



Vacinas na criança com imunodeficiência

Marisa Vieira, José Gonçalo Marques

Unidade de Infecçologia. Clínica Univesitária de Pediatria. Hospital de Santa Maria. Lisboa

Resumo

Apesar das imunodeficiências serem doenças relativamente raras em Pediatria, nos últimos anos temos assistido a um aumento do número de casos, quer pelo número crescente de crianças com imunodeficiências secundárias (à corticoterapia prolongada, quimioterapia ou à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana), quer pelo aparecimento de novas imunodeficiências primárias. Paralelamente, tem-se verificado uma maior longevidade destas crianças e o alargamento do leque de vacinas disponíveis. Torna-se necessário, portanto, a existência de recomendações consensuais sobre a vacinação destas crianças, embora nem sempre existam estudos sólidos que as suportem.

Os autores pretendem resumir os princípios gerais e os aspectos particulares da imunização da criança com imunodeficiência, tomando como principais referências as recomendações dos colégios de Pediatria inglês e americano, do Programa Nacional de Vacinação e a experiência clínica da sua Unidade.

De um modo geral, as vacinas devem ser administradas desde que sejam seguras, mesmo que a sua eficácia seja duvidosa. Na prática, administramos as vacinas inactivadas e contra-indicamos as vacinas vivas. A VASPR pode, contudo, ser administrada em situações pontuais.

Na presença de imunodeficiência combinada grave, primária ou secundária, é mais sensato protelar a vacinação até que se verifique a reconstituição imunitária. Nesta altura, podem estar indicados reforços vacinais suplementares ou mesmo a revacinação de crianças entretanto imunizadas.

Os familiares e prestadores de cuidados de crianças com imunodeficiência devem ser submetidos a um leque alargado de imunizações, embora sejam necessários cuidados especiais com a administração de vacinas vivas potencialmente transmissíveis.

Palavras-chave: Vacinas, imunodeficiência, criança.

Acta Pediatr Port 2007;38(2):85-9

Vaccines in the immunocompromised child

Abstract

In the last few years there has been a growing number of cases of immune deficiency among children, due to increasing secondary immune deficiency (children on chemotherapy, chronic steroid therapy or those infected with human immunodeficiency virus) and also to recently described primary immunodeficiency. Simultaneously, children with immune deficiency live longer and more vaccines become available, creating the need for recommendations about vaccination in this group. Unfortunately, most recommendations are based upon theoretical risks rather than solid study-derived data.

The authors intent to assemble the general rules and specific immune deficiencies recommendations derived from guidelines of the English and the American Paediatric Colleges, the Portuguese Programa Nacional de Vacinação and clinic experience of their Unit.

As a general rule, all vaccines should be delivered, provided that they are safe, even if their efficacy may be reduced. Inactivated vaccines are safe in immunocompromised patients but live vaccines should not be delivered. Nevertheless, MMR vaccine can be given in certain situations.

In cases of primary or secondary severe combined immune deficiency, immunizations should be protracted until the immune system is restored. At this time, booster vaccinations or complete revaccination programmes might be indicated.

Household contacts and care-givers of immunocompromised children should receive a wide number of vaccines, but special care must be taken with live vaccines with risk of transmission of the vaccinal virus.

Key-words: Vaccines, immunodeficiency, children.

Acta Pediatr Port 2007;38(2):85-9

Introdução

A disfunção primária ou secundária do sistema imunitário pode afectar simultaneamente a eficácia e a segurança das vacinas.

Recebido: 09.12.2005

Aceite: 05.03.2007

Correspondência:

José Gonçalo Marques

Unidade de Infecçologia

Clínica Univesitária de Pediatria. Hospital de Santa Maria

Avenida Prof. Egas Moniz. 1600 Lisboa

Tel: 217805088

jgmarques@hsm.min-saude.pt

Este compromisso depende quer das vacinas utilizadas quer do tipo e do grau de imunodeficiência (ID). Por seu turno, nos últimos anos, assistimos à descrição de um número crescente de novas imunodeficiências, a um aumento do número e da longevidade das crianças com ID e ao alargamento do leque de vacinas disponíveis. Compreende-se pois a simultaneidade da acuidade do tema da vacinação da criança imunodeprimida e da inexistência de estudos sólidos que o abordem.

