

Vacinação em pacientes com erros inatos da imunidade ou em uso de imunossuppressores ou imunobiológicos: recomendações conjuntas da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Imunizações

Vaccination in patients with inborn errors of immunity or receiving immunosuppressive or biologic therapy: joint recommendations of the Brazilian Association of Allergy and Immunology and the Brazilian Immunization Society

Claudia França Cavalcante Valente^{1,2,3}, Ana Karolina Barreto Berselli Marinho^{1,4}, Ekaterini Simões Goudoris^{5,6}, Anete Sevciovic Grumach^{6,7}, Fátima Rodrigues Fernandes^{1,8}, Claudia Leiko Yonekura Anagusko^{1,4}, Clarissa Moraes Bussato Gerhardt^{1,4}, Gisele Feitosa Zuvanov Casado^{1,9}, Angelica Varela Rondon^{1,10}, Monica Araujo Álvares Silva^{1,2}, Ronney Corrêa Mendes^{1,11}, Antonio Paulo Costa Penido^{1,12}, Lorena de Castro Diniz^{1,13}, Bianca Noletto Ayres Guimarães^{1,14}, Ana Paula Neves Burian^{3,15}, Renato de Ávila Kfour^{3,16}, Fabio Chigres Kuschnir^{17,18}, Mônica Levi^{3,19}

RESUMO

Pacientes com erros inatos da imunidade ou em uso de imunossuppressores ou imunobiológicos estão sob maior risco de infecções graves, incluindo aquelas preveníveis por vacinas. A imunização adequada é uma estratégia essencial para mitigar esse risco, e deve ser adaptada conforme a doença subjacente e o grau de imunossupressão de cada paciente. Este artigo revisa as evidências científicas disponíveis e melhores práticas relacionadas à vacinação de pacientes imunocomprometidos, oferecendo orientações para otimizar a imunização nessa população, com foco em recomendações adaptadas ao contexto brasileiro. As recomendações são organizadas com base nos tipos de erros inatos da imunidade e tratamentos imunossuppressores ou imunobiológicos utilizados. A implementação dessas orientações pode melhorar significativamente a qualidade do cuidado a esses pacientes, reduzindo a carga de doenças infecciosas preveníveis.

Descritores: Imunossupressão, imunodeficiência, imunidade, imunocomprometimento, vacinação, vacinas.

ABSTRACT

Patients with inborn errors of immunity or receiving immunosuppressive or biologic therapy are at high risk of developing severe infections, including those preventable by vaccines. Adequate immunization is an essential strategy to mitigate this risk and must be adapted according to the underlying condition and the degree of immunosuppression in each patient. This article reviews the available scientific evidence and best practices regarding vaccination in immunocompromised patients, providing guidance to optimize immunization in this population, with a focus on recommendations adapted to the Brazilian context. The recommendations are organized according to the types of inborn errors of immunity and the immunosuppressive or biologic therapy used. Implementing these guidelines can significantly improve the quality of care for these patients and reduce the burden of preventable infectious diseases.

Keywords: Immunosuppression, immunodeficiency, immunity, immunocompromised host, vaccination, vaccines.

1. Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI), Departamento Científico Imunizações - São Paulo, SP, Brasil.

2. Hospital da Criança de Brasília, Serviço de Alergia e Imunologia - Brasília, DF, Brasil.

3. Membro da Comissão Técnica para Revisão dos Calendários Vacinais da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm) - São Paulo, SP, Brasil.

4. Universidade de São Paulo - Hospital das Clínicas, Serviço de Imunologia Clínica e Alergia - São Paulo, SP, Brasil.
5. Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFRJ, Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do IPPMG - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
6. ASBAI, Departamento Científico de Erros Inatos da Imunidade - São Paulo, SP, Brasil.
7. Centro Universitário Saúde ABC, Faculdade de Medicina, Serviço de Referência de Doenças Raras, Imunologia Clínica - Santo André, SP, Brasil.
8. Hospital Infantil Sabará, Fundação José Luiz Egydio Setúbal, Instituto PENSI - São Paulo, SP, Brasil.
9. Secretaria Estadual de Saúde, Membro permanente Titular do Comitê Estadual de Farmacovigilância de Vacinas e outros imunobiológicos (CEFAVI) - Maceió, AL, Brasil.
10. Fundação Oswaldo Cruz, Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIE) - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
11. Alervac, Clínica de Vacinação - São Luís, MA, Brasil.
12. Hospital Felício Rocho, Coordenador do Centro de Alergia e Imunologia e Centro de Imunizações - Belo Horizonte, MG, Brasil.
13. CRIE - Goiânia, GO, Brasil.
14. Secretaria Municipal de Saúde, Hospital Municipal Rocha Maia, CRIE - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
15. CRIE - Espírito Santo, ES, Brasil.
16. Vice-presidente da SBIm - São Paulo, SP, Brasil.
17. Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Faculdade de Ciências Médicas, Departamento de Pediatria - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
18. Presidente da ASBAI - São Paulo, SP, Brasil.
19. Presidente da SBIm - São Paulo, SP, Brasil.

Introdução

Pacientes com erros inatos da imunidade ou em uso de medicações imunossupressoras¹ estão sob maior risco de infecções, incluindo aquelas preveníveis por vacinas, demonstrando tanto uma maior taxa de ataque quanto um risco elevado de desenvolver complicações ou formas graves de diversas doenças^{2,3}.

A prevenção de infecções através da vacinação contra patógenos comuns é uma estratégia fundamental no manejo desse grupo de pacientes⁴. Desta forma, são necessárias estratégias de vacinação aprimoradas, que incluem não apenas o uso de vacinas adicionais¹, mas também, em alguns casos, a precaução com algumas vacinas, principalmente as de vírus vivos⁵⁻⁸.

Embora indivíduos imunocomprometidos necessitem de recomendação de vacinas baseadas em suas condições específicas, geralmente as coberturas vacinais nesse grupo são mais baixas do que na população em geral^{9,10}. Nesse contexto, este documento objetiva revisar as evidências disponíveis e oferecer recomendações que possam aumentar as coberturas vacinais e minimizar os riscos de infecções graves em pacientes com erros inatos da imunidade ou em uso de imunossuppressores ou imunobiológicos.

Metodologia

As evidências e recomendações apresentadas neste trabalho foram baseadas em dados publicados até o momento e adaptadas ao contexto brasileiro.

Uma revisão não sistemática da literatura foi conduzida entre junho e julho de 2024, utilizando a base de dados MEDLINE para identificar artigos que abordassem diferentes aspectos relacionados à imunização em pacientes imunocomprometidos. Tais aspectos incluem a imunização de pacientes com erros inatos da imunidade, incluindo aqueles com deficiências predominantemente de anticorpos, desregulação imune, doenças autoinflamatórias, imunodeficiências combinadas, além de doenças associadas a defeitos da imunidade inata. Adicionalmente, a revisão incluiu artigos sobre a imunização em pacientes em uso de imunobiológicos, imunossuppressores e pequenas moléculas.

As evidências coletadas foram discutidas durante o “I Fórum de Imunização do Paciente Alérgico e Imunodeprimido”, realizado em 09 de agosto de 2024, na cidade de São Paulo. As recomendações foram adotadas ou ajustadas por consenso entre os especialistas participantes, todos membros da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) e da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm).

Princípios gerais

Princípio geral n° 1: as vacinas utilizam diferentes plataformas

Existem seis plataformas principais de vacinas (Tabela 1): (1) vacinas inativadas; (2) vacinas de vírus ou bactérias vivas atenuadas; (3) vacinas baseadas em componentes do patógeno (como vacinas de subunidade, recombinantes, polissacarídicas, con-

Tabela 1

Plataformas tecnológicas das vacinas

Tipo de vacina	Exemplos
Inativadas	Hepatite A e poliomielite inativada
Vírus ou bactérias vivos atenuados	BCG, sarampo, caxumba, rubéola, rotavírus, varicela, febre amarela e dengue
Subunidade, recombinante, partículas semelhantes ao vírus, polissacarídica ou conjugada	<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, hepatite B, papilomavírus humano (HPV), coqueluche, vírus sincicial respiratório, vacinas pneumocócicas conjugadas e polissacarídicas, vacinas meningocócicas, herpes-zóster recombinante e influenza
Toxoides	Difteria, tétano e pertussis (acelular)
Vetor viral	COVID-19
DNA ou RNA Mensageiro (mRNA)	COVID-19

jugadas ou de partícula semelhantes ao vírus); (4) vacinas de toxoides; (5) vacinas de vetor viral; e (6) vacinas formuladas com ácidos nucleicos (DNA ou RNA mensageiro).

Princípio geral n° 2: as vacinas inativadas podem ser administradas com segurança nos imunocomprometidos

Vacinas inativadas podem geralmente ser administradas a pessoas imunocomprometidas, se indicadas, pois os antígenos presentes na vacina não podem se replicar e não há aumento no risco de eventos adversos associados à vacina. No entanto, a magnitude e a duração da imunidade induzida pela vacina são frequentemente reduzidas¹¹. Em casos complexos, é recomendável encaminhar o paciente a um médico com *expertise* em imunização e/ou imunodeficiência.

Princípio geral n° 3: vacinas de vírus ou bactérias vivas são contraindicadas para a maioria dos pacientes com imunossupressão grave

Pessoas com imunossupressão grave (Tabela 2) ou com estado imunológico incerto, em geral, não devem receber vacinas de vírus ou bactérias vivos. Em

pessoas menos gravemente imunocomprometidas ou em indivíduos com comprometimento específico ou limitado do sistema imunológico, os benefícios da vacinação com vacinas vivas recomendadas rotineiramente podem superar os riscos, conforme detalhado nas seções que seguem.

A avaliação individualizada dos pacientes deve considerar o grau e o tipo de imunossupressão, assim como as comorbidades e fatores pessoais que podem influenciar a resposta vacinal. Além disso, deve-se considerar a situação epidemiológica local e a exposição ao risco. Por exemplo, se o paciente reside em uma área com alta incidência de uma doença prevenível por vacina, a imunização pode ser fortemente recomendada, mesmo com algumas limitações imunológicas, desde que os benefícios justifiquem a administração.

Princípio geral n° 4: a imunização passiva deve ser usada para reduzir o risco pós-infecção

A imunização passiva deverá ser utilizada, sempre que possível, para reduzir o risco de adoecimento e complicações por doenças infecciosas em pacientes imunocomprometidos que tenham tido exposição significativa à doença. Exemplos incluem a imunoglobulina hiperimune antitetânica, antirrábica, antivariola-zóster e anti-hepatite B.

Tabela 2Classificação da imunossupressão em relação à decisão de vacinação conforme percentual de linfócitos T CD4+ e idade^{12,13}

Grau de alteração imunológica	Número de Linfócitos T CD4 + (células/mm ³)			
	Idade < 12 meses	Idade 1 a 5 anos	Idade 6 a 12 anos	Idade ≥ 13 anos
Ausente	> 1500 (> 25%)	> 1000 (> 25%)	≥ 500 (≥ 25%)	≥ 350
Moderada	740–1499 (15%–24%)	500–999 (15%–24%)	200–499 (15%–24%)	Entre 200 e 350
Grave	< 750 (15%)	< 500 (15%)	< 200 (15%)	< 200

A seguir, discutem-se as estratégias de vacinação em grupos específicos de pacientes imunocomprometidos.

