos sorotipos vacinais, com melhores respostas naquelas em uso de TARVc e boa resposta de supressão virológica.

A VPC10 está licenciada para crianças com menos de 6 anos de idade.

A VPC13 está licenciada para crianças e adolescentes (até 17 anos) e também para adultos a partir dos 50 anos de idade. Dados preliminares de um estudo holandês com esta vacina demonstraram eficácia em adultos de 45% para pneumonia comunitária causada por sorotipos vacinais e de 75% para DPI.

### **Recomendações**

- ▶ As VPC (10 ou 13-valente) são recomendadas de rotina para todas as crianças menores de 6 anos, inclusive as que vivem com HIV-Aids.
- ▶ A vacinação com VPC e VPP23 é recomendada para todos os maiores de 60 anos e para maiores de 2 anos portadores de doenças crônicas que resultem em risco maior de DPI (doenças cardiorrespiratórias, diabetes, alcoolismo, cirrose ou fistula cerebrosplinal), bem como aos portadores de imunodeficiências primárias ou secundárias, incluindo PVHA, mesmo que em uso de antirretrovirais. Para maiores de 5 anos, a VPC recomendada é a 13-valente.
- ▶ Com base em evidências de que a VPC13 proporciona melhores níveis de anticorpos e, possivelmente, persistência mais longa destes, e considerando a sugestão de que o uso de vacina conjugada permite uma resposta de reforço quando seguida da aplicação de vacina polissacarídica, recomenda-se que crianças com mais de 2 anos, adolescentes, adultos e idosos, pertencentes aos grupos de risco para a DP, inclusive os que vivem com HIV-Aids, recebam esquema combinado de VPC e VPP.
- ▶ Deve-se sempre preferir iniciar com VPC seguida de uma dose da VPP23 (a partir dos 2 anos de idade), respeitando o intervalo mínimo de dois meses entre as duas vacinas, e aplicar uma segunda dose da VPP23 cinco anos após a primeira.

*Deve-se sempre preferir iniciar com VPC seguida de uma dose da VPP23 (a partir dos 2 anos de idade)*

### **Considerações sobre a vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente (VPP23)**

- ▶ A VPP23 contém os sorotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F e 33F. Ela está disponível nos CRIEs para maiores de 2 anos portadores de doenças crônicas que resultem em risco maior de DPI (doen-

ças cardiorrespiratórias, diabetes, alcoolismo, cirrose ou fistula cerebrospinal) e portadores de imunodeficiências primárias ou secundárias, incluindo PVHA no esquema de duas doses com intervalo de cinco anos entre elas.

- ▶ Quando a contagem das células CD4 é  $< 200 \text{ cél/mm}^3$ , a vacinação pode ser considerada para aqueles com risco para a doença; no entanto, pode ser menos eficaz, já que a resposta imune é diminuída. Uma vez que a TARVc tenha sido iniciada e a função imunológica restaurada para aumentar a contagem de CD4 para  $> 200 \text{ cél/mm}^3$ , deve ser considerada a revacinação.
- ▶ Se o estado de vacinação é desconhecido, pacientes com infecção pelo HIV e outras pessoas com imunossupressão (incluindo os que recebem corticosteroides sistêmicos no longo prazo) devem ser vacinados.
- ▶ A pessoas acima de 60 anos ou adolescentes e adultos portadores de doenças crônicas já citadas, inclusive PVHA, deve ser oferecida uma segunda dose, caso tenham recebido a vacina há mais de cinco anos.
- ▶ A revacinação também é recomendada para crianças vacinadas aos 2 anos ou mais, que estão em maior risco de infecção grave, e para aqueles com certas doenças subjacentes que tornam provável um rápido declínio nos níveis de anticorpos contra pneumococos. A segunda dose deve ser administrada com um intervalo mínimo de cinco anos em relação à primeira.

### **Considerações sobre as vacinas pneumocócicas conjugadas 10 e 13-valente (VPC10 e VPC13)**

- ▶ A VPC10 contém os sorotipos 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F e 23F. Ela está disponível nas Unidades Básicas de Saúde (UBS) para crianças de até 2 anos e nos CRIEs para aquelas com até 59 meses de idade.
- ▶ A VPC13 é composta pelos seguintes sorotipos: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F. Ela está disponível nas clínicas privadas de vacinação.
- ▶ Para crianças infectadas ou não pelo HIV: recomenda-se VPC10 ou VPC13 aos 2, 4 e 6 meses de idade, e uma dose de reforço aos 12-15 meses de idade.
- ▶ Crianças entre 7-11 meses de idade não vacinadas, incluindo aquelas com HIV, devem receber duas doses de VPC10 ou VPC13, com oito semanas de intervalo, seguidas de uma dose de reforço aos 12-15 meses de idade (mantendo intervalo mínimo de dois meses em relação à dose anterior).
- ▶ Crianças entre 12-59 meses de idade não vacinadas, incluindo aquelas com HIV, devem receber duas doses de VPC10 ou VPC13 com oito semanas de intervalo.
- ▶ Crianças com mais de 59 meses, adolescentes e adultos que vivem com HIV-Aids e não vacinados anteriormente devem receber uma dose da VPC13 (a aplicação entre 18 e 49 anos é conduzida fora de bula e deve ser avaliada pelo médico).
- ▶ A revacinação após uma série primária apropriada com VPC não é recomendada hoje. No entanto, para aquelas crianças va-

cinadas com VPC10, uma dose de VPC13 poderá ser indicada para ampliar a cobertura dos sorotipos circulantes.

- ▶ As crianças com 2 anos ou mais, adolescentes e adultos infectados pelo HIV, que receberam uma série primária de VPC10 ou VPC13 devem receber duas doses de VPP23, sendo a primeira pelo menos oito semanas após a última dose da VPC, e a segunda, cinco anos após a primeira.
- ▶ Para indivíduos que já receberam a VPP23, não vacinados com VPC10 ou VPC13, recomenda-se o intervalo mínimo de um ano para a aplicação de VPC13 e de cinco anos para a aplicação da segunda dose da VPP23, com intervalo mínimo de dois meses entre a vacina conjugada e a polissacarídica.

## Vacinas HPV

A vacinação contra o papilomavírus humano (HPV) em pessoas infectadas pelo HIV é extremamente importante, dada a elevada carga de infecção por HPV e as taxas de crescimento de cânceres relacionados nessa população. As taxas de infecção pelo HPV são elevadas em PVHA. O risco de câncer anal em PVHA é duas vezes maior do que entre os pacientes não infectados pelo HIV, apesar da reconstituição imunitária eficaz com o TARVc.

Existem duas vacinas HPV disponíveis, cada uma contendo partículas *virus-like* inativadas.

A vacina bivalente (Cervarix®) contém duas partículas *virus-like* 16 e 18, estirpes associadas ao câncer, e está licenciada para mulheres a partir dos 9 anos de idade.

A vacina quadrivalente (Gardasil®) contém as cepas causadoras de verrugas genitais (HPV 6 e 11) e as associadas ao câncer (16 e 18). Está licenciada para mulheres de 9 a 45 anos e homens de 9 a 26 anos de idade.

