

**IV ENCONTRO SBIM
DE IMUNIZAÇÃO EM
PACIENTES ESPECIAIS**



Relatório do IV Encontro de Imunização em Pacientes Especiais

Copyright © 2022 Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm)

Diretoria SBIIm (2021-2022)

Presidente: Juarez Cunha (RS)

Vice-Presidente: Isabella Ballalai (RJ)

1º Secretário: Renato Kfourri (SP)

2ª Secretária: Flávia Bravo (RJ)

1ª Tesoureira: Mônica Levi (SP)

2ª Tesoureira: Mayra Moura (SP)

Diretoria SBIIm (2023-2024)

Presidente: Mônica Levi (SP)

Vice-Presidente: Renato Kfourri (SP)

1º Secretário: Flávia Bravo (RJ)

2ª Secretária: Isabella Ballalai (RJ)

1ª Tesoureira: Mayra Moura (SP)

2ª Tesoureira: Juarez Cunha (RS)

Edição

Editoração Magic | RM www.magic-rm.com

Coordenação editorial: Ricardo Machado

Consolidação e redação: Carlos Caroni

Revisão: Sonia Cardoso

Agradecimentos

A SBIm agradece a todos os colaboradores que, com conhecimento e dedicação, possibilitaram viabilizar o IV Encontro de Imunização em Pacientes Especiais, assim como esta publicação:

Ana Paula Burian

Ana Goretti Kalume Maranhão

Cíntia Cercato

Daniel Gomes

Ernesto Isaac Montenegro Renoier

Fabianne Carlesse

Flávia Bravo

Isabella Ballalai

Juarez Cunha

Lauro Ferreira da Silva Pinto Neto

Mônica Levi

Melissa Palmieri

Raquel Silveira Bello Stucchi

Renato Kfourri

Solange Dourado

Sônia Faria

Tânia Petraglia

Sumário

Capítulo 1: A importância dos CRIE.....	7
Capítulo 2: Desafios.....	9
Escassez de informação.....	10
Vacinação do paciente oncológico.....	13
Vacinação do idoso	16
Vacinação do paciente com HIV/Aids	18
Vacinação de transplantados de órgãos sólidos	21
Como aumentar e melhorar o encaminhamento	23
Capítulo 3: Riscos de preocupação	26
Vírus sincicial respiratório (VSR)	26
A vacinação da pessoa com obesidade	29
Doença pneumocócica: quem mais poderia se beneficiar da VPC13	32
Vacinação contra a influenza: segunda dose para quem?.....	34
Herpes-zóster: grupos de risco	36
Capítulo 4: Novas recomendações SBIIm para pacientes especiais	40
Referências.....	43

Atenção

As informações neste documento foram apresentadas no IV Encontro SBIm de Imunização de Pacientes Especiais, realizado em São Paulo, em 12 de novembro de 2022. Parte do conteúdo, portanto, pode estar defasado na data de publicação.

Para garantir o acesso a dados atualizados, especialmente sobre recomendações de vacinas e disponibilidade, recomendamos fortemente aos leitores consultar a seção Pacientes Especiais do Família SBIm (<https://familia.sbim.org.br/seu-calendario/pacientes-especiais>) e o Manual dos CRIE (<https://sbim.org.br/calendarios-de-vacinacao/503-manual-dos-crie>).

Capítulo 1: A importância dos CRIE

Garantir a vacinação de imunocomprometidos e pessoas com condições que aumentam o risco de infecção por doenças imunopreveníveis é imperativo tanto em termos de saúde individual quanto de saúde pública. Embora o número de pessoas que se enquadram nesse grupo não seja plenamente conhecido, a Pesquisa Nacional de Saúde 2019 traz alguns indicadores importantes.

De acordo com o levantamento, cerca de 38,1 milhões dos brasileiros com 18 anos ou mais têm hipertensão arterial; 12,3 milhões têm diabetes, 8,4 milhões têm doenças cardiovasculares, 3,1 milhões tiveram algum episódio de acidente vascular cerebral e 2,36 milhões têm insuficiência renal crônica.¹ Outros números serão apresentados ao longo da publicação.

Ao facilitar o acesso de pacientes especiais a vacinas, soros e imunoglobulinas não disponíveis ou restritas na rotina a determinadas faixas etárias, os CRIE contribuem ativamente para fortalecer os princípios de universalidade e equidade sob os quais o Sistema Único de Saúde foi idealizado. Familiares próximos, indivíduos que apresentaram hipersensibilidade pós-vacinal ou que necessitam de profilaxia pré ou pós-exposição também podem ser beneficiados.

Os primeiros centros foram inaugurados em 1993, em Belém, Brasília, Curitiba, Fortaleza e São Paulo. Atualmente, há 52 unidades, em todos os estados e no Distrito Federal. Nos locais, é possível encontrar 21 imunobiológicos, sete a mais do que em 2020. São eles:

- Vacina dupla infantil (DT)
- Vacinas adsorvidas difteria, tétano e *pertussis* acelular infantil (DTPa) e do tipo adulto (dTpa)
- Imunoglobulina humana antitetânica (IGHAT)
- Vacina *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib)
- Vacina hepatite A
- Vacina hepatite B recombinante (HB)
- Imunoglobulina humana anti-hepatite B (IGHAHB)
- Imunoglobulina humana antirrábica (IGHR)
- Vacina influenza inativada

- Vacina meningocócica C conjugada
- Vacina meningocócica ACWY conjugada
- Vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente (VPP23)
- Vacina pneumocócica conjugada 10-valente (VPC13)
- Vacina pneumocócica conjugada 13-valente (VPC13)
- Vacina inativada poliomielite (VIP)
- Vacina pentavalente acelular
- Vacina hexavalente acelular
- Vacina HPV4
- Vacina varicela
- Imunoglobulina humana antivariçela-zóster (IGHAVZ)

Também cabe aos CRIE fornecer os mecanismos necessários para a investigação, acompanhamento e elucidação de eventos graves ou inusitados supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização (ESAVI). Além de essencial para a segurança da população, a competência é cada vez mais necessária em um contexto de alta hesitação vacinal e de circulação de *fake news*, especialmente sobre vacinas recentes, como as covid-19.

Capítulo 2: Desafios

É inegável que alguns pontos precisam ser aprimorados para atender a população de forma mais satisfatória. No que diz respeito à infraestrutura, há unidades que carecem de equipamentos ou funcionam em locais que não são compatíveis com o quantitativo de pacientes recebidos.

Em 2020,^{2,3} cada centro recebeu do Ministério da Saúde cerca de R\$ 900 mil para comprar insumos, suprimentos ou realizar reformas. Até agosto de 2022, no entanto, 40 CRIE não haviam empregado os recursos por questões burocráticas.⁴ O único a conseguir utilizar a totalidade da verba foi o CRIE Acre, que, entre outras melhorias, construiu um fraldário e um auditório.⁴

Há também problemas em termos de recursos humanos. Um inquérito realizado pelo PNI constatou que dez CRIE não têm médicos e que alguns dispõem dos profissionais somente à distância.⁵ O ideal é haver médicos – e equipe completa – suficientes para oferecer atendimento 24 horas, nos sete dias da semana, incluindo feriados.

O PNI e os estados concordam que a centralização dos CRIE na esfera federal dificulta o acesso aos imunobiológicos, em especial nos municípios onde não há CRIE ou há apenas CRIE virtuais. Muitas vezes, o tempo decorrido entre o pedido e a liberação chega a 40 dias.⁴ Para tentar contornar a situação, o PNI pretende revisar a Portaria Nº 48, de 28 de julho de 2004, que regulamenta o funcionamento dos CRIE.

Entre as propostas para ampliar o atendimento está a instalação de unidades dos CRIE em todas as cidades com mais de 300 mil habitantes ou, no caso de unidades federativas onde não houver municípios que atendam a esse critério, em regiões ou macrorregiões. O processo depende de investimentos por parte das secretarias estaduais e municipais de saúde, razão pela qual será feito em estreita colaboração com o Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (Conasems) e tripartites.

A redução de etapas para a dispensação de imunobiológicos será debatida, mas para tanto é fundamental capacitar a ponta, já que são comuns encaminhamentos incompletos ou divergentes das recomendações. Um caminho promissor adotado por alguns estados é a parceria com universidades e outras instituições, com o objetivo de integrar estudantes de medicina e enfermagem.

Outro grande obstáculo a ser superado é a dificuldade de obtenção de dados sobre a vacinação nos centros, pois os sistemas locais e federal não dialogam. Nesse sentido, o PNI planeja criar um módulo específico no SIPNI-WEB, semelhante ao desenvolvido para a vacinação contra a covid-19. A nova ferramenta facilitará o registro das futuras doses aplicadas e permitirá a migração das informações de que as unidades já dispõem, o que vai possibilitar a manutenção das séries históricas.⁴

Escassez de informação

A vacinação de pacientes especiais é pouco divulgada no Brasil. Um levantamento encomendado pela Pfizer ao Inteligência em Pesquisa e Consultoria Estratégica (IPEC), em 2021, mostrou que 76% dos entrevistados nunca ouviram falar sobre os CRIE, apenas 5% foram orientados pelos médicos e 32% sequer sabem que imunocomprometidos devem ser imunizados.⁶

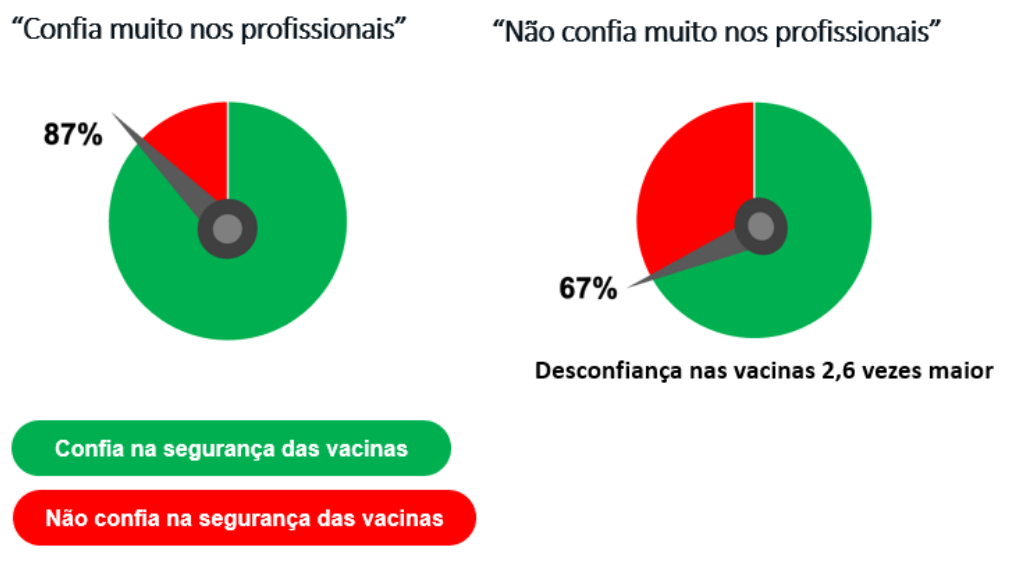
Além disso, 68% das pessoas com doenças crônicas não haviam recebido recomendação de profissionais da saúde sobre a imunização; 3% foram instruídos por profissionais da saúde não médicos; e 10% inteiraram-se por meio das redes sociais ou da imprensa tradicional.⁶ É importante ressaltar que o levantamento foi feito durante a pandemia de covid-19, quando pessoas com comorbidades tiveram prioridade na vacinação.

Outra pesquisa, realizada pela ADJ Diabetes Brasil, mostrou que 85,74% dos participantes – pessoas vivendo com diabetes e seus cuidadores – não têm ciência do calendário de vacinação específico para a doença. Entre os pacientes com diabetes tipo 2, 47% não recordavam a última vez em que os médicos abordaram a importância da vacinação e 9% disseram que o assunto nunca foi mencionado. Apenas 7% conheciam os CRIE e 2,14% disseram ter se vacinado nos locais, índice inferior ao da rede privada (2,73%).⁷

Reflexo das falhas na formação acadêmica, a falta de orientação médica é extremamente preocupante, uma vez que os profissionais têm grande influência sobre a decisão de se vacinar. De acordo com os Centros para o Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos (CDC), 70% das pessoas que não queriam se vacinar mudaram de ideia diante da prescrição médica. Entre os que se dispunham a se vacinar,

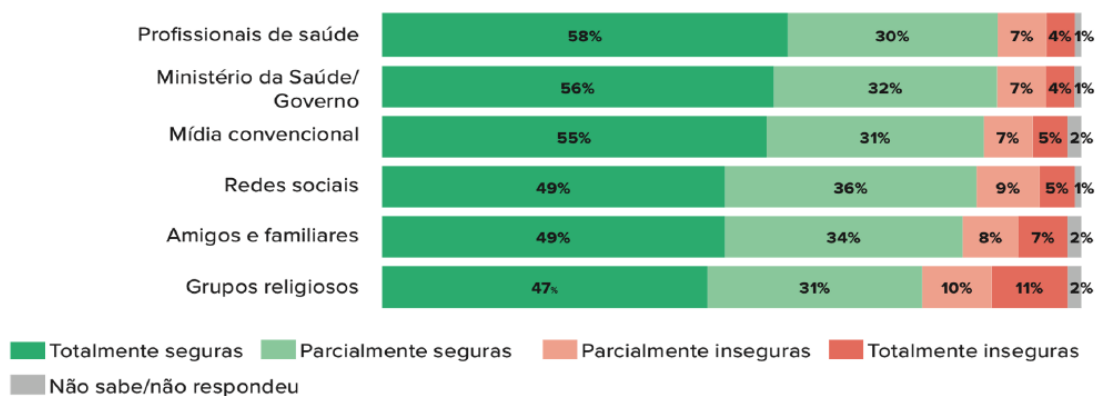
somente 8% se vacinaram após o médico não se mostrar favorável.⁸ Mais trabalhos chegaram a conclusões semelhantes.