Erros inatos da imunidade

Os erros inatos da imunidade são classificados de acordo com o componente do sistema imunológico que está primariamente comprometido. Para este documento, os erros inatos da imunidade foram organizados em cinco grupos principais, que serão abordados com recomendações específicas de vacinação:

- Deficiências predominantemente de anticorpos;
- Doenças por desregulação imune;
- Doenças autoinflamatórias;
- Imunodeficiências combinadas (de células T e B);
- Defeitos da imunidade inata.

Além de ser fundamental para a proteção contra doenças infecciosas, a resposta vacinal dos pacientes pode ser utilizada como uma ferramenta diagnóstica para os erros inatos da imunidade. A resposta de anticorpos pós-vacinação, especialmente contra toxoides tetânico e diftérico, *Haemophilus influenzae* tipo b e *Streptococcus pneumoniae*, é frequentemente

empregada para avaliar a funcionalidade do sistema imune^{14,15}. Adicionalmente, a detecção de anticorpos contra hepatite A, hepatite B, vírus influenza e iso-hemaglutininas pode auxiliar na identificação de disfunções das imunoglobulinas¹⁵. No entanto, é relevante ressaltar que o uso de vacinas para fins diagnósticos não é o foco principal da imunização em indivíduos imunocomprometidos. Portanto, neste documento, o uso de vacinas para fins diagnósticos não será abordado.

Defeitos predominantemente de anticorpos

Pacientes com deficiências predominantemente de anticorpos (células B) apresentam uma maior suscetibilidade a infecções bacterianas, que ocorrem principalmente nos primeiros anos ou após a terceira década de vida. A maioria das infecções é causada por bactérias encapsuladas, como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b e *Neisseria meningitidis*¹⁶. Portanto, nesse grupo, são indicadas as vacinas contra *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b e *Neisseria meningitidis*. Em pacientes com defeitos predominantemente na produção de anticorpos, a imunização continua sendo a única possibilidade de transferir proteção contra a gripe sazonal. Portanto, a vacina

anual contra a influenza também é recomendada para esse grupo de pacientes, mesmo que estejam recebendo terapia com imunoglobulina¹⁷⁻¹⁹.

Deficiência predominantemente de anticorpos graves

Deficiências predominantemente de anticorpos graves incluem a imunodeficiência comum variável e a agamaglobulinemia. Essas condições estão associadas a respostas de anticorpos mais gravemente comprometidas, e esses pacientes quase sempre recebem terapia de reposição de imunoglobulina, a qual fornece passivamente anticorpos protetores para muitos patógenos²⁰. A vacina influenza inativada é uma exceção porque (1) as preparações de imunoglobulina podem não conter anticorpos contra as cepas circulantes e (2) a vacina pode induzir alguma imunidade celular benéfica^{17,18}.

Vacinas vivas, como a tríplice viral (sarampo, caxumba, rubéola) ou varicela, são contraindicadas em pacientes com deficiências graves de anticorpos, seja pelo maior risco de desenvolvimento de doença devido à resposta deficiente de anticorpos ou pela neutralização da vacina pela imunoglobulina terapêutica²¹. No entanto, em cenários de risco epidemiológico elevado, como surtos de sarampo ou varicela, pode-se considerar a administração dessas vacinas mesmo em pacientes com deficiências graves de anticorpos, desde que seja avaliada a resposta celular. Se a resposta celular estiver preservada, vacinas como a tríplice viral (sarampo, caxumba, rubéola) ou a tetra viral (sarampo, caxumba, rubéola e varicela) podem ser consideradas. A decisão deve ser tomada de forma individualizada, levando em conta o estado imunológico do paciente e o potencial de exposição a essas infecções.

Outras vacinas de vírus vivos, como as vacinas contra febre amarela e dengue, são contraindicadas em pacientes com deficiências predominantemente de anticorpos com fenótipos graves.

Deficiência predominantemente de anticorpos leves

As deficiências predominantemente de anticorpos com fenótipos leves incluem a deficiência seletiva de IgA, a deficiência específica de anticorpos com imunoglobulinas normais, e a deficiência de subclasses de IgG. Embora a resposta de anticorpos às vacinas possa ser reduzida nestes pacientes, eles frequen-

temente ainda possuem alguma resposta protetora e podem ser vacinados com segurança com agentes vivos e inativados, com poucas exceções.

Em pacientes com deficiências leves de anticorpos ou outros distúrbios, como ataxia-telangiectasia, a resposta à vacina pneumocócica de polissacarídeos puros é pobre, mas as vacinas conjugadas são imunogênicas e devem ser administradas²².

Doenças por desregulação imunológica

Pacientes com desregulação da imunidade adaptativa, como aqueles que apresentam linfocitose hemofagocítica familiar, síndrome linfoproliferativa autoimune e suas variantes, frequentemente manifestam complicações hematológicas, como citopenias e neutropenia. Já os pacientes com susceptibilidade ao vírus Epstein-Barr, doenças inflamatórias intestinais e endocrinopatias (como APECED, IPEX e suas variantes) podem desenvolver hipogamaglobulinemia²³.

Embora não existam evidências para todas as doenças desse grupo, é essencial que a vacinação desses pacientes seja avaliada de forma individualizada, considerando a diversidade e gravidade das manifestações clínicas. Em situações de neutropenia ou hipogamaglobulinemia, é fundamental seguir diretrizes específicas de imunização. Vacinas inativadas e recombinantes, como aquelas que protegem contra *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b, *Neisseria meningitidis* e influenza, são geralmente seguras e fortemente recomendadas para prevenir infecções graves em pacientes com APECED e IPEX^{24,25}, situações que podem cursar com hipogamaglobulinemia.

Quanto às vacinas vivas atenuadas, os dados são insuficientes para uma recomendação clara. A decisão de utilizá-las deve ser feita caso a caso, considerando o uso de medicações imunossupressoras e o estado imunológico do paciente.

A vacinação de conviventes desses pacientes deve ser incentivada, pois fornece uma proteção indireta que pode ajudar a reduzir a exposição a infecções.

Doenças autoinflamatórias (monogênicas)

Pacientes com doenças autoinflamatórias monogênicas geralmente não apresentam deficiência imunológica significativa. Contudo, em alguns casos raros, como na mielodisplasia associada à deficiência de adenosina deaminase 2 e na síndrome de anemia sideroblástica com imunodeficiência de células B,

febre periódica e atraso no desenvolvimento (SIFD), pode haver comprometimento imunológico^{26,27}.

De forma geral, não há contraindicações específicas para vacinas nesses pacientes, exceto quando estão sob tratamento com imunossuppressores. Nesses casos, a administração de vacinas vivas atenuadas deve ser cuidadosamente avaliada, e a preferência deve ser dada às vacinas inativadas ou recombinantes, sempre que possível.

As vacinas especialmente recomendadas para esse grupo incluem aquelas contra *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b, *Neisseria meningitidis* e influenza. A vacinação de conviventes também é altamente recomendada para proteção indireta desses pacientes.

Imunodeficiências humoral e celular combinadas

Pacientes com imunodeficiências combinadas apresentam comprometimento da imunidade celular (células T) e humoral (células B)²⁸. As imunodeficiências combinadas T e B podem ser divididas em dois grupos: defeitos completos e defeitos parciais.

Imunodeficiências combinadas T e B - Defeitos completos

As imunodeficiências combinadas com defeitos completos incluem a imunodeficiência combinada grave (SCID) e a síndrome de DiGeorge completa. Todas as vacinas vivas atenuadas, virais ou bacterianas, podem causar complicações graves nestes pacientes, e por isso, todas as vacinas vivas são contraindicadas nesses distúrbios²⁹. A administração das vacinas contra *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* tipo b é altamente recomendada para pacientes com imunodeficiências combinadas completas, assim como a indicação de anticorpo monoclonal para vírus sincicial respiratório^{28,29}. As demais vacinas inativadas não apresentam risco de dano, porém provavelmente não são eficazes e, devido ao benefício incerto, por vezes não são administradas nesses pacientes²⁹.

Imunodeficiências combinadas T e B - Defeitos parciais

Imunodeficiências combinadas parciais incluem a síndrome de Wiskott-Aldrich, ataxia-telangiectasia e a síndrome de DiGeorge parcial. As vacinas vivas atenuadas são geralmente contraindicadas nesses

distúrbios²⁹. A vacinação em casos menos graves (a maioria dos pacientes) deve ser considerada caso a caso. De acordo com a resposta imunológica, classificação da imunossupressão conforme percentual de linfócitos T CD4+ por idade (Tabela 2) e situação de risco epidemiológico, algumas vacinas vivas atenuadas podem ser consideradas quanto à decisão de vacinação (Tabela 3).

Nas imunodeficiências combinadas parciais, as vacinas inativadas podem ser eficazes em alguns casos e podem ser administradas. A administração das vacinas contra o *Haemophilus influenzae* tipo b, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, hepatite A e B, DTPa ou DTPw, poliomielite (inativada), influenza, HPV, herpes-zóster (recombinante) e COVID-19 é fortemente recomendada para este grupo de pacientes²⁹.

A Tabela 3 resume as recomendações de vacinação para pacientes com imunodeficiências combinadas.

Defeitos da imunidade inata

Os defeitos da imunidade inata incluem um grupo diverso de doenças genéticas que afetam o sistema imunológico e sua capacidade de responder adequadamente a infecções. Algumas das doenças mais comuns classificadas como defeitos da imunidade inata são os distúrbios fagocíticos, as deficiências de complemento, as deficiências de receptores do tipo toll e as deficiências de células *natural killers*.

Estes distúrbios apresentam variações na gravidade e no impacto sobre a capacidade do organismo em responder adequadamente a infecções. A avaliação diagnóstica precoce é crucial para a implementação de intervenções terapêuticas eficazes, que podem incluir profilaxia com antimicrobianos, antifúngicos ou, em casos mais graves, a realização de transplante de células-tronco hematopoiéticas para reconstituição imunológica. De maneira geral, não há estudos clínicos específicos para avaliar a imunização de pacientes com defeitos da imunidade inata. As recomendações têm como base as complicações clínicas.

Distúrbios fagocíticos

Os distúrbios fagocíticos incluem neutropenias congênitas, deficiência de adesão leucocitária e defeitos do *burst* oxidativo (doença granulomatosa crônica e deficiência de G6PD).

Tabela 3

Recomendações de imunização para pacientes com imunodeficiências combinadas

Condição	Recomendado	Benefício e efetividade improvável. Sem risco de dano	Considerar de acordo com a resposta celular	Não recomendado
Combinados T e B: defeitos completos	Palivizumabe ou Nirsevimabe	Meningocócica conjugadas Meningocócica B Hepatite A e B DTPa ou DTPw Pólio inativada Influenza HPV Pneumocócica 23-valente Herpes-zóster (recombinante) COVID-19		BCG Rotavírus Febre amarela Tríplice viral Varicela Dengue
Combinados T e B: defeitos parciais	<i>Haemophilus influenzae</i> B Pneumocócicas conjugadas Meningocócicas conjugadas Meningocócica B Hepatite A e B DTPa ou DTPw Pólio inativada Influenza HPV Pneumocócica 23-valente Herpes-zóster (inativada) COVID-19 Palivizumabe ou Nirsevimabe		Tríplice Viral Varicela Dengue Febre Amarela	BCG Rotavírus

BCG = bacilo de Calmette-Guérin (vacina contra a tuberculose); DTPa = vacina combinada contra difteria, tétano e pertussis (acelular); DTPw = vacina combinada contra difteria, tétano e pertussis (células inteiras); HPV = papilomavírus humano.

