



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

DÚLIO ANDRÉ FERNANDES TEIXEIRA PASSOS

***VACINAÇÃO EM CRIANÇAS INFECTADAS PELO
VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
DR.ª MARIA DA GRAÇA DOMINGUES ROCHA
PROFESSORA DOUTORA JENI CANHA ALCOBIO MATIAS**

MARÇO/2012



Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Vacinação em crianças infectadas pelo Vírus da Imunodeficiência Humana

Autor:

Dúlio André Fernandes Teixeira Passos ¹,
dulioandrepassos@hotmail.com

Orientadora:

Dr.^a Maria da Graça Domingues Rocha ^{1, 2},
grocha@chc.min-saude.pt

Co-orientadora:

Professora Doutora Jeni Canha Alcobio Matias ^{1, 2},
jenic@chc.min-saude.pt

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

² Hospital Pediátrico Carmona da Mota, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, Portugal

Os meus sinceros agradecimentos,

À Dr.^a Graça Rocha, orientadora, e à Professora Doutora Jeni Canha, co-orientadora, por todo o empenho, disponibilidade, competência e rigor, ao longo de todo este trabalho.

Aos meus amigos, por todos os conselhos, compreensão e ajuda prestada nesta nova etapa da minha formação académica.

Mais importante, aos meus pais, aos meus irmãos e à minha família, que apesar da distância, deram-me todo o apoio e foram um constante incentivo neste momento particularmente exigente. A todos, muito obrigado.

“No child should be born with HIV; no child should be an orphan because of HIV; no child should die due to lack of access to treatment.”

Ebube Sylvia Taylor, an 11-year old Nigerian, born free of HIV, speaking to world leaders who gathered in New York in 2010 to share progress made towards achieving the Millennium Development Goals by 2015.

Índice

Resumo.....	5
Abstract	7
1. Introdução.....	9
2. Epidemiologia da infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana.....	11
3. O Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH)	13
3.1. Características gerais do VIH.....	13
3.2. Ciclo de vida do VIH	14
3.3. Transmissão da infecção pelo VIH	15
3.4. Profilaxia da infecção VIH nas crianças nascidas de mães VIH positivas	15
3.5. Imunopatogénese e clínica da infecção por VIH	18
3.6. Diagnóstico	20
3.7. Tratamento	22
4. Imunização	25
4.1. Vacinação.....	26
4.2. Classificação das Vacinas	26
5. Programa Nacional de Vacinação (PNV) e Vacinas Extra-Calendário	31
6. Imunização em crianças infectadas pelo VIH	33
6.1. Vacinas inactivadas ou mortas.....	33
6.1.1. Vacina contra a Hepatite B (VHB)	33
6.1.2. Vacina contra a doença invasiva por <i>Haemophilus influenzae</i> b (Hib)	34
6.1.3. Vacina contra difteria-tétano-tosse convulsa/ <i>pertussis</i> (DTP).....	35

6.1.4. Vacina contra a poliomielite (VIP)	36
6.1.5. Vacina contra a doença invasiva por <i>Neisseria meningitidis</i> C (MenC)	37
6.1.6. Vacina contra infecções por vírus do Papiloma humano (HPV)	38
6.2. Vacinas vivas atenuadas	39
6.2.1. Vacina contra a Tuberculose (BCG)	39
6.2.2. Vacina trivalente contra o Sarampo, a Parotidite epidémica e a Rubéola (VASPR)	44
6.3. Vacinas extra-calendário	46
6.3.1. Vacina conjugada anti-pneumocócica (VCP)	46
6.3.2. Vacina contra o Rotavírus	47
6.3.3. Vacina contra o vírus da varicela-zoster (VVZ)	48
7. Conclusão	50
8. Referências Bibliográficas	54

Lista de tabelas

Tabela 1 - Profilaxia intra-parto e do recém-nascido consoante a situação em que ocorre o parto (adaptado de ¹³).....	17
Tabela 2 - Quando iniciar a TARV (adaptado de ¹³).....	22
Tabela 3 - Opções da TARV de 1ª linha (adaptado de ¹³).....	23
Tabela 4 – Plano Nacional de Vacinação 2012 (adaptado de ¹⁶).....	32
Tabela 5 – Recomendações e discussão da vacinação em crianças infectadas pelo VIH (adaptado de ⁵).....	52

