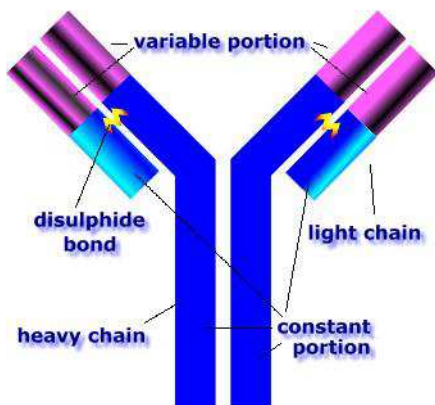


Vacinação em pacientes com Imunodeficiência Primária

O Jornal BRAGID entra no quarto ano de sua publicação com um tema extremamente importante que é a imunização nos pacientes com Imunodeficiência Primária. O número de diagnóstico destes pacientes tem aumentado e, cada vez mais, nos deparamos com situações como a recomendação de vacinas para estes pacientes cujas deficiências são tão distintas requerendo uma orientação especial para cada tipo de imunodeficiência.

Este ano de 2009 será marcado pela consolidação do Registro Latino-Americano de Imunodeficiência cuja coordenação encontra-se em nosso país. O programa para registro dos pacientes foi gentilmente doado pela Sociedade Européia de Imunodeficiência (ESID) de forma que os nossos dados poderão ser comparados aos desta Sociedade. Também toda a parte ética e de segurança será semelhante ao da ESID. O registro de nossos pacientes é a única forma de conhecermos nossa casuística, e juntos, solicitarmos melhoria para o diagnóstico e tratamento destes pacientes.



A memória imunológica foi reconhecida há mais de 2000 anos. O sucesso da primeira vacina foi evidenciado pelo fato que a varíola foi erradicada da população humana em 1981. O uso de vacinas contra bactérias e vírus tem reduzido drasticamente a morbi-mortalidade por doenças infecciosas em todo o mundo.

Também foi através das vacinas que se demonstrou como o sistema imune é capaz de montar e manter uma resposta contra doenças infecciosas. O objetivo da vacina é induzir memória imunológica por longo período. Elas não protegem o indivíduo contra infecção, mas sim contra a doença provendo o sistema imune com uma "arma" capaz de combater o agente infeccioso.

Cada vez mais o médico se depara com situações especiais nas quais as recomendações de imunização são individualizadas. É incontestável o benéfico que as vacinas trouxeram a humanidade, porém nenhuma vacina é completamente segura e eficaz. Os benefícios da vacinação incluem proteção parcial ou completa contra infecção para a pessoa vacinada e benefícios para a sociedade como um todo. Os riscos de vacinação variam desde reações adversas locais a efeitos sistêmicos graves inclusive com risco de vida.

Alterações da imunidade

Pessoas com deficiência do sistema imunológico apresentam maior risco de efeitos adversos e é responsabilidade do médico aferir a segurança e eficácia das vacinas para pacientes com algum grau de imunodeficiência.

As imunodeficiências podem ser primárias ou secundárias. As primárias são doenças herdadas e classificadas de acordo com o setor da imunidade alterada como deficiência da imunidade celular ou combinada nos casos de deficiência dos linfócitos T (ex: imunodeficiência grave combinada), de anticópsos em que há comprometimento dos linfócitos B (ex. agamaglobulinemia congênita), de fagócitos (ex. doença granulomatosa crônica), do Sistema Complemento etc.. (*Primary immunodeficiency diseases: An update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. J Allergy Clin Immunol 2007; 120: 776-94*). Cerca de 200 diferentes imunodeficiências primárias já foram descritas e a maioria inicia manifestações clínicas na infância.

As Imunodeficiências secundárias são adquiridas como resultado de uma doença ou secundária a terapia imunossupressora. Como exemplos têm a infecção pelo HIV, neoplasias, desnutrição grave etc... O grau da

de imunodeficiência secundário ao uso de droga vai depender desta, do tempo de tratamento e da dose utilizada. Nestes casos é importante lembrar que as vacinas serão menos eficazes se aplicadas durante um período de imunidade alterada como no caso de uso de corticosteróides orais por tempo prolongado em altas doses. As vacinas de microorganismos vivos devem ser adiadas até que a função imune seja restabelecida e vacinas inativadas podem induzir uma resposta ineficaz sendo às vezes necessária a repetição após a imunidade ser restabelecida.

De uma maneira geral, as vacinas de microorganismos **vivos** (MMR, varicela, febre amarela, febre tifóide, sabin e BCG) devem ser evitadas em todos os pacientes com imunodeficiência primária. Como as imunodeficiências primárias variam muito quanto a gravidade e o setor afetado, as recomendações para uso de vacina são bem variadas. Pacientes com deficiência grave de células T **NÃO** devem receber quaisquer vacinas. Lactentes com diagnóstico de imunodeficiência grave combinada (SCID) apresentam risco de desenvolver BCGite após BCG com prognóstico sombrio. Crianças com doença granulomatosa crônica ou deficiência de mieloperoxidase podem receber vacinais de vírus vivos atenuado, mas **NÃO** podem receber a BCG. Casos de poliomielite pos vacina Sabin já foram descritos em pacientes com Agamaglobulinemia congênita. Por outro lado, pacientes com deficiência de Complemento ou asplenia não apresentam restrição ao uso de vacinas podendo receber inclusive as vacina de vírus vivo atenuado.

As vacinas **inativadas** com microorganismos mortos, recombinantes ou polissa-

carídeos não causam efeito adverso ao paciente com imunodeficiência, porém na dependência da imunodeficiência não haverá produção de anticorpos de forma adequada. Isto é o que costuma acontecer em algumas deficiências de Anticorpo como na Agamaglobulinemia congênita, onde os pacientes são incapazes de produzir anticorpos. Já na Deficiência de IgA, a mais comum das deficiências de anticorpos, estas vacinas inativadas são recomendadas. Pessoas com Asplenia, ou Deficiência do Complemento (C3 ou dos componentes terminais) apresentam alto risco de doença meningocócica e devem ser imunizados contra esta bactéria. Uma dose de Hib deve ser administrada a estes pacientes que não tenham sido imunizados na infância.

Cuidados na vacinação de contactantes de imunodeficientes

Pessoas que tenham contato com Imunodeficientes graves devem receber todas as vacinas com exceção da pólio oral. As vacinas de MMR, varicela e rotavírus devem ser administradas aos contactantes sensíveis como irmãos menores.

Com relação a vacina de varicela deve-se ficar atento no caso da pessoa desenvolver "rash" após vacina. Neste caso, deve-se evitar o contato com o paciente com imunodeficiência até que o "rash" desapareça.

Para minimizar o potencial risco de transmissão pelo rotavírus, medidas enérgicas de higiene devem ser recomendadas após contato com fezes do lactente imunizado por no mínimo 1 semana.

Contactantes de imunodeficientes devem receber vacina para influenza anualmente.

Tempo de espera entre aplicação de vacinas após uso de produtos contendo anticorpos

Derivados do sangue como plasma, imunoglobulina intravenosa ou imunoglobulina hiper-imune, podem interferir (inibir) na resposta as vacinas do sarampo e rubéola. O tempo que estes derivados sanguíneos podem interferir na resposta a vacina de microorganismo vivo vai depender da quantidade de anticorpo ao referido antígeno contido no produto injetado.

É recomendável que a vacina seja aplicada após haver a degradação dos anticorpos adquiridos de forma passiva o que pode levar meses. Em caso da vacina ter sido aplicada num curto intervalo de tempo após recebimento de produto contendo anticorpo, deve-se realizar sorologia para verificação de resposta a vacina e, em alguns casos, a revacinação será necessária.

Produtos que contém anticorpos interferem menos com aplicação de vacinas inativadas, toxóides, recombinante, polissacarídeas que com vacinas de vírus vivos, havendo resposta adequada do organismo. Entretanto a administração destas vacinas simultaneamente ou em intervalos curtos de tempo após uso de produtos contendo anticorpos deve ser em sítios diferentes usando a dose padrão recomendada.

Vacinação de pacientes com Imunodeficiência Primária (IDP)

Classificação das IDP	Imunodeficiência específica	Vacinas contra-indicadas	Risco específico das vacinas recomendadas	Eficácia e comentários
Def Anticorpos	Agamaglobulinemia Imunodeficiência Comum Variável	Sabin Influenza Tifóide oral		Eficácia quase nula. O uso de imunoglobulina intravenosa interfere com resposta da vacina
	Deficiência de IgA Deficiência de subclasse de IgG	Sabin	Pneumococo e Influenza	As respostas podem ser parciais ou totais
Def Celulares	Imunodeficiência grave combinada	TODAS as vacinas de microorganismos vivos		
	Deficiência Parcial de linfócitos T ex: Síndrome de Wiskott-Aldrich, Ataxia-telangiectasia	TODAS as vacinas de microorganismos vivos	Pneumococo, meningococo, Hib e Influenza	Eficácia da vacina vai depender do grau da deficiência imunológica
Complemento	Deficiência dos componentes da via inicial (C1, C2, C3, C4)	Nenhuma	Pneumococo, meningococo, e Influenza	Todas as vacinas de rotina são eficazes
	Deficiência dos componentes da via final (C5-C9), C3, properdina, fator B	Nenhuma	Pneumococo, meningococo, e Influenza	Todas as vacinas de rotina são eficazes
Defeitos de Fagócito	Doença granulomatosa crônica, Defeitos de adesão leucocitária, deficiência de mieloperoxidase	vacinas de microorganismos vivos	Pneumococo e Influenza	Vacinas inativadas são seguras e eficazes Vacinas de vírus vivos podem ser seguras e eficazes

Adaptado do: *Morbidity and Mortality Weekly Report - Recommendations and Reports December 1, 2006 / Vol. 55 / No. RR-15*

Considerações especiais sobre a BCG

A vacina de BCG tem sido utilizada no mundo desde 1921 para controle da infecção pelo *M.tuberculosis*. Mais que três bilhões de doses foram administradas desde 1948 e em alguns lugares a administração é recomendada no período neonatal como estratégia de campanha. A maioria dos indivíduos imunizados tolera bem a vacina e adquirem imunidade contra *M.tuberculosis* reduzindo o risco de infecção. Entretanto, algumas pessoas com problemas no sistema imunológico desenvolvem infecção pelo *M.bovis*.

Apesar da BCG ser uma vacina segura, a presença de úlcera com abscesso localizado ou linfadenites regionais ocorrem numa frequência de apenas de 0,4 /1000 vacinas. A doença disseminada por BCG é rara tendo sido observada em pacientes com Imunodeficiência Primária numa incidência que varia de 0.06 a 1.56 casos por milhão vacinado e a taxa de mortalidade gira ao redor de 60%. O quadro clínico

co varia desde ausência de cicatrização da vacina, lesões cutâneas como nódulos subcutâneos, lesões de pele disseminada, nódulos cutâneos papulares múltiplos, osteomielite, granuloma hepático, linfadenopatia, pneumonia e acometimento do sistema nervoso central.

Imunodeficiências que cursam com susceptibilidade a infecção por Micobactérias

SCID (severe combined immunodeficiency – imunodeficiência combinada grave): Essas deficiências são as mais graves do sistema imunológico com ausência total ou parcial dos linfócitos. As manifestações clínicas iniciam nos primeiros meses de vida com diarreia crônica, pneumonia intersticial, otites, septicemia, infecções cutâneas e retardo no desenvolvimento ponderoestatural. Defeitos nestes sistemas levam a uma susceptibilidade a infecções por praticamente todos os microrganismos. Geralmente os lactentes com SCID apresentam número

muito reduzido de linfócitos em sangue periférico. Nos primeiros meses de vida o número de linfócitos é cerca de 4000/mm³, número reduzido destas células observado em hemogramas, é um importante sinal de alerta para esta doença. A evolução das SCID é muito grave e o paciente evolui para óbito se não for realizada a reconstituição do sistema imunológico em curto prazo.

Recém-nascidos com estas doenças que receberam BCG podem evoluir para uma infecção disseminada pelo *M.bovis*. Esta disseminação ocorre em cerca de 1/3 dos casos. O tratamento destes pacientes deve ser bastante agressivo e prolongado associando claritromicina e ciprofloxacina ao esquema de tratamento de tuberculose incluindo etambutol. Mesmo nas crianças que não desenvolveram a doença o tratamento para o *M.bovis* deve ser iniciado.

Pacientes com SCID apresentam redução acentuada dos linfócitos T podendo ter ou não os linfócitos B e células NK. De acordo com a presença ou ausência das células B e natural killer (NK), pode ser inferido o tipo de SCID que o paciente apresenta.