## Recomendações

- ▶ PVHA, do sexo feminino ou masculino, independentemente da contagem de células T CD4+, devem sempre receber três doses da vacina, no esquema 0 - 2 - 6 meses.
- ▶ Meninas que já receberam duas doses da vacina devem completar o esquema com a terceira dose, respeitando o intervalo de três a seis meses da segunda dose.
- ▶ Homens e mulheres, mesmo que previamente infectados pelo HPV, se beneficiam da vacinação. Mulheres vivendo com HIV e com idade até 26 anos podem realizar gratuitamente o esquema de vacinação na rede pública.

## Vacina inativada poliomielite (VIP)

A VIP induz níveis adequados de anticorpos séricos, comparáveis aos induzidos pela VOP, em pessoas imunocompetentes e nas assintomáticas infectadas pelo HIV. Em pacientes com imunodeficiência grave pelo HIV, a resposta sorológica é menor e pode até mesmo ser ausente.

### Recomendações

- ▶ A fim de evitar a infecção pelo poliovírus vacinal, a VIP deve ser administrada em PVHA quando a imunização contra a poliomielite estiver indicada, independentemente do seu estado imunológico; os membros da família e outros contatos próximos, além do pessoal de enfermagem em estreito contato com PVHA, também devem receber a VIP.
- ▶ Para os adultos infectados pelo HIV não vacinados e com risco de exposição ao poliovírus (tais como viagens para um país em que a poliomielite é endêmica), é recomendada uma série primária de VIP.
- ▶ Recomenda-se de rotina para crianças três doses com intervalo de dois meses, iniciando aos 2 meses de idade, com reforços aos 15 meses e depois entre 4 e 5 anos de idade. A criança que convive com pessoa imunodeprimida deve também receber a vacina inativada em todas as doses e não participar das campanhas anuais de vacinação com VOP.

### Vacina raiva

Pessoas imunodeprimidas infectadas pelo HIV podem não conseguir desenvolver a resposta imune suficiente, já que a imunidade depende da resposta de anticorpos neutralizantes de CD4+ de células T-dependentes proteína G.

### Recomendações

- ▶ A vacinação antirrábica pode ser usada para proteção pós-exposição e pré-exposição. As vacinas raiva não são contraindicadas para pessoas infectadas pelo HIV e devem ser administradas conforme a situação de exposição.
- ▶ Se o tratamento pós-exposição for indicado a pacientes HIV+ imunocomprometidos, a vacina intramuscular e imunoglobulina antirrábica são obrigatórias, juntamente com o monitoramento sorológico da resposta.
- ▶ Os esquemas de doses para PVHA são idênticos àqueles recomendados para pessoas não infectadas pelo HIV e imunocompetentes.
- ▶ Indivíduos com menos de 0,5 UI/mL de títulos de anticorpos neutralizantes, após ter recebido quatro ou cinco doses da vacina ao longo de quatro semanas, devem receber doses adicionais para alcançar o nível necessário (> 0,5 UI/mL) para proteção.

### Outros antígenos inativados

Outras vacinas contendo antígenos inativados, incluindo a encefalite japonesa, cólera, febre tifoide e peste não representam risco para portadores de HIV, independentemente do seu estado imunológico. Elas podem estar indicadas em situações especiais de risco de exposição.

### Recomendação

- ▶ Estas vacinas devem ser utilizadas para PVHA, seguindo as mesmas indicações para pessoas não infectadas com o HIV.

## Imunoglobulinas

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

A imunidade temporária para a hepatite B pode ser obtida usando HBIG para profilaxia pós-exposição. A IGHAHB é usada para imunização passiva de:

- recém-nascidos de mães HbsAg+;
- pessoas que tenham acidentes percutâneos ou em mucosa, ou exposição sexual ao sangue de pessoas HbsAg+ ou seus fluidos corporais;
- pacientes submetidos a transplante de fígado.

### Recomendações

- ▶ As pessoas imunodeprimidas, incluindo PVHA, devem receber IGHAHB para as mesmas indicações e mesmas doses que as recomendadas para pessoas imunocompetentes.
- ▶ Como rotina, a IGHAHB deve ser utilizada como adjuvante de vacina hepatite B. Todos os candidatos a esta terapia estão, por definição, em uma categoria de alto risco e devem, portanto, ser considerados para uma série concorrente de vacina hepatite B.
- ▶ As pessoas para as quais a IGHAHB é indicada incluem prematuros de mulheres HbsAg+ ou com status desconhecido de HbsAg, e eles devem recebê-la no nascimento ou logo após. Os recém-nascidos de mães HbsAg+ devem receber imunoglobulina de preferência dentro de 12 horas após o nascimento, mas em um local diferente da aplicação da vacina hepatite B.
- ▶ As pessoas HbsAg- que não respondem à vacina hepatite B necessitam de profilaxia com IGHAHB por qualquer possível exposição a sangue e material biológico de pessoas com HbsAg+.
- ▶ A IGHAHB deve ser administrada no prazo de 14 dias após contatos sexuais de pessoas com infecção aguda por VHB e que são suscetíveis.
- ▶ Crianças não vacinadas cujas mães ou cuidadores primários têm infecção aguda por VHB devem receber a vacina e, se necessário, a imunoglobulina.
- ▶ As pessoas que são contatos domiciliares de outras com infecção aguda por VHB, caso tenham sido expostas ao sangue do indivíduo infectado (por exemplo, através da partilha de uma escova de dente ou lâmina), devem receber imunoglobulina e a primeira dose de vacina, caso não saibam ou não tenham sido vacinados.

### Imunoglobulina humana antirrábica (IGHAR)

A 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. A IGHAR é apresentada sob a forma liofilizada, em frascos-ampola com 150 UI (1 mL), 300 UI (2 mL) e 1.500 UI (10 mL). Pode ser aplicada em qualquer idade. A dose, única, é de 20 UI/kg. Não aplicar mais que o volume recomendado, para evitar possível prejuízo na imunização ativa.

A maior parte da imunoglobulina deve ser administrada dentro ou ao redor do ferimento. Havendo sobra por impossibilidade de infiltração no local anatômico, o restante deve ser aplicado por via intramuscular na região glútea. Essa conduta, que nem sempre é adotada nos serviços de emergência, facilita a neutralização local do vírus rábico. Nunca deve ser aplicada com a mesma seringa ou no mesmo local anatômico da vacina.

Raiva: a maior parte da imunoglobulina deve ser administrada dentro ou ao redor do ferimento

Nos indivíduos imunodeprimidos com indicação de profilaxia antirrábica pós-exposição deve-se, sempre que possível, usar vacina e IGHAR. Fatores associados a falha terapêutica são: administração da IGHAR mais de 24 horas antes da administração da vacina, limpeza incorreta do local da mordedura, administração da vacina em glúteo em vez da região deltoide e início tardio da imunização.

