

## **Nota de esclarecimento sobre a vacinação de Pacientes com Doenças Inflamatórias Intestinais**

A incidência de febre amarela vem se ampliando no Brasil (2016/2017), causando uma epidemia principalmente nos estados de São Paulo, Rio de Janeiro e Espírito Santo, embora existam casos notificados nas regiões Centro Oeste e Norte, cujo impacto foi a necessidade de ampliação do programa de vacinação para febre amarela (VFA) em todo o país.

Segundo a OMS (05/2013) uma única dose da VFA seria o suficiente para conferir proteção ao longo da vida (oposta à recomendação anterior de 10 anos), mas somente a partir de abril de 2017, o Brasil passou a indicar dose única. A disseminação rápida da doença tornou necessária a ampliação de vacinação em diversos estados e cidades de risco no Brasil e promoveu uma mudança no tipo de vacina ofertada pelo Governo Brasileiro (vacina fracionada), que continua com o mesmo tipo de cepa, mas a manutenção de imunização do indivíduo ocorreria somente até 8 anos após sua realização, sem comprometer sua eficácia e mesmo o possível surgimento de possíveis efeitos adversos.

Importante ressaltar que a vacina quando utilizada pela primeira vez (primeira vacinação), tem maior chance de desenvolver efeitos adversos do que a dose de reforço. Embora 90% dos casos de febre amarela sejam oligossintomáticos/assintomáticos, a sua sintomatologia pode ser leve, moderada, grave e maligna. Esta última apresenta taxa de mortalidade de cerca de 50% a 60%, semelhante a dos efeitos adversos graves relacionados a vacina.

Também é importante sabermos que independente da cepa existente na vacina, a presença de imunossupressão incorre em risco de replicação do micro-organismo atenuado, com infecção invasiva, potencialmente letal, e deve ser evitada.

Neste momento muita dúvida tem surgido sobre quais pacientes com Doença Inflamatória Intestinal (DII) se beneficiariam com a vacinação e em que casos estaria

contraindicada.

Entretanto, ainda existem situações conflitantes entre as recomendações atuais da OMS e as regulamentações oficiais de diferentes países (Inglaterra, França) e a Sociedade Europeia de DII, a ECCO (European Crohn's and Colitis Disease) no que se refere a imunização com vírus vivo atenuado, onde se inclui a vacina para febre amarela.

Apresentamos a seguir respostas às perguntas mais frequentes

**Cyrla Zaltman**  
Presidente do GEDIIB

**Flávio Antonio Quilici**  
Presidente da FBO

1) Os pacientes com DII são considerados imunossuprimidos? Eles podem se vacinar?

Apesar de os pacientes com DII apresentarem evidências de deficiência na imunidade da mucosa, não existem provas da redução de sua capacidade imunológica sistêmica quando na ausência de terapias imunomoduladoras. Portanto estes pacientes não devem ser considerados rotineiramente como imunocomprometidos apenas pelo fato de possuírem a doença, sendo necessária uma avaliação individualizada do indivíduo, principalmente no que se refere ao estado nutricional e terapêutica instituída. Não existe contraindicação absoluta para vacinar pra febre amarela os indivíduos com doença inativa ou sem tratamento ou em uso de derivados de 5 ASA, corticoides de uso ocasional, cursos breves, uso tópico ou inalatório, periarticular e intraarticular (CDC)

2) Quais pacientes com DII devem ser considerados imunossuprimidos?

- São considerados pacientes sob **baixo grau de imunossupressão** e se em uso de: metotrexato  $\leq 0,4$  mg/Kg/ sem ou  $\leq 20$  mg/sem
- São considerados pacientes com **alto grau de imunossupressão**, se em uso de esteroides, imunossupressores, (Azatioprina, 6-Mercaptopurina, Metotrexato, Inibidores de calcineurina (Ciclosporina, tacrolimus) e /ou terapia biológica, onde se incluem anti TNFs (Infliximabe e Adalimumabe, Certolizumabe), anti-interleucinas, anti- integrinas ( Vedolizumabe).

Podemos resumir que a competência imunológica do paciente com DII dependerá da dose e do tempo de uso dos medicamentos, como pode ser verificado abaixo:

- a. **Corticosteroide** → tratamento ativo com dose  $\geq 20$  mg de prednisona ou  $\geq 2$  mg/kg/d se peso for inferior a 10Kg (ou equivalente) por período igual ou superior a 2 semanas ou dentro do período de 3 meses após sua suspensão;
- b. **Imunomoduladores** → tratamento ativo com Azatioprina ou 6-Mercaptopurina, ou Metotrexato ou Ciclosporina ou dentro do período de 3 meses após sua suspensão;
- c. **Imunobiológicos** → tratamento ativo com agentes anti-TNF (como Infiximabe ou Adalimumabe) ou dentro do período de 3 meses após sua suspensão; Os anti-interleucinas e anti-integrinas a recomendação deve ser semelhante, por não terem perfil de segurança e risco de infecção ainda estabelecido para febre amarela.