A neutropenia é classificada como leve (contagem absoluta de neutrófilos entre 1000 de 1500/ μ L), moderada (entre 500 e 1000/ μ L) e grave (abaixo de 500/ μ L)³⁰. As neutropenias leve ou moderada não estão associadas a uma resposta comprometida aos antígenos vacinais ou a um risco aumentado de eventos adversos. A menos que existam outros fenótipos ou morbidades relevantes associados, a política de vacinação para esses casos não deve diferir da população geral³¹.

Todas as vacinas inativadas podem ser aplicadas com segurança em pacientes com neutropenia grave. O uso de algumas vacinas específicas também é altamente recomendado devido ao maior risco de infecções em crianças com essa patologia. Entre elas, destacam-se as vacinas contra o *Streptococcus pneumoniae* e *Neisseria meningitidis*. A vacina contra a gripe sazonal e hepatite B também são importantes, pois podem prevenir infecções adquiridas em ambiente hospitalar^{13,30,32,33}.

Vacinas bacterianas vivas, como a BCG, são contraindicadas em neutropenia grave devido ao risco de complicações³¹. No entanto, em muitos países, recém-nascidos são vacinados com BCG nos primeiros dias de vida, antes de qualquer suspeita de neutropenia grave. Embora haja poucos relatos de complicações da BCG em lactentes que mais tarde foram diagnosticados com esta doença, a contraindicação é extrapolada a partir de achados de pacientes com defeitos de células fagocíticas, considerando a eficácia limitada da vacina^{13,30,32,33}. A vacina BCG também é contraindicada para pacientes com doença granulomatosa crônica e defeitos no eixo interferon γ -interleucina 12, condições que afetam a funcionalidade das células fagocíticas, devido ao maior risco de complicações graves após a vacinação.

Vacinas de vírus vivos não são contraindicadas em pacientes com neutropenia grave, mas é fundamental avaliar a imunidade celular e/ou adaptativa antes da administração. Uma prática segura é excluir formalmente a presença de imunodeficiência celular e/ou de anticorpos significativa nesses pacientes antes da aplicação de vacinas com vírus vivos³¹.

Pacientes com defeitos de adesão leucocitária e defeitos de grânulos citotóxicos podem apresentar deficiência nas respostas virais^{32,34,35} e, portanto, não devem receber vacinas virais vivas.

Deficiências de complemento

Pacientes com deficiências de complemento têm imunidade celular e humoral intactas e podem receber todas as vacinas vivas e inativadas. É especialmente importante vacinar esses pacientes (incluindo aqueles com deficiência de complemento parcial) contra germes encapsulados como a *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* tipo b^{33,36,37}. Seguem abaixo os esquemas recomendados para as vacinas meningocócicas.

Vacina meningocócica ACWY

- *Menores de 1 ano de idade*: duas doses aos 3 e 5 meses de idade, reforço entre 12 e 15 meses de idade, aos 5 anos de idade, e reforços a cada 5 anos.
- *Maiores de 1 ano de idade, adolescentes e adultos*: duas doses com 2 meses de intervalo e reforços a cada 5 anos.

Vacina meningocócica B

- *Crianças até 23 meses de idade*: duas doses + reforço.
- *Crianças a partir de 24 meses de idade*: duas doses.
- *Adolescentes e adultos*: duas doses com intervalo de 1 a 6 meses (a depender da vacina utilizada).
- *Para todas as idades até 50 anos de idade* (para > 50 anos o uso é *off label*): reforço 1 ano após o esquema básico e depois a cada 2 a 3 anos.

No angioedema hereditário, uma doença genética rara que envolve a deficiência ou disfunção do inibidor da C1 esterase, uma proteína que regula o sistema complemento, fibrinolítico, de coagulação e cinina-bradicinina, também recomenda-se a aplicação das vacinas de hepatite A e B em todos pacientes³⁸. Para esse grupo de pacientes, as demais vacinas devem seguir o esquema de vacinação de rotina.

Deficiências de receptores do tipo toll e de células natural killers

Atualmente, não existem estudos que orientem ou contraindiquem a imunização em pacientes com essas deficiências. Assim, a vacinação pode seguir o esquema de rotina.

A Tabela 4 resume as recomendações de vacinação para pacientes com defeitos da imunidade inata.

Pacientes candidatos ou em uso de imunossuppressores ou imunobiológicos

Como parte do arsenal terapêutico contra várias doenças imunomediadas, um número crescente de indivíduos está recebendo agentes imunossuppressores, como corticosteroides, 6-mercaptopurina, azatioprina, metotrexato, ciclosporina, tacrolimus, micofenolato de mofetil. Pequenas moléculas como os inibidores da JAK e imunobiológicos como os anticorpos monoclonais também são utilizados por muitos pacientes com doenças imunomediadas. Embora importantes no controle de doenças, esses tratamentos podem aumentar o risco de infecções comuns e oportunistas³⁹⁻⁴². Além disso, medicamentos imunossuppressores podem afetar negativamente as respostas vacinais em determinadas populações^{43,44}.

Tabela 4

Recomendações de vacinação para pacientes com defeitos da imunidade inata

Defeito da imunidade inata	Recomendação
Neutropenia leve e moderada	Todas as vacinas podem ser aplicadas com segurança
Neutropenia grave	Vacinas inativadas podem ser aplicadas com segurança. Não aplicar vacinas bacterianas atenuadas. Quando possível, substituir vacinas de vírus atenuados por inativados
Doença granulomatosa crônica	Não aplicar a BCG e a <i>Salmonella typhi</i> atenuada. Demais vacinas podem ser aplicadas com segurança
Defeitos no eixo interferon γ -interleucina 12	Não aplicar a BCG e a <i>Salmonella typhi</i> atenuada. Demais vacinas podem ser aplicadas com segurança
Defeito de adesão leucocitária e defeito de grânulos citotóxicos	Não devem receber vacinas virais vivas. Demais vacinas podem ser aplicadas com segurança
Defeito do complemento	Aplicar vacinas contra encapsulados para deficiências parciais ou completas. No angioedema hereditário, vacinar contra hepatites A e B. Sem contraindicação para as demais vacinas
Deficiência de receptores do tipo <i>toll</i>	Não há restrições conhecidas para a vacinação, no entanto, os dados sobre esses casos ainda são limitados
Deficiência de células <i>natural killer</i>	Não há restrições conhecidas para a vacinação, no entanto, os dados sobre esses casos ainda são limitados

Imunossupressores não biológicos

Para pacientes candidatos ao uso ou em uso de imunossupressores não biológicos, a vacinação deve seguir algumas diretrizes específicas para garantir a eficácia e segurança da imunização. O objetivo é minimizar o risco de infecções preveníveis, considerando o comprometimento imunológico causado pelo tratamento.

Vacinas inativadas são geralmente seguras e recomendadas para pacientes em uso de imunossupressores. O ideal é que essas vacinas sejam administradas pelo menos duas semanas antes do início da imunossupressão, para permitir uma resposta imune adequada.

Quando é necessário iniciar rapidamente a imunossupressão, pode não ser possível completar o esquema vacinal antes do início do tratamento.

Nesses casos, vacinas inativadas podem ser administradas durante a imunossupressão, desde que a primeira dose tenha sido aplicada antes do início do tratamento. Estudos indicam que, em pacientes sob imunossupressão não biológica, a eficácia da vacina contra influenza permanece significativa, com 79% dos pacientes atingindo títulos protetores, em comparação a 98% no grupo controle⁴⁵. Além disso, eventos adversos graves pós-vacinação não são mais frequentes em pacientes recebendo terapias imunossupressoras não biológicas, o que reforça a segurança da imunização com vacinas inativadas nesse grupo de pacientes⁴⁴. No entanto, o momento ideal para a vacinação pode variar de acordo com o planejamento terapêutico. Se houver previsão de redução da dose do imunossupressor, pode ser mais eficaz adiar a vacinação para esse período, quando a resposta imunológica poderá ser mais robusta.

Vacinas vivas atenuadas, como a tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola), vacina varicela, febre amarela e a dengue, devem ser administradas com cautela. O ideal é que sejam aplicadas 4 semanas antes do início da imunossupressão, mas, se não houver essa possibilidade, um intervalo mínimo de 2 semanas pode ser considerado, visto que a maioria das vacinas gera viremia em até 2 semanas. Para pacientes que já estão sob tratamento com imunossuppressores, essas vacinas são geralmente contraindicadas devido ao risco de infecção a partir do próprio agente vacinal. Contudo, em situações de alta exposição epidemiológica, uma avaliação individual deve ser feita para considerar os riscos e benefícios.

No esquema de planejamento vacinal, recomenda-se priorizar a vacinação contra influenza (anual; de alta dose se paciente acima de 60 anos), vírus sincicial respiratório (VSR), pneumocócica conjugada 13,15 ou 20 valente seguida de pneumocócica polissacarídica 23 valente (se o paciente recebeu PCV 13 ou PCV 15) e herpes-zóster recombinante para pacientes com mais de 18 anos (duas doses com intervalo de 4 semanas). Vacinas com componente vivos, como a febre amarela, tríplice viral e dengue (duas doses com intervalo de 3 meses), devem ser avaliadas considerando contexto epidemiológico atual. A Tabela 5 detalha as informações sobre o intervalo mínimo entre aplicações de vacinas diferentes.

Após a interrupção do uso de imunossuppressores, é necessário respeitar os intervalos de segurança antes de administrar vacinas vivas atenuadas, conforme descrito abaixo.

- Ciclosporina: 3 meses.
- Glicocorticoides em doses maiores que 2 mg/kg por dia por mais de 2 semanas, em crianças; ou mais de 20 mg/dia por mais de 2 semanas em adultos: 1 mês.
- Metotrexato: > 20 mg/semana ou > 0,4 mg/kg/semana: 4 semanas de intervalo. Em dosagem menor, considerar não usar intervalo mínimo.

Para crianças nascidas de mães que utilizaram imunomoduladores ou imunobiológicos durante os dois últimos trimestres da gestação, recomenda-se adiar a vacina BCG para entre 6 e 12 meses a contar da última dose de medicação durante a gestação, devido ao possível impacto no sistema imunológico do recém-nascido. A vacina rotavírus, no entanto, não está contraindicada nesse grupo. Em relação à dose zero de sarampo (tríplice ou dupla viral) e à administração da vacina contra febre amarela aos 9 meses, não

há dados suficientes na literatura para fornecer uma resposta definitiva sobre a segurança da aplicação em crianças nascidas de mães que utilizaram imunomoduladores ou imunobiológicos durante os dois últimos trimestres da gestação. Assim, essas decisões devem ser avaliadas individualmente, considerando o estado imunológico da criança e o risco epidemiológico.

Vacinas atenuadas e inativadas podem ser administradas com segurança em bebês amamentados por mães que utilizam corticoterapia imunossupressora com metotrexato e ciclosporina. No entanto, recomenda-se cautela ao aplicar vacinas atenuadas em bebês amamentados por mães em uso de ciclofosfamida, devido ao maior potencial de imunossupressão⁴⁴.