Gráfico 1. Confiança nos profissionais da saúde *versus* confiança nas vacinas



Fonte: <https://wellcome.ac.uk/sites/default/files/wellcome-global-monitor-2018.pdf>

Gráfico 2. Confiança na segurança das vacinas *versus* fontes de informação – 2019

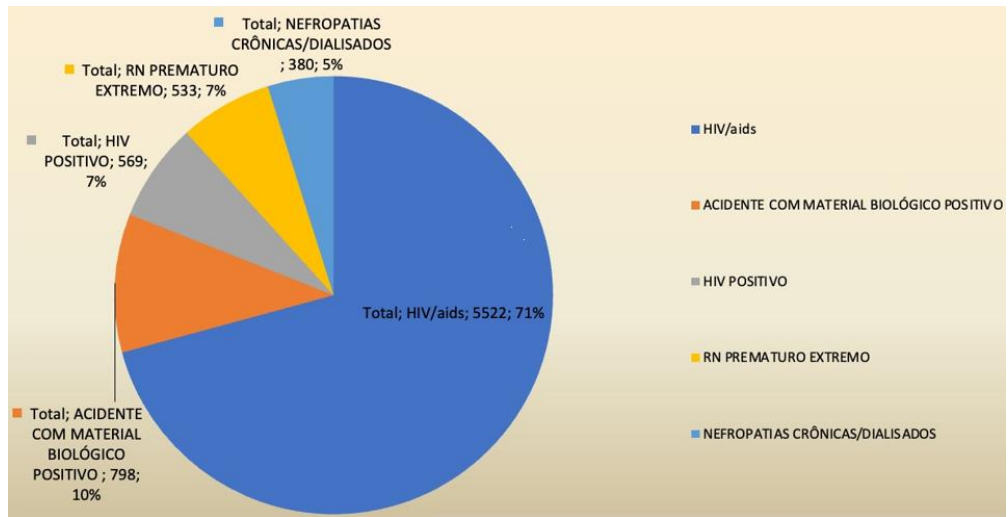


Fonte: <https://sbim.org.br/images/files/po-avaaz-relatorio-antivacina.pdf>

Embora não existam dados nacionais, o perfil de atendimento por indicação de três CRIE (Manaus, Universidade Federal da Bahia e Myrtes Amorelli Gonzaga, no Rio de Janeiro) aponta que a maioria são pessoas com HIV/Aids. Isso demonstra não apenas que os médicos que os acompanham estão mais engajados, como evidencia a baixa

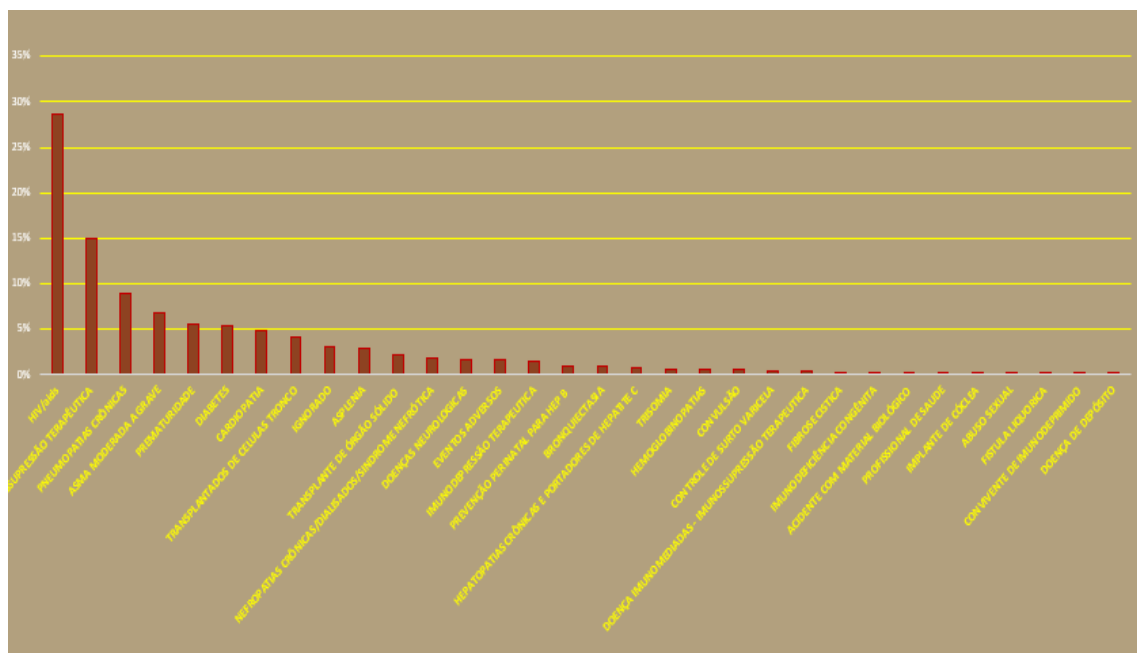
participação de profissionais de especialidades que lidam com doenças muito mais frequentes no Brasil. Chama a atenção o fato de acidentes com materiais biológicos, relativamente incomuns, corresponderem à segunda principal indicação em Manaus.

Gráfico 3. Vacinação no CRIE Manaus, por indicação – janeiro a outubro de 2022



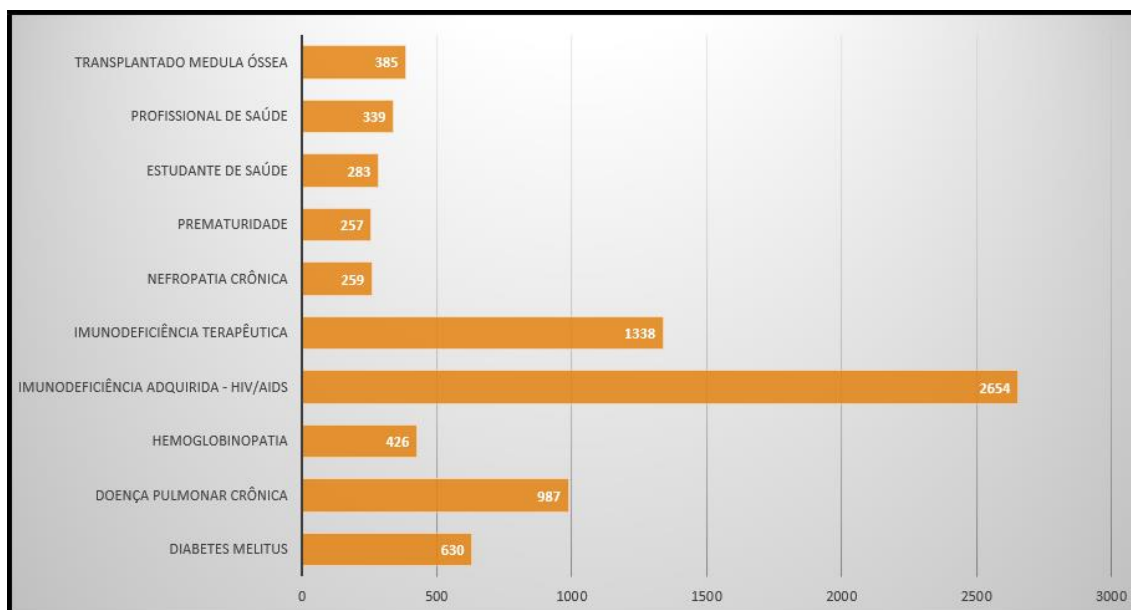
Dourado S. [slide cedido a] Ballalai I. Como ampliar o conhecimento sobre os CRIE. In: Sociedade Brasileira de Imunizações. IV Encontro SBIm de Imunização em Pacientes Especiais, 12 nov 2022.

Gráfico 4. Vacinação no CRIE Myrtes Amorelli Gonzaga, no Rio de Janeiro, por indicação – janeiro a julho de 2022



Silva MSB. [slide cedido a] Ballalai I. Como ampliar o conhecimento sobre os CRIE. In: Sociedade Brasileira de Imunizações. IV Encontro SBIm de Imunização em Pacientes Especiais, 12 nov 2022.

Gráfico 5. Vacinação no CRIE Universidade Federal da Bahia (UFBA), por indicação – 2021



Barbosa RBR. [slide cedido a] Ballalai I. Como ampliar o conhecimento sobre os CRIE. In: Sociedade Brasileira de Imunizações. IV Encontro SBlm de Imunização em Pacientes Especiais, 12 nov 2022.

Vacinação do paciente oncológico

Muitas vezes, o oncologista não inclui a imunização no processo terapêutico por considerá-la pouco relevante se comparada ao tratamento da neoplasia maligna ou em função de receios. Tendo em vista o impacto da prescrição médica na procura pelas vacinas, o aumento da adesão da população com câncer à vacinação passa pela conscientização do profissional.

O primeiro passo é reforçar o papel das vacinas na prevenção de infecções. A pessoa com câncer será imunodeprimida em algum momento do curso da doença, seja por alterações imunológicas causadas pela própria enfermidade ou pelo tratamento. No primeiro caso, é possível citar como exemplos a quebra da barreira cutâneo-mucosa por extravasamento de tumor e a proliferação de células blásticas. No segundo, queda do número de neutrófilos devido à quimioterapia, reações a corpos estranhos, como o portocath, e infecções cirúrgicas.

Uma das enfermidades imunopreveníveis às quais as pessoas com câncer estão mais suscetíveis é a doença pneumocócica invasiva (DPI). Estudo realizado no Instituto de Oncologia Pediátrica da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) verificou que

houve 51 episódios de DPI em 49 pacientes atendidos na unidade entre 2005 e 2016, o que representa uma incidência de 311,21/100.000 pacientes-ano – significativamente mais alto do que na população pediátrica geral. O principal fator de risco foi a neutropenia.⁹

Outro ponto de atenção é a covid-19. De acordo com o Registro Global de Câncer Infantil (GRCC, na sigla em inglês), o índice de gravidade nestes pacientes chegou a cerca de 20%, com mortalidade próxima aos 4%. Os principais fatores de risco para casos graves são linfopenia e neutropenia, grau de imunossupressão, dificuldade de acesso à saúde e variantes geográficas. Em paralelo, a comparação de dois trabalhos sobre o tema – um brasileiro¹⁰ e outro que avaliou Europa, Austrália, Canadá e Brasil¹¹ – mostrou que a mortalidade aqui no país foi quatro vezes maior (12% contra 3%).

Quando vacinar?

O ideal é encerrar os esquemas das vacinas vivas atenuadas pelo menos quatro semanas antes do início da terapia (ou mínimo de 15 dias) e os das inativadas duas semanas antes. Caso não haja tempo hábil, as vacinas inativadas podem ser aplicadas durante o tratamento, mas a resposta imunológica pode ser prejudicada, o que talvez demande doses extras de vacina.

Já as vacinas vivas estão contraindicadas na terapia, com exceção da febre amarela, tríplice viral ou tetraviral, que podem ser consideradas, a partir de parâmetros clínicos e epidemiológicos, caso o grau de imunossupressão seja moderado. A vacinação deve ser feita após o fim do tratamento, com intervalos que variam de acordo com o medicamento utilizado (Quadro 1).

Quadro 1. Intervalo para administração de vacinas vivas atenuadas, de acordo com o produto.