#### Recomendações

- ▶ Se o tratamento pós-exposição está indicado para PVHA, a IGHAR tem aplicação obrigatória, associada à primeira dose de uma série de vacinas raiva por via intramuscular. Além disso, as respostas de anticorpos devem ser monitorizadas sorologicamente.
- ▶ Se a PVHA for previamente vacinada para raiva e for novamente exposta à infecção.
- ▶ A IGHAR é indicada para contato Categoria III (mordidas transdérmicas, única ou múltiplas, ou arranhões e contaminação da membrana mucosa), juntamente com a primeira dose da série de vacina antirrábica.
- ▶ Os esquemas de doses para PVHA são idênticos àqueles recomendados para pessoas não infectadas pelo HIV e imunocompetentes.

### Imunoglobulina humana antitetânica (IGHAT)

A imunoglobulina humana antitetânica (IGHAT) é constituída por imunoglobulinas da classe IgG que neutralizam a toxina produzida pelo *Clostridium tetani*, sendo obtida do plasma de doadores selecionados com altos títulos no soro de anticorpos específicos (antitoxinas). Apresenta-se sob a forma líquida ou liofilizada, em frasco-ampola de 1 mL ou 2 mL, contendo 250 UI. Pode ser administrada em qualquer idade, por via IM, e em grupo muscular diferente daquele em que for aplicada a vacina que contenha o toxoide tetânico. A dose é de 250 UI, tanto para adultos quanto para crianças, e tem meia-vida de 21 a 28 dias, em indivíduos sem imunização prévia.

O nível sérico mínimo de anticorpos para proteger contra o tétano é de 0,01 UI/mL. Pacientes com imunodeficiência podem ter resposta insatisfatória na produção de anticorpos a estímulos antigênicos variados, e não há experiência para garantir que a vacinação desses pacientes permita a produção de níveis protetores de antitoxina ou do tempo de duração dessa proteção.

### Recomendações

- ▶ A IGHAT é recomendada para prevenir o tétano em pessoas inadequadamente imunizadas, com feridas ou outras condições associadas ao tétano, independentemente de serem portadoras de HIV e seus estados imunológicos. A IGHAT neutraliza a toxina circulante mas não afeta a que alcançou o sistema nervoso central.
- ▶ A dosagem é a mesma daquela para os demais indivíduos.
- ▶ Para o tratamento do tétano, em geral, para crianças e adultos, uma dose única por via intramuscular de 3.000-5.000 unidades.
- ▶ As indicações para IGHAT são: feridas contaminadas e extensas em pessoas que não receberam duas doses de toxoide tetânico ou que têm história incerta da imunização antitetânica prévia, ou em feridas menores mas com contraindicação para vacinação antitetânica, ou ainda em pacientes com tétano grave.
- ▶ A imunoglobulina intravenosa (IGIV) contém antitoxina tetânica e pode ser usada se a IGHAT não estiver disponível.

### Imunoglobulina humana antivaricela-zóster (IGHAZV)

O uso mais importante da IGHAZV é para a imunização passiva de recém-nascidos e pessoas imunodeprimidas suscetíveis, incluindo PVHA, após exposição significativa (contato domiciliar ou hospitalar contínuo com casos de varicela ou zóster por mais de uma hora sem história definida de doença ou vacina) e para as que têm imunodepressão celular grave, independente de história anterior de varicela.

Os pacientes imunocomprometidos que foram expostos à varicela podem ter taxas mais baixas de complicações e infecções quando recebem IGHAZV. Os riscos do uso dessa imunoglobulina parecem ser insignificantes, enquanto o custo com complicações e sequelas pode ser substancial.

### Recomendação

- ▶ Para a profilaxia da varicela, as crianças infectadas pelo HIV suscetíveis (aqueles que não têm história de varicela ou herpes zóster ou que não têm anticorpos detectáveis VVZ) devem receber a IGHAZV o mais cedo possível dentro de 96 horas após o contato próximo com pessoa com varicela ou herpes zóster. A IGHAZV também é recomendada para mulheres grávidas infectadas pelo HIV suscetíveis ao VVZ, devendo a mesma ser aplicada dentro de 96 horas após a exposição ao VVZ.



ANEXOS

## RECOMENDAÇÕES PARA INDIVÍDUOS ADULTOS VIVENDO COM HIV/AIDS

VACINAS	ESQUEMAS E RECOMENDAÇÕES	NOS CRIEs*
<b>Hepatite A</b>	Duas doses: 0 - 6 meses.	SIM
<b>Hepatite B</b>	Quatro doses: 0 - 1 - 2 - 6 meses, com o dobro da dose para a faixa etária.	SIM
<p>Necessário solicitar a sorologia para hepatite B um a dois meses após a quarta dose. Considera-se imunizado se Anti HBs = ou &gt;10 UI/mL. Se sorologia negativa, repetir esquema de quatro doses dobradas apenas uma vez.</p>		
<b>Influenza</b>	Uma dose anual.	SIM
<b>HPV</b>	Três doses: 0 - 1 a 2 - 6 meses.	SIM, HPV4 para meninas e mulheres de 9 a 26 anos
<b>Meningocócicas conjugadas (menC ou menACWY)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Duas doses com intervalo de dois meses. Reforço a cada cinco anos.</li> <li>• Preferir a vacina meningocócica ACWY.</li> </ul>	<p>SIM, menC com uma só dose de reforço</p> <p>NÃO, menACWY</p>
<b>Meningocócica B</b>	Duas doses com intervalo de um a dois meses.	NÃO
<b>Haemophilus Influenzae b</b>	Duas doses com intervalo de dois meses.	NÃO
<b>Tríplice bacteriana acelular do tipo adulto (dTpa) / Dupla adulto (dT)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atualizar dTpa independente de intervalo prévio com dT ou TT.</li> <li>• Com esquema de vacinação básico completo: reforço com dTpa a cada dez anos.</li> <li>• Com esquema de vacinação básico incompleto: uma dose de dTpa a qualquer momento e completar a vacinação básica com uma ou duas doses de dT (dupla bacteriana do tipo adulto) de forma a totalizar três doses de vacina contendo o componente tetânico.</li> </ul>	<p>NÃO</p> <p>SIM,** dT</p>
<b>Pneumocócica conjugada (VPC13)</b>	Uma dose.	NÃO

<b>Pneumocócica 23V (VPP23)</b>	Duas doses com intervalo de cinco anos entre elas.	SIM
<p>1. VPC13: entre 18 e 49 anos, é indicação fora de bula.</p> <p>2. Iniciar esquema com vacina conjugada, seguida pela aplicação da vacina VPP23, respeitando o intervalo mínimo de dois meses entre as vacinas.</p> <p>3. Para indivíduos que já receberam a VPP23, não vacinados com VPC13, recomenda-se o intervalo mínimo de um ano para a aplicação de VPC13 e de cinco anos para a aplicação da segunda dose da VPP23, com intervalo mínimo de dois meses entre a vacina conjugada e a polissacarídica.</p>		
<b>Tríplice viral</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>É considerado protegido o adulto que tenha recebido duas doses da vacina tríplice viral acima de 1 ano de idade, com intervalo mínimo de um mês entre elas.</li> <li>Contraindicação a depender do CD4 (ver quadro abaixo).</li> </ul>	SIM**
<b>Varicela</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Para suscetíveis: duas doses com intervalo de um mês.</li> <li>Contraindicação a depender do CD4 (ver quadro abaixo).</li> </ul>	SIM
<b>Febre amarela</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recomendar quando o risco de infecção superar o risco da vacinação. Neste caso, uma dose e, se necessário, uma segunda após dez anos.</li> <li>Contraindicação a depender do CD4 (ver quadro abaixo).</li> </ul>	SIM**
<b>Dengue</b>	Contraindicada para indivíduos com infecção por HIV.	NÃO

\*A disponibilidade segue as normas contidas no Manual dos CRIEs, disponível em [http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_centro\\_referencia\\_imunobiologicos.pdf](http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_centro_referencia_imunobiologicos.pdf)

\*\* Vacinas da rotina, disponíveis também nas UBS.