É fundamental garantir que conviventes de pacientes em uso de imunossuppressores estejam com suas vacinas em dia, principalmente aquelas contra influenza, COVID-19, varicela (para suscetíveis), tríplice viral e dTpa.

Anticorpos monoclonais

A aplicação de anticorpos monoclonais e estratégias de imunização requer análise integrada de parâmetros de eficácia clínica e perfil de segurança. Enquanto os anticorpos monoclonais oferecem uma abordagem direcionada para o tratamento de condições específicas, a imunização desempenha um papel crucial na prevenção de doenças infecciosas. No entanto, fatores como a resposta imune individual, possíveis efeitos adversos, duração da proteção e riscos associados precisam ser cuidadosamente avaliados em cada caso (Tabela 6).

Os anticorpos monoclonais constituem uma classe de medicamentos biológicos inovadores, desenvolvidos para intervir de forma específica em alvos precisos do sistema imunológico. Alguns destes anticorpos monoclonais têm como objetivo modular a resposta imune mediada por células *T-helper* do tipo 2 (Th2), que desempenham um papel crucial na fisiopatologia de diversas doenças alérgicas e inflamatórias⁴⁶.

A resposta Th2 é intensificada pela ação de citocinas como IL-4, IL-5 e IL-13, as quais promovem a ativação dos eosinófilos, estimulam a produção de IgE e desencadeiam uma resposta alérgica característica. Esses medicamentos pertencem à classe das imunoglobulinas G (IgG) e exercem sua ação terapêutica ao bloquear diretamente essas citocinas inflamatórias, sendo eficazes em doenças como asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, rinossinusite crônica com polipose nasal, dermatite atópica, prurigo nodular,

esofagite eosinofílica, granulomatose eosinofílica com poliangiite e síndrome hipereosinofílica^{46,47}.

Os biológicos têm se mostrado fundamentais no manejo de condições inflamatórias mediadas pela resposta Th2, proporcionando uma abordagem terapêutica mais direcionada e efetiva. Exemplos incluem anti-IL-4/IL-13 como o dupilumabe, anti-IL-5 como mepolizumabe, anti-IL-5R (anti-receptor alfa de IL-5) como benralizumabe, e anti-IgE como o omalizumabe. Além dos anticorpos monoclonais voltados para a via Th2, foram desenvolvidos também medicamentos que bloqueiam a IL-1, como o canakinumabe (anti-IL-1 beta). Tal medicamento é utilizado no tratamento de doenças autoinflamatórias

e reumáticas, cujo processo fisiopatológico envolve a superprodução de IL-1⁴⁸.

Outro exemplo importante são os anticorpos monoclonais que têm como alvo a linfopoiétina estromal tímica (TSLP), como o tezepelumabe, que atua nas respostas inflamatórias iniciais, sendo particularmente eficaz no tratamento da asma grave⁴⁹. Outros imunobiológicos, como o infliximabe e adalimumabe, bloqueiam o fator de necrose tumoral (anti-TNF), sendo utilizados no tratamento de artrite reumatoide e doenças inflamatórias intestinais^{50,51}. Já o rituximabe se liga à proteína CD20 presente nas células B, induzindo sua lise por meio de mecanismos imunológicos, como citotoxicidade dependente

Tabela 5

Intervalo mínimo entre aplicações de vacinas diferentes

Tipos de vacinas	Intervalos	Exemplo / observação
Inativadas e inativadas	Simultânea ou sem intervalo mínimo	Meningocócica ACWY e Influenza
Inativadas e atenuadas injetáveis	Simultânea ou sem intervalo mínimo	Hepatite A e tríplice viral ou varicela e pneumococo
Inativadas e atenuadas orais	Simultânea ou sem intervalo mínimo	Meningocócica C e rotavírus
Entre atenuadas injetáveis	Em geral podem ser aplicadas no mesmo dia; se não, intervalo de 30 dias	Varicela e febre amarela
Febre amarela e tríplice viral	Não aplicar no mesmo dia em menores de 2 anos (intervalo mínimo de 30 dias)	
Qdenga® e injetáveis atenuadas	Podem ser aplicadas no mesmo dia	Qdenga® e febre amarela, ambas na rotina aos 4 anos pela Sociedade Brasileira de Pediatria
Pneumocócicas conjugadas (13v ou 15v) e pneumocócica 23v	Entre a conjugada e pneumocócica 23: 2 meses. Entre a pneumocócica 23 e uma pneumocócica conjugada: 12 meses. O uso da vacina conjugada 20-valente dispensa o uso da VPP23	Sempre iniciar pela conjugada, que gera melhor e mais duradoura resposta

Tabela 6

Orientações sobre a vacinação de pacientes em uso de anticorpos monoclonais

Anticorpo monoclonal	Vacinas inativadas	Vacinas atenuadas	Observações
Omalizumabe	Liberadas a qualquer momento	Sugerimos aplicação da vacina 7 dias após a primeira dose do monoclonal para evitar confusão entre eventos adversos de cada biológico	x
Dupilumabe	Liberadas a qualquer momento	Sugerimos aplicação da vacina 7 dias após a primeira dose do monoclonal para evitar confusão entre eventos adversos de cada biológico	x
Mepolizumabe	Liberadas a qualquer momento	Sugerimos aplicação da vacina 7 dias após a primeira dose do monoclonal para evitar confusão entre eventos momento adversos de cada biológico	x
Benralizumabe	Liberadas a qualquer momento	Sugerimos aplicação da vacina 7 dias após a primeira dose do monoclonal para evitar confusão entre eventos adversos de cada biológico	x
Tezepelumabe	Liberadas a qualquer momento	Sem dados na literatura para indicação durante o uso em relação à eficácia e segurança – completar calendário vacinal 4 semanas antes	x
Rituximabe	Ideal completar calendário vacinal 4 semanas antes. Se não for possível, adiar a vacinação até o próximo ciclo e aguardar 2 semanas após a imunização para aplicar a medicação	Suspender o uso do medicamento por seis meses antes ou quatro semanas após a aplicação da vacina	Eficácia reduzida: influenza, pneumocócica, hepatite A e COVID-19
Anti-TNF ^a	Ideal completar calendário vacinal 4 semanas antes, se não for possível, adiar a vacinação até o próximo ciclo e aguardar 2 semanas após a imunização para aplicar a medicação	Suspender imunossupressor por um intervalo de uma dose antes da vacinação e manter essa suspensão por quatro semanas após a aplicação da vacina	Eficácia reduzida: influenza (esta poderá ser aplicada a qualquer momento) pneumocócica, hepatite A e COVID-19
Canaquinumabe	São seguras durante o uso da medicação, porém sem dados na literatura em relação à eficácia- Completar calendário vacinal 4 semanas antes	Suspender imunossupressor por um intervalo de uma dose antes da vacinação e manter essa suspensão por quatro semanas após a aplicação da vacina	Atenção para vacina pneumocócica e exacerbação de síndrome periódica associada à criopirina
Eculizumabe	Atenção para exacerbação da doença subjacente por ativação do complemento – eficácia pode ser prejudicada nas vacinas meningocócicas	Suspender imunossupressor por um intervalo de uma dose antes da vacinação e manter essa suspensão por quatro semanas após a aplicação da vacina ^b	Completar calendário vacinal 2 semanas antes – prioridade para meningocócicas, <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b e pneumocócicas

^a Para bebês expostos ao anti-TNF *in utero*, recomenda-se que recebam a vacina contra o rotavírus, e a vacina BCG seja adiada entre 6 e 12 meses a contar da última dose da medicação durante a gestação.

^b Sem dados na literatura.

de anticorpos e apoptose. Essa depleção de células B reduz a produção de anticorpos, sendo eficaz no tratamento de doenças autoimunes e hematológicas, como a artrite reumatoide e linfomas.

O eculizumabe é um anticorpo monoclonal utilizado no tratamento de doenças autoimunes e raras relacionadas ao sistema complemento, inibindo a proteína C5 e impedindo sua ativação, o que evita a formação do complexo de ataque à membrana e a consequente inflamação e dano celular. Ele é indicado para condições como hemoglobinúria paroxística noturna, onde reduz a destruição prematura das células sanguíneas, e síndrome hemolítico urêmica atípica, que causa danos renais e anemia devido à ativação descontrolada do sistema complemento⁵².

Vacinas inativadas

As vacinas inativadas (como as vacinas de mRNA, vacinas conjugadas, toxoides e vacinas de vetor viral não patogênico), podem ser administradas com segurança e eficácia nos pacientes que fazem uso de anti-IL-4, IL-5, IL-13 e anti-IgE.

Em relação às demais vacinas inativadas, temos algumas considerações em relação à segurança. A imunização com a vacina pneumocócica em pacientes tratados com canakinumabe (Anti-IL-1 beta) apresenta dados conflitantes sobre exacerbações de doenças e eventos adversos. Um estudo mostrou que os pacientes com síndrome periódica associada à criopirina tratados com canakinumabe reagiram mais frequentemente e mais gravemente após a dose da vacina pneumocócica em comparação com outras vacinas inativadas⁵³. Nesse estudo, 12 dos 18 pacientes que receberam a vacina desenvolveram reações vacinais (febre, inchaço, eritema, dor), geralmente dentro de algumas horas após a vacinação. Essas reações duraram até três semanas, e mais importante, a vacinação pneumocócica exacerbou a doença em dois pacientes. Logo, deve-se equilibrar os benefícios potenciais da imunização com a vacina pneumocócica por questões de segurança. O estudo sugere priorizar as vacinas pneumocócicas conjugadas em relação à vacina polissacarídica 23-valente (VPP23)⁵³.

Sugerimos também atenção em relação à eficácia das vacinas inativadas nos pacientes em uso de rituximabe e anti-TNF. Pacientes que utilizam anti-TNF apresentam respostas imunológicas reduzidas a algumas vacinas, como as contra influenza, pneumocócica, hepatite A e COVID-19⁵⁴⁻⁵⁶. Assim, deve-se priorizar a atualização do calendário vacinal pelo

menos 4 semanas antes do início do tratamento com rituximabe ou com anti-TNF. Caso isso não seja possível, sugerimos adiar a vacinação até o próximo ciclo e adiar a administração do medicamento para duas semanas após a imunização para garantir melhor eficácia da vacina. Em pacientes que utilizam anti-TNF, a vacina contra influenza poderá ser administrada a qualquer momento durante o uso da medicação, tendo em vista a sazonalidade da doença⁵⁷.

Pacientes que utilizam eculizumabe, devido ao mecanismo de ação do medicamento, apresentam maior suscetibilidade à infecção por *Neisseria meningitidis*. Por isso, é recomendada a vacinação contra *Neisseria meningitidis*, abrangendo os sorotipos A, C, Y, W e B, pelo menos 2 semanas antes do início da terapia⁵⁸. Se o tratamento for iniciado antes desse prazo, deve-se administrar antibióticos profiláticos até 2 semanas após a vacinação⁵⁸. Os pacientes com idade inferior a 18 anos também devem ser vacinados contra o *Haemophilus influenzae* tipo b e *Streptococcus pneumoniae*, e necessitam seguir rigorosamente as recomendações nacionais de vacinação para cada faixa etária. Em pacientes que utilizam eculizumabe, a vacina pode ativar o complemento⁵⁸. Portanto, os pacientes devem ser monitorados para sinais de exacerbação da doença subjacente (hemólise na hemoglobinúria paroxística noturna ou microangiopatia trombótica na síndrome hemolítico urêmica atípica). Além disso, a vacinação pode não garantir proteção completa contra *Neisseria meningitidis*, portanto, é fundamental o monitoramento rigoroso para detecção precoce de sinais de infecção, com tratamento imediato caso necessário⁵⁸.