### 3) Diante do grau de imunossupressão do paciente com DII podemos estratificar o risco de desenvolvimento de efeitos adversos graves da vacina?

Existem algumas recomendações que gradua a imunossupressão conferida pelo uso de drogas em leve e grave, deixando a contraindicação absoluta para aquelas relacionadas ao maior grau e relativa quando leves, estando nesta última incluída: MTX na dose de  $< 20$ mg/sem ou azatioprina  $< 3$ mg/kg/dia, mas estas não são consensuais (o uso de AZA em dose plena é contraindicação para vacinação por vírus vivo atenuado segundo a ECCO). Em áreas de risco, a recomendação de vacinação deve ser individualizada, devendo-se levar em conta se o risco de contrair a infecção natural é maior que o risco de desenvolver evento adverso grave.

Nos pacientes com alto grau de imunossupressão considera-se que o risco potencial de desenvolver infecção com a vacina de febre amarela em pacientes com

DII (tanto a primo vacinação como a dose de reforço) justifica a **NÃO** recomendação de vacinação. Sendo, portanto, contraindicada. Importante lembrar que a soro

conversão tende a ser menor em pacientes com imunossupressão grave, portanto estes pacientes pouco se beneficiariam com a vacina.

4) As contraindicações são semelhantes para a primo vacinação e para a dose de reforço?

Sim.

5) Se em situações de risco a opção for vacinar, o que deve ser realizado?

Inicialmente, dependendo do esquema terapêutico, reavaliar se existe imunossupressão e verificar qual o intervalo de segurança entre a suspensão da medicação e a realização da vacinação, no paciente for imunossuprimido, assim como em que momento pode ser reiniciado o tratamento imunossupressor nestes pacientes ou naqueles que precisam iniciar o uso de imunossuppressores/terapia biológica.

As orientações estabelecidas pela SBIIm e pela ECCO quanto ao intervalo entre a suspensão da terapia imunossupressora e biológicos e a aplicação de vacinas atenuadas (vivas) diferem. A ECCO generaliza, recomendando que essas vacinas só sejam feitas após 3 a 6 meses da suspensão da terapia imunossupressora, independente do tipo de imunossupressor. Por outro lado, a SBIIm, que não trata especificamente de recomendações para a DII, mas sim para situações em que há imunossupressão induzida por terapia medicamentosa, recomenda intervalos variados, de acordo com o imunossupressor utilizado, como demonstrado na Tabela abaixo. É importante lembrar que este intervalo vai se modificar quando houver associação de medicamentos.

Corticoides	mínimo de 4 semanas*
Derivados de 5 ASA	nenhum
Metotrexato $\leq$ 20mg/ sem	nenhum
Metotrexato $>$ 20 mg/ sem	mínimo de 4 semanas

Azatioprina/ 6 MP	3 meses
Inibidores de Calcineurinas (Ciclosporina)	3 meses (para doses altas)
Infliximabe	45 dias
Certolizumabe	70 dias
Adalimumabe	70 dias
Ustequinumabe	105 dias

Adaptado de Calendários de vacinação SBIm pacientes especiais 2015-2016 (SBIm)

\* O Ministério da Saúde recomenda intervalo de 3 meses (90 dias)

Em pacientes que não utilizam imunossupressores e biológicos que necessitam da vacinação para febre amarela, o recomendado é um intervalo mínimo de segurança de 4 semanas antes de iniciar tratamento específico.

6) Familiares e contactantes de pacientes com DII podem ser vacinados? Existe alguma implicação para os pacientes com DII?

Não existe contraindicação para a vacina de febre amarela em contactantes de pacientes imunossuprimidos, pois a transmissão do vírus vacinal, sem a participação do vetor, está documentada somente pelo leite materno e através da doação de sangue.

7) A vacina para febre amarela pode piorar a evolução da DII ou reativa-la?

Não existe até o momento evidências que suportem este aspecto na literatura.

## Referências

- 1) Sociedade Brasileira de Imunizações – SBIm. Calendário de Vacinações – Pacientes Especiais 2015/2016. Disponível em: <http://sbim.org.br/images/calendarios/calend-pacientes-especiaissbim-161028-web.pdf>. Acesso em: 25 jan 2017.
- 2) Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais. Brasília: Ministério da Saúde, 4ªed. 2014. [Internet] Disponível em: [http://i9projetos.com.br/infectologiaemfoco\\_blog/wp-](http://i9projetos.com.br/infectologiaemfoco_blog/wp-)



[content/uploads/2014/11/manual\\_CRIE\\_7out14.pdf](content/uploads/2014/11/manual_CRIE_7out14.pdf). Acessado em 11 de outubro de 2016.

- 3) Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, Chowers Y et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2014;8(6):443-68.
- 4) Consenso sobre segurança e efetividade da vacina da febre amarela em paciente com doenças imunomediadas inflamatórias crônicas: revisão sistemática (in press)
- 5) Febre amarela – Informativo para profissionais de saúde (atualizado em 13/02/2017) da Sociedade Brasileira de Infectologia