#### PARÂMETROS IMUNOLÓGICOS PARA TOMADA DE DECISÃO EM IMUNIZAÇÕES COM VACINAS VIVAS ATENUADAS EM ADULTOS COM HIV/AIDS

CONTAGEM DE CD4 EM CÉLULAS / MM <sup>3</sup>	RECOMENDAÇÃO
> 350 (≥ 20%)	Indicar uso.
200 - 350 (15% a 19%)	Avaliar parâmetros clínicos e risco epidemiológico para tomada de decisão.
< 200 (<15%)	Não vacinar.

Fonte: adaptado do Manual dos CRIEs/MS, 2014.

## RECOMENDAÇÕES PARA CRIANÇAS E ADOLESCENTES (DE 0 A 19 ANOS) EXPOSTOS OU INFECTADOS PELO HIV

VACINAS	ESQUEMAS E RECOMENDAÇÕES	NOS CRIES*
<b>Crianças expostas, mas não infectadas, podem seguir o calendário da rotina após os 18 meses de vida.</b>		
<b>BCG</b>	Dose única ao nascer. Contraindicada no caso de infecção pelo HIV.	NÃO
<b>Rotavírus</b>	Duas ou três doses, de acordo com o fabricante (ver <i>Calendário de vacinação SBI</i> criança).	SIM**
<b>Difteria, tétano, pertussis (DTP/DTPa e dTpa)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>DTP ou DTPa: aos 2, 4, 6 e 15-18 meses.</li> <li>Reforço com DTPa ou dTpa aos 4-5 anos.</li> <li>Reforço dTpa aos 9-10 anos.</li> <li>Reforço com dTpa dez anos após última dose.</li> <li>Na impossibilidade de uso das vacinas acelulares, fazer esquema básico com DTP e reforços com dT em maiores de 7 anos de idade.</li> </ul>	SIM,** DTP, DTP-HB- <i>hib</i> e dT  NÃO, DTPa, dTpa
<b><i>Haemophilus influenzae b</i></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aos 2, 4, 6 e 15-18 meses.</li> <li>Crianças maiores de 1 ano e adolescentes até 19 anos não vacinados devem receber duas doses da vacina com intervalo de dois meses entre as doses.</li> </ul>	SIM, para menores de 19 anos
<b>Poliomielite inativada (VIP)</b>	A partir de 2 meses, aos 2, 4 e 6 meses e reforços aos 15-18 meses e aos 4-5 anos de idade.	SIM
<b>Influenza</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Primovacinação de crianças entre 6 e 35 meses de idade: duas doses de 0,25 mL com intervalo de quatro semanas; entre 3 e 8 anos de idade: 0,5 mL com intervalo de quatro semanas. Após primovacinação: uma dose anual de 0,25mL, até os 35 meses, e de 0,5mL a partir dos 3 anos de idade.</li> <li>A partir de 9 anos: uma dose anual de 0,5 mL.</li> </ul>	SIM
<b>Hepatite A</b>	Crianças e adolescentes não vacinados: duas doses com intervalo de seis meses entre elas.	SIM
<b>Hepatite B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Três doses: 0 - 1 - 6 meses.</li> <li>Quatro doses: 0 - 1 - 2 - 6 meses, com o dobro da dose para a faixa etária nos casos de infecção pelo HIV confirmada.</li> </ul>	SIM**
Necessário solicitar a sorologia para hepatite B um a dois meses após a quarta dose. Considera-se imunizado se Anti HBs = ou > 10 UI/mL. Se sorologia negativa, repetir o esquema vacinal com dose dobrada para a faixa etária nos casos de infecção confirmada.		
<b>Pneumocócicas (VPC10 ou VPC13 e VPP23)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vacina pneumocócica conjugada (VPC10 ou VPC13) deve ser administrada aos 2, 4, 6 e entre 12 e 15 meses.</li> <li>Crianças não vacinadas até os 6 meses recebem duas doses com intervalo de dois meses e reforço entre 12 e 15 meses.</li> <li>Crianças com mais de 12 meses e menos de 5 anos recebem apenas duas doses com intervalo de dois meses entre elas.</li> <li>A partir dos 2 anos de idade, fazer uma dose da VPP23, pelo menos oito semanas após a última dose da VPC. Uma única dose de reforço da VPP23 deve ser aplicada cinco anos após a primeira dose.</li> </ul>	SIM, VPC10 para menores de 5 anos  NÃO, VPC13  SIM, VPP23 a partir de 2 anos de idade

1. VPC13: entre 18 e 49 anos, é indicação fora de bula. VPC10: licenciada para menores de 6 anos.
2. Iniciar esquema com vacina conjugada, seguida pela aplicação da vacina VPP23, respeitando o intervalo mínimo de dois meses entre as vacinas.
3. Para indivíduos que já receberam a VPP23, não vacinados com VPC13, recomenda-se o intervalo mínimo de um ano para a aplicação de VPC13 e de cinco anos para a aplicação da segunda dose da VPP23, com intervalo mínimo de dois meses entre a vacina conjugada e a polissacarídica.