Uso de drogas que podem causar imunocomprometimento e intervalo entre descontinuidade do tratamento e aplicação de vacinas atenuadas		
Drogas	Dose imunossupressora	Intervalo
Corticoides (Prednisona ou equivalente)	≥ 2 mg/kg/dia ou ≥ 20 mg/dia por mais de duas semanas	Um mês
Metotrexato	≥ 0,4 mg/kg/semana; ≥ 20 mg/dia	Um a três meses
Leflunomida	0,25 - 0,5 mg/kg/dia; ≥ 20 mg/dia	Quando níveis séricos estiverem abaixo de 0,02 mg/L
Sulfasalazina e hidroxicloroquina	-	Nenhum
Micofenolato de mofetila	3 g/dia	Três meses
Azatioprina	1 - 3 mg/kg/dia	Três meses
Ciclofosfamida	0,5 - 2,0 mg/kg/dia	Três meses
Ciclosporina	≥ 2,5 mg/kg/dia	Três meses
Tacrolimus	0,1 a 0,2 mg/kg/dia	Três meses
6-mercaptopurina	1,5 mg/kg/dia	Três meses
Biológicos: anticitocinas e inibidores da coestimulação do linfócito T		Três meses, mínimo de cinco meias-vidas, ou o que for menor
Biológicos depletors de linfócitos B		Seis meses
Sintéticos alvo-específicos: inibidores da JAK (Tofacitinibe)		Duas semanas
Observações		
<p>1. Vacinar preferencialmente antes da imunossupressão. Vacinas inativadas devem ser administradas pelo menos 14 dias antes do início da terapia imunossupressora e as vivas atenuadas idealmente quatro semanas antes. Na impossibilidade de aguardar, manter intervalo mínimo de duas semanas.</p> <p>2. Bebês de mulheres que utilizaram biológicos durante a gestação: vacinas vivas atenuadas podem ser aplicadas após 6 a 8 meses de idade.</p>		

Funciona?

Sabe-se que o tratamento para os pacientes com câncer causa prejuízos à imunidade celular e humoral. A humoral é reconstituída entre três e seis meses e a celular varia de acordo com o tipo de célula: CD8 (três a seis meses após o fim da radioterapia), CD4 (seis meses após o fim do tratamento), Células B, T e NK (dados incertos). Diante disso, é frequente o questionamento do médico sobre o real benefício da vacinação para o paciente.

Inúmeros trabalhos, no entanto, já comprovaram a validade e a segurança da estratégia. Uma pesquisa conduzida no centro médico Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona, na Itália, por exemplo, constatou que, apesar de haver crianças vacinadas antes da quimioterapia que perdem proteção durante o tratamento, há indivíduos que mantêm os títulos de anticorpos, o que os tornam menos suscetíveis às infecções e suas complicações. Além disso, a pesquisa indicou que uma única dose de reforço após o tratamento foi capaz de elevar de forma muito significativa a soroproteção contra hepatite B, varicela-zóster, sarampo, caxumba, rubéola, poliomielite, tétano e *Streptococcus pneumoniae*.¹²

Comunicantes domiciliares

É importante ressaltar que indivíduos que vivem com pessoas com câncer devem ser instruídas sobre a necessidade de atualizar o calendário de vacinação, de acordo com as recomendações para a faixa etária e informadas de que também têm direito a vacinas específicas nos CRIE.

Vacinação do idoso

A população nacional vive um processo de envelhecimento acelerado. De acordo com projeções do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), em 2040 o percentual de pessoas a partir de 65 anos ultrapassará pela primeira o de crianças e adolescentes até 14 anos. No último ano da estimativa, 2060, a diferença entre os grupos se aproximará dos 11%.¹³ Devido à imunossenescência e à presença de comorbidades, idosos são mais suscetíveis a infecções e a quadros graves que podem levar a declínio

funcional, descompensação das doenças de base, hospitalizações e morbimortalidade. A idade é fator de risco para a covid-19, doença pneumocócica, herpes-zóster – em especial com neuralgia pós-herpética – e influenza sazonal, para citar apenas alguns exemplos. Em 2020, mais de 55% dos óbitos por influenza ocorreram em pessoas a partir de 60 anos.¹⁴ Apesar de a vacinação ser uma estratégia elementar para o envelhecimento saudável, as coberturas das diversas vacinas recomendadas para essa faixa etária está abaixo do desejado, em um fenômeno que não se restringe ao Brasil. Alguns fatores podem ser apontados como os responsáveis pela baixa adesão:

- hesitação vacinal (é comum entre idosos e familiares o medo de eventos adversos. Infelizmente, o receio se estende a muitos médicos);
- desconhecimento e mitos (não acreditam nos benefícios ou são influenciados por boatos);
- múltiplas demandas (pacientes com multimorbidades, polifarmácia e diversas queixas a serem resolvidas na consulta. As vacinas acabam escanteadas pelos profissionais);
- falha na recomendação (não prescrição, prescrição equivocada ou orientações genéricas);
- falta de suporte social;
- custo;
- comprometimento cognitivo (paciente tem dificuldade de entender as orientações).

Um estudo brasileiro publicado em 2017 avaliou as causas para a baixa adesão à vacinação contra a influenza e constatou que as principais alegações para não se vacinar foram o medo de efeitos colaterais, o fato de “raramente gripar” e dúvidas sobre a eficácia da vacina. O trabalho apontou que a cobertura tendia a ser menor entre pessoas negras, com baixa escolaridade e não casadas, o que demonstra a relevância do suporte social.¹⁵

Quadro 2. Razões que levam à não vacinação contra a influenza

Medo de eventos adversos	25,8%
Raramente gripa	24,9%
Não acredita que a vacina protege contra a gripe	12,7%
Medo de injeção	7,1%
Não sabia que era necessário	5,2%
Contraindicação médica	3,4%
Vacina indisponível no posto de saúde	2,8%
Não sabia onde receber a vacina	1,4%
Dificuldades com transporte	1,4%
Distância	1,1%
Falta de companhia para ir ao serviço de saúde	0,6%
Dificuldades financeiras	0,1%
Outras	13,6%

Fonte: Bof de Andrade, Fabíola et al. "Correlates of influenza vaccine uptake among community-dwelling older adults in Brazil."

O uso de serviços de saúde e a recomendação médica, por outro lado, estiveram associados a um aumento na adesão.¹⁵ À conclusão semelhante chegou um estudo multicêntrico realizado no Japão que analisou a adesão às vacinas influenza e pneumocócica. Pacientes que relataram boas experiências no serviço de atenção primária se vacinavam mais.¹⁶

Fica evidente, portanto, que a orientação médica é norteadora. Não basta falar para o paciente que ele deve se vacinar. É necessário prescrever, esclarecer dúvidas, abordar os riscos relacionados às infecções e os benefícios da vacinação, tudo da forma mais clara possível. Elaborar um checklist no qual a vacinação esteja incluída é uma boa estratégia para não esquecer das vacinas diante das múltiplas demandas da consulta.

Vacinação do paciente com HIV/Aids

A taxa de infecção por HIV verificada no Brasil em 2020 foi de 14,1 casos para cada 100 mil habitantes. O Amazonas é o estado com o maior índice, seguido pelo Rio Grande do Sul. A maioria das unidades federativas registrou redução no comparativo com 2010 –

muito em função da profilaxia –, mas há uma preocupação com o Nordeste e o Amapá, onde houve aumento de casos no período.¹⁷

Entre menores de 5 anos, a taxa de infecções nacional é de 1,2 para cada 100 mil habitantes, com o Espírito Santo e Santa Catarina no topo do ranking. O número de detecções também caiu no intervalo de dez anos, mas, ainda assim, houve 32.701 novas infecções e 7.814 gestantes infectadas.

Com relação à Aids, a maior concentração de casos é em jovens de 25 a 39 anos, em especial homens (52%). Por se tratar de uma população em idade produtiva, ou seja, com restrição de horários devido ao trabalho, vaciná-los é um desafio. Entre menores de 5 anos, houve 77 casos de Aids em 2020.

Qualquer análise sobre a vacinação do paciente com HIV/Aids precisa levar em conta o que os cerca. São de pessoas com uma doença estigmatizante, mais sujeitas a eventos adversos, com alterações farmacocinéticas devido às medicações e muitas vezes em vulnerabilidade social ou com dificuldade de acesso ao sistema de saúde. Também vale destacar a relação com os cuidadores, principalmente entre os indivíduos com comorbidades ou sequelas. São esses profissionais que orientam sobre o que o paciente fará e aonde irá no dia a dia. É fundamental cativá-los.

Para compreender o cenário da vacinação de pessoas com HIV/Aids no Brasil, a infectologista Solange Dourado, médica responsável pelo CRIE da Fundação de Medicina Tropical do Amazonas, fez um levantamento com gestores das unidades em diferentes estados. Confira os achados:

Perfil dos atendimentos

- CRIE Myrtes Amorelli Gonzaga, no Rio de Janeiro: 25% dos pacientes são imunocomprometidos – a maioria com HIV;
- CRIE Espírito Santo: pessoas com HIV responderam por 60% dos vacinados com a VPP23 em 2018, pouco mais de 80% dos vacinados com a VPC13 em 2019 e por volta de 70% dos que receberam a mesma vacina em 2020;
- CRIE Universidade Federal da Bahia (Ufba): HIV/Aids é o principal motivo de atendimento, com quase duas vezes mais pacientes do que a segunda indicação;

- CRIE Hospital Infantil Joana de Gusmão, em Santa Catarina: mais de 50% dos atendidos têm HIV/Aids;
- CRIE Fundação de Medicina Tropical do Amazonas: 71% dos pacientes com HIV/Aids. No entanto, pode haver viés, uma vez que fica localizado no centro de referência de HIV/Aids em Manaus;
- CRIE Universidade Federal de São Paulo (Unifesp): 6,6% do total. O número contrasta com os demais, mas pode ser explicado devido à presença de outros CRIE no estado – um deles no Instituto de Infectologia Emílio Ribas, uma das maiores referências em HIV/Aids da América Latina.

Dificuldades apontadas pelos especialistas

- Acesso: a presença de uma sala de vacina no local do atendimento ou nas Unidades Dispensadoras de Medicamento (UDM) eliminaria a necessidade de o paciente pegar transporte novamente e ficar mais tempo em filas.
- Perdas de oportunidade por desinformação na ponta: profissionais em UBS costumam ter receio de vacinar o paciente especial.
- Estigma da doença: é comum pacientes não informarem que têm HIV/Aids e receberem dosagens ou esquemas equivocados.
- Possibilidade de erros de imunização nas UBS: aplicação de vacinas não indicadas quando o CD4 está alterado, por exemplo.
- Cartões vacinais quase sempre incompletos: há sempre alguma vacina a atualizar, como as campanhas anuais de influenza.

Os quatro últimos pontos demonstram que, apesar de o ideal ser oferecer a vacina em uma maior diversidade de serviços de saúde, o encaminhamento da pessoa que convive com HIV/Aids aos CRIE continua necessário no momento. Nos próprios CRIE, inclusive, são encontrados contratempos, como a exposição do diagnóstico, usuários cadastrados que não conseguem se vacinar porque não têm pedido médico devido ao intervalo entre as consultas, e pacientes que afirmam ter feito exames e que os médicos informaram que o CD4 estava adequado, mas não levam os resultados.

Vislumbrar o aumento da adesão à vacinação da pessoa que convive com HIV/Aids passa pela preparação da rede, com a capacitação da ponta para acolher os pacientes de

forma a deixá-los confortáveis para revelar a condição, instruí-los e encaminhá-los aos CRIE; ampliar os horários de atendimento de acordo com a necessidade do público, respeitando as particularidades de cada região; e pelo aprimoramento dos profissionais dos CRIE, para preparar, orientar e transmitir as informações para mais pessoas.

Vacinação de transplantados de órgãos sólidos

Estima-se em apenas 30% a 40% a adesão vacinal entre pacientes que receberam transplantes de órgãos sólidos no Brasil. O número reflete uma vacinação complexa, a começar pelo melhor momento para administrar as vacinas: idealmente, o calendário deve ser atualizado no pré-procedimento, com antecedência de 30 dias no caso das vacinas atenuadas e de 15 dias no caso das inativadas.

Se não for viável, as atenuadas podem ser aplicadas com 15 dias de intervalo mínimo, ao passo que as inativadas podem ser usadas com intervalos menores ou depois da cirurgia. As atenuadas, no entanto, são contraindicadas após o transplante, uma vez que os pacientes serão considerados imunodeprimidos para toda a vida em função dos medicamentos para evitar a DECH (doença do enxerto contra o hospedeiro), ou seja, rejeição.