Defeitos moleculares das SCID associados a fenótipos de linfócitos:

	CD3	CD4	CD8	B	NK
Cadeia gama comum, JAK3, IL-2R α , CD38	↓	↓	↓	nl	↓
IL-7R a, CD38	↓	↓	↓	nl	nl
RAG1, RAG2, Artemis	↓	↓	↓	↓	nl
Adenosina deaminase	↓	↓	↓	↓	↓
MHC classe II	nl	↓	nl	nl	nl
ZAP70, MHC classe I	nl	nl	↓	nl	nl

Buckley RH, JACI,2002,109:747
Bonilla FA & Geha RS. J Allergy Clin Immunol 2006;117:5435-41

Susceptibilidade Mendeliana a infecções por micobactérias (MSMD): Ao contrário das imunodeficiências Primárias clássicas, pacientes com essas doenças apresentam quase que exclusivamente infecções disseminadas por micobactérias não tuberculose (MNT) e *Salmonella*. Disseminação do BCG com evolução fatal tem sido descrita. Estas doenças envolvem o eixo das interleucinas: INF γ e IL12/23; que são essenciais para a formação de granulomas e proteção a várias micobactérias e a *Salmonella* tanto em camundongos como em humanos. Mutações em 5 genes: INFR1, INFR2, IL12 β , IL12R β 1 e STAT1 já foram identificadas havendo descrição de 9 diferentes doenças. O mecanismo patológico comum relaciona-se com a imunidade mediada por INF γ que está comprometida.

Displasia Ectodérmica com Imunodeficiência: A forma anidrótica ligada ao X com imunodeficiência (X-EDA-ID) é

causada por mutações hipomórficas no gene que codifica o modulador essencial do NF-kB (NEMO), uma proteína essencial para ativação do fator de transcrição NF-kB e subsequente transcrição de genes envolvidos em várias vias do sistema imunológico. Esses pacientes apresentam infecções por micobactéria nos primeiros anos de vida.

Doença Granulomatosa Crônica (DGC): A pouca frequência de infecção por micobactéria em DGC indica que o mecanismo ativado pela via da NADPH oxidase não é crítico para a imunidade para estes agentes. Entretanto, em nosso meio onde a BCG é dada para todos no período neonatal, Prando C. et al estudou 20 pacientes portadores de DGC e encontrou reação à vacina BCG em 5 deles sugerindo uma participação deste mecanismo na defesa contra esses microrganismos.

Hiper-IgM ligada ao X (Deficiência do CD40L): relatos de infecção grave por micobactéria as-

sim como reação adversa ao BCG mostram que pacientes com esta deficiência são susceptíveis a estes microorganismos.

Síndrome de Hiper-IgE: casos de infecção por micobactéria tuberculosis são muito raros entre os portadores desta síndrome mas relato de re-ativação da BCG já foi descrito.

Leitura Recomendada

1. General Recommendations on Immunization Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Morbidity and Mortality Weekly Report Recommendations and Reports December 1, 2006 / Vol. 55 / No. RR-15
2. Human immunodeficiencies that predispose to intracellular bacterial infections. Curr Opin Rheumatol. 2005 Jul;17(4):440-6.
3. Clinical presentation of Bacillus Calmette-Guérin infections in patients with immunodeficiency syndromes. Pediatr Infect Dis J. 1989 Apr;8(4):201-6.
4. Disseminated bacillus Calmette-Guérin infections in patients with primary immunodeficiencies. Am J Clin Pathol. 1993 Jul;100(1):52-6.
5. Disseminated bacillus Calmette-Guérin infection and immunodeficiency. Emerg Infect Dis. 2007 May;13(5):799-801.
6. Prando-Andrade C. Aspectos clínicos de pacientes sob suspeita de imunodeficiência fagocitária. Faculdade de Ciências Médicas. Campinas: Universidade Estadual de Campinas, 2003.

Espaço do leitor

As correspondências devem se enviadas ao e-mail: redacao@imunopediatria.org.br

Enviem suas opiniões para que possam ser compartilhadas.

Editores responsáveis:

Antônio Condino-Neto
Beatriz Tavares Costa Carvalho
Carmem M Sales Bonfim
Carolina Prando
Magda Maria Sales Carneiro-Sampaio
Maria Isabel de Moraes Pinto

Apoio

• Fundação Jeffrey Modell • www.info4pi.org •

• Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) •

• Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia (ASBAI) •

• Nestlé Nutrition • Baxter •



"Este evento recebeu patrocínio de empresas privada de acordo com a norma brasileira de comercialização de: alimentos para lactentes e crianças de primeira infância, bicos, chupetas e mamadeiras"
"Compete de forma prioritária aos profissionais e ao pessoal de saúde em geral estimular a prática do aleitamento materno exclusivo até os seis meses e continuado até os dois anos de idade ou mais"
Portaria Nº 2051 de 08/11/01 – MS. Resolução Nº 222 de 05/08/02, ANVISA MS.