Este artigo pretende simplificar as decisões quanto à imunização de crianças imunodeprimidas. Tomou como principais referências as recomendações do Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH)¹, da American Academy of Pediatrics (AAP)² e do Programa Nacional de Vacinação (PNV)^{3,4}. Pelos motivos referidos, em muitas das situações, as recomendações baseiam-se em princípios teóricos.

O PNV considerado no texto é o que entra em vigor em 2006 e que inclui a vacina inactivada contra a poliomielite (em substituição da vacina viva), a vacina acelular contra a tosse convulsa (em substituição da vacina de célula completa) e a vacina conjugada contra o meningococo C (MnC).

Regras Gerais

Na imunização de crianças com ID devem ser respeitados alguns princípios gerais:

- Todas as vacinas que possam trazer algum benefício a estas crianças devem ser utilizadas, desde que sejam seguras¹. Só muito raramente a imunidade está tão comprometida que a imunização activa é completamente ineficaz e inapropriada.
- As vacinas inactivadas são seguras, embora a sua eficácia possa ser reduzida.
- As crianças com ID, primária ou secundária, atendendo ao risco de desenvolverem doença pelo microorganismo vacinal, não devem receber vacinas vivas, nomeadamente: BCG, VAP (poliomielite oral), VASPR (sarampo, parotidite epidémica, rubéola), varicela, febre tifóide, febre amarela e gripe intranasal. Existem contudo excepções, sobretudo para a administração da VASPR. As vacinas BCG e contra a varicela causam infecção persistente no hospedeiro podendo causar doença tardia.
- A resposta imunogénica após vacinação é imprevisível, o que justifica que, em algumas situações, se deva adoptar profilaxia após exposição (por exemplo para o sarampo e para o tétano) mesmo quando o esquema de imunização está completo.
- Os níveis de anticorpos específicos são frequentemente difíceis de interpretar, pelo que a sua determinação, tendo em vista o auxílio nas decisões relativas às imunizações, não deve ser efectuada por rotina.
- Os familiares e prestadores de cuidados de crianças com ID devem ser submetidos a um leque alargado de vacinas, incluindo a da varicela (nos seronegativos para varicela) e a da gripe, com o objectivo de diminuir o risco de se tornarem fonte de contágio. Contudo o vírus da vacina da varicela é transmissível quando surge erupção vacinal pelo que o aparecimento de lesões deve ser vigiado até às seis semanas

após a vacinação – se surgirem, o contacto com doentes deve ser evitado até que todas as lesões se encontrem em fase de crosta. As estirpes vacinais da VASPR e BCG não são transmissíveis. No caso de serem inadvertidamente vacinados com VAP, deve ser evitado o contacto com a criança com ID por um período de 4-6 semanas após vacinação.

Recomendações nas Imunodeficiências Primárias

As Imunodeficiências Primárias (IDP) incluem defeitos da imunidade humoral e celular, do complemento e da função fagocitária.

Cada um destes grupos apresenta particularidades com implicações nas imunizações recomendadas. Por outro lado, existem patologias com grau de imunodeficiência variável, ao qual se deve adaptar o esquema vacinal.

As vacinas podem ter algum valor na criança com deficiência grave na produção de anticorpos, uma vez que além de imunidade humoral também induzem imunidade celular¹.

O Quadro I resume as recomendações para diferentes grupos de IDP.

Quadro I – Recomendações para a vacinação de crianças com Imunodeficiência Primária (IDP). Para o esquema de vacinação antipneumocócica, vide Quadro VII.