Abreviaturas

3TC – lamivudina

ABC – abacavir

ADN – ácido desoxirribonucleico

ARN – ácido ribonucleico

ARNm – ácido ribonucleico mensageiro

ARVs – anti-retrovíricos

AZT – zidovudina

BCG – bacilo Calmette-Guérin

CDC – Centers for Disease Control

CP – cópias

CV – carga viral

d4T – estavudina

ddI – didanosina

DRV – darunavir

DTP – difteria, tétano e tosse convulsa (*pertussis*)

DTPa – difteria, tétano e tosse convulsa (*pertussis* acelular)

DTPw – difteria, tétano e tosse convulsa (*pertussis* de célula inteira)

EACS – European AIDS Clinical Society

EFV – efavirenz

ELISA – Enzima Linked Immuno-Sorbent Assay

env – envelope

FTC – emtricitabina

gag – group-specific antigen

HAART – Highly Active Antiretroviral Therapy

Hib - *Haemophilus influenzae* b

HPV – Papilomavírus Humano

IDV – indinavir

INSA – Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge

IP – inibidores da protease

LPV/r – lopinovir/ritonavir

Men C – *Neisseria meningitidis* C

MVC – maraviroc

NASBA – Nucleic Acid Sequence-Based Amplificator

nef – negative regulatory factor

NFV – nelfinavir

NITR – nucleósidos inibidores da transcriptase reversa

NNITR – não-nucleósidos inibidores da transcriptase reversa

NtIR- nucleótidos inibidores da transcriptase reversa

NVP – nevirapina

OMS – Organização Mundial de Saúde

PCR – Polymerase Chain Reaction

PNV – Programa Nacional de Vacinação

pol – polimerase

RAL – raltegravir

rev – regulator of expression of virion proteins

RPM – ruptura prematura de membranas

RTV – ritonavir

SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

SIRI – Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imunológica

SQV – saquinavir

T-20 – enfurvitida

TARV – terapêutica anti-retrovírica

TARVc – terapêutica anti-retrovírica combinada

tat – transactivator of transcription

Td – Tétano-difteria

TDF – tenofovir

TP – trabalho de parto

TR – transcriptase reversa

UNAIDS – United Nations Program on HIV/AIDS

VAP – vacina atenuada contra a poliomielite

VASPR – vacina contra o sarampo, parotidite epidémica e rubéola

VCP – vacina conjugada pneumocócica

VHB – vírus da hepatite B

vif – virion infectivity factor

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

VIP – vacina inactivada contra a poliomielite

VPP – vacina polissacarídica pneumocócica

vpr – viral protein R

vpu – viral protein U

vpx – viral protein X

VVZ – Vírus da varicela-zoster

Resumo

Introdução

As crianças infectadas pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) têm um risco aumentado de contrair infecções por patógenos, alguns preveníveis por vacinação. Os potenciais benefícios da vacinação são claros, no entanto, a infecção pelo VIH pode influenciar o risco de efeitos adversos, assim como a eficácia da imunização.

Objectivos

O presente artigo de revisão visa abordar aspectos relevantes do grau de aplicabilidade de um programa de vacinação nas crianças infectadas pelo VIH. Pretende-se avaliar em que medida este é eficaz/seguro, e se se traduz num benefício claro em termos de saúde, ou em contrapartida, devido à resposta imunológica sub-ótima e a possíveis efeitos adversos, os resultados podem não ser os esperados. A metodologia escolhida baseou-se na pesquisa de artigos científicos indexados na PubMed e em bibliografia de relevo nesta área, procurando integrar a informação obtida por diversos autores nos últimos 10 anos.

Desenvolvimento

A imunização, regra geral, é segura e benéfica em crianças infectadas pelo VIH. No entanto, a supressão da resposta imunológica potenciada pelo VIH reduz o benefício da vacinação comparativamente com a obtida em crianças imunocompetentes, pelo que, a imunização destas crianças deve ser efectuada o mais precocemente possível. A segurança e a eficácia das vacinas em crianças infectadas com o VIH variam com a idade da vacinação, o seu estado imunológico e com o tipo de vacinas.