<b>Meningocócicas conjugadas (menC ou menACWY)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Preferir a vacina meningocócica ACWY pela maior abrangência das cepas circulantes. Na indisponibilidade de seu uso, substituir pela vacina meningocócica C conjugada.</li> <li>• Esquemas de doses para crianças a partir de 2 meses de idade e adolescentes: ver Calendários de vacinação SBIm para cada faixa etária.</li> <li>• Crianças a partir de 1 ano, adolescentes e adultos não vacinados: duas doses com intervalo de dois meses.</li> <li>• Uma dose de reforço a cada cinco anos, se comprovada infecção pelo HIV.</li> <li>• Men ACWY, em crianças que já receberam menC: pode ser aplicada como dose de reforço aos 12 meses, aos 5 anos e na adolescência.</li> </ul>	<p>SIM,** menC com uma só dose de reforço</p> <p>NÃO, menACWY</p>
<b>Meningocócica B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A partir de 2 meses de idade: três doses, aos 3, 5 e 7 meses e reforço entre 12 e 15 meses.</li> <li>• Crianças entre 12 meses e 10 anos de idade, não vacinadas: duas doses com intervalo de dois meses entre elas.</li> <li>• Adolescentes: duas doses com intervalo de um a dois meses.</li> </ul>	NÃO
<b>HPV</b>	Três doses: 0 - 1 a 2 - 6 meses.	SIM, HPV4 para meninas e mulheres de 9 a 26 anos
<b>Febre amarela</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Duas doses: aos 9 meses e 4 anos de idade.</li> <li>• Crianças maiores e adolescentes: duas doses com intervalo de dez anos.</li> <li>• Contraindicação/indicação a depender do CD4 (ver quadro, p. 49).</li> </ul>	SIM**
<b>Tríplice viral</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Duas doses com intervalo mínimo de um mês a partir de 1 ano de idade.</li> <li>• Deve ser aplicada em crianças nas categorias N, A e B com CD4 <math>\geq</math> 15%.</li> <li>• Crianças com sintomatologia grave e/ou imunossupressão grave (CD4 &lt; 15% para aquelas até 5 anos e CD4 &lt; 200 células/mm<sup>3</sup> para crianças &gt; 5 anos) não devem receber a vacina.</li> </ul>	SIM
<b>Varicela</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Para menores de 13 anos: duas doses com intervalo de três meses entre elas.</li> <li>• Deve ser aplicada em crianças nas categorias N, A e B com CD4 <math>\geq</math> 15%.</li> <li>• A partir de 13 anos: duas doses com intervalo de um mês entre elas.</li> </ul>	SIM
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Em situações de risco – surto ou exposição domiciliar – a primeira dose pode ser aplicada aos 9 meses de idade. Mais duas doses ainda serão necessárias a partir de 1 ano de idade.</li> <li>2. A vacina quádrupla viral (combinação da vacina varicela com a vacina tríplice viral) é uma opção para menores de 12 anos. Na primeira dose, associou-se a maior frequência de eventos adversos quando comparada à aplicação das vacinas em injeções separadas.</li> <li>3. Contraindicada em caso de imunossupressão grave.</li> </ol>		
<b>Dengue</b>	Contraindicada para aquelas com infecção por HIV.	NÃO

\*A disponibilidade segue as normas contidas no Manual dos CRIEs, disponível em [http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_centro\\_referencia\\_imunobiologicos.pdf](http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_centro_referencia_imunobiologicos.pdf)

\*\* Vacinas da rotina, disponíveis também nas UBS.

(Cont.)

(Cont.)

CLASSIFICAÇÃO DA INFECÇÃO PELO HIV EM MENORES DE 13 ANOS			
CATEGORIAS IMUNOLÓGICAS POR CONTAGEM DE CD4 (EM CÉLULAS/MM <sup>3</sup> ) OU PERCENTUAL E IDADE			
Alteração imunológica	Idade < 12 meses	Idade 1-5 anos	Idade 6-12 anos
Ausente (1)	> 1500 (> 25%)	> 1.000 (> 25%)	> 500 (> 25%)
Moderada (2)	750-1.499 (15-24%)	500-999 (15-24%)	200-499 (15-24%)
Grave (3)	< 750 (15%)	< 500 (15%)	< 200 (15%)

CLASSIFICAÇÃO CONFORME ALTERAÇÃO IMUNOLÓGICA, SINAIS E SINTOMAS CLÍNICOS				
Alteração imunológica	N= Ausência de sinais e/ou sintomas clínicos	A= Sinais e/ou sintomas clínicos leves	B= Sinais e/ou sintomas clínicos moderados	C= Sinais e/ou Sintomas clínicos graves
Ausente	N1	A1	B1	C1
Moderada	N2	A2	B2	C2
Grave	N3	A3	B3	C3

Fonte: Adaptado do Manual do CRIEs. Ministério da Saúde, 2014.

## PARÂMETROS IMUNOLÓGICOS PARA INDICAR VACINAS VIVAS ATENUADAS EM PACIENTES VIVENDO COM HIV/AIDS

EM RELAÇÃO A CONTAGEM DE CÉLULAS T CD4+, É IMPORTANTE:

1. Considerar para avaliação o exame realizado no máximo há três meses, e que o paciente não tenha atualmente manifestação clínica de imunodeficiência, com ou sem uso de terapia antirretroviral.
2. Lembrar que em menores de 13 anos é preciso valorizar preferencialmente o percentual de linfócitos T CD4+, pois o número absoluto é passível de maiores variações.
3. Não esquecer que os pacientes com 13 anos ou mais de idade com linfócitos T CD4+ < 200 cél/mm<sup>3</sup> que residam ou viajem para área com recomendação de vacinar contra a febre amarela, precisam ser aconselhados a não viajar ou orientá-los sobre os riscos e métodos alternativos para diminuir os riscos de exposição ao mosquito transmissor.
4. Lembrar que além do risco de evento adverso mais grave em PVHA, a resposta vacinal poderá não ser satisfatória.

# BIBLIOGRAFIA

Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Imunologia celular e molecular*. 7 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

Aberg JA, Gallant JE, Ghanem KG, Emmanuel P, Zingman BS, Horberg MA. Primary care guidelines for the management of persons infected with HIV: 2013 update by the HIV medicine association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 2014;58:e1-e34.

Abzug MJ, Song LY, Fenton T, et al. Pertussis booster vaccination in HIV-infected children receiving highly active antiretroviral therapy. *Pediatrics* 2007; 120(5): e1190-1202.

American Academy of Pediatrics. Active and passive immunization. Kimberlin DW, et al. (ed). *Red book: report of the Committee on Infectious Diseases*. 30 ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2015 p. 1-110.

Aurpibul L, Puthanakit T, Siriaksorn S, Sirisanthana T, Sirisanthana V. Prevalence of protective antibody against measles in HIV-infected children with immune recovery after antiretroviral therapy. *HIV Medicine*. 2006; 7:467-470.

Bailey CL, Smith V, Sands M. Hepatitis B vaccine: A seven-year study of adherence to the immunization guidelines and efficacy in HIV-1-positive adults. *Int J Infect Dis*, 2008;12:e77-e83.

Ballalai I. Conceitos básicos em imunizações, in *Manual prático de imunizações*. São Paulo: AC. Farmacêutica, 2013.

Bamford A, Kelleher P, Lyall H, Haston M, Zancolli M, Goldblatt D, Kampmann B. Serological response to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children and adolescents with perinatally acquired HIV infection. *Aids*, 2014;28(14):2033-2043.

Bandeira LP, Richtmann R, Santos DWCL. Doenças pneumocócicas invasivas em portadores do vírus HIV nos pacientes internados no Instituto de Infectologia Emílio Ribas de 2010 a 2013 – Análise clínico-laboratorial e fatores preditores de mortalidade. São Paulo: Instituto de Infectologia Emílio Ribas; 2014. Monografia.

Barte H, Horvath TH, Rutherford GW. Yellow fever vaccine for patients with HIV infection (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 1. Art. No.: CD010929.