Imunodeficiência	Comentário
Imunodeficiência combinada grave (IDCG)	Não está indicada qualquer vacina
Síndrome de di George Síndrome Wiskott Aldrich Ataxia telangiectasia Síndrome hiper IgE	Vacinas inactivadas Consultar um especialista para vacinação com vacinas vivas (grau variável de imunossupressão)
Agamaglobulinémia ligada ao X Imunodeficiência comum variável Síndrome hiper IgM	PNV excepto vacinas vivas
Défice de actividade fagocitária • Doença granulomatosa crónica • Défice de mieloperoxidase • Défice de adesão dos leucócitos • Défice de interleucina-12 / interferon- γ	PNV excepto BCG As vacinas vivas bacterianas estão contra-indicadas (BCG, <i>Salmonella typhi</i>) Antipneumocócica Gripe
Défice do complemento Hipoesplenismo (Primário ou Secundário)	PNV Antipneumocócica ^a Antimeningocócica (A, C, Y, W ₁₃₅) ^{ab} Gripe
Défice de IgA Défice de subclasses IgC Défice de produção de anticorpos específicos Neutropénia crónica Predisposição para infecção sem defeito demonstrável Malnutrição sem défice grave Doença crónica	PNV Antipneumocócica Gripe

^{a)} – Se esplenectomia electiva, vacinar pelo menos 15 dias antes da cirurgia;

^{b)} – A vacina antimeningocócica polissacárida tetravalente (Mn A, C, Y, W₁₃₅) deve ser administrada às crianças com défice do complemento com mais de 2 anos de idade e após imunização com a vacina conjugada contra o meningococo C. Em 2005 foi comercializada nos EUA uma vacina conjugada tetravalente, que por enquanto só está aprovada para crianças acima dos 11 anos de idade. Um ensaio em crianças entre os dois e os nove anos de idade mostrou bons resultados em termos de eficácia e segurança⁵. Contudo, surgiu recentemente um alerta do CDC para a vigilância de possível associação a síndrome de Guillain-Barré⁶.

Recomendações nas Imunodeficiências Secundárias

Neste grupo incluem-se as alterações secundárias do sistema imunitário, nomeadamente as adquiridas após terapêutica imunossupressora, neoplasia e infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH).

A imunização destas crianças deve ter em conta diversos factores: tipo de doença subjacente, regime terapêutico imunossupressor, irradiação ou remoção do baço, doenças infecciosas prévias e história vacinal de cada doente.

1) Quimioterapia, corticoterapia e outra terapêutica imunossupressora

As vacinas inactivadas podem ser administradas durante a quimioterapia (QT) desde que a situação clínica seja estável, isto é, na ausência de infecção ou toxicidade de órgão à data da imunização e previsivelmente nas 3 semanas seguintes. Apesar da probabilidade da resposta imune ser sub-ótima, nalguns casos atingem-se níveis de anticorpos protectores, o que pode ser importante se o risco de exposição for elevado. A variabilidade da situação de cada doente torna difícil elaborar uma recomendação definitiva quanto ao intervalo entre a suspensão da QT e a administração de vacinas vivas de um modo seguro e eficaz².

O Quadro II resume as recomendações do RCPCH e da AAP relativamente a doentes sujeitos a quimioterapia, a corticoterapia ou a outra terapêutica imunossupressora. Na doença de

Quadro II – Recomendações do RCPCH e da AAP para vacinação de crianças submetidas a quimioterapia, corticoterapia ou outros imunossupressores. QT – quimioterapia.

Tipo de terapêutica	RCPCH	AAP
Quimioterapia (QT)	Vacinas vivas contra-indicadas durante a QT e nos 6 meses depois. Vacinas inactivadas podem ser administradas durante a QT se estabilidade clínica. 6 meses após terminar QT - DTPa, VIP, Hib e VASPR (1 dose) ^a . Vacinas da Gripe no final da QT ^b .	Vacinas vivas contra-indicadas durante a QT e nos 3 meses depois.
Corticoterapia	Vacinas vivas contra-indicadas durante o tratamento ^c e nos 3 meses depois.	Vacinas vivas contra-indicadas durante o tratamento ^c e até: 15 dias depois se duração < 14 dias 1 mês se > 14 dias ^d .
Outros Imunossupressores	Vacinas vivas contra-indicadas durante o tratamento e nos 6 meses depois.	Vacinas vivas contra-indicadas durante o tratamento e nos 3 meses depois.

^a – Não será necessário o reforço do PNV se previsto no prazo de 1 ano após estas doses adicionais;

^b – Administrar se a época habitual da gripe ocorrer nos 6 meses seguintes;

^c – Prednisona ≥ 2 mg/kg/dia > 1 semana ou ≥ 1 mg/kg/dia > mês;

^d – Prednisona ≥ 2 mg/kg/dia ou ≥ 20 mg/dia;

^e – 3 meses para vacina anti-varicela.