Por norma, o uso de vacinas inactivadas em crianças infectadas pelo VIH não tem contra-indicações. Apesar da resposta imunológica estar comprometida, especialmente em

crianças sintomáticas, o nível de resposta pode ser restaurado com o recurso à terapêutica anti-retrovírica.

Com o aumento do nível da imunodepressão, o uso de vacinas vivas atenuadas pode acarretar complicações graves e consequências devastadoras. A possibilidade de activação do sistema imunitário que advém da vacinação pode potenciar a replicação vírica, conduzindo a uma progressão inexorável da doença. Não obstante, crianças infectadas pelo VIH podem ser vacinadas, com precaução, com algumas vacinas vivas atenuadas desde que apresentem total integridade imunitária ou nível mínimo de depressão imunológica.

Conclusão

Actualmente, não existem recomendações consensuais sobre a vacinação em crianças infectadas pelo VIH dada a escassez de estudos científicos que forneçam linhas orientadoras face a esta matéria. São necessários mais estudos com evidência científica sustentada, que permitam uma melhor compreensão e avaliação da segurança, qualidade e durabilidade da resposta imunitária às vacinas nesta população específica, visando a melhor estratégia de imunização.

Palavras-Chave

Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), Imunização, Vacinas, Crianças.

Abstract

Introduction

HIV-infected children have a greater risk of contracting infections from vaccine-preventable pathogens. The potential benefits of vaccination are clear, however, this condition may influence the risk of adverse effects as well as the efficacy of immunization.

Objectives

This review article will address relevant aspects of the degree of applicability of a vaccination program in HIV-infected children. We address to what extent it is effective / safe and translates into a clear benefit in terms of health, or in contrast, due to the suboptimal immune response and possible adverse effects, the results are not the expected. The methodology chosen was based on the research of scientific articles indexed in PubMed and bibliography of distinction in this area, trying to integrate the information obtained by several authors in the last 10 years.

Development

Immunization is generally safe and beneficial in HIV-infected children. However, suppression of HIV-induced immune response reduces the benefit of vaccination compared with that in immunocompetent children, so that immunization of these children should be made as early as possible. The safety and efficacy of vaccines in HIV-infected children vary with the age of vaccination, their immune status and the type of vaccine.

Usually, the use of inactivated vaccines in HIV-infected children does not have contra-indications, despite the immune response being compromised, especially in symptomatic children, although the level of response can be restored with the use of antiretroviral therapy.

With the increasing degree of immunodepression, the use of live attenuated vaccines may cause severe complications and devastating consequences. The possibility of activating the immune system, which results from the immunization, can enhance viral replication, leading to an inexorable progression of the disease. Nevertheless, HIV-infected children presenting with total immune integrity or only a minimal degree of immune depression, may be vaccinated with caution, with some live attenuated vaccines.

Conclusion

Currently there are no consensual recommendations on vaccination in HIV-infected children, due to the scarcity of scientific studies that provide guidelines in this issue. Further studies are needed with scientific evidence, in order to allow a better understanding and assessment of safety, quality and durability of the immune response in this specific population, regarding the best immunization strategy.

Keywords

Human Immunodeficiency Virus (HIV), Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS), Immunization, Vaccines, Children.

1. Introdução

Segundo a literatura, a imunodeficiência secundária mais comum é a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) ¹, estadio mais avançado da infecção provocada pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH). A patogenezidade desta doença baseia-se na supressão da imunidade celular, como resultado da “perda” de linfócitos T CD4+ e do aumento da carga viral. A imunodepressão, característica *major* do VIH, determina um aumento da susceptibilidade a infecções recorrentes por patogéneos potencialmente letais ¹⁻³.