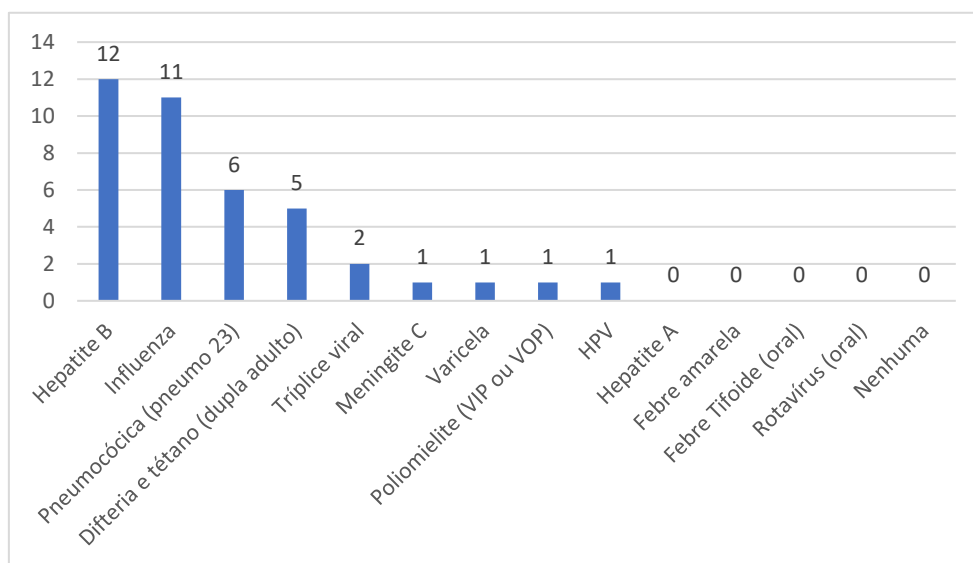
A existência de uma janela acarreta oportunidades perdidas. Muitos deixam de se vacinar porque não receberam prescrição quando a posição na lista de espera permitia ter certeza de que havia tempo hábil até o transplante. Além disso, há relato de ao menos um paciente brasileiro que precisou adiar o transplante porque, apesar de ter recebido a prescrição a tempo, demorou para procurar a vacinação. Quando o órgão chegou, havia registro de vacina atenuada há menos de uma semana.

Pesquisadores da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) se debruçaram sobre a questão entre fevereiro de 2014 e junho de 2016. O trabalho, que analisou a situação vacinal de 105 pessoas que aguardavam na fila de transplantes da universidade e faziam terapia renal substitutiva em clínicas da região há mais de 12 meses, constatou que a cobertura vacinal entre os pacientes foi superior a 50% para apenas duas vacinas, a hepatite B (73%) e a influenza (67%). As vacinas vivas – cuja aplicação não pode ocorrer após o transplante – tiveram resultados extremamente baixos, com 13% para a tríplice viral, 3,8% para a febre amarela e nenhum vacinado contra a varicela.¹⁸

Em paralelo, também foi analisada a relação das próprias clínicas de diálise com a vacinação. O primeiro sinal amarelo sobre a importância dada pelos serviços ao tema já pôde ser observado na baixa participação no estudo: das 33 unidades que receberam contato telefônico, apenas 13 responderam ao questionário enviado.

Quando perguntadas sobre as vacinas indispensáveis para os pacientes, a maioria apontou a hepatite B (12 de 13) e a influenza (11 de 13), justamente as duas vacinas com melhores coberturas, o que demonstra a influência positiva dos centros. É preciso, no entanto, fazer a ressalva de que a lembrança pode estar relacionada à necessidade de o Anti-HBS estar positivo para permanência na diálise e ao fato de a vacina influenza poder ser deslocada para administração dentro das próprias unidades. Além disso, preocupam a baixa citação e até mesmo a falta de menção a algumas vacinas.

Gráfico 6. Vacinas consideradas indispensáveis pelos centros de terapia renal substitutiva para os pacientes em tratamento nas unidades



Fonte: Camargo LF, Lothar AM, Mazzali M, Stucchi RSB. Immunization in end stage renal disease: The perception of waiting list patients.

A vacinação abaixo do desejado entre pacientes transplantados de órgãos sólidos não é uma preocupação exclusiva do Brasil. Um artigo sobre a imunização de pessoas com doenças renais crônicas* publicado por cientistas da Divisão de Nefrologia e Hipertensão

* As análises sobre a vacinação de pessoas com doenças renais crônicas refletem a situação dos transplantados de órgãos sólidos, uma vez que dois a cada três pacientes são submetidos ao procedimento.

do Hospital Henry Ford, em Detroit, nos Estados Unidos,¹⁹ listou alguns dos fatores que prejudicam a adesão. São eles:

- situação social - dificuldade de acesso aos cuidados com a saúde;
- percepção pessoal sobre as vacinas e aumento do ceticismo - “É realmente necessário?” “É seguro?”
- variação nas recomendações, muitas vezes com ressalvas de que as “diretrizes são derivadas de estudos pequenos ou controversos” ou sugeridas como “opinião de especialistas” - gera confusão e relutância entre provedores e pacientes;
- equipes transplantadoras que delegam a vacinação para o clínico geral por falta de conhecimento sobre o tema. O profissional, muitas vezes não integrado à equipe, não se sente à vontade para interferir no tratamento e/ou considera a vacinação responsabilidade do especialista.

O cenário é bastante complexo, mas todos os esforços devem ser feitos para garantir que os candidatos a transplante, conviventes e profissionais da saúde estejam completamente vacinados antes do procedimento, afirmam os autores. Os profissionais devem ser incentivados a discutir com o paciente a segurança da vacina para pessoas com a condição e ouvir suas preocupações. Deve haver diálogo, em vez de imposição.

Vale destacar que os profissionais da enfermagem – em especial aqueles que estão presentes no dia a dia do paciente, ou seja, em quem eles têm mais confiança – são primordiais em todas as etapas do processo: na orientação, escuta e checagem. Também é interessante, sempre que possível, integrar à equipe de transplante um infectologista, devido ao engajamento da especialidade com a imunização. Além disso, o uso de aplicativos que ajudem a lembrar das vacinas necessárias e o momento da vacinação é uma estratégia interessante.

Como aumentar e melhorar o encaminhamento

É clara a urgência de investir na capacitação dos médicos, bem como das equipes da atenção básica como um todo, para que sejam capazes de identificar quando uma comorbidade é passível de indicação aos CRIE, encaminhar os pacientes aos centros ou solicitar a vacina.

O Ministério da Saúde deve ampliar a divulgação dos CRIE, tanto por meio de estratégias presenciais – cartazes em unidades de saúde públicas e privadas, por exemplo – quanto nos meios de comunicação. Em novembro de 2022, o site da pasta até fornecia informações sobre a vacinação de pacientes especiais, mas sem destaque, o que torna difícil alcançar uma pessoa que não busca pelo tema.

As sociedades médicas – papel que a SBIm já exerce – precisam ampliar parcerias para inserir aulas sobre vacinação em todos os congressos, em especial aqueles com abrangência nacional, e oferecer aulas para os agentes comunitários de saúde. Todo o conteúdo deve ser apresentado da forma mais simplificada possível.

Os profissionais dos CRIE também podem estreitar o relacionamento com coordenadores municipais de saúde e gestores de hospitais, bem como participar de reuniões de câmaras técnicas para debater a vacinação de pacientes especiais e pensar em estratégias para aprimorar o fluxo de encaminhamento, de acordo com a realidade de cada município e motivo de indicação.

O encaminhamento ideal

Além dos pacientes não orientados a procurar os CRIE, muitos chegam às unidades com erros de encaminhamentos. São comuns laudos incompletos, indicações inexistentes, alergias sem diagnóstico confirmado, suspeitas de Eventos Supostamente Atribuíveis à Vacinação ou Imunização (ESAVI) não notificados ou investigados, prescrição de vacinas cuja ampliação de público nos CRIE foi encerrada e até mesmo de imunobiológicos não oferecidos pelo SUS.

A situação gera atrasos, filas, frustração e prejuízo financeiro no caso de pessoas que não são vacinadas após se deslocarem até as unidades. Para evitar o problema, é imprescindível que o encaminhamento seja feito com letra legível e contenha as seguintes informações/documentos:

- Nome do paciente, da mãe e data de nascimento.
- CPF e/ou cartão do SUS.
- Caderneta de vacinação.
- Diagnóstico com CID-10, fase da doença e plano de tratamento.

- Receituário das medicações em uso, com dosagem, e exames que justifiquem a indicação (fotografias nítidas são suficientes).
- Contato do médico assistente.

O PNI, alguns CRIE por iniciativa própria e sociedades médicas já vêm trabalhando para a criação de formulários simplificados direcionados a especialidades. Um exemplo é o elaborado pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) e a SBIm, que inclui campos para a descrição da neoplasia de base e metástase – se houver –, situações de tratamento que podem interferir na vacinação e a lista de vacinas especialmente recomendadas para pacientes e familiares.

Figura 1. Sugestão de Encaminhamento ao CRIE – SBOC/SBIm

SUGESTÃO DE MODELO PARA ENCAMINHAMENTO AO CRIE

Nome do paciente: _____ Data de nascimento: ___/___/___

Neoplasia de base: _____

Metástase: _____

Outras comorbidades:

Situação do tratamento proposto:

Em remissão da doença de base

Sem tratamento proposto. Data do término da terapia imunossupressora: ___/___/___

Em uso de medicamentos imunossupressores - Quais?

Está em curso de quimioterapia - Data prevista de término: ___/___/___

Irá iniciar quimioterapia - Data prevista de início: ___/___/___

Está entre ciclos de quimioterapia - Data Próximo Ciclo: ___/___/___

Em Programação de Cirurgia? em período < 30 dias em período > 30 dias

Existe infecção contínua? - Está em tratamento? Não Sim

Última contagem de leucócitos: Valor: _____ Data: ___/___/___

Possui histórico de Evento Adverso Grave Pós-Vacinal? Não Sim

MOTIVO DO ENCAMINHAMENTO

Atualização do calendário vacinal

Vacinas específicas

dT – reforço a cada 10 anos

Influenza

Meningocócica C Conjugada

VPC13 (vacina pneumocócica conjugada)

VPP23 (vacina pneumocócica polissacarídica)

Hepatite B

HPV

Familiares, pessoas de convívio próximo

Triplíce Viral Varicela Influenza

VIP em substituição da VOP, quando indicado.

Responsável pelo encaminhamento: _____
(Nome / nº Conselho de Classe / Data)

Capítulo 3: Riscos de preocupação

Vírus sincicial respiratório (VSR)

Isolado pela primeira vez em 1956, o vírus sincicial respiratório (VSR) é um vírus envelopado da família *paramyxoviridae*, subdividido em dois subtipos (VSR-A e VSR-B), e com sequência genômica simples: dez genes que codificam 11 proteínas. Apesar de estáveis, as proteínas estão sujeitas a pequenas mutações, que fazem a temporada do vírus ser mais ou menos agressiva.

Destacam-se na estrutura do VSR duas proteínas de superfície. São elas a glicoproteína (G), responsável pela mediação da adesão viral às células do hospedeiro, e a proteína de fusão (F), que promove a fusão e a incorporação do material genético do vírus. A proteína F se deforma após se fundir ao epitélio respiratório, razão pela qual é classificada em duas categorias: pré-fusional ou pós-fusional. A glicoproteína G e as duas configurações da proteína F estimulam respostas imunológicas distintas.

O VSR é transmitido por meio de secreções respiratórias, em tosses ou espirros, ou pelo contato da mão levada aos olhos, boca ou nariz após tocar em superfícies contaminadas. As manifestações clínicas são bastante variáveis. Há desde quadros assintomáticos ou semelhantes a resfriados comuns até casos graves, principalmente de bronquiolite, que podem demandar hospitalização ou levar à morte.

O vírus é a principal causa de infecção do trato respiratório inferior em crianças – cerca de 90% são infectadas nos dois primeiros anos de vida. A estimativa é a de que, em 2015, globalmente, o vírus infectou 33,1 milhões de crianças menores de 5 anos, das quais cerca de 3,2 milhões precisaram ser hospitalizadas e 59.600 morreram. Entre menores de 6 meses, houve 1,4 milhão de hospitalizações e 27.300 mortes. Países pobres e em desenvolvimento respondem por cerca de 90% dos óbitos.²⁰

É sabido que o VSR é mais grave nos dois extremos da vida, mas informações sobre a carga da infecção em adultos ainda são escassas. Dados obtidos por estudos realizados nos Estados Unidos mostram que a mortalidade e as hospitalizações em pessoas acima de 65 anos são muito superiores às verificadas em menores de 5 anos.

O que chama a atenção, no entanto, são as consultas médicas: apesar da base populacional de idosos ser quase duas vezes superior e da maior gravidade da infecção,

há cerca de cinco a dez vezes mais atendimentos a crianças^{21,22,23,24} (Quadro 3). Comorbidades, como doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), diabetes e insuficiência cardíaca congestiva (ICC), representam fator de risco independentemente da faixa etária, mas são mais relevantes com o avançar da idade (Quadro 3).²⁵

Quadro 3. Incidência (por 100 mil habitantes) de infecção por VSR em adultos hospitalizados nos Estados Unidos, 2017-2020, por fator de risco (n=1.099)

	Incidência	
	Sem DPOC	Com DPOC
18 a 49 anos	7.83	24.87
50 a 64 anos	32.25	204.76
A partir de 65 anos	80.32	1077.36
	Sem diabetes	Com diabetes
18 a 49 anos	5.86	65.39
50 a 64 anos	34.79	116.77
A partir de 65 anos	77.93	501.82
	Com ICC	Sem ICC
18 a 49 anos	8.88	295.23
50 a 64 anos	25.87	485.84
A partir de 65 anos	90.24	688.58

Fonte: Adaptado de Branch R et al. "Incidence of Respiratory Syncytial Virus Infection Among Hospitalized Adults, 2017–2020".