Hodgkin, por risco aumentado de doença invasiva por pneumococo, imunizar contra este agente 3 meses após terminar QT.

Relativamente à corticoterapia, são referidas as doses imunossupressoras de prednisona, devendo ser consideradas doses equivalentes de outros corticosteróides. As recomendações não se aplicam ao uso de corticóides em doses fisiológicas, administração por via tópica cutânea ou inalatória ou injeção local (articulação, tendão). Contudo, se houver evidência clínica ou laboratorial de imunodeficiência associada a terapêutica crónica tópica ou inalatória, esta deve ser interrompida um mês antes de administrar uma vacina viva.

A vacina da varicela está aprovada nos EUA para uso passivo em leucémicos em remissão há mais de 12 meses e com contagem de linfócitos superior a 700/mm³ à data da vacinação. Se estiverem sob quimioterapia de manutenção, esta tem de ser interrompida nos sete dias antes e após vacinação. Não deve ser efectuada corticoterapia nos 14 dias seguintes à administração da vacina. Surgiu erupção vacinal em cerca de metade dos doentes que estavam sob terapêutica de manutenção, o que pode justificar terapêutica com aciclovir oral ou endovenoso⁷.

2) Transplante de medula óssea alogénico ou autólogo

Após um transplante de medula óssea (TMO), a capacidade e a velocidade de recuperação do sistema imunitário é influenciada por diversos factores: patologia de base, tipo de TMO (alogénico ou autólogo), grau de compatibilidade HLA no TMO alogénico, existência de depleção de células T, estado do enxerto, tempo passado desde o TMO, existência de reacção de enxerto contra hospedeiro crónica (*graft versus host disease* – GVHD), terapêutica imunossupressora.

Assume-se que todas as crianças transplantadas estejam em risco de perder os seus anticorpos protectores naturais ou pós-vacinais. É provável que o estado imunológico após TMO varie de criança para criança, debatendo-se actualmente se permanecem *naïve* ou adquirem a imunidade do dador.

De um modo geral, todas as crianças submetidas a um TMO devem ser alvo de um programa de revacinação que inclui todas as vacinas do PNV, com excepção da BCG que está contra-indicada. Este pode iniciar-se aos 12 meses após TMO (18 meses, se TMO alogénico HLA-não idêntico¹) desde que estejam asseguradas as seguintes condições:

1. Não haja evidência de GVHD crónica activa.
2. A terapêutica imunossupressora tenha sido suspensa há mais de 6 meses (12 meses para vacinas vivas).
3. A última administração de imunoglobulinas tenha sido há mais de 3 meses.

O Quadro III resume o esquema de revacinação após TMO.

A vacina da varicela está restringida a protocolos de investigação e só após 24 meses do TMO².

Se houver ferimento com risco de tétano nos primeiros 12 meses pós TMO, deve ser administrada imunoglobulina anti-tetânica independentemente do número de imunizações.

Quadro III – Programa de revacinação após transplante de medula óssea (adaptado das recomendações do RCPCH e da APP).

Tempo após TMO	Vacinas
12, 14 e 24 meses	Vacinas inactivadas do PNV ^a
15 meses	Pn7 3 doses com 4 - 8 semanas de intervalo 2 doses se > 2 anos
24 meses	Pn23 VASPR (2ª dose ≥ 4 semanas após a primeira) ^b
Anual (em Outubro)	Gripe ^c

Pn7 – Vacina anti-pneumocócica conjugada heptavalente; **Pn23** – Vacina anti-pneumocócica polissacárida de 23 serotipos; **PNV** – Programa Nacional de Vacinação; **TMO** – transplante de medula óssea.

^{a)} – Nas crianças com mais de 7 anos de idade, utilizar Td em vez de DTP;

^{b)} – Não administrar se GVHD crónica; o benefício da segunda dose não foi avaliado;

^{c)} – Administrar anualmente, a partir dos 6 meses pós TMO, enquanto persistir risco aumentado de doença.