Em África, mais de 50% das crianças infectadas pelo VIH morrem, em média, aos 2 anos de vida; muitas das doenças preveníveis por vacinação (ex. Tuberculose, Tétano, Sarampo, entre outras) constituem uma causa não só de morbidade, mas também de mortalidade consideráveis ^{4,5}.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), contabilizam-se cerca de 33,4 milhões de pessoas infectadas pelo VIH dos quais 2,1 milhões são crianças com idade inferior a 15 anos ⁶. A maioria das infecções pelo VIH em idade pediátrica é adquirida através da transmissão vertical (mãe-filho) ⁷ uma vez que, na ausência de terapêutica anti-retrovírica perinatal, cerca de 30% das mulheres infectadas pelo VIH transmitem o vírus aos seus filhos ^{2,4,8}.

Em geral, as crianças manifestam uma progressão da doença mais rápida que a apresentada nos adultos ⁴ e, à medida que esta progride, verifica-se uma diminuição da resposta imune. Contudo, a utilização da terapêutica anti-retrovírica (TARV), sugere novas evidências de que a capacidade de resposta imune às vacinas pode ser “restaurada”, passando a ser semelhante à de pessoas não infectadas pelo VIH, evitando o declínio das células T CD4+. No entanto, esta terapêutica não se encontra universalmente disponível ⁹.

Os potenciais benefícios da imunização são claros, apesar da doença causada pelo VIH poder influenciar a eficácia da vacinação e potenciar o aparecimento de eventuais efeitos

adversos que variam de acordo com a idade da imunização e o respectivo estado imunológico do doente. O tipo de vacina utilizado também influencia a natureza da resposta imunológica^{4,5,10}.

Alguns estudos documentam que a imunização em pessoas infectadas pelo VIH pode conduzir a um agravamento da doença através da activação e proliferação de células T CD4+, da libertação de citocinas e do aumento da replicação do VIH, geralmente associados a aumentos “transitórios da virémia” e deterioração imunológica subsequente. A carga viral plasmática retorna geralmente aos níveis basais no período de 6 a 8 semanas, mas as consequências a longo termo destas repetidas “explosões” de virémia e o seu significado clínico são ainda pouco conhecidos^{4,5}.

Por todos os aspectos acima referidos e devido ao aumento do número de infectados pelo VIH nas últimas décadas, o problema centra-se essencialmente no grau de aplicabilidade de um programa de vacinação nas crianças que padecem desta patologia. Adicionalmente, pretende-se conhecer em que medida este é eficaz/seguro, e se se traduz num benefício claro em termos de saúde ou, em contrapartida, devido à resposta imunológica sub-ótima e aos possíveis efeitos adversos, os resultados podem não ser os esperados.

2. Epidemiologia da infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana

Os primeiros relatos de SIDA descritos como uma depressão do sistema imunitário foram identificados em 1981 nos Estados Unidos da América, nomeadamente em Los Angeles, Nova Iorque e São Francisco, num grupo de doentes com infecções oportunistas (ex. Pneumonina por *Pneumocystis carinii*) e alguns tumores (ex. sarcoma de Kaposi), sugestivos de imunodeficiências. Numa avaliação mais completa destes doentes, a maioria homossexuais do sexo masculino, concluiu-se que tinham em comum uma deficiência marcada na resposta das células imunes e um decréscimo significativo na subpopulação de linfócitos T CD4+^{1,3}.

A natureza infecciosa da SIDA foi confirmada em 1983, com o isolamento do VIH por cientistas do Instituto Pasteur (Paris) e esta descoberta permitiu que Françoise Barré-Sinoussi e Luc Montagnier, fossem contemplados com o Prémio Nobel da Fisiologia ou Medicina no ano de 2008.

Vinte anos após a referência aos primeiros casos de SIDA, cujo reconhecimento se atribui aos *Centers for Disease Control* (CDC, Atlanta), a epidemia de VIH/SIDA tem adquirido grandes proporções em todo o mundo, constituindo actualmente um dos problemas dominantes em saúde pública¹.