Bekker V, Scherpier H, Pajkrt D, et al. Persistent humoral immune defect in highly active antiretroviral therapy-treated children with HIV-1 infec-

tion: loss of specific antibodies against attenuated vaccine strains and natural viral infection. *Pediatrics* 2006;118(2): e315-322.

Bekker V, Scherpbier H, Pajkrt D, Jurriaans S, Zaaijer H, Kuijpers TW. Persistent humoral immune defect in highly active antiretroviral therapy-treated children with HIV-1 infection: loss of specific antibodies against attenuated vaccine strains and natural viral infection. *Pediatrics*. 2006;118: e315-322.

Berkowitz EM, Moyle G, Stellbrink HJ, Schurmann D, Kegg S, Stoll M, El Idrissi M, Oostvogels L, Heineman TC. Safety and immunogenicity of an adjuvanted herpes zoster subunit candidate vaccine in HIV-infected adults: a phase 1/2a randomized, placebo-controlled study. *J Infect Dis* 2015;211:1279-87.

Bertolini DV, Costa LS, van der Heijden IM, Sato HK, Marques HH. Immunogenicity of a meningococcal serogroup C conjugate vaccine in HIV-infected children, adolescents, and young adults. *Vaccine*. 2012;30(37):5482-5486.

Bhorat AE, Madhi SA, Laudat F, et al. Immunogenicity and safety of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected individuals naive to pneumococcal vaccination. *Aids (London, England)*. 2015;29(11):1345-1354.

B-Lajoie MR, Drouin O, Bartlett G, Nguyen Q, Low A, Gavriilidis G, Easterbrook P, Muhe L. Incidence and Prevalence of Opportunistic and Other Infections and the Impact of Antiretroviral Therapy Among HIV-infected Children in Low- and Middle income Countries: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis*, 2016;62(12):1586-94.

Blanck LJ, Polydefkis MJ, Moore RD, Gebo KA. Herpes Zoster among persons living with HIV in the current antiretroviral therapy era. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012;61:203-7.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância a Saúde. Departamento de DST, Aids e hepatites virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes. Brasília, 2014.

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

Bridges CB, Coyne-Beasley T; Advisory Committee on Immunization Practices. Advisory Committee on immunization practices recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older. United States, 2014. *Ann Intern Med*, 2014;160:190.

Bruce MG, Bruden D, Hurlburt D, Zanis C, Thompson G, Rea L, Toomey M, Townshend-Bulson L, Rudolph K, Bulkow L, Spradling PR, Baum R, Hennessy T, McMahon BJ. Antibody Levels and Protection After Hepatitis B Vaccine: Results of a 30-Year Follow-up Study and Response to a Booster Dose. *J Infect Dis*. 2016;214 (1):16-22.

Campos-Fernandez CS, Araújo LC, Medina-Acosta E. Reduced rate of adverse reactions to the BCG vaccine in children exposed to vertical transmission of HIV infection and in HIV-infected children from an endemic setting in Brazil. *Eur J Pediatr*. 2009; 168:691-696.

Ceccato Junior BP, Guimaraes MD, Lopes AP, Nascimento LF, Novaes LM, Del Castillo DM, Melo VH. Incidence of cervical human papillomavirus and cervical intraepithelial neoplasia.

Centers for Disease Control and Prevention. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm. Rep.* 2011, v. 60, n. RR-02, p. 1-60.

Chaturvedi AK, Madeleine MM, Biggar RJ et al. Risk of human papillomavirus-associated cancers among persons with Aids. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101:1120-1130.

Cohen C, Moyes J, Tempia S, Groome M, Walaza S, Pretorius M, Dawood H, Chagan M, Haffeejee S, Variava E, Kahn K, von Gottberg A, Wolter N, Cohen AL, Malope-Kgokong B, Venter M, Madhi SA. Mortality amongst patients with influenza-associated severe acute respiratory illness, South Africa, 2009-2013. *PLoS One.* 2015;10(3): e0118884.

Cohen C, Singh E, Wu HM, Martin S, de Gouveia L, Klugman KP, Meiring S, Govender N, von Gottberg A. Group for Enteric Respiratory and Meningeal disease surveillance in South Africa (GERMS-SA). Increased incidence of meningococcal disease in HIV-infected individuals associated with higher case-fatality ratios in South Africa. *Aids.* 2010; 24(9):1351-1360.

Cohen C, Walaza S, Moyes J, Groome M, Tempia S, Pretorius M, Hellferscee O, Dawood H, Haffeejee S, Variava E, Kahn K, Tshangela A, von Gottberg A, Wolter N, Cohen AL, Kgokong B, Venter M, Madhi SA. Epidemiology of severe acute respiratory illness (SARI) among adults and children aged  $\geq 5$  years in a high HIV-prevalence setting, 2009-2012. *PLoS One.* 2015;10(2): e0117716.

Crane HM, Dhanireddy S, Kim HN et al. Optimal Timing of Routine Vaccination in HIV-Infected Persons. *Current HIV/Aids Reports*, 2009, 6: 93-99.

Crum-Cianflone NF, Wallace MR. Vaccination in HIV-infected adults. *Aids patient care and STD*, 2014;28(8):397-410.

Dal Mazo L, Polesel J, Serraino D et al. Pattern of cancer risk in persons with Aids in Italy in the HAART era. *Br J Cancer*, 2009;100:840-847.

Dodet B, Durrheim DN, Rees H Rabies: underused vaccines, unnecessary deaths. *Vaccine.* 2014 Apr 11;32(18):2017-2019.

Frota AC, Milagres LG, Harrison LH, Ferreira B, Menna Barreto D, Pereira GS, Cruz AC, Pereira-Manfro W, de Oliveira RH, Abreu TF, Hofer CB. Immunogenicity and safety of meningococcal C conjugate vaccine in children and adolescents infected and uninfected with HIV in Rio de Janeiro, Brazil. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34(5): e113-118.

Fuster F, Vargas JI, Jensen D et al. CD4/CD8 ratio as a predictor of the response to VHB vaccination in HIV-positive patients: A prospective cohort study. *Vaccine*, 2016, 34:1889-1895.

Gallagher KM, Juhasz M, Harris NS, Teshale EH. Adult and adolescent spectrum of HIV disease Group. Predictors of influenza vaccination in HIV-infected patients in the United States, 1990-2002. *J Infect Dis.* 2007;196:339-346.

Garcia Garrido HM, Wieten RW, Grobusch MP, Goorhuis A. Response to Hepatitis A Vaccination in Immunocompromised Travelers. *J Infect Dis.* 2015;212(3):378-385.

Gebo KA, Kalyani R, Moore RD, Polydefkis MJ. The incidence of, risk factors for, and sequelae of herpes zoster among HIV patients in the highly active antiretroviral therapy era. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;40:169-174.

Geretti AM, Doyle T. Immunization for HIV-positive individuals. *Current Opinion in Infectious diseases*, 2010, 23:32-38.

Glesby MJ, Moore RD, Chaisson RE. Clinical spectrum of herpes zoster in adults infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1995;21:370-5.