As precauções com as imunizações dos conviventes das crianças submetidas a TMO devem manter-se nos 12 meses após TMO e até que a criança esteja, pelo menos, 12 meses sem qualquer terapêutica imunossupressora e sem GVHD activa.

3) Transplante de órgãos sólidos

A maioria das crianças submetidas a transplantes de órgãos sólidos terão começado, ou até completado, o esquema de vacinação. No entanto, após o transplante ficarão a fazer imunossupressão durante muito tempo, pelo que poderá não haver outra oportunidade para serem imunizadas em condições óptimas. Assim, antes do transplante, há que assegurar as condições indicadas no Quadro IV.

Quadro IV – Imunização prévia a transplante de órgão ou imunossupressão.

- Confirmar cumprimento de PNV
- VASPR nos > 12 meses, pelo menos 1 mês antes
- Pn, MnC e gripe, pelo menos 15 dias antes
- Vacina da hepatite A aos receptores de transplante hepático²
- Vacina da varicela aos receptores de transplante renal¹

Mn – vacina antimeningocócica polissacárida; **Pn** – vacina antipneumocócica; **PNV** – Programa Nacional de Vacinação.

No período após transplante, estas crianças seguem as regras das crianças sob terapêutica imunossupressora. Alguns autores aconselham aguardar 6 meses após transplante antes de retomar imunizações, de forma a permitir a recuperação da imunidade².

As precauções com a imunização dos contactos próximos/conviventes aplicam-se enquanto a criança estiver sob terapêutica imunossupressora pós-transplante.

4) Infecção VIH

A vasta maioria das crianças infectadas por vírus da imunodeficiência humana (VIH) adquire a infecção por transmissão vertical. As crianças infectadas podem manter-se imunocompetentes por largos períodos de tempo ou progredir rapidamente para SIDA. Os novos regimes de terapêutica antirretroviral de alta eficácia (HAART – *highly active anti-retroviral therapy*) conseguem restaurar a imunidade mesmo nas crianças com maior grau de imunossupressão. As vacinas produzem fraca resposta imune nas crianças com imunodeficiência grave, pelo que a sua administração deve ser protelada até que haja alguma recuperação imunitária sob HAART. Nas crianças imunizadas em período de ID grave, a vacinação deve ser repetida após recuperação imunitária sob HAART.

A VASPR tem sido largamente utilizada em crianças com contagens de CD4 superiores a 15%. Há apenas um caso descrito de pneumonite do sarampo associada à estirpe vacinal, após imunização de um adolescente gravemente imunodeprimido.

Ainda não existem muitos dados relativos ao efeito das imunizações na carga viral das crianças infectadas. Nalguns estudos com adultos verificou-se um aumento transitório da carga viral após vacinação para a gripe e pneumococo, o qual não condicionou a progressão da doença.

As recomendações vacinais estão expressas no Quadro V.

Quadro V – Vacinas na criança com infecção pelo VIH.

- BCG contra-indicada
- PNV, excepto VASPR se imunossupressão grave (CD4 < 15%)^a
- Anti-pneumocócica (de acordo com o esquema do Quadro VII)
- Gripe, anual
 - Após os seis meses de idade
 - Se não houver imunodepressão grave

^{a)} – A AAP recomenda a 1ª dose de VASPR aos 12 meses e a 2ª dose 4 semanas depois, com o objectivo de melhorar a resposta imune. Em Portugal tem-se mantido o esquema previsto no PNV (Programa Nacional de Vacinação).

5) Criança com doença crónica

A criança com doença crónica que não seja gravemente debilitante, deve cumprir o PNV e associar as vacinas antipneumocócica e antigripal. A criança gravemente malnutrida deve ser encarada como a criança com infecção pelo VIH (Quadro V).

Não se demonstrou que as imunizações causem exacerbações de doenças inflamatórias crónicas.