A rápida propagação desta infecção traduz a necessidade permanente da actualização das estatísticas globais, uma responsabilidade da OMS e das Nações Unidas¹¹. Segundo o relatório da UNAIDS (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS) de 2010 sobre a epidemia global da SIDA, estimava-se, em 2009, um total de 33,3 milhões (31,4 - 35,3 milhões) de pessoas infectadas com o VIH, dos quais 30,8 milhões (29,2 - 32,6 milhões) correspondem à população adulta; 15,9 milhões (14,8 - 17,2 milhões) são mulheres e 2,5 milhões (1,6 - 3,4 milhões) são crianças com idade inferior a 15 anos. A estimativa de novos casos de infecção pelo VIH corresponde a um total de 2,6 milhões (2,3 - 2,8 milhões)¹¹.

Em todo o mundo, o número anual de mortes relacionadas com a SIDA tem vindo a decrescer progressivamente de 2,1 milhões (1.9 - 2.3 milhões) em 2004 para uma estimativa de 1,8 milhões (1.6 - 2.1 milhões) em 2009. Este facto reflecte, assim, uma combinação de factores: o impacto na prevenção do VIH, o curso natural da doença, o resultado do impacto da TARV (particularmente em países menos desenvolvidos), e a redução na incidência do VIH. No que diz respeito às mortes de crianças com idade inferior a 15 anos, verifica-se um declínio de 19%, numa estimativa de 260000 mortes (150000 – 360000 mortes) em 2009, comparativamente com as 320000 (210000 – 430000 mortes) registadas em 2004 ¹¹.

Segundo o Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA), no final do ano de 2010, em Portugal, encontravam-se notificados 39347 casos de infecção VIH/SIDA nos diferentes estádios de infecção, dos quais, actualmente, 351 são crianças e 197 são adolescentes ¹².

3. O Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH)

3.1. Características gerais do VIH

O VIH pertence à família *Retroviridae*, subfamília *Orthoretrovirinae*, género *Lentivirus*² e tem um genoma de ácido ribonucleico (ARN) em cadeia simples de fita positiva, associado numa núcleo-cápside a proteínas estruturais e enzimas (como a transcriptase reversa [TR], a integrase e as proteases), cuja actividade é indispensável para o início da infecção. Externamente, é envolvido por um invólucro membranoso (envelope) obtido por gemulação da membrana citoplasmática da célula hospedeira, no qual se incorporam glicoproteínas virais para a adsorção selectiva e penetração na célula hospedeira, a gp120 (glicoproteína da superfície) e gp41 (glicoproteína do envelope associada à gp120 – proteína transmembranar). O receptor celular para o VIH é a molécula CD4 na superfície dos linfócitos T que são a célula-alvo principal, existindo também em monócitos/macrófagos e noutras células¹⁻³.

“Existem dois tipos de VIH, o tipo 1 (VIH-1) e o tipo 2 (VIH-2) os quais, apesar de possuírem morfologia e estrutura semelhantes, apresentam uma identidade genómica de cerca de 50% e induzem respostas imunológicas cruzadas, podendo distinguir-se pelas respectivas características antigénicas, moleculares e biológicas”².

No genoma do VIH-1 há: três genes estruturais - *gag* (*group-specific antigen*), *pol* (para as enzimas virais transcriptase reversa, protease e integrase) e *env* (envelope: glicoproteínas gp160, precursor da gp41 e gp120); dois genes essenciais para a replicação viral - *tat* (*trans-activator of transcription*) e *rev* (*regulator of expression of virion proteins*); e quatro genes que codificam as proteínas acessórias - *nef* (*negative regulatory factor*), *vif* (*virion infectivity factor*), *vpr* (*viral protein R*) e *vpu* (*viral protein U*). No VIH-2, o gene *vpx* (*viral protein X*) substitui o *vpu* do VIH-1^{2,3}.

3.2. Ciclo de vida do VIH

A fase inicial da infecção pelo VIH é a adsorção do vírus à célula-alvo, através de interacções específicas de alta afinidade da glicoproteína de superfície (gp120), presente no invólucro do vírus, com a superfície dos receptores CD4, na membrana citoplasmática da célula-alvo (linfócitos T e monócitos/macrófagos) do hospedeiro. Esta interacção proporciona mudanças na conformação da gp120, que promove a participação de co-receptores de quimiocina, principalmente CCR5 (tropismo pelos macrófagos) ou CXCR4 (tropismo pelos linfócitos T), para activar as mudanças conformacionais na membrana citoplasmática da célula-alvo e posterior fusão com o invólucro vírico. Esta fase termina com a entrada do vírus na célula. Estas primeiras acções activam a gp41 que medeia a fusão do invólucro vírico com a membrana citoplasmática da célula-alvo¹⁻³.