Vacinas atenuadas

As vacinas atenuadas podem ser administradas com segurança em pacientes em uso de anticorpos monoclonais que têm como alvo a resposta imune das células Th2⁵⁹. Em relação à segurança e eficácia, não há contraindicação para a imunização de pacientes que fazem uso de anti-IL-4, IL-5 e IL-13, além de anti-IgE⁶⁰⁻⁶⁴. Nesse grupo, a vacinação deve ser realizada, preferencialmente, quatro semanas antes do início do tratamento. Caso esse intervalo não possa ser respeitado, recomenda-se que seja observado o maior espaço de tempo possível entre a vacinação e a primeira aplicação do anticorpo monoclonal (com um mínimo de 7 dias), com o objetivo de identificar, por correlação temporal, se uma eventual reação adversa foi causada pela vacina ou pelo anticorpo monoclonal, tendo em vista que as

reações adversas aos anticorpos monoclonais são raras, porém costumam ocorrer na primeira dose.

O tezepelumabe tem como alvo a TSLP, uma citocina que atua nas respostas inflamatórias iniciais e desempenha um papel chave na ativação e amplificação de diversas vias imunológicas. Ao inibir essa sinalização inflamatória desde o início, o tezepelumabe impacta diversas células e mediadores envolvidos na resposta imune. Como consequência, o efeito imunossupressor do tezepelumabe pode afetar a capacidade de resposta do sistema imunológico ao antígeno vacinal. Esse bloqueio precoce dificulta a avaliação dos riscos e benefícios da administração de vacinas atenuadas em pacientes sob tratamento com anti-TSLP, uma vez que dados robustos e conclusivos sobre a segurança e eficácia da imunização nessa situação ainda são limitados. Assim, é recomendável evitar a administração de vacinas atenuadas em pacientes que estejam utilizando o tezepelumabe. Em vez disso, sugere-se que a atualização do calendário vacinal seja realizada pelo menos quatro semanas antes do início do tratamento com o anticorpo monoclonal, para garantir que o sistema imunológico tenha uma resposta adequada à vacinação.

Para pacientes em tratamento com canakinumabe e anti-TNF, as Diretrizes de 2022 do *American College of Rheumatology* para Vacinação em Pacientes com Doenças Reumáticas e Musculoesqueléticas orientam, de forma individualizada, a interrupção temporária da medicação imunossupressora para a administração de vacinas atenuadas. Recomenda-se suspender o uso do imunossupressor por um período equivalente ao intervalo de uma dose antes da vacinação e manter essa suspensão por quatro semanas após a aplicação de vacinas de vírus atenuado⁵⁷. Sugerimos também que tal orientação se estenda ao ecilizumabe apesar da falta de evidências na literatura médica.

No caso de crianças em uso de canakinumabe para tratamento de distúrbios autoinflamatórios ou artrite idiopática juvenil sistêmica, a interrupção do biológico pode representar um alto risco de agravamento da doença. Nesses casos, se a vacinação com vírus vivos atenuados for indispensável, é possível considerar um intervalo menor de suspensão do imunossupressor⁵⁷.

Para bebês expostos ao anti-TNF *in utero*, recomenda-se que recebam a vacina contra o rotavírus nos primeiros seis meses de vida⁵⁷.

Já em relação ao rituximabe, a orientação é suspender o uso do medicamento por seis meses

antes e quatro semanas após a administração de vacinas atenuadas⁵⁷.

Em relação à revacinação de pacientes que concluíram o tratamento com anticorpos monoclonais, não há evidências conclusivas que sustentem essa prática como uma recomendação padrão. A decisão sobre a necessidade de revacinação deve ser feita de forma individualizada, considerando as condições clínicas de cada paciente e a eficácia da resposta imune após o tratamento.

Inibidores da Janus quinase

A família Janus quinase (JAK) é composta por quatro proteínas da classe tirosina quinase: JAK1, JAK2, JAK3 e TIK2. Estas proteínas desempenham um papel crucial no sistema imunológico, particularmente na imunidade adaptativa e na hematopoiese. Elas estão envolvidas em processos como resposta inflamatória, maturação de leucócitos, reconhecimento de patógenos e ativação de citocinas⁶⁵. Os inibidores da JAK são pequenas moléculas sintéticas, administradas por via oral, que bloqueiam a sinalização mediada por citocinas em células-alvo, modulando a resposta inflamatória em várias doenças⁶⁶. Alguns atuam em múltiplas JAKs, como o tofacitinibe, enquanto outros, como o upadacitinibe, são seletivos.

Atualmente, não há dados que indiquem risco de reativação de patógenos após a administração de vacinas inativadas em pacientes que utilizam inibidores de JAK⁶³. Portanto, pacientes desse grupo podem seguir o calendário vacinal recomendado de acordo com a idade e a condição clínica do indivíduo. Vacinas inativadas devem ser administradas, idealmente, pelo menos 14 dias antes do início da terapia com inibidores da JAK, embora possam ser aplicadas durante o tratamento, caso necessário. A vacinação simultânea é possível e recomendada, quando indicada.

Vacinas com componentes vivos atenuados são contraindicadas durante o curso do tratamento com inibidores da JAK devido ao risco de complicações⁶³. Se houver intenção de administrar uma vacina viva atenuada por falta de vacinação prévia ou ausência de evidência de imunidade, ela deve ser aplicada, em geral, de 14 a 30 dias antes do início da terapia, ou, pelo menos, 3 meses após a sua interrupção^{63,67}. Caso haja necessidade de administração de vacinas atenuadas durante o tratamento com inibidores da JAK, recomenda-se suspender a medicação por 1 a 2 semanas antes da vacinação e retomar o uso após 4 semanas⁵⁷. Em casos de progressão rápida

da doença de base, pode-se considerar o retorno à terapia após duas semanas.

Entre as vacinas mais importantes a serem consideradas nesse grupo de pacientes estão as relacionadas a seguir.

- *Vacina recombinante contra herpes-zóster*: para pacientes com mais de 18 anos; 2 doses com intervalo de 1 a 2 meses entre elas. Administrar antes do início do tratamento com inibidores da JAK, preferencialmente.
- *Vacinas pneumocócicas*: vacinar com a vacina pneumocócica conjugada (VPC)13 ou 15 e após 2 meses administrar a vacina pneumocócica polissacarídica (VPP) 23-valente. A vacina VPC20 é indicada em dose única. Para indivíduos que já receberam a VPP 23 e não foram anteriormente vacinados com VPC13 ou VPC15, recomenda-se um intervalo de 12 meses para a aplicação de VPC13 ou VPC15, e de cinco anos para a aplicação da segunda dose da VPP23, caso necessário. Estudos demonstram que a resposta imune à vacinação pneumocócica pode variar de acordo com o tipo de inibidor de JAK utilizado. Pacientes em uso de upadacitinibe e baricitinibe apresentam uma resposta imune satisfatória após a vacinação com VPC13 e VPP23^{68,69}. No entanto, em pacientes em uso de tofacitinibe, a resposta imune após a vacinação com a VPP23 não é satisfatória, mesmo com a suspensão da medicação por 2 semanas. Contudo, a resposta à vacinação com a VPC13 conjugada foi satisfatória⁷⁰.
- *Vacina influenza*: recomenda-se a aplicação da vacina para indivíduos acima de 6 meses (ou vacina de alta concentração para indivíduos com mais 60 anos). Pode-se considerar uma segunda dose das vacinas trivalente ou quadrivalente a partir de três meses após a administração da dose anual.
- *Vacina HPV*: alguns inibidores da JAK têm sido associados a um maior risco de desenvolvimento de câncer⁷¹. Por isso, recomenda-se que adolescentes e adultos imunocomprometidos de até 45 anos recebam a vacina HPV, em um esquema de 3 doses. O uso da vacina HPV monovalente (HPV9) é preferível pelo seu maior espectro de proteção, e a revacinação deve ser considerada para aqueles que foram previamente imunizados com as vacinas HPV2 ou HPV4.

- *Vacina COVID-19*: recomenda-se a administração de três doses da vacina monovalente com intervalo de 4 semanas entre a primeira e a segunda dose, e 8 semanas entre a segunda e terceira dose (esquema primário de pacientes imunocomprometidos). Pacientes adolescentes e adultos que já receberam todas as doses iniciais recomendadas devem manter um esquema de reforço semestral utilizando as vacinas de Mrna disponíveis.
- *Vacina hepatite B*: pacientes em uso de inibidores da JAK requerem atenção especial em relação à vacinação contra hepatite B devido aos potenciais efeitos hepatotóxicos desses medicamentos e ao maior risco de complicações graves da hepatite B durante o tratamento. Idealmente, esses pacientes devem completar o esquema de 3 doses da vacina antes do início da terapia com inibidores da JAK⁷². Se não houver tempo para completar o esquema vacinal antes do início do tratamento, é essencial realizar uma triagem para hepatite B, especialmente para verificar a presença de infecção ativa. Caso a infecção ativa seja detectada, o uso de inibidores da JAK é contraindicado, dado o risco de agravamento da doença hepática e o desenvolvimento de complicações.

Para garantir a segurança dos pacientes em uso de inibidores da JAK, é fundamental que seus conviventes recebam todas as vacinas recomendadas de acordo com sua faixa etária.

Considerações sobre o uso das vacinas contra BCG e herpes-zóster em pessoas imunocomprometidas

BCG

A vacina BCG é utilizada para prevenir formas graves de tuberculose, como a meningite tuberculosa e a tuberculose miliar. Entretanto, por conter bacilos vivos atenuados da *Mycobacterium bovis*, sua aplicação em pacientes com erros inatos da imunidade e outras condições de imunossupressão exige cautela. As contraindicações da BCG incluem imunodeficiências primárias ou adquiridas, neoplasias malignas, uso prolongado de corticoides sistêmicos em doses elevadas (por ≥ 2 semanas), recém-nascidos cujas mães utilizaram imunomoduladores ou imunobiológicos nos últimos dois trimestres de gestação e gestantes⁷³. Em indivíduos imunocomprometidos, a BCG pode desencadear reações adversas graves,

desde reações locais até infecções disseminadas potencialmente fatais⁷⁴.

Estudos recentes reforçam a necessidade de uma abordagem cuidadosa da vacinação BCG em pacientes imunocomprometidos. Em uma revisão sistemática, Fekrvand e cols. identificaram 46 diferentes tipos de erros inatos da imunidade associados a eventos adversos à BCG, com SCID sendo a mais comum e com maior mortalidade associada⁷⁵. Um estudo retrospectivo brasileiro relatou complicações em até 65% dos pacientes com SCID imunizados com a BCG antes do diagnóstico, com alta taxa de mortalidade associada⁷⁶.