Outras situações

1) Terapêutica com imunoglobulina

Nas crianças submetidas a terapêutica com imunoglobulina EV há que respeitar um intervalo entre a última infusão de imunoglobulina e a administração de vacinas vivas, de modo a desencadear-se uma resposta imune eficaz. A situação melhor estudada é a resposta à vacina do sarampo (VAS), para a

qual o intervalo a respeitar depende da dose de imunoglobulina administrada (Quadro VI)². A resposta à vacina também é afectada quando esta é administrada menos de duas semanas antes da imunoglobulina. Embora não se saiba qual o efeito da administração de imunoglobulina na resposta à vacina da varicela, recomenda-se que sejam respeitados os intervalos determinados para a vacina do sarampo. No que diz respeito às vacinas inactivadas e toxóides, não foi demonstrada inibição significativa da resposta imune².

Quadro VI – Intervalo recomendado entre a administração de imunoglobulina e a vacina do sarampo (VAS), de acordo com a dose de imunoglobulina.

Dose de imunoglobulina	Intervalo a respeitar até à administração de VAS (meses)
≤ 10 mg/Kg	3
20 – 60 mg/Kg	5
80 – 100 mg/Kg	6
300 – 400 mg/Kg	8
1 g/Kg	10
2 g/Kg	11

2) Vacinação antipneumocócica

A vacinação antipneumocócica, quando indicada, deve respeitar o esquema referido no Quadro VII.

Quadro VII – Vacinação anti-pneumocócica em grupos de risco.

< 24 meses	Pn7	esquema habitual:
		< 6 meses: 3 doses + 1 dose aos 15 meses 6-12 meses: 2 doses + 1 dose aos 15 meses > 12 meses: 2 doses Intervalos recomendados de 8 semanas entre as administrações de Pn7 (mínimo 4 semanas)
	Pn23	1 dose quando atinge os 24 meses
24-59 meses	Pn7	2 doses com intervalo de 1-2 meses
	Pn23	2 meses depois
≥ 5 anos	Pn23	1 dose
		(reforço, único, 3 a 5 anos depois, se persistir a situação de risco)

Pn7 – Vacina anti-pneumocócica conjugada heptavalente; **Pn23** – Vacina anti-pneumocócica polissacárida de 23 serotipos.

Conclusões

Existe pouca informação comprovada em ensaios clínicos relativamente à imunização das crianças imunodeprimidas o que motiva a inexistência de uma estratégia única. Na prática, em situação não epidémica e não endémica, deve ser respeitado o esquema que contempla maior intervalo de segurança e vice-versa. De um modo geral, exceptuando os casos de imunodeficiência combinada grave, primária ou secundária, administramos as vacinas inactivadas a todas as crianças e contra-indicamos as vacinas vivas. A VASPR pode, contudo, ser administrada nalgumas situações de ID.

É importante respeitar os princípios gerais enunciados, incluindo a vacinação dos familiares e prestadores de cuidados, recorrendo à opinião de um especialista nas situações mais difíceis.

Referências

1. Immunization of the immunocompromised child: Recommendations of the Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH); 2002. Acessível em: www.rcpch.ac.uk.
2. American Academy of Pediatrics. Immunization in special circumstances. In: Pickering LK, ed. 2003 *Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases*. 26th ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2003:66-82.
3. Direcção-Geral da Saúde. Programa Nacional de Vacinação: Orientações Técnicas; 10, Lisboa; 2000.
4. Programa Nacional de Vacinação – Despacho n° 4570/2005 (2ª série) do Ministério da Saúde, Gabinete do Ministro, Diário da República n° 43, II série, de 02/03/2005.
5. Pichichero M, Casey J, Blatter M, Rothstein E, Ryall R, Bybel M et al. Comparative trial of the safety and immunogenicity of quadrivalent (A, C, Y, W-135) meningococcal polysaccharide-diphtheria conjugate vaccine versus quadrivalent polysaccharide vaccine in two – to ten-year-old children. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:57-62.
6. Guillain-Barré Syndrome among recipients of Menactra® meningococcal conjugate vaccine – United States, June – July 2005. [www.cdc.gov/mmwr/October 6, 2005/54](http://www.cdc.gov/mmwr/October_6_2005/54) (Dispatch); 1-3.
7. Gershon A, Takahashi M, Seward J. Varicella Vaccine. In: Plotkin S, Orenstein W, eds. *Vaccines*. 4th edition. Saunders, Philadelphia; 2004: 783-823.