Após a entrada do vírus na célula-alvo, ocorre o processo de transcrição reversa do genoma de ARN do vírus (formação de ácido desoxirribonucleico [ADN] a partir de ARN), através da acção da enzima transcriptase reversa do VIH, que culmina na formação de uma dupla cadeia de ADN (pró-vírus - cADN). Em cada extremidade do genoma do ADN pró-vírico existem sequências repetitivas terminais longas que contêm elementos promotores e amplificadores, que controlam a transcrição do genoma vírico, regulando a produção dos viriões. O ADN (pro-vírus) é transportado para dentro do núcleo da célula, onde sofre um processo de clivagem e é integrado no ADN da célula do hospedeiro pela acção da enzima integrase. A activação da célula do hospedeiro resulta na transcrição do ADN em ARNm (ARN mensageiro), que é traduzido em proteínas víricas. Através da enzima protease do VIH, ocorre a clivagem das proteínas *gag* do vírus em proteínas infecciosas virais maduras. O ARN e as partículas víricas agrupam-se na superfície celular na forma de um novo virião, capaz de infectar novas células¹⁻³.

3.3. Transmissão da infecção pelo VIH

O VIH transmite-se principalmente através do contacto com líquidos orgânicos (sangue, espermatozoides, secreções vaginais e leite materno) de indivíduos infectados. As principais formas de transmissão são as relações sexuais (homossexuais e heterossexuais), a via hematogénica (uso terapêutico de sangue e derivados, instrumentação invasiva e partilha de agulhas por toxicodependentes para drogas endovenosas) e a transmissão vertical (mãe – filho) ¹⁻³.

Tanto a nível mundial como a nível nacional, a transmissão do VIH é predominantemente efectuada por contacto heterossexual ^{1,12}.

A transmissão vertical é a principal fonte de infecção pelo VIH em crianças com idade inferior a 15 anos. Pode ocorrer intra-uterinamente por via placentária (principalmente durante o último trimestre da gestação), durante o trabalho de parto ou através da amamentação após o nascimento ^{2,8}. Na ausência de TARV, cerca de 30% dos recém-nascidos são infectados pelo VIH dependendo de vários factores, incluindo a carga viral materna, duração de ruptura de membranas, presença de doenças sexualmente transmissíveis, tipo de parto e amamentação ^{1,4,8}.

3.4. Profilaxia da infecção VIH nas crianças nascidas de mães VIH positivas

Os recém-nascidos de mulheres infectadas pelo VIH devem receber solução oral de zidovudina (AZT), mesmo que as suas mães não tenham recebido anti-retrovirais (ARVs) durante a gestação e/ou parto. A quimioprofilaxia deverá ser administrada, de preferência, imediatamente após o nascimento até às primeiras quatro a doze horas ¹³. Não há estudos que comprovem o benefício do início da quimioprofilaxia com a AZT após 48 horas do nascimento pelo que a indicação da quimioprofilaxia após esse período fica ao critério

médico. A administração da solução oral de AZT deverá ser mantida durante as primeiras quatro a seis semanas de vida. A profilaxia é recomendada em doses ajustadas à idade gestacional ¹³.

Em algumas situações especiais, deve considerar-se a adição de outros fármacos ARVs ao regime profilático do recém-nascido. A escolha de um regime profilático combinado vai depender do passado terapêutico da mãe, da sua exposição anterior a fármacos ARVs, do valor da carga viral próximo do parto, do perfil de resistências maternas e da adequação aos ARVs a utilizar neste grupo etário ¹³. Na Tabela 1 estão descritas as profilaxias intra-parto e dos recém-nascidos consoante as várias situações em que ocorrem os partos.

Tabela 1 - Profilaxia intra-parto e do recém-nascido consoante a situação em que ocorre o parto (adaptado de ¹³).