Pacientes com doença granulomatosa crônica e síndromes de suscetibilidade mendeliana a micobactérias (MSMD) também apresentam um risco aumentado de complicações locais e disseminadas pela BCG. Em um estudo retrospectivo envolvendo 134 crianças chinesas com reações disseminadas à BCG, 48,6% dos casos foram posteriormente diagnosticados com doença granulomatosa crônica, 26,1% com MSMD e 16% com SCID⁷⁷. Em Recife - PE, um estudo com 53 pacientes que tiveram reações adversas à BCG encontrou que 16,8% desses apresentavam erros inatos da imunidade. A maioria (90%) teve reações locais, mas entre os casos de reações disseminadas, todos foram diagnosticados com algum tipo de erro inato da imunidade, incluindo quatro com doença granulomatosa crônica, três com MSMD e dois com SCID⁷⁸.

Em pacientes com suspeita de erro inato da imunidade, a recomendação atual é adiar a aplicação da BCG até que testes diagnósticos específicos possam confirmar ou descartar a doença. Esses testes incluem, dependendo da idade e da disponibilidade de recursos, a realização de hemograma, dosagem de imunoglobulinas, imunofenotipagem de linfócitos, avaliação de TREC/KREC (se não foram realizados na triagem neonatal) e teste da dihidro-rodamina (DHR)⁷⁵. A linfadenopatia axilar regional deve ser considerada um sinal de alerta para erros inatos da imunidade, assim como história familiar de complicação à BCG¹⁴.

Para pacientes diagnosticados com SCID e que receberam a vacina BCG ao nascer, a profilaxia com antimicrobianos como isoniazida tem sido utilizada até que o paciente possa ser submetido a um transplante de células-tronco hematopoiéticas. O esquema tríptico com rifampicina, isoniazida e etambutol também pode ser utilizado, embora esteja associado com possível toxicidade⁷⁶. Em casos de infecção disseminada pela

BCG, a *European Society for Immunodeficiencies* recomenda um regime terapêutico com múltiplos medicamentos antituberculosos (esquema com rifampicina, etambutol, isoniazida e claritromicina) até a completa resolução da infecção. Após essa fase, sugere-se a manutenção de duas medicações antimicobacterianas até a completa reconstituição imunológica pós-transplante de células-tronco. Havendo toxicidade, medicamentos como levofloxacino são indicados⁷⁹.

Herpes-zóster recombinante

Pessoas imunocomprometidas apresentam um risco significativamente elevado de desenvolver herpes-zóster, além de uma maior probabilidade de complicações graves quando comparados a adultos imunocompetentes da mesma faixa etária⁸⁰⁻⁸². A vacina herpes-zóster (recombinante) é um imunizante recombinante inativado que utiliza a proteína do vírus (glicoproteína recombinante E) e não o vírus vivo. Por esse motivo, é considerada segura para a população imunossuprimida.

Para maiores de 50 anos de idade a eficácia do imunizante nos estudos pivotais foi de mais de 90% na prevenção do episódio agudo⁸³. Em pacientes imunocomprometidos, foi reportado uma eficácia de 68,2% em pacientes transplantados de medula óssea⁸⁴, e de 87,2% em pacientes com tumores malignos hematológicos⁸⁵.

A vacina herpes-zóster recombinante é recomendada a partir dos 18 anos para imunocomprometidos, sendo administrada em duas doses, com intervalo de 2 meses entre elas. Quando possível, recomenda-se administrar a vacina antes do início do tratamento com imunossuppressores, podendo-se usar o intervalo mínimo de um mês em situações pré-imunossupressão. Se não houver disponibilidade de tempo, a vacinação deve ocorrer no melhor momento para o paciente, idealmente quando a imunossupressão mais intensa tiver cessado.

Para pacientes que já tiveram a doença, o ideal é aguardar 6 meses para a vacinação.

As recomendações de vacinação contra herpes-zóster para pacientes imunocomprometidos estão dispostas na Tabela 7.

Resumo das recomendações

As Tabelas 8 e 9 detalham as principais recomendações de vacinação para pacientes imunocompro-

metidos. A Tabela 7 foca nas orientações sobre o uso de vacinas inativadas, que são geralmente seguras para esse grupo de pacientes. A Tabela 8 trata das vacinas vivas atenuadas, enfatizando as contraindicações e as situações específicas em que podem ser administradas sob acompanhamento rigoroso, como no caso da vacina contra febre amarela e varicela.

Conclusão

A imunização de pacientes imunocomprometidos requer uma abordagem cuidadosa e estruturada

que garanta a proteção adequada contra infecções. O primeiro passo é que os profissionais de saúde assumam a responsabilidade de avaliar e manter o status vacinal, tanto dos pacientes quanto de seus conviventes, uma vez que a proteção do círculo próximo pode ser crucial para prevenir infecções nesta população.

É essencial conhecer detalhadamente o histórico do paciente, incluindo suas condições imunossupressoras e tratamentos em andamento, para orientar a escolha das vacinas, considerando as indicações e

Tabela 7
Recomendações de vacinação contra herpes-zóster para pacientes imunocomprometidos

Condição clínica	Recomendação
Pacientes com imunidade celular gravemente comprometida, tuberculose ativa não tratada e gestantes	Vacina não recomendada
Imunossupressão leve (pacientes em uso de baixas doses de metotrexato, anti-TNF, corticoides sistêmicos, ou pacientes HIV+ com reconstituição imunológica (CD4 ≥ 200 células/mm³)	O uso da vacina pode ser considerado
Transplante de medula óssea	Administrar a vacina 6 a 12 meses após o transplante, preferencialmente 2 meses antes da descontinuação da medicação antiviral
Transplante de órgãos sólidos	Vacinar antes do transplante; se não for possível, aguardar 6 a 12 meses após o procedimento, com baixa dosagem de imunossupressores
Pacientes com câncer	Vacinar antes da quimioterapia, radioterapia ou imunossupressão, ou após cessação da imunossupressão mais intensa
Uso de imunossupressores	Não biológicos: administrar pelo menos 2 semanas antes do início do tratamento. Podem ser administradas durante a imunossupressão, desde que a primeira dose tenha sido aplicada antes do início do tratamento. Anticorpos monoclonais: pode ser administrada com segurança durante o tratamento. Inibidores da JAK: administrar antes do início do tratamento, preferencialmente
Doenças autoimunes	Vacinar antes do início de imunossupressão agressiva, quando possível

Tabela 8

Resumo das orientações sobre o uso de vacinas atenuadas em pacientes imunocomprometidos

Vacina	Recomendação
BCG ^a	Contraindicada em pacientes com imunossupressão grave, como aqueles com imunodeficiências combinadas, defeitos de fagócitos ou em terapia imunossupressora
Sarampo-caxumba-rubéola	Geralmente contraindicada. Pode ser considerada em pacientes com imunossupressão leve, dependendo da resposta celular do paciente. Avaliar individualmente o risco epidemiológico e imunológico. Permitida em conviventes
Rotavírus	Contraindicada em pacientes com imunodeficiências graves ou em uso de imunossuppressores. Permitida em conviventes
Febre amarela	Contraindicada em pacientes com imunossupressão grave. Pode ser considerada em situações de alto risco epidemiológico, após avaliação cuidadosa do estado imunológico do paciente. Permitida em conviventes
Varicela	Contraindicada em pacientes com imunodeficiências graves e seus conviventes. Pode ser administrada com precaução em casos de imunossupressão leve após avaliação do estado imunológico do paciente
Raiva	Deve ser administrada, mesmo em pessoas com erros inatos da imunidade, em situações de exposição ao risco. A única exceção são os casos de defeitos combinados graves de células T e B
Dengue	Recomendada com precaução em áreas endêmicas. Deve ser administrada antes do início da imunossupressão. Contraindicada em pacientes com imunossupressão grave. Avaliar risco-benefício em cada caso

^a A vacina BCG deve ser adiada em crianças que realizaram a triagem neonatal para imunodeficiências ao nascer. Se o resultado da triagem neonatal for normal, a criança deve ser vacinada o mais brevemente possível.

Tabela 9

Resumo das orientações sobre o uso de vacinas inativadas em pacientes imunocomprometidos

Vacina	Recomendação
Influenza	Recomendada anualmente para todos os pacientes imunocomprometidos. A vacina é segura, mas a resposta imunológica pode ser reduzida
VIP	Recomendada em pacientes imunocomprometidos, sendo a opção segura em substituição à VOP. Vacinação deve ocorrer antes do início da imunossupressão, quando possível
Pneumocócica	Altamente recomendada. Deve ser administrada a todos os pacientes imunocomprometidos. Utilizar a vacina conjugada pneumocócica (VPC13/VPC15) seguida pela vacina polissacarídica (VPP23) após dois meses, com reforço da VPP23 após 5 anos, ou a vacina 20-valente (VPC20) isoladamente. A vacinação deve ocorrer antes do início da imunossupressão, quando possível

Nota: os anticorpos monoclonais palivizumabe ou nirsevimabe devem ser utilizados em crianças imunocomprometidas com menos de 24 meses de idade.

Tabela 9 (continuação)

Resumo das orientações sobre o uso de vacinas inativadas em pacientes imunocomprometidos

Vacina	Recomendação
Meningococo (ACWY e B)	Recomendada para a maioria dos pacientes imunossuprimidos. A vacinação deve ser considerada prioritária em pacientes com imunodeficiências que aumentam o risco de infecções por meningococo, como deficiências de complemento, imunodeficiências combinadas, doença granulomatosa crônica e neutropenia grave. Vacinação deve ocorrer antes do início da imunossupressão, quando possível
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	Recomendado para todos os pacientes imunocomprometidos. Vacinação deve ocorrer antes do início da imunossupressão, quando possível
Hepatite B	Recomendada. Pacientes imunocomprometidos geralmente recebem dose dobrada e podem necessitar de doses extras ou de reforço. A vacinação deve ocorrer antes do início da imunossupressão, sempre que possível
Herpes-zóster	Recomendada para imunocomprometidos a partir dos 18 anos. Administrar duas doses com intervalo de dois meses. Priorizar antes do início da imunossupressão
HPV	Recomendada para imunocomprometidos em esquema de 3 doses
COVID-19	Altamente recomendada. Administrar o esquema primário (três doses) e manter reforços semestrais. Pode-se acelerar o esquema em imunocomprometidos e considerar o intervalo de um mês entre a primeira e segunda doses. Pode ser aplicada durante a imunossupressão, mas deve-se priorizar a vacinação antes do início do tratamento, se possível
Vírus sincicial respiratório	Recomendada para pacientes com risco aumentado para doença causada pelo VSR a partir de 18 anos de idade (Abrysvo: 18 a 59 anos e Arexvy: 50 a 59 anos) e todos acima de 60 anos de idade

Nota: os anticorpos monoclonais palivizumabe ou nirsevimabe devem ser utilizados em crianças imunocomprometidas com menos de 24 meses de idade.

contraindicações específicas. Os pacientes imunocomprometidos devem ser encaminhados no SUS, aos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIE) ou a uma unidade privada de imunização portando relatório de seu médico especialista em Imunologia.

Otimizar o momento da vacinação é outro fator importante. Em geral, vacinas de vírus vivos devem ser administradas idealmente quatro semanas antes da imunossupressão, enquanto as vacinas inativadas, pelo menos duas semanas antes.