Há poucas opções de prevenção e tratamento para o VSR. A profilaxia atualmente é feita por meio do anticorpo monoclonal palivizumabe, recomendado pela SBIIm para recém-nascidos pré-termo com menos de 29 semanas de idade gestacional no primeiro ano de vida; prematuros nascidos entre 29 e 32 semanas, até o sexto mês de vida; e portadores de doenças cardíacas e pulmonares nos dois primeiros anos de vida. No PNI, o imunobiológico é disponibilizado gratuitamente para prematuros até 28 semanas de idade gestacional, no primeiro ano de vida, e para bebês com displasia broncopulmonar ou cardiopatia congênita, independentemente de idade gestacional ao nascer, até o segundo ano de vida.

O anticorpo deve ser administrado mensalmente por cinco meses, durante o período de maior circulação do vírus (Quadro 4). Recentemente, as agências reguladoras na Europa e nos Estados Unidos aprovaram outro anticorpo monoclonal, o nirsevimabe, para aplicação em dose única para todos os bebês durante a primeira temporada de VSR e para crianças no segundo ano de vida que permanecem vulneráveis.

Quadro 4. Sazonalidade do VSR no Brasil, de acordo com a região e período de administração do palivizumabe

Região	Sazonalidade (maior circulação)	Período de aplicação
Norte	Fevereiro a junho	Janeiro a junho
Nordeste	Março a julho	Fevereiro a julho
Centro-Oeste	Março a julho	Fevereiro a julho
Sudeste	Março a julho	Fevereiro a julho
Sul	Abril a agosto	Março a agosto

Fonte: Adaptado de “Uso do anticorpo monoclonal Palivizumabe durante a sazonalidade do Vírus Sincial Respiratório – VSR”. Ministério da Saúde. Brasil. 2022.

A única medicação específica contra o VSR é a ribavirina, licenciada para crianças de até 1 ano de idade, mas usada em situações bastante restritas devido à baixa eficácia e potenciais eventos adversos. Crianças mais velhas e adultos não são contempladas com recursos profiláticos ou terapia específica. Em casos graves, é imprescindível a hospitalização para oxigenoterapia e outras medidas de suporte. Pode ser necessário o uso de respiradores mecânicos em ambiente de UTI.

Busca pela vacina

Várias pesquisas vêm sendo conduzidas para a criação de vacinas e imunoglobulinas com o objetivo de prevenir a infecção pelo vírus sincial respiratório em diferentes públicos-alvo, como gestantes, bebês menores de 6 meses, crianças entre 6 meses e 2 a 5 anos, bem como idosos a partir de 65 anos. As plataformas tecnológicas em teste são as de vacinas de vírus vivos atenuados, vetores virais, subunitárias, recombinantes, partículas semelhantes ao vírus e de mRNA, além dos anticorpos monoclonais. Os imunizantes têm alvos distintos, mas os principais são a proteína de superfície F – nos estados pré-fusional e pós-fusional – e a proteína de superfície G.*

* Atualização: em maio de 2023, a agência reguladora estadunidense FDA aprovou a primeira vacina VSR do mundo, do laboratório GSK, indicada para pessoas com 60 anos ou mais. O imunizante também recebeu aval da agência europeia de medicamentos. A vacina da Pfizer é outra que avança nos Estados Unidos, com indicação para mulheres no fim da gestação, o que possibilita a transferência de anticorpos

A vacinação da pessoa com obesidade

De acordo com a Pesquisa Nacional de Saúde 2019, a obesidade mais do que dobrou no Brasil nos últimos 17 anos. Atualmente, um em cada quatro brasileiros tem obesidade, taxa que sobe para um em cada três, se consideradas apenas as mulheres. Além disso, 60% da população está com sobrepeso.²⁶ Entre os indicadores monitorados pelo Vigitel, a obesidade foi o único item que registrou crescimento.²⁷

É de conhecimento geral que a obesidade está entre os principais fatores de risco para doenças crônicas, como câncer, diabetes, enfermidades renais, cardíacas, pulmonares, entre outras. No entanto, o fato de o problema também aumentar a suscetibilidade a infecções agudas. Ao mesmo tempo em que é cercada por estigmas e impossível de esconder, a obesidade tem pouca visibilidade epidemiológica: em atestados de óbito, a notificação do problema como comorbidade ainda é baixa.

A correlação entre a obesidade e infecções agudas é alvo de pesquisas. Uma revisão sistemática de 75 estudos sobre covid-19 publicados entre janeiro e junho de 2020 verificou que pessoas obesas tinham 113% mais chances de serem hospitalizadas, 74% mais chances de precisarem de atendimento em UTI e mortalidade 48% mais elevada. O número de testes positivos também foi 46% superior.²⁸

Durante a pandemia de influenza AH1N1 em 2009, um trabalho que investigou as hospitalizações e mortes pela doença na Califórnia, nos Estados Unidos, constatou que 58% dos pacientes com mais de 20 anos que tiveram o índice de massa corporal avaliado eram obesos (IMC \geq 30). Entre eles, aproximadamente 67% tinham obesidade grau III (IMC $>$ 40).²⁹

Obesidade e imunidade

Principal reservatório energético, o tecido adiposo – incluindo adipócitos, pré-adipócitos e outras células – é também considerado o maior órgão endócrino do ser humano. Nele, são produzidas várias substâncias, como as adipocinas, enzimas e

ao feto. Já a vacina do laboratório Moderna, para adultos com 60 anos ou mais, é baseada na plataforma de RNA mensageiro e será submetida à aprovação regulatória ainda este ano.

citocinas inflamatórias, que atuam na regulação de diversos sistemas, entre os quais o sistema imunológico.

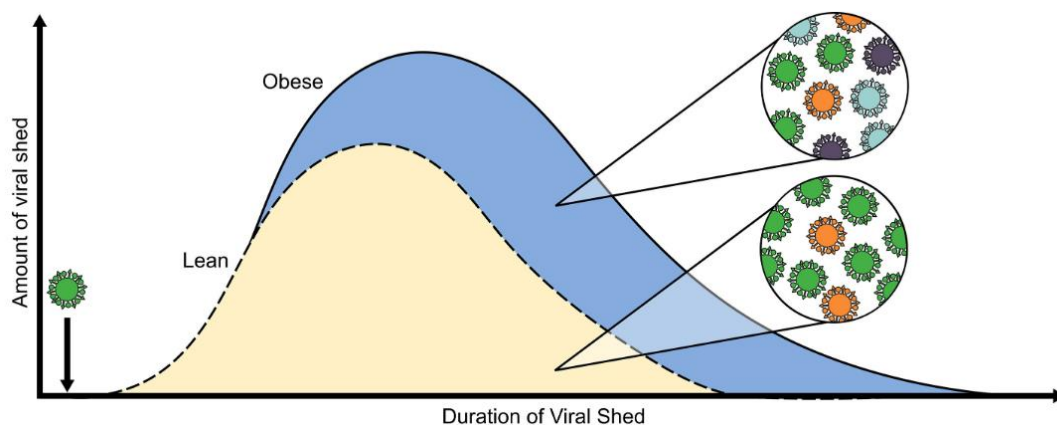
São necessárias pesquisas adicionais para melhor compreender de que forma a obesidade causa alterações imunológicas, mas alguns mecanismos são conhecidos. Com o aumento de peso, a angiogênese não é suficiente para nutrir os adipócitos, o que resulta na morte das células (apoptose), inflamação e queda no controle metabólico e nas funções vasculares.

Além disso, na medida em que a obesidade se desenvolve, os adipócitos entram em estado de hipertrofia devido ao excesso de triglicerídeos. A expansão pode promover a transição para um fenótipo metabólico disfuncional. Os macrófagos M2 (anti-inflamatórios) são substituídos pelos M1 (pró-inflamatórios) e há um aumento na produção de citocinas inflamatórias, a exemplo da leptina.³⁰

A leptina atua tanto na modulação da imunidade inata quanto da adaptativa. Quadros de hiperleptinemia crônica são capazes de levar ao retardo na resposta de células da imunidade inata, como as *Natural Killers* (NK+), e à queda na produção de células T reguladoras (CD8+). A redução dos níveis de CD8+, que inibem hiper respostas inflamatórias no organismo, é um dos fatores que colabora para a tempestade de citocinas verificada em pacientes obesos com covid-19.³¹

Outro ponto a ser observado é que há evidências de que o tecido adiposo pode servir como reservatório de vírus, o que ocasiona picos de carga viral mais elevados, doença prolongada e até mesmo aumento na possibilidade de surgimento de novas variantes.³²

Figura 2. Carga viral e tempo de resolução do quadro de influenza em pessoas obesas *versus* pessoas no peso adequado



Fonte: Honce R, Schultz-Cherry S. Impact of Obesity on Influenza A Virus Pathogenesis, Immune Response, and Evolution. 2019.

Obesidade e vacinação

A maior suscetibilidade de pessoas com obesidade a infecções, incluindo as imunopreveníveis, faz da vacinação uma ferramenta ainda mais importante para elas. Todavia, embora a literatura científica ainda seja limitada, há dados que indicam que a resposta imune celular e humoral às vacinas entre esses indivíduos pode ser diminuída:

- vacina hepatite B - 65,1% das pessoas com obesidade grave (IMC ≥ 35) apresentaram resposta inadequada (anti-HBS ≤ 10 mUI/mL) e 45% não tinham títulos detectáveis (≤ 2 mUI/mL);³³
- vacina influenza - um ano após a vacinação, os títulos de anticorpos inibidores de hemaglutinação nas pessoas obesas são significativamente inferiores quando comparados com os de indivíduos com peso adequado;³⁴
- tétano - crianças de 8 a 17 anos com IMC $29,1 \pm 1,6$ tiveram níveis de IgG específicos consideravelmente menores do que aquelas com peso adequado ($18,04 \pm 0,7$).³⁴.

Estratégias diferenciadas para pessoas com obesidade, como esquemas de doses adicionais, ainda não foram estabelecidas, mas podem ser debatidas futuramente como opção para atender às características fisiológicas e à demanda por proteção de um subgrupo populacional cada vez mais numeroso.

Doença pneumocócica: quem mais poderia se beneficiar da VPC13

O *Streptococcus pneumoniae* é uma bactéria de transmissão respiratória responsável por quadros como otite, sinusite, pneumonia, meningite e bacteremia. Os dois últimos, categorizados como doença pneumocócica invasiva (DPI), são os que mais preocupam devido aos altos índices de mortalidade. As populações mais afetadas são a de menores de 5 anos, em especial os abaixo de 2 anos de idade, e a de pessoas a partir de 60 anos.

Em pacientes com comorbidades, como esperado, o risco é maior. Um estudo que avaliou dados de mais de 35 milhões de adultos nos Estados Unidos constatou que a incidência de doença pneumocócica foi cerca de três vezes maior em pessoas com doenças crônicas do que a verificada em indivíduos saudáveis, nos três grupos etários analisados: indivíduos de 18 a 49 anos, 50 a 64 anos e a partir de 65 anos.

A multimorbidade elevou o risco de modo substancial. Entre pessoas de 18 a 49 anos, a incidência foi 6,2 vezes maior na presença de duas comorbidades e 15,6 vezes maior na presença de três ou mais.³⁵ O achado é semelhante ao de um estudo prospectivo realizado na China com 512.725 pessoas entre 30 e 79 anos internadas no país entre 2004 e 2008, com seguimento até 2017. O trabalho chinês também revelou que a existência concomitante de doenças está relacionada ao aumento da mortalidade, mas não influi no tempo de hospitalização.³⁶

Diversas pesquisas investigaram as comorbidades mais associadas à hospitalização e à mortalidade por *Streptococcus pneumoniae*. Há pequenas variações entre os trabalhos, mas as principais condições observadas são a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), a cardiopatia crônica, a diabetes e a obesidade.^{36,37,38}

Prevenção

O Programa Nacional de Imunizações (PNI) oferece na rotina duas vacinas contra o patógeno: a VPC10, para crianças de 2 meses a menores de 5 anos, e a VPP23, para pessoas a partir de 60 anos acamadas, hospitalizadas ou institucionalizadas, e indígenas a partir de 5 anos. Nos CRIE, ambas as vacinas – além da VPC13 – podem ser encontradas em indicações e esquemas diferenciados para indivíduos com determinadas comorbidades (consultar Manual dos CRIE).

A SBIm recomenda o uso da VPC13 em substituição à VPC10, sempre que possível, tanto na rotina infantil quanto no esquema sequencial com a VPP23 para idosos. No que diz respeito aos pacientes especiais, a VPC13 é indicada em esquema sequencial com a VPP23 para toda a população a partir de 24 meses de idade com alguma das condições contempladas nos calendários:

- diabetes;
- cardiopatias e pneumopatias;
- hepatopatias, mesmo sem imunodepressão;
- doença renal crônica;
- asplenia funcional ou anatômica;
- hemoglobinopatias e doenças de depósito;
- doenças autoimunes;
- crianças, adolescentes e adultos que vivem com HIV/Aids;
- erros inatos da imunidade;
- neoplasias ou em uso de imunossupressores;
- candidatos e transplantados de órgãos sólidos;
- transplantados de células-tronco hematopoiéticas (TCTH).

A recomendação preferencial da VPC13 pela SBIm se deve à maior abrangência da vacina e à evolução do cenário epidemiológico. Desde 2010, quando a VPC10 foi incorporada ao PNI, nota-se uma queda acentuada nos casos de doença pneumocócica causada pelos sorotipos presentes na vacina, tanto em crianças quanto em maiores de 50 anos. Em paralelo, houve aumento da prevalência dos sorotipos não presentes na vacina, em especial o 19A,³⁹ que faz parte da composição da VPC13 e é o principal sorotipo associado à resistência antimicrobiana no país.^{39,40}

Atualmente, ao menos 115 países já contam com a VPC13 nos programas nacionais de vacinação. A ampliação da oferta no Brasil seria extremamente interessante para a saúde pública, em especial para os já citados grupos de maior risco, caso das pessoas portadoras de pneumopatia crônica, cardiopatia crônica, diabetes e obesidade. Entretanto, é necessário destacar que qualquer incorporação no PNI também depende

da análise de fatores adicionais, como custo-efetividade, disponibilidade da vacina, entre outros.

Vacinação contra a influenza: segunda dose para quem?

A influenza é uma doença subestimada pela população, que costuma associá-la ao resfriado, um incômodo de curto prazo que causa sintomas leves e passageiros. A realidade, entretanto, é muito diferente: de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a influenza sazonal é responsável, globalmente, por 3 a 5 milhões de hospitalizações e 290 mil a 650 mil mortes todos os anos.⁴¹ Além disso, existe a possibilidade de pandemias, como a de AH1N1, em 2009.

A SBIIm recomenda que todas as pessoas a partir de 6 meses de idade sejam vacinadas contra a doença. Crianças menores de 9 anos devem receber duas doses na primeira vacinação, com intervalo de um mês, e uma dose anual nos anos seguintes. Para pessoas a partir dos 9 anos, o esquema é de uma dose anual. Além disso, nos Calendários de Vacinação SBIIm 2022/2023 foram incluídas duas situações nas quais mais de uma dose no mesmo ano podem ser consideradas:

- para idosos e/ou imunodeprimidos, em situação epidemiológica de risco, a partir de três meses após a dose anual;
- para viajantes internacionais com destino ao hemisfério Norte e/ou brasileiros residentes nos estados da região Norte, no período pré-temporada de influenza, se a composição da vacina disponível coincidir com as cepas em circulação.

As atualizações se devem a alguns fatores. No caso de idosos e/ou imunodeprimidos, a segunda dose é fruto da combinação da maior possibilidade de agravamento, resposta imunológica inferior e da queda rápida na efetividade vacinal com o passar dos meses.

Dados de alguns estudos conduzidos com o subgrupo populacional

- No Brasil, entre 2013 e 2018:⁴²
 - 70% das mortes por influenza sazonal no Brasil entre 2013 e 2018 ocorreram em indivíduos com fatores de risco.

- A mediana etária de evolução para síndrome respiratória aguda grave (SRAG) variou entre 37 e 50 anos de idade. Para mortalidade, entre 48 e 57 anos.
- As principais comorbidades associadas à SRAG e mortes foram doenças cardiovasculares (30%), doenças respiratórias crônicas (20%), diabetes (15%) e obesidade (10%).
- A resposta imunológica ajustada às vacinas, tanto em termos de soroconversão quanto de soroproteção, foi de duas a quatro vezes menor em idosos, para os três antígenos (AH1N1, AH3N2 e B).⁴³
- A efetividade da vacina pode cair de 8% a 11% ao mês, em especial entre maiores de 65 anos. A queda é mais significativa para o AH3N2 e B/Yamagata.⁴⁴
- Embora o impacto clínico ainda não tenha sido avaliado, a repetição da vacina de um a três meses após a dose anual traz benefícios sorológicos às pessoas imunocomprometidas.⁴⁵

Já no caso de moradores de estados do Norte e viajantes internacionais com destino ao hemisfério Norte, a recomendação se deve ao fato de o pico da circulação da gripe na região ser nos meses de março e abril. Na medida em que a campanha nacional de vacinação começa em abril, em geral não há tempo hábil para conseguir o efeito protetor ideal para essa população pois a atividade do vírus está próxima do fim.

Nos estados do Sul e Sudeste, por outro lado, a alta do vírus é em maio e junho. Esse contraste é uma das razões para a taxa histórica de sucesso da campanha em ambas as regiões ser apenas de 30%, considerado o período de 1999 a 2007, quando as cepas foram concordantes e as vacinas foram entregues em tempo adequado.⁴⁶

Vacina quadrivalente

Estão disponíveis no Brasil dois tipos de vacina influenza: a trivalente (3V) – que contém duas cepas do vírus A e uma linhagem de B – e a vacina quadrivalente (4V), que conta com uma linhagem B adicional. A SBIIm recomenda, sempre que possível, o uso da vacina influenza 4V, devido à maior abrangência do imunizante.

Nos Estados Unidos, de 2001/2002 a 2010/2011, a linhagem de influenza B presente na composição trivalente coincidiu com a circulante em apenas 50% das temporadas,

aproximadamente.⁴⁷ No Brasil, desde 2010, a não concordância foi superior a 80% em quatro temporadas.^{48,49} A importância da quadrivalente é reforçada pela possibilidade de infecção simultânea pelo SARS-CoV-2.

Um estudo retrospectivo realizado com 307 pessoas com covid-19 em um hospital em Wuhan, na China, entre 12 de janeiro e 21 de fevereiro de 2020, revelou que 50,2% dos pacientes também tinham influenza. A coinfeção com o influenza A não representou aumento de risco, mas entre os que testaram positivo para influenza B o desfecho foi desfavorável (quadros graves ou mortes) em 30,4% dos casos.⁵⁰

Vale destacar que a vacinação com a trivalente (3V) permanece recomendada do ponto de vista de saúde pública e individual, caso não seja viável utilizar a quadrivalente (4V).

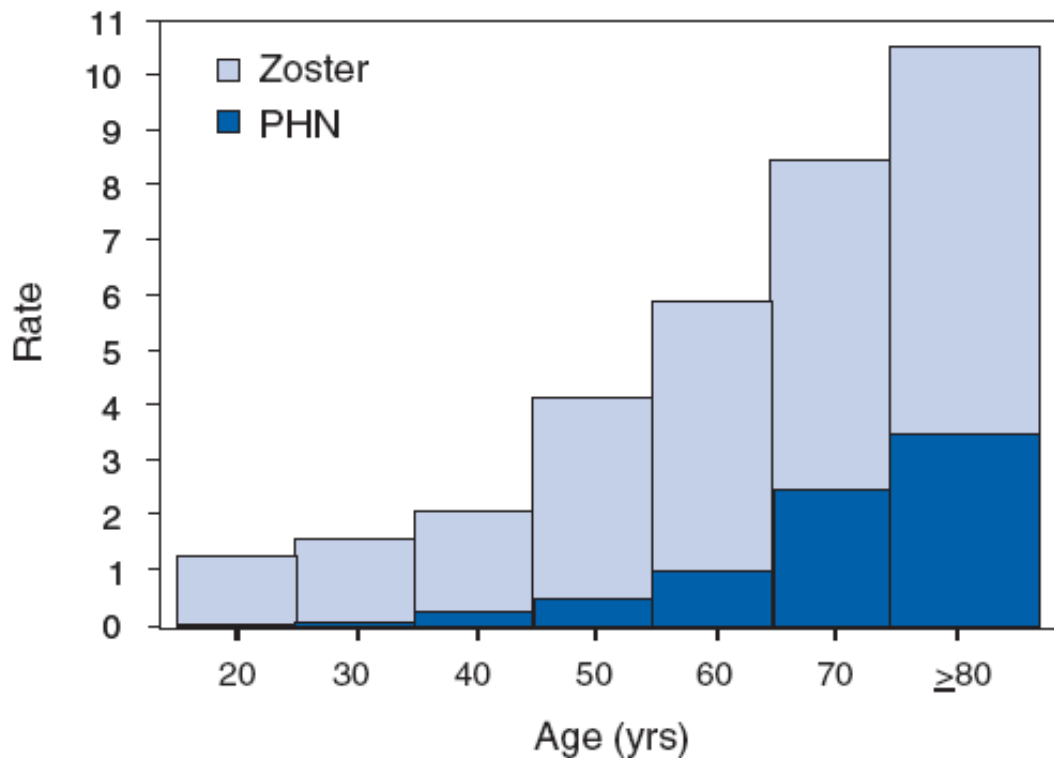
Herpes-zóster: grupos de risco

O herpes-zóster é causado pela reativação do vírus varicela-zóster, que permanece latente nos gânglios do sistema nervoso central de indivíduos que tiveram catapora em algum momento da vida. Ainda não se sabe exatamente o que desencadeia o processo, mas após alterações na resposta imune o vírus se desloca pelos nervos periféricos até a pele, onde se manifesta como lesões em forma de vesículas. Na maioria das vezes ocorre em apenas um dos lados do corpo, em geral na cabeça, tronco ou membros.

Outros sintomas incluem febre, coceiras e dor no local da lesão. Em geral, o herpes-zóster desaparece espontaneamente, mas pode haver recomendação de antivirais e analgésicos – por vezes opioides – de acordo com o quadro. A complicação mais frequente (10% a 18% dos casos) é a neuralgia pós-herpética (NPH), dor intensa e de difícil controle que permanece por mais de três meses. A NPH está associada ao aumento da depressão imune⁵¹ e a ocorrência aumenta com o avançar da idade.

O Centro para o Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos (CDC) estima que 1 milhão de casos de herpes-zóster sejam registrados anualmente no país norte-americano e que uma a cada três pessoas desenvolverá a enfermidade em algum momento da vida. O envelhecimento é o principal fator relacionado ao herpes-zóster e à neuralgia pós-herpética, com crescimento significativo da incidência em pessoas a partir de 50 anos.⁵² A maior suscetibilidade está relacionada à imunossenescência.

Gráfico 7. Incidência (1.000 pessoas-ano) de herpes-zóster e neuralgia pós-herpética nos Estados Unidos, por faixa etária



Fonte: CDC. Shingles Burden and Trends. Disponível em: <https://www.cdc.gov/shingles/surveillance.html>

Além da idade, o imunocomprometimento também aumenta de forma importante o risco de desenvolvimento da doença. Os pacientes mais suscetíveis são os receptores de transplantes de células-tronco hematopoiéticas. Um estudo com 51 milhões de usuários do Medicare (sistema de seguro de saúde do governo dos Estados Unidos) indicou que a incidência no grupo é de 43,03/1.000 pessoas-ano, quase dez vezes superior ao verificado em toda a população analisada.⁵³ Outros trabalhos também demonstraram que o risco é maior quando o transplante é autólogo⁵⁴ e que ele permanece alto mesmo com a profilaxia com antivirais.⁵⁵ Esses pacientes também têm mais risco de neuralgia pós-herpética (6% a 41%) e zóster disseminado (3%).⁵⁴

Os cânceres hematológicos vêm em seguida, com risco 3,74 vezes mais elevado em relação à população sem a doença. A chance de herpes-zóster é mais alta no primeiro ano após o diagnóstico (5,09 vezes maior) e cai progressivamente até o quinto ano, quando chega a ser 2,13 vezes maior. É interessante observar que o risco já começa a

umentar entre o quarto e o terceiro ano anterior ao diagnóstico, o que pode sugerir que a presença de zóster pode ser um marcador oculto de câncer.⁵⁶ A possibilidade, contudo, não é alta, o que não justifica uma investigação aprofundada.