Situação	Parto	Recém-nascido
1. TARV durante a gravidez e carga viral < 1000 cópias/mL	Risco de transmissão baixo. Parto vaginal ou cesariana protelada para as 39 semanas. AZT: dose inicial de 2 mg/kg em perfusão ev de 1 hora, seguida de perfusão contínua de 1 mg/kg/hora, durante o trabalho de parto, até laqueação do cordão. Se cesariana electiva, iniciar perfusão com AZT 3 horas antes. Se for planeado parto vaginal, iniciar AZT no início do TP e/ou RPM. Aceleração do TP com ocitocina.	AZT 4 mg/kg oral 12/12h, durante 4 semanas.* Se carga viral detectável, embora < 1000 cp/mL e o parto foi vaginal, com ruptura prematura de membranas ou descolamento/hemorragia ou na presença de corioamnionite, deve considerar-se TARVc com 3 fármacos (ver abaixo).
2. Mães com TARV < 4 semanas e carga viral detectável ou desconhecida	Parto deverá ser por cesariana electiva às 38 semanas. Perfusão com AZT ev (ver situação 1). Ou Perfusão com AZT ev + Nevirapina 200 mg <i>per os</i> (dose única). Após o parto, deve ser mantida a TARV iniciada durante a gravidez.	Considerar profilaxia combinada.* AZT + 3TC durante 4 semanas + NVP 2 semanas. Posologia: ver situação 4 Se houver resistências a 3TC e NVP, (ver situação 3).
3. RN de mães com CV > 1000/mm³ apesar da TARV ou de mães com vírus resistentes a ARVs	Risco de transmissão aumentado e relacionado com o regime terapêutico da mãe e o valor da carga viral na altura do parto (em redução vs em crescendo). Consultar perito em infecção VIH na grávida. Parto por cesariana electiva às 38 semanas. Perfusão com AZT ev (ver situação 1).	O regime profilático ideal não é conhecido. O RN deverá fazer AZT 4 semanas. Ponderar regime combinado com base no teste da resistência materno. Consultar pediatra com experiência em infecção VIH.
4. Mães sem qualquer TARV durante a gravidez, em trabalho de parto Diagnóstico intra-parto	Tipo de parto: ponderação individualizada. O benefício da cesariana electiva já não se coloca, mas deve evitar-se trabalho de parto prolongado e/ou corioamnionite. Colheita de sangue para carga viral e populações linfocitárias. Considerar profilaxia combinada: AZT ev (dose idêntica às situações anteriores) + Nevirapina 200 mg <i>per os</i> (dose única) no início do TP ou logo que possível + Lamivudina (3TC) 150 mg <i>per os</i> , de 12/12h. Após o parto deve manter-se terapêutica com AZT + 3TC de 12/12h durante 7 dias ou com AZT + 3TC+ um inibidor da protease potenciado durante 7 dias.	Considerar profilaxia combinada. AZT + 3TC durante 4 semanas + NVP 2 semanas. 3TC – 2 mg/kg 12/12h NVP – 2mg/kg 24/24h 1ª semana e 4mg/kg 24/24h na 2ª semana. Se mãe medicada com nevirapina ≥ 3 dias, iniciar logo 4 mg/kg/dia.
5. Mães sem TARV prévia nem durante o parto		AZT + 3TC durante 4 semanas + NVP 2 semanas.

*RN pré-termo:

- < 35 semanas de gestação utilizar monoterapia com AZT com a seguinte posologia: 30-34 semanas – 2mg/kg, 12/12h 2 semanas e 8/8h nas 2 semanas seguintes.
- < 30 semanas – 2mg/kg 12/12H 4 semanas.

RN com intolerância oral:

- AZT ev, 1,5 mg/kg 6/6h no RN termo; 1,5mg/kg 12/12h no RN pré-termo.

3.5. Imunopatogénese e clínica da infecção por VIH

As manifestações clínicas e a gravidade da doença causada pela infecção pelo VIH correspondem essencialmente a defeitos moleculares, celulares e funcionais, que a infecção, em condições naturais, progressivamente causa no sistema imune até à fase terminal da doença, a SIDA^{