Por fim, é imprescindível que os profissionais de saúde identifiquem e superem as barreiras que possam impedir a adesão à vacinação. Isso inclui abordar preocupações e hesitações dos pacientes em relação às vacinas, além de remover obstáculos no nível do sistema de saúde que possam dificultar o acesso à imunização.

Agradecimentos

Os autores agradecem a Morgana Moretti pela assistência na redação deste manuscrito.

Referências

- See KC. Vaccination for the prevention of infection among immunocompromised patients: a concise review of recent systematic reviews. *Vaccines*. 2022;10(5):800. doi:10.3390/vaccines10050800.
- Bin-Hussain I. Infections in the Immunocompromised Host. *Textbook of Clinical Pediatrics*. 2012;847-52. doi: 10.1007/978-3-642-02202-9_68.
- Antinori A, Bausch-Jurken M. The Burden of COVID-19 in the immunocompromised patient: implications for vaccination and needs for the future. *J Infect Dis*. 2023;228(Suppl 1):S4. doi:10.1093/infdis/jiad181.
- Lopez A, Mariette X, Bachelez H, Belot A, Bonnotte B, Hachulla E, et al. Vaccination recommendations for the adult immunosuppressed patient: A systematic review and comprehensive field synopsis. *J Autoimmun*. 2017 Jun;80:10-27. doi: 10.1016/j.jaut.2017.03.011.
- Neven B, Pérot P, Bruneau J, Pasquet M, Ramirez M, Diana JS, et al. Cutaneous and Visceral Chronic Granulomatous Disease Triggered by a Rubella Virus Vaccine Strain in Children With Primary Immunodeficiencies. *Clin Infect Dis*. 2017 Jan 1;64(1):83-86. doi: 10.1093/cid/ciw675.
- Perelygina L, Plotkin S, Russo P, Hautala T, Bonilla F, Ochs HD, et al. Rubella persistence in epidermal keratinocytes and granuloma M2 macrophages in patients with primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Nov;138(5):1436-9.e11. doi: 10.1016/j.jaci.2016.06.030.
- Sarmiento JD, Villada F, Orrego JC, Franco JL, Trujillo-Vargas CM. Adverse events following immunization in patients with primary immunodeficiencies. *Vaccine*. 2016;34(13):1611-6. doi:10.1016/j.vaccine.2016.01.047.
- Morillo-Gutierrez B, Worth A, Valappil M, Gaspar HB, Gennery AR. Chronic infection with rotavirus vaccine strains in UK children with severe combined immunodeficiency. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(9):1040-1. doi:10.1097/INF.0000000000000788.
- Loubet P, Kernéis S, Groh M, Loulergue P, Blanche P, Verger P, et al. Attitude, knowledge and factors associated with influenza and pneumococcal vaccine uptake in a large cohort of patients with secondary immune deficiency. *Vaccine*. 2015 Jul 17;33(31):3703-8. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.06.012.
- Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, van Assen S, Bijl M, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jan;79(1):39-52. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215882.
- Bemben NM, Berg ML. Efficacy of inactivated vaccines in patients treated with immunosuppressive drug therapy. *Pharmacotherapy*. 2022;42(4):334-42. doi:10.1002/phar.2671.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, Departamento de Imunizações e Doenças Imunopreveníveis. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais. 6ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2023.
- Medical Advisory Committee of the Immune Deficiency Foundation; Shearer WT, Fleisher TA, Buckley RH, Ballas Z, Ballow M, Blaese RM, et al. Recommendations for live viral and bacterial vaccines in immunodeficient patients and their close contacts. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Apr;133(4):961-6. doi: 10.1016/j.jaci.2013.11.0.
- Bonilla FA. Update: Vaccines in primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(2):474-81. doi:10.1016/j.jaci.2017.12.980.
- Lee TK, Gereige JD, Maglione PJ. State-of-the-art diagnostic evaluation of common variable immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021 Jul;127(1):19-27. doi: 10.1016/j.anai.2021.03.005.
- Conley ME, Dobbs AK, Farmer DM, Kilic S, Paris K, Grigoriadou S, et al. Primary B cell immunodeficiencies: comparisons and contrasts. *Annu Rev Immunol*. 2009;27:199-227. doi: 10.1146/annurev.immunol.021908.132649.
- Hanitsch LG, Löbel M, Mieves JF, Bauer S, Babel N, Schweiger B, et al. Cellular and humoral influenza-specific immune response upon vaccination in patients with common variable immunodeficiency and unclassified antibody deficiency. *Vaccine*. 2016 May 5;34(21):2417-23. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.03.091.
- Junker AK, Bonilla FA, Sullivan KE. How to flee the flu. *Clin Immunol*. 2004 Sep;112(3):219-20. doi: 10.1016/j.clim.2004.03.013.
- Mieves JF, Wittke K, Freitag H, Volk HD, Scheibenbogen C, Hanitsch LG. Influenza Vaccination in patients with common variable immunodeficiency (CVID). *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017;17(11):78. doi:10.1007/s11882-017-0749-3.
- Aguilar C, Malphettes M, Donadieu J, Chandesris O, Coignard-Biehler H, Catherinot E, et al. Prevention of infections during primary immunodeficiency. *Clin Infect Dis*. 2014 Nov 15;59(10):1462-70. doi: 10.1093/cid/ciu646.
- Pavlov DN, Van Zyl WB, Kruger M, Blignaut L, Grabow WOK, Ehlers MM. Poliovirus vaccine strains detected in stool specimens of immunodeficient children in South Africa. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2006;54(1):23-30. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2005.08.011.
- Centers for Disease Control and Prevention. Licensure of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and recommendations for use among children – Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59:258-61.
- Azizi G, Pouyani MR, Abolhassani H, Sharifi L, Dizaji MZ, Mohammadi J, et al. Cellular and molecular mechanisms of immune dysregulation and autoimmunity. *Cell Immunol*. 2016 Dec;310:14-26. doi: 10.1016/j.cellimm.2016.08.012.
- Jones A. Immunological disorders in infants and children. 5ª ed. *Arch Dis Child*. 2005;90(5):549. doi:10.1136/ad.2004.061770.
- Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica (AIEOP). Síndrome IPEX (Immunodysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked). Raccomandazioni diagnostiche e terapeutiche [Internet]. 2009; p.9-10. Disponível em: <https://www.aieop.org/web/wp-content/uploads/2018/02/IPEX-raccomandazioni-2009.pdf>.
- Jesus AA, Oliveira JB, Hilário MOE, Terreri MTRA, Fujihira E, Watase M, et al. Síndromes autoinflamatórias hereditárias na faixa etária pediátrica. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86(5):353-66. doi: 10.1590/S0021-75572010000500003.
- Mendonça LO, Azzolini RK, Assis JP, Franco A, Kalil J, Castro FM, et al. Uma nova classe de doenças: doenças autoinflamatórias. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2017;1(3):263-71. doi:10.5935/2526-5393.20170037.
- Aranda CS, Guimarães RR, Pimentel MGP. Combined immunodeficiencies. *J Pediatr (Rio J)*. 2021;97:39-48. doi:10.1016/j.jped.2020.10.014.
- Sobh A, Bonilla FA. Vaccination in primary immunodeficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(6):1066-75. doi:10.1016/j.jaip.2016.09.012.
- Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B, Mahlaoui N, Chantelot CB. Congenital neutropenia: diagnosis, molecular bases and patient management. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:26. doi:10.1186/1750-1172-6-26.
- Janczar S, Zalewska-Szewczyk B, Bąpol-Pokora K, Pańik J, Zeman K, Młynarski W. Vaccination in children with chronic severe neutropenia – review of recommendations and a practical approach. *Cent-Eur J Immunol*. 2020;45(2):202-5. doi:10.5114/ceji.2020.97910.
- Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al.; Infectious Diseases Society of America. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014 Feb;58(3):309-18. doi: 10.1093/cid/cit816. doi:10.1093/cid/cit816.