González Álvarez DA, López Cortés LF, Cordero E. Impact of HIV on the severity of influenza. *Expert Rev Respir Med*. 2016;10:1-10.

Gouvêa Ade F, Pinto MI, Miyamoto M, Machado DM, Pessoa SD, Carmo FB, Beltrão SC, Succi RC. Persistence of hepatitis A virus antibodies after primary immunization and response to revaccination in children and adolescents with perinatal HIV exposure. *Rev Paul Pediatr*. 2015; 33(2):142-149.

Hadler SC, Judson FN, O'Malley PM et al. Outcome of relation to prior human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis*, 1991;163:454-459.

Hibberd PL. Immunization in HIV-infected patients. Disponível em: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). Acesso em 06/06/2016.

Ho YL, Enohata T, Lopes MH, De Sousa Dos Santos S. Vaccination in Brazilian HIV-infected adults: a cross-sectional study. *Aids Patient Care STDS*. 2008;22(1):65-70.

Hussey HS, Abdullahi LH, Collins JE, Muloiwa R, Hussey GD, Kagina BM. Varicella zoster virus-associated morbidity and mortality in Africa: a systematic review protocol. *BMJ* 2016;6(4):e010213.

Ida S, Tachikawa N, Nakajima A, Daikoku M, Yano M, Kikuchi Y, Yasuoka A, Kimura S, Oka S. Influence of human immunodeficiency virus type I infection on acute hepatitis A infection. *Clin Infect Dis*, 2002;34:379-385.

Janoff EN, Tasker SA, Stevenson M et al. Immune activation and virologic response to immunization in recent HIV type 1 seroconverters. *Aids Res Hum Retroviruses*, 1999;15:837-845.

Kahn J, Xu J, Kapogiannis B, Rudy B, et al. Immunogenicity and Safety of the Human Papillomavirus 6, 11, 16, 18 Vaccine in HIV-Infected Young Women. *Clin Infect Dis* 2013;57(5):735-44.

Kernéis S, Launay O, Turbelin C et al. Long-term Immune response to Vaccination in HIV-Infected Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Infectious Diseases*, 2014, 58(8): 1130-9.

Kojic E, Kang M, Cespedes M, Umbleja T, Godfrey C, Allen R, et al. Immunogenicity and Safety of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in HIV-1-Infected Women. *Clin Infect Dis* Apr 9 2014;59(1):127-35.

Kourkounti S, Papaizos V, Leuow K, Kordosis T, Antoniou C. Hepatitis A vaccination and immunological parameters in HIV-infected patients. *Viral Immunol*. 2013;26(5):357-363.

Kunisaki K, Janoff E. Influenza in immunosuppressed populations: a review of infection frequency, morbidity, mortality, and vaccine responses. *Lancet Infect Dis*, 2009;9:493-504.

Lee YC, Hung CC, Tsai MS, Zhang JY, Wu PY, Yang SP, Luo YZ, Chang HY, Liu WC, Sun HY, Chang SC. Incidence and risk factors of herpes zoster in human immunodeficiency virus-positive patients initiating combination antiretroviral therapy in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*. 2016; 13:S1684-1182(16)30041-X. [Epub ahead of print]

Levin MJ, Gershon AA, Weinberg A, et al. Administration of live varicella vaccine to HIV-infected children with current or past significant depression of CD4(b) T cells. *J Infect Dis* 2006;194(2):247-255.

Lew-Tabar AE, Rodriguez Valle M. A review of reverse vaccinology approaches for the development of vaccines against ticks and tick borne diseases. *Ticks Tick Borne Dis*. 2016 Jun;7(4):573-585.

L'Huillier, A., Ferry, T., Courvoisier, D., Aebi, C., Cheseaux, J.-J., Kind, C., Rudin, C., Nadal, D., Hirschel, B., Sottas, C., Siegrist, C.-A., Posfay-Barbe, K., the Pediatric Infectious Diseases Group of Switzerland (PIGS) and the Swiss HIV Cohort Study (SHCS) and the Swiss Mother & Child HIV Cohort Study (MoChiV). Impaired antibody memory to varicella zoster virus in HIV-infected children: low antibody levels and avidity. *HIV Medicine* 2012; 13: 54-61.

Lim SS, Vos T, Flaxman AD et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factors clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 2012;380:2224-60.

Lucas ME, Deen JL, von Seidlein L, Wang XY, Ampuero J, Puri M, Ali M, Ansaruzzaman M, Amos J, Macuamule A, Cavailler P, Guerin PJ, Mahoudeau C, Kahazi-Sangwa P, Chagnat CL, Barreto A, Songane FF, Clemens JD. Effectiveness of mass oral cholera vaccination in Beira, Mozambique. *N Engl J Med*.2005;352(8):757-767.

Maatens G, Celum C, Lewin SR. HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. *Lancet*, 2014; 384:258-271.

MacLennan CA, Richter A, Hodson J, Faustini S, Birtwistle J, Whitelegg A, Chigiga J, Singo M, Walker-Haywood J, Mulugeta B, Masuka S, Mainey C, Plant T, Drayson MT, Manavi K. Immunization of HIV-infected adults in the UK with Haemophilus influenzae b/meningococcal C glycoconjugate and pneumococcal polysaccharide vaccines. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016 May 7. [Epub ahead of print]

Miller L, Arakaki L, Ramautar A et al. Elevated risk for invasive meningococcal disease among persons with HIV. *Ann Intern Med*, 2014;160:30-37.

Miller L, Arakaki L, Ramautar A, Bodach S, Braunstein SL, Kennedy J, et al. Elevated risk for invasive meningococcal disease among persons with HIV. *Ann Intern Med*. 2014;160(1):30-37.

Moberley SA et al. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Data- base Systemic Reviews*, 2008, 1:CD000422.

Moanna A Rimland D. decreasing incidence of herpes zoster in the highly active antiretroviral therapy era. *Clin Infect Dis* 2013;57:122-5.

Moser M, Leo O. Key concepts in immunology. *Vaccine* 2010; 28 Suppl 3: C2-13.

Moss, W. J.; Sutcliffe, C. G.; Halsey, N. A. Vaccination of human immunodeficiency virus infected persons. In: Plotkin, S. A.; Orenstein, W. A.; Offit, P. (Ed.). *Vaccines*. 6 ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 2013. p. 1257-1269.

Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF Jr, Griffin MR. Influenza-associated morbidity and mortality in young and middle-aged women. *JAMA*, 1999;281:901-907.

Nicolini LA, Giacobbe DR, Di Biagio A, Viscoli C. Insights on common vaccinations in HIV-infection: efficacy and safety. *J Prev Med Hyg*, 2015;56:E28-E32.

Nitta AT, Douglas JM, Arakene G, Ebens JB. Disseminated meningococcal infection in HIV-seropositive patients. *Aids*, 1993;7:87-90.

Nossal GJ. Vaccines of the future. *Vaccine*. 2011 Dec 30;29 Suppl 4: D 111-115.

Notes from the field: Serogroup C invasive meningococcal disease among men who have sex with men – New York City, 2010-2012. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *MMWR* 2013;61:1048.

Ochoa-Gondar O, Vila-Corcoles A, Rodriguez-Blanco T, et al. Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against community-acquired pneumonia in the general population aged 60 years: 3 years of follow-up in the CAPAMIS Study. *Clin Infect Dis*. 2014;58(7):909-917.

Panasiuk B, Prokopowicz D, Panasiuk A. Immunological response in HIV-positive patients vaccinated against tick-borne encephalitis. *Infection*. 2003;31(1):45-46.

Panel on Opportunistic Infections in HIV-infected adults and adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institute of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Available at [http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/adult\\_oi.pdf](http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/adult_oi.pdf).

Pessoa SD, Miyamoto M, Ono E, Gouvêa AF, de Moraes-Pinto MI, Succi RC. Persistence of vaccine immunity against hepatitis B virus and response to revaccination in vertically HIV-infected adolescents on HAART. *Vaccine*. 2010; 28(6):1606-1612.

Purswani MU, Karalius B, Yao TJ, Schmid DS, Burchett SK, Siberry GK, Patel K, Van Dyke RB, Yogev R, Pediatric HIV/Aids Cohort Study PHACS. Prevalence and Persistence of Varicella Antibodies in Previously Immunized Children and Youth with Perinatal HIV-1 Infection. *Clin Infect Dis*. 2016;62(1):106-114.

Rainwater-Lovett K, Moss WJ. Immunologic basis for revaccination of HIV-infected children receiving HAART. *Future Virol*. 2016; (1): 59-71.

Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*, 2014;58:309-318.

Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P et al. *Clinical infectious Diseases*, 2014, 58(3): e44-100.

Shafran SD. Live attenuated herpes zoster vaccine for HIV-infected adults. *HIV Med.*, 2016;17(4):305-310.

Shafran, S. Live attenuated herpes zoster vaccine for HIV-infected adults. *HIV Medicine* 2016; 17: 305–310.

Siberry GK, Warshaw MG, Williams PL, Spector SA, Decker MD, Jean-Philippe P, Yogev R, Heckman BE, Manzella A, Roa J, Nachman S, Lujan-Zilbermann J; IMPAACT P1065 Protocol Team. Safety and immunogenicity of quadrivalent meningococcal conjugate vaccine in 2- to 10-year-old human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 Jan;31(1):47-52.

Siegrist C. Vaccine immunology. In: Plotkin S, Orenstein W, O t PA. *Vaccines*. 5 ed. Philadelphia: Saunders, 2008.

Simard EP, Engels EA. Cancer as a cause of death among people with Aids in the United States. *Clin Infect Dis*, 2010;51:957-962.

Simmons RD, Kirwan P, Beebeejaun K, Riordan A, Borrow R, Ramsay ME, Delpach V, Lattimore S, Ladhani S. Risk of invasive meningococcal disease in children and adults with HIV in England: a population-based cohort study. *BMC Med*. 2015;13:297.

Sticchi L, Bruzzone B, Caligiuri P, et al. Seroprevalence and vaccination coverage of vaccine-preventable diseases in perinatally HIV-1-infected patients. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2015;11(1): 263-269.

Succi RCM, Krauss MR, Harris R, Machado DM, Moraes-Pinto MI, Musi-Pinhata MM, Ruz NP, Pierre RB, Kolevic L, Joao E, Foradori I, Hazra R, Siberry GK for the NISDI Pediatric Study Group 2012. Undervaccination of perinatally HIV-infected and HIV-exposed uninfected children in Latin America and the Caribbean. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32: 845-850.

Sullivan PS, Hanson DL, Dworkin MS, Jones JL, Ward JW; Adult and adolescent spectrum of HIV disease progression among HIV-infected persons. *Aids*, 2000;14:2781-2785.

Sutcliffe CG, Moss WJ: Do children infected with HIV receiving HAART need to be revaccinated? *Lancet Infect. Dis.* 2010; 10: 630-642.

Taylor S, Bunge E, Bakker M, Castellsague. The incidence, clearance and persistence of non-cervical human papillomavirus infections: a systematic review of the literature. *BMC Infect Dis* 2016;16:293.

Tebas P, Frank I, Lewis M et al. Center for Aids Reserch and Clinical Trials Unit of the University of Pennsylvania. Poor immunogenicity of the H1N1 2009 vaccine in well controlled HIV-infected individuals. *Aids*, 2010;24:2187-2192.

Tedaldi EM, Baker RK, Moorman AC, Wood KC, Fuhrer J, McCabe RE, Holmberg SD. HIV Outpatient Study (HOPS) Investigators. Hepatitis A and B vaccination practices for ambulatory patients infected with HIV. *Clin Infect Dis*, 2004;38:1478-1484.

Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R Jr, Phair J, Visscher B, Munoz A, Thomas DL: Multicenter Aids cohort study. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet*, 2002;360:1921-1926.

Van-Dunem JC, Rodrigues LC, Alencar LC, Militão-Albuquerque Mde F, Ximenes RA. Effectiveness of the first dose of BCG against tuberculosis among HIV-Infected, predominantly immunodeficient children. *Biomed Res Int*. 2015; 2015:275029.

Veenstra J, van Praag RM, Krol A et al. Complications of varicella zoster virus reactivation in HIV-infected homosexual men. *Aids*, 1996;10:393-399.

Verma R, Khanna P, Chawla S, Dhankar M. HIV vaccine: Can it be developed in the 21st century? *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(1):222-224.

Wallace MR, Hooper DG, Pyne JM, Graves SJ, Malone JL. Varicella immunity and clinical disease in HIV-infected adults. *South Med J*, 1994;87:74-76.

Weinberg A, Gona P, Nachman SA, et al. Antibody responses to hepatitis A virus vaccine in HIV-infected children with evidence of immunologic reconstitution while receiving highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2006; 193(2):302-311.

Westrop SJ, Moyle G, Jackson A et al. CCR5 Antagonism Impacts Vaccination Response and Immune Profile in HIV-1 Infection *Molecular Medicine* 2012, 18: 1240-1248.

Wilkin T, Lee J, Lensing S, Stier E, Goldstone S, Berry J, et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected men. *J Infect Dis* 2010 Oct 15;202(8):1246-53.

Yin Z, Rice BD, Waight P et al. Invasive pneumococcal disease among HIV-positive individuals, 2000-2009. *Aids*, 2012;26:87-94.





A imunização das pessoas que vivem com HIV/Aids (PVHA) é sabidamente um fator importante na prevenção de infecções oportunistas e na manutenção da saúde. Contudo, ainda são perdidas muitas oportunidades de atualização do calendário vacinal. Com este Guia, a SBIm e a SBI pretendem informar sobre as peculiaridades da imunização em adultos e crianças; as características das vacinas inativadas e atenuadas; os fatores que interferem na imunização. Pretendem, ainda, disponibilizar recomendações e orientações com base nos últimos estudos científicos. Dessa forma, esperamos contribuir para ampliar seus esforços na conquista de mais qualidade para a vida de seus pacientes.