Outras condições de risco relevantes

- Infecção por HIV
 - Antes do advento da terapia antirretroviral (TAR): 29,4 casos/1.000 pessoas-ano contra 2 casos/1.000 pessoas-ano em pessoas soronegativas. No período de 11 anos, a incidência cumulativa chegava a 29,4%.⁵⁷
 - Na era TAR: o risco caiu, mas permanece três vezes superior ao da população em geral. Observa-se que a incidência é maior nos primeiros seis meses de tratamento, talvez porque o sistema imunológico ainda está em processo de reconstituição.⁵⁸ No que diz respeito à neuralgia pós-herpética, o risco é 6% maior.⁵⁴
 - Em ambas as eras, o risco é mais alto em pessoas de mais idade e com nível menor de CD4.^{57,58}
- Transplante de órgãos sólidos (TOS)
 - Incidência cumulativa de até 16%. Os TOS mais relacionados ao herpes-zóster são, em ordem, de coração e pulmão, rins e fígado.⁵⁴
 - Risco de neuralgia pós-herpética de 7% a 45% maior.⁵⁴
- Câncer sólido
 - Risco 31% maior do que a população em geral. As principais neoplasias malignas sólidas de risco para a doença são, em ordem, a de pulmão, as metástases em geral, a oral e a de mamas.⁵⁴
- Artrite reumatoide
 - Pessoas com artrite reumatoide têm de duas a três vezes mais chance de desenvolver herpes-zóster do que o restante da população.^{53, 59}
 - Quanto mais grave a artrite reumatoide, maior o risco.⁶⁰
- Doença renal crônica (DRC) e doença renal policística (DRP)
 - A DRC aumenta em 29% a 38% a possibilidade de herpes-zóster. Se associada a outra comorbidade, o risco é 65% maior.^{61,62}

- A DRP aumenta o risco de 1,50 a 6,36 vezes, de acordo com a faixa etária.⁶³
- Diabetes
 - 68% mais chance de zóster em pessoas de 18 a 64 anos vivendo com diabetes. A partir dos 65 anos, o risco é aumentado em 55%.⁶⁴

Vacinação

Na data do evento, havia duas vacinas disponíveis contra a doença. A de vírus vivos atenuados, recomendada pela SBlm para pessoas imunocompetentes a partir de 50 anos, e a vacina recombinante inativada, recomendada para todas as pessoas a partir de 50 anos e indivíduos a partir de 18 anos que tenham imunocomprometimento. A comercialização da atenuada (Zostavax[®]) foi interrompida no Brasil em 2023.

Capítulo 4: Novas recomendações SBIm para pacientes

especiais

A chegada de vacinas ao Brasil, resultados de estudos, mudanças nos cenários epidemiológicos e situações encontradas no dia a dia do profissional de vacinação exigem a revisão constante das recomendações. Nesta seção, serão apresentadas as principais mudanças no Calendário SBIm Pacientes Especiais 2022-2023, que pode ser acessado na íntegra no site institucional (<https://sbim.org.br/calendarios-de-vacinacao>) ou no Família SBIm (<https://familia.sbim.org.br/seu-calendario/pacientes-especiais>).

É importante ressaltar que as orientações da SBIm englobam vacinas que ainda não foram incorporadas ao Programa Nacional de Imunizações (PNI). Para melhor atender aos pacientes, sugerimos fortemente a leitura do Manual dos CRIE, quinta edição. A publicação reúne informações sobre todas as vacinas disponíveis, incluindo indicações, contraindicações, Esavi, esquemas, critérios para elegibilidade, entre outras. Confira em <https://sbim.org.br/calendarios-de-vacinacao/503-manual-dos-crie>.

Vacina herpes-zóster recombinante inativada (VZR)

Recentemente licenciada no Brasil, é recomendada na rotina para pessoas a partir de 50 anos e para imunocomprometidos a partir de 18 anos. Além disso, deve ter sua recomendação enfatizada para pessoas com outras comorbidades que aumentam o risco para o herpes-zóster. O esquema é de duas doses, com intervalo de dois a seis meses. Indivíduos que receberam a vacina atenuada (VZA) antes de entrar em imunossupressão podem receber a VZR. O intervalo mínimo de administração entre as duas vacinas é de dois meses.

Orientações para grupos específicos

- Doenças autoimunes
 - Quando possível, administrar a vacina antes do início do tratamento com imunossupressores. Se não houver disponibilidade de tempo, vacinar no melhor momento para o paciente, quando a imunossupressão mais intensa tiver cessado. Pacientes em uso de anticorpos monoclonais (anticélulas B, como rituximabe, por exemplo): a vacina deve ser

administrada pelo menos quatro semanas antes da próxima dose do medicamento.

- Neoplasias e/ou uso de drogas imunossupressoras
 - Quando possível, administrar a vacina antes do início da quimioterapia, tratamento com imunossupressores, radioterapia ou esplenectomia. Se não houver disponibilidade de tempo, vacinar no melhor momento para o paciente, quando a imunossupressão mais intensa tiver cessado.
 - Pacientes em uso de anticorpos monoclonais (anticélulas B, como rituximabe, por exemplo): a vacina deve ser administrada pelo menos quatro semanas antes da próxima dose.
- Transplantados de órgãos sólidos
 - Quando possível, administrar a vacina antes do transplante. Se não houver disponibilidade de tempo, vacinar no melhor momento para o paciente, quando a imunossupressão mais intensa tiver cessado.
 - Caso a vacinação prévia não seja viável, recomenda-se aguardar de seis a 12 meses após o procedimento, de preferência quando a dosagem de drogas imunossupressoras for mais baixa (somente de manutenção) e na ausência de DECH (doença do enxerto contra o hospedeiro), ou seja, rejeição.
- Transplantados de células-tronco hematopoiéticas (TCTH)
 - Administrar a vacina de dois a seis meses após o transplante, no caso de transplante autólogo, e de seis a 12 meses, no caso de transplante alogênico.

Influenza

A administração de uma dose extra a partir de três meses após a dose anual da vacina influenza pode ser considerada para imunodeprimidos no caso de situação epidemiológica de risco. Para viajantes internacionais e moradores da região Norte, a dose adicional também pode ser considerada, no período pré-temporada de influenza, caso a formulação coincida com as cepas circulantes no hemisfério Norte.

VPC13

Recomendada em dose única para todos os pacientes especiais a partir de 2 anos, exceto aqueles submetidos a transplantes de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). Para TCTH, o esquema, independentemente da faixa etária, é de três doses de VPC13, com intervalo de dois meses, e uma dose de VPP23 dois meses depois. Uma nova dose de VPP23 deve ser administrada cinco anos após a primeira VPP23. Pessoas que tomaram a segunda VPP23 antes de completar 60 anos devem receber uma dose adicional.

Observação: o esquema para menores de 2 anos depende da idade de início da vacinação. Consulte o Calendário de Vacinação SBIm Criança.

Outras atualizações

- Foi acrescentada explicação a respeito da Reação de Arthus na seção “Risco de eventos adversos em pacientes com comorbidades”.
- Incluídas as vacinas dTpa e covid-19 no alerta sobre a vacinação de profissionais da saúde.
- Mudanças de nomenclaturas:
 - de “Doenças autoimunes a reumatológicas” para “Doenças autoimunes”;
 - de “Imunodeficiência primária” para “Erros inatos da imunidade (deficiência primária)”;
 - de “Crianças e adolescentes vivendo com HIV” para “Crianças e adolescentes vivendo com HIV/Aids”;
 - de “Adultos e idosos vivendo com HIV” para “Adultos e idosos vivendo com HIV/Aids”.

Referências

1) Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Pesquisa nacional de saúde: 2019: percepção do estado de saúde, estilos de vida, doenças crônicas e saúde bucal: Brasil e grandes regiões. Rio de Janeiro: IBGE, Coordenação de Trabalho e Rendimento, 2020 [acesso em 24 nov 2022]. Disponível em:

<https://www.pns.iciict.fiocruz.br/wp-content/uploads/2021/02/liv101764.pdf>

2) Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria Nº 2.782, de 14 de outubro de 2020. Institui, em caráter excepcional e temporário, incentivos financeiros federais de custeio para execução das ações de imunização e vigilância em saúde, para enfrentamento à Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN) decorrente da pandemia de covid-19. Ministério da Saúde: Brasília, 14 out 2020 [acesso em 24 nov 2023]. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-n-2.782-de-14-de-outubro-de-2020-282719070>

3) Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria Nº 3.248, de 2 de dezembro de 2020. Institui, em caráter excepcional e temporário, incentivo financeiro destinado aos Estados e Distrito Federal, para estruturação de unidades de Rede de Frio do Programa Nacional de Imunizações e para Vigilância Epidemiológica, para o enfrentamento à Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN) decorrente da pandemia de Covid19. Ministério da Saúde: Brasília, 23 dez 2020 [acesso em 24 nov 2022]. Disponível em:

https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2020/prt3248_07_12_2020.html

4) Renoier EIM. Desafios atuais para os CRIE. In: Sociedade Brasileira de Imunizações. IV Encontro SBIm de Imunização em Pacientes Especiais, 12 nov 2022.

5) Maranhão AGK. A importância dos CRIE para o Programa Nacional de Imunizações (PNI). IV Encontro SBIm de Imunização em Pacientes Especiais, 12 nov 2022.

- 6) IPEC - Inteligencia, Pesquisa e Consultoria. Pacientes de Risco: O conhecimento da população sobre os CRIE e o calendário de vacinação. Maio 2021. [acesso em 26 nov 2022]. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/files/pesquisa-crie-2021.pdf>
- 7) Ballalai IMA, Pirolo V, Giampaoli V, Cavicchiolo G, La Banca OR, Pedrosa H. Pesquisa sobre o conhecimento em vacinação de indivíduos com diabetes. Revista Imunizações. 2021 jun;14(1):23-27. [acesso em 26 nov 22]. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/revistas/revista-imuniz-sbim-v14-n1-2021.pdf>
- 8) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). MMWR Morb Mortal Whly Rep. 1988;37:657-661. [acesso em 26 nov 22]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00021583.htm> Acesso em abril 2018.
- 9) Lages PM, Carlesse F, Boettger BC, Pignatari ACC, Petrilli AS, Moraes-Pinto MI. Invasive pneumococcal disease in children with cancer: Incidence density, risk factors and isolated serotypes. The Brazilian Journal of Infectious Diseases. 2020 nov-dec;24(6):489-496. [acesso em 26 nov 22]. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1413867020301434?via%3Dihub>
- 10) Corso MCM, Soares VJ, Amorim AMP, et al. SARS-CoV-2 in children with cancer in Brazil: Results of a multicenter national registry. Pediatr Blood Cancer. 2021;68(12):e29223. doi:10.1002/pbc.29223. [acesso em 26 nov 22]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8441618/>
- 11) Haeusler GM, Ammann RA, Carlesse F, Groll HA, Averbuch D, Castagnola E, Agyeman PKA. et al. SARS-CoV-2 in children with cancer or after haematopoietic stem cell transplant: An analysis of 131 patients. Eur J Cancer. 2021;159:78-86. [acesso em 26 nov 2022]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8501219/>

12) Garonzi C, Balter R, Tridello G, Pegoraro A, Pegoraro M et al. The Impact of Chemotherapy after Pediatric Malignancy on Humoral Immunity to Vaccine-Preventable Diseases. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*. Mar 2020.

13) Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Projeções da população: Brasil e unidades da federação: revisão 2018. 2.ed. Rio de Janeiro, IBGE, Coordenação de População e Indicadores Sociais, 2018. [acesso em 24 nov 2022]. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv101597.pdf>

14) BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. SINAN: Sistema de Notificação de Agravos de Notificação. Base de dados de 2020. [acesso em 28 nov 2022]. Disponível em: <http://portalweb04.saude.gov.br/influenza/default.asp>

15) Andrade FB, Sato APS, Moura RF, Antunes JLF. Correlates of influenza vaccine uptake among community-dwelling older adults in Brazil. *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13(1):103-110. doi:10.1080/21645515.2016.1228501. [acesso em 28 nov 2022]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5287316/>

16) Kaneko M, Aoki T, Goto R, Ozone S, Haruta J. Better Patient Experience is Associated with Better Vaccine Uptake in Older Adults: Multicentered Cross-sectional Study. *J Gen Intern Med*. 2020;35(12):3485-3491. doi:10.1007/s11606-020-06187-1. [acesso em 28 nov 2022]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7728885/>

17) Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis – DCCI. Boletim Epidemiológico HIV/Aids 2021. Brasília, Ministério da Saúde, 2021. [acesso em 28 nov 2022]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2021/boletim-epidemiologico-especial-hiv-aids-2021.pdf/@@download/file>

18) Camargo LF, Lother AM, Mazzali M, Stucchi RSB. Immunization in end stage renal disease: The perception of waiting list patients. *Transpl Infect Dis*. 2018;20(3):e12831.

doi:10.1111/tid.12831. [acesso em 29 nov 2022]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29337400/>

19) Reddy S, Chitturi C, Yee J. Vaccination in Chronic Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2019;26(1):72-78. doi:10.1053/j.ackd.2018.10.002. [acesso em 29 nov 2022]. Disponível em: [https://www.akdh.org/article/S1548-5595\(18\)30215-5/fulltext#secsectitle0025](https://www.akdh.org/article/S1548-5595(18)30215-5/fulltext#secsectitle0025)

20) Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet.* 2017;390(10098):946-958. doi:10.1016/S0140-6736(17)30938-8. [acesso em 29 nov 2022]. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)30938-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)30938-8/fulltext)

21) Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA.* 2003;289(2):179-186. doi:10.1001/jama.289.2.179. [acesso em 29 nov 2022]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12517228/>

22) Falsey AR, Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in adults. *Clin Microbiol Rev.* 2000;13(3):371-384. doi:10.1128/CMR.13.3.371. [acesso em 2 dez 2022]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC88938/>

23) McClure DL, Kieke BA, Sundaram ME, et al. Seasonal incidence of medically attended respiratory syncytial virus infection in a community cohort of adults ≥ 50 years old. *PLoS One.* 2014;9(7):e102586. Published 2014 Jul 15. doi:10.1371/journal.pone.0102586. [acesso em 2 dez 2022] Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0102586>

24) Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med.* 2009;360(6):588-598.

doi:10.1056/NEJMoa0804877. [acesso em 2 dez 2022]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19196675/>

25) Branche AR, Saiman L, Walsh EE, et al. Incidence of Respiratory Syncytial Virus Infection Among Hospitalized Adults, 2017-2020. *Clin Infect Dis.* 2022;74(6):1004-1011. doi:10.1093/cid/ciab595. [acesso em 2 dez 2022]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34244735/>

26) Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa nacional de saúde 2019 - Percepção do estado de saúde, estilos de vida, doenças crônicas e saúde bucal: Brasil e grandes regiões. Rio de Janeiro, IBGE, Coordenação de Trabalho e Rendimento, 2020. [acesso em 03 dez 2022]. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv101764.pdf>

27) Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. *Vigitel Brasil 2021: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2021.* Brasília, Ministério da Saúde, 2021. [acesso em 03 dez 2022]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/vigitel/vigitel-brasil-2021-estimativas-sobre-frequencia-e-distribuicao-sociodemografica-de-fatores-de-risco-e-protecao-para-doencas-cronicas/@@download/file>

28) Popkin BM, Du S, Green WD, et al. Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships [published correction appears in *Obes Rev.* 2021 Oct;22(10):e13305]. *Obes Rev.* 2020;21(11):e13128. doi:10.1111/obr.13128. [acesso em 03 dez 2022]. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/obr.13128>

- 29) Venkata C, Sampathkumar P, Afessa B. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza infection: the Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(9):798-805. doi:10.4065/mcp.2010.0166. [acesso em 05 dez 2022]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2931615/>
- 30) Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol.* 2011;11(2):85-97. doi:10.1038/nri2921. [acesso em 05 dez 2022]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21252989/>
- 31) Demeulemeester F, de Punder K, van Heijningen M, van Doesburg F. Obesity as a Risk Factor for Severe COVID-19 and Complications: A Review. *Cells.* 2021; 10(4):933. <https://doi.org/10.3390/cells10040933>. [acesso em 05 dez 2022]. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2073-4409/10/4/933>
- 32) Honce R, Schultz-Cherry S. Impact of Obesity on Influenza A Virus Pathogenesis, Immune Response, and Evolution. *Front Immunol.* 2019;10:1071. Published 2019 May 10. doi:10.3389/fimmu.2019.01071. [acesso em 05 dez 2022]. Disponível em: <https://www.readcube.com/articles/10.3389/fimmu.2019.01071>
- 33) Painter SD, Ovsyannikova IG, Poland GA. The weight of obesity on the human immune response to vaccination. *Vaccine.* 2015;33(36):4422-4429. doi:10.1016/j.vaccine.2015.06.101. [acesso em 05 dez 2022]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4547886/>
- 34) Painter SD, Ovsyannikova IG, Poland GA. The weight of obesity on the human immune response to vaccination. *Vaccine.* 2015;33(36):4422-4429. doi:10.1016/j.vaccine.2015.06.101. [acesso em 05 dez 2022]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4547886/>
- 35) Shea KM, Edelsberg J, Weycker D, Farkouh RA, Strutton DR, Pelton SI. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. *Open Forum Infect Dis.*

2014;1(1):ofu024. Published 2014 May 27. doi:10.1093/ofid/ofu024. [acesso em 15 dez 2022]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4324183/>

36) Hu Y, Han Y, Yu C, et al. The hospitalization burden of all-cause pneumonia in China: A population-based study, 2009-2017. *Lancet Reg Health West Pac.* 2022;22:100443. Published 2022 Apr 6. doi:10.1016/j.lanwpc.2022.100443. [acesso em 15 dez 2022]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8991381/>

37) Curcio D, Cané A, Isturiz R. Redefining risk categories for pneumococcal disease in adults: critical analysis of the evidence. *Int J Infect Dis.* 2015;37:30-35. doi:10.1016/j.ijid.2015.05.003. [acesso em 15 dez 2022]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25997673/>

38) Ramirez JA, Wiemken TL, Peyrani P, et al. Adults Hospitalized With Pneumonia in the United States: Incidence, Epidemiology, and Mortality. *Clin Infect Dis.* 2017;65(11):1806-1812. doi:10.1093/cid/cix647. [acesso em 15 dez 2022]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29020164/>

39) Bravo F. Doença pneumocócica: quem mais poderia se beneficiar da VPC13?. In: Sociedade Brasileira de Imunizações. IV Encontro SBlm de Imunização em Pacientes Especiais, 12 nov 2022.

40) Cassiolato AP, Almeida SCG, Andrade AL, Minamisava R, Brandileone MCC. Expansion of the multidrug-resistant clonal complex 320 among invasive *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A after the introduction of a ten-valent pneumococcal conjugate vaccine in Brazil. *PLoS One.* 2018;13(11):e0208211. Published 2018 Nov 29. doi:10.1371/journal.pone.0208211. [acesso em 15 dez 2022]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30496296/>

41) World Health Organization (WHO). Influenza (Seasonal) Fact sheets. [acesso em 20 dez 2022]. Disponível em: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)).

42) Pinto Neto LFS, Prates WB, Boiron L, Ribeiro JGL. Epidemiological burden of influenza disease in Brazil: database analysis from 2013 to 2014. Apresentação de pôster no XVIII Congresso Latinoamericano de Infectologia Pediátrica; 2019 ago 21-24; Cartagena, Colômbia.

43) Goodwin K, Viboud C, Simonsen L. Antibody response to influenza vaccination in the elderly: a quantitative review. *Vaccine*. 2006;24(8):1159-1169. doi:10.1016/j.vaccine.2005.08.105. [acesso em 20 dez 2022]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16213065/>

44) Ferdinands JM, Gaglani M, Martin ET, et al. Waning Vaccine Effectiveness Against Influenza-Associated Hospitalizations Among Adults, 2015-2016 to 2018-2019, United States Hospitalized Adult Influenza Vaccine Effectiveness Network. *Clin Infect Dis*. 2021;73(4):726-729. doi:10.1093/cid/ciab045. [acesso em 20 dez 2022]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33462610/>

45) Young B, Sadarangani S, Jiang L, Wilder-Smith A, Chen MI. Duration of Influenza Vaccine Effectiveness: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression of Test-Negative Design Case-Control Studies. *J Infect Dis*. 2018;217(5):731-741. doi:10.1093/infdis/jix632. [acesso em 20 dez 2022]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29220496/>

46) World Health Organization (WHO). Seasonal Influenza Vaccine Use in Low and Middle Income Countries in the Tropics and Subtropics. A systematic review. 2015. [acesso em 20 dez 2022]. Disponível em: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241565097>

47) Ambrose CS, Levin MJ. The rationale for quadrivalent influenza vaccines. *Hum Vaccin Immunother*. 2012;8(1):81-88. doi:10.4161/hv.8.1.17623. [acesso em 20 dez 2022]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22252006/>

48) Luna EJA et al. Influenza b virus circulation in brazil: review of 7 seasons (2010-2016). European Society for Paediatric Infectious Diseases. 36th Annual Meeting [internet]. [acesso em 20 dez 2022]. Disponível em: <https://2018.espidmeeting.org/2018/abstract-information/esp-id-abstracts#.XSeUpetKjIV>

49) World Health Organization (WHO). Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS). [acesso em 20 dez 2022]. Disponível em: <https://www.who.int/initiatives/global-influenza-surveillance-and-response-system>

50) Yue H, Zhang M, Xing L, et al. The epidemiology and clinical characteristics of co-infection of SARS-CoV-2 and influenza viruses in patients during COVID-19 outbreak. *J Med Virol.* 2020;92(11):2870-2873. doi:10.1002/jmv.26163. [acesso em 20 dez 2022]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7307028/>

51) Yue H, Zhang M, Xing L, et al. The epidemiology and clinical characteristics of co-infection of SARS-CoV-2 and influenza viruses in patients during COVID-19 outbreak. *J Med Virol.* 2020;92(11):2870-2873. doi:10.1002/jmv.26163. [acesso em 20 dez 2022]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24804885/>

52) Centers for Disease Control and Prevention. Shingles Burden and Trends. [acesso em 20 dez 2022]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/shingles/surveillance.html>

53) Chen SY, Suaya JA, Li Q, et al. Incidence of herpes zoster in patients with altered immune function. *Infection.* 2014;42(2):325-334. doi:10.1007/s15010-013-0550-8. [acesso em 03 jan 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24214127/>

54) McKay SL, Guo A, Pergam SA, Dooling K. Herpes Zoster Risk in Immunocompromised Adults in the United States: A Systematic Review. *Clin Infect Dis.* 2020;71(7):e125-e134. doi:10.1093/cid/ciz1090. [acesso em 03 jan 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31677266/>

55) Xue E, Xie H, Leisenring WM, et al. High Incidence of Herpes Zoster After Cord Blood Hematopoietic Cell Transplant Despite Longer Duration of Antiviral Prophylaxis. *Clin Infect Dis.* 2021;72(8):1350-1357. doi:10.1093/cid/ciaa222. [acesso em 03 jan 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32150265/>

56) Xue E, Xie H, Leisenring WM, et al. High Incidence of Herpes Zoster After Cord Blood Hematopoietic Cell Transplant Despite Longer Duration of Antiviral Prophylaxis. *Clin Infect Dis.* 2021;72(8):1350-1357. doi:10.1093/cid/ciaa222. [acesso em 03 jan 2023]. Disponível em: <https://academic.oup.com/jid/article/220/1/3/5234729?login=false>

57) Buchbinder SP, Katz MH, Hessel NA, et al. Herpes zoster and human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis.* 1992;166(5):1153-1156. doi:10.1093/infdis/166.5.1153. [acesso em 03 jan 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1308664/>

58) Erdmann NB, Prentice HA, Bansal A, et al. Herpes Zoster in Persons Living with HIV-1 Infection: Viremia and Immunological Defects Are Strong Risk Factors in the Era of Combination Antiretroviral Therapy. *Front Public Health.* 2018;6:70. Published 2018 Mar 12. doi:10.3389/fpubh.2018.00070. [acesso em 03 jan 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29594092/>

59) Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC, et al. The risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis in the United States and the United Kingdom. *Arthritis Rheum.* 2007;57(8):1431-1438. doi:10.1002/art.23112. [acesso em 03 jan 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18050184/>

60) Krasselt M, Baerwald C, Liebert UG, Seifert O. Humoral Immunity to Varicella Zoster Virus in Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis Compared to Healthy Controls. *Vaccines (Basel).* 2021;9(4):325. Published 2021 Apr 1. doi:10.3390/vaccines9040325. [acesso em 03 jan 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33915820/>

61) Marra F, Parhar K, Huang B, Vadlamudi N. Risk Factors for Herpes Zoster Infection: A Meta-Analysis. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(1):ofaa005. Published 2020 Jan 9. doi:10.1093/ofid/ofaa005. [acesso em 03 jan 2023]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6984676/>

62) Lai SW, Kuo YH, Lin CL, Liao KF. Risk of herpes zoster among patients with predialysis chronic kidney disease in a cohort study in Taiwan. *Int J Clin Pract.* 2020;74(10):e13566. doi:10.1111/ijcp.13566. [acesso em 03 jan 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32479686/>

63) Yu TM, Li CY, Chuang YW, et al. Risk of severe herpes zoster infection in patients with polycystic kidney disease: A nation-wide cohort study with propensity score matching analysis. *Int J Clin Pract.* 2021;75(4):e13675. doi:10.1111/ijcp.13675. [acesso em 03 jan 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32798268/>

64) Lai SW, Liu CS, Kuo YH, Lin CL, Hwang BF, Liao KF. The incidence of herpes zoster in patients with diabetes mellitus: A meta-analysis of cohort studies. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(16):e25292. doi:10.1097/MD.00000000000025292. [acesso em 03 jan 2023]. Disponível em: https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2021/04230/The_incidence_of_herpes_zoster_in_patients_with.6.aspx

x