33. Eibl MM, Wolf HM. Vaccination in patients with primary immune deficiency, secondary immune deficiency and autoimmunity with immune regulatory abnormalities. *Immunotherapy*. 2015;7(12):1273-92. doi:10.2217/IMT.15.74.
34. Anikeeva N, Somersalo K, Sims TN, Thomas VK, Dustin ML, Sykulev Y. Distinct role of lymphocyte function-associated antigen-1 in mediating effective cytolytic activity by cytotoxic T lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102(18):6437-42. doi:10.1073/pnas.0502467102.
35. Kohl S, Springer TA, Schmalstieg FC, Loo LS, Anderson DC. Defective natural killer cytotoxicity and polymorphonuclear leukocyte antibody-dependent cellular cytotoxicity in patients with LFA-1/OKM-1 deficiency. *J Immunol*. 1984 Dec;133(6):2972-8.
36. Blazina Š, Debeljak M, Košnik M, Simić S, Stopinšek S, Markelj G, et al. Functional Complement Analysis Can Predict Genetic Testing Results and Long-Term Outcome in Patients With Complement Deficiencies. *Front Immunol*. 2018 Mar 21;9:500. doi: 10.3389/fimmu.2018.00500.
37. Brodski N, Frazer-Abel A, Grumach AS, Kirschfink M, Litzman J, Perez E, et al. European Society for Immunodeficiencies (ESID) and European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA) Complement Guideline: Deficiencies, Diagnosis, and Management. *J Clin Immunol*. 2020 May;40(4):576-91. doi: 10.1007/s10875-020-00754-1.
38. Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, Aygören-Pürsün E, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. *Allergy*. 2022 Jul;77(7):1961-90. doi: 10.1111/all.15214.
39. Dávila-Seijo P, Dauden E, Descalzo MA, Carretero G, Carrascosa JM, Vanaclocha F, et al.; BIOBADADERM Study Group. Infections in Moderate to Severe Psoriasis Patients Treated with Biological Drugs Compared to Classic Systemic Drugs: Findings from the BIOBADADERM Registry. *J Invest Dermatol*. 2017 Feb;137(2):313-21. doi: 10.1016/j.jid.2016.08.034.
40. Boerbooms AM, Kerstens PJ, van Loenhout JW, Mulder J, van de Putte LB. Infections during low-dose methotrexate treatment in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1995;24(6):411-21. doi:10.1016/s0049-0172(95)80009-3.
41. McLean-Tooke A, Aldridge C, Waugh S, Spickett GP, Kay L. Methotrexate, rheumatoid arthritis and infection risk: what is the evidence? *Rheumatol Oxf Engl*. 2009;48(8):867-71. doi:10.1093/rheumatology/kep101.
42. He J, Li Z. Dilemma of immunosuppression and infection risk in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Oxf Engl*. 2023;62(Suppl 1):i22-i29. doi:10.1093/rheumatology/keac678.
43. Agarwal N, Ollington K, Kaneshiro M, Frenck R, Melmed GY. Are immunosuppressive medications associated with decreased responses to routine immunizations? A systematic review. *Vaccine*. 2012 Feb 14;30(8):1413-24. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.11.109.
44. Papp KA, Haraoui B, Kumar D, Marshall JK, Bissonnette R, Bitton A, et al. Vaccination Guidelines for Patients with Immune-Mediated Disorders on Immunosuppressive Therapies-Executive Summary. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2019 Dec;2(4):149-52. doi: 10.1093/jcag/gwy069.
45. Adler S, Krivine A, Weix J, Rozenberg F, Launay O, Huesler J, et al. Protective effect of A/H1N1 vaccination in immune-mediated disease—a prospectively controlled vaccination study. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Apr;51(4):695-700. doi: 10.1093/rheumatology/ker389.
46. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Bula Nucala® [Internet]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/1064523?numeroProcesso=25351486953201534>. Acessado em: 08/11/2024.
47. Brasil. Anvisa - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bula Dupixent® [Internet]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/1324521?numeroProcesso=25351189487201920>. Acessado em: 08/11/2024.
48. Imazio M, Lazaros G, Gattorno M, LeWinter M, Abbate A, Brucato A, et al. Anti-interleukin-1 agents for pericarditis: a primer for cardiologists. *Eur Heart J*. 2022 Aug 14;43(31):2946-57. doi: 10.1093/eurheartj/ehab452.
49. Panettieri R, Lugogo N, Corren J, Ambrose CS. Tezepelumab for severe asthma: one drug targeting multiple disease pathways and patient types. *J Asthma Allergy*. 2024;17:219-36. doi:10.2147/JAA.S342391.
50. Kamal ME, Werida RH, Radwan MA, Askar SR, Omran GA, El-Mohamdy MA, et al. Efficacy and safety of infliximab and adalimumab in inflammatory bowel disease patients. *Inflammopharmacology*. 2024 Oct;32(5):3259-69. doi: 10.1007/s10787-024-01508-w.
51. Fleischmann R, Goldman JA, Leirisalo-Repo M, Zanetakis E, El-Kadi H, Kellner H, et al. Infliximab efficacy in rheumatoid arthritis after an inadequate response to etanercept or adalimumab: results of a target-driven active switch study. *Curr Med Res Opin*. 2014 Nov;30(11):2139-49. doi: 10.1185/03007995.2014.942416.
52. Thomas TC, Rollins SA, Rother RP, Giannoni MA, Hartman SL, Elliott EA, et al. Inhibition of complement activity by humanized anti-C5 antibody and single-chain Fv. *Mol Immunol*. 1996 Dec;33(17-18):1389-401. doi: 10.1016/s0161-5890(96)00078-8.
53. Atagündüz P, Keser G, Soy M. Interleukin-1 inhibitors and vaccination including covid-19 in inflammatory rheumatic diseases: a nonsystematic review. *Front Immunol*. 2022;12:734279. doi:10.3389/fimmu.2021.734279.
54. Rabinowitz KM, Navon M, Edelman-Klapper H, Zittan E, Bar-Gil Shitrit A, Goren I, et al., On Behalf Of The Responses To Covid-Vaccine Israeli Ibd. Anti-TNFα Treatment Impairs Long-Term Immune Responses to COVID-19 mRNA Vaccine in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Vaccines (Basel)*. 2022 Jul 26;10(8):1186. doi: 10.3390/vaccines10081186.
55. Garcia Garrido HM, Veurink AM, Leeflang M, Spijker R, Goorhuis A, Grobusch MP. Hepatitis A vaccine immunogenicity in patients using immunosuppressive drugs: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2019;32:101479. doi:10.1016/j.tmaid.2019.101479.
56. Müller KE, Dohos D, Sipos Z, Kiss S, Dembrowsky F, Kovács N, et al. Immune response to influenza and pneumococcal vaccines in adults with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis of 1429 patients. *Vaccine*. 2022 Mar 18;40(13):2076-86. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.02.027.
57. Bass AR, Chakravarty E, Akl EA, Bingham CO, Calabrese L, Cappelli LC, et al. 2022 American College of Rheumatology Guideline for Vaccinations in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023 Mar;75(3):449-64. doi: 10.1002/acr.25045.
58. Bula de Soliris®: eculizumabe. Responsável técnica Luciana Maciel Zuicker Maziero. São Paulo. Alexion Serviços e Farmacêutica do Brasil Ltda., 2022.
59. Jaeger VK, Hoffman HM, van der Poll T, Tilson H, Seibert J, Speziale A, et al. Safety of vaccinations in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: a prospective registry based study. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Sep 1;56(9):1484-91. doi: 10.1093/rheumatology/keu185.
60. Mari D, White K. Live vaccine administration in patients treated with biologics for allergic disease. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024;12(10):2842-2843.e3. doi:10.1016/j.jaip.2024.06.032.
61. Blauvelt A, Simpson EL, Tying SK, Purcell LA, Shumel B, Petro CD, et al. Dupilumab does not affect correlates of vaccine-induced immunity: A randomized, placebo-controlled trial in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jan;80(1):158-67.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2018.07.048.
62. Wechsler ME, Souza-Machado A, Xu C, Mao X, Kapoor U, Khokhar FA, et al. Preclinical and clinical experience with dupilumab on the correlates of live attenuated vaccines. *J Allergy Clin Immunol Glob*. 2021 Dec 8;1(1):9-15. doi: 10.1016/j.jacig.2021.12.003.

63. Narbutt J, quber Z, Lesiak A, BieaŃ, Szepletowski JC. Vaccinations in selected immune-related diseases treated with biological drugs and JAK Inhibitors – literature review and statement of experts from Polish Dermatological Society. *Vaccines*. 2024;12(1):82. doi:10.3390/vaccines12010082.
64. Lieberman JA, Chu DK, Ahmed T, Dribin TE, Abrams EM, Anagnostou A, et al. A systematic review and expert Delphi Consensus recommendation on the use of vaccines in patients receiving dupilumab: A position paper of the American College of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2024 Sep;133(3):286-94. doi: 10.1016/j.anai.2024.05.014.
65. Villarino AV, Kanno Y, Ferdinand JR, O'Shea JJ. Mechanisms of Jak/STAT signaling in immunity and disease. *J Immunol*. 2015 Jan 1;194(1):21-7. doi: 10.4049/jimmunol.1401867.
66. Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, Ward M, Gadina M, O'Shea JJ. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2017;16(12):843-62. doi:10.1038/nrd.2017.201.
67. U.S. Centers for Disease Control and Prevention - CDC. Guidelines for Immunizations [Internet]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/immunocompetence.html>. Acessado em: 08/10/2024.
68. Winthrop KL, Bingham CO 3rd, Komocsa WJ, Bradley J, Issa M, Klar R, et al. Evaluation of pneumococcal and tetanus vaccine responses in patients with rheumatoid arthritis receiving baricitinib: results from a long-term extension trial substudy. *Arthritis Res Ther*. 2019 Apr 18;21(1):102. doi: 10.1186/s13075-019-1883-1.
69. Winthrop K, Vargas JI, Drescher E, Garcia C, Friedman A, Hendrickson B, et al. Evaluation of response to 13-valent conjugated pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis receiving upadacitinib: results from a phase 2 open-label extension study. *RMD Open*. 2022 Mar;8(1):e002110. doi: 10.1136/rmdopen-2021-002110.
70. Winthrop KL, Silverfield J, Racewicz A, Neal J, Lee EB, Hrycaj P, et al. The effect of tofacitinib on pneumococcal and influenza vaccine responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016 Apr;75(4):687-95. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-207191.
71. Russell MD, Stovin C, Alvey E, Adeyemi O, Chan CKD, Patel V, et al. JAK inhibitors and the risk of malignancy: a meta-analysis across disease indications. *Ann Rheum Dis*. 2023 Aug;82(8):1059-67. doi: 10.1136/ard-2023-224049.
72. Hong X, Xiao Y, Xu L, Liu L, Mo H, Mo H. Risk of hepatitis B reactivation in HBsAg-/HBcAb+ patients after biologic or JAK inhibitor therapy for rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Immun Inflamm Dis*. 2023 Feb;11(2):e780. doi: 10.1002/iid3.780.
73. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação [Internet]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/vacinacao-imunizacao-pni/manual_eventos_adversos_pos_vacinacao_4ed_atualizada.pdf/view. Acessado em: 16/10/2024.
74. Talbot EA, Perkins MD, Silva SF, Frothingham R. Disseminated bacille Calmette-Guérin disease after vaccination: case report and review. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1997;24(6):1139-46. doi:10.1086/513642.
75. Fekrvand S, Yazdani R, Olbrich P, Gennery A, Rosenzweig SD, Condino-Neto A, et al. Primary Immunodeficiency Diseases and Bacillus Calmette-Guérin (BCG)-Vaccine-Derived Complications: A Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Apr;8(4):1371-86. doi: 10.1016/j.jaip.2020.01.038.
76. Mazzucchelli JT, Bonfim C, Castro GG, Condino-Neto AA, Costa NM, Cunha L, et al. Severe combined immunodeficiency in Brazil: management, prognosis, and BCG-associated complications. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014;24(3):184-91.
77. Zeng Y, Ying W, Wang W, Hou J, Liu L, Sun B, et al. Clinical and Genetic Characteristics of BCG Disease in Chinese Children: a Retrospective Study. *J Clin Immunol*. 2023 May;43(4):756-68. doi: 10.1007/s10875-022-01422-2.
78. Lyra PT, Souza E, Moura ACA, Matta MC, Torres LC, Coelho AVC, et al. Inborn Errors of Immunity in Patients with Adverse Events Following BCG Vaccination in Brazil. *J Clin Immunol*. 2022 Nov;42(8):1708-1720. doi: 10.1007/s10875-022-01302-9.
79. Ong RYL, Chan SB, Chew SJ, Liew WK, Thoon KC, Chong CY, et al. Disseminated bacillus-Calmette-Guérin infections and primary immunodeficiency disorders in Singapore: A single center 15-year retrospective review. *Int J Infect Dis*. 2020 Aug;97:117-25. doi: 10.1016/j.ijid.2020.05.117.
80. McKay SL, Guo A, Pergam SA, Dooling K. Herpes zoster risk in immunocompromised adults in the United States: a systematic review. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2020;71(7):e125-e134. doi:10.1093/cid/ciz1090.
81. Whitley RJ. Herpesvirus infections in the immunocompromised host: diagnosis and management. *Adv Exp Med Biol*. 1986;202:95-118. doi:10.1007/978-1-4684-1259-8_7.
82. Muñoz-Quiles C, López-Lacort M, Díez-Domingo J, Orrico-Sánchez A. Herpes zoster risk and burden of disease in immunocompromised populations: a population-based study using health system integrated databases, 2009-2014. *BMC Infect Dis*. 2020 Nov 30;20(1):905. doi: 10.1186/s12879-020-05648-6.
83. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, Chlibek R, Díez-Domingo J, Hwang SJ, et al.; ZOE-50 Study Group. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2015 May 28;372(22):2087-96. doi: 10.1056/NEJMoa1501184.
84. Bastidas A, de la Serna J, El Idrissi M, Oostvogels L, Quittet P, López-Jiménez J, et al.; ZOE-HSCT Study Group Collaborators. Effect of Recombinant Zoster Vaccine on Incidence of Herpes Zoster After Autologous Stem Cell Transplantation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Jul 9;322(2):123-33. doi: 10.1001/jama.2019.9053.
85. Dagnew AF, Ilhan O, Lee WS, Woszczyk D, Kwak JY, Bowcock S, et al.; Zoster-039 study group. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults with haematological malignancies: a phase 3, randomised, clinical trial and post-hoc efficacy analysis. *Lancet Infect Dis*. 2019 Sep;19(9):988-1000. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30163-X.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Correspondência:
Claudia França Cavalcante Valente
E-mail: claudiafcvalente@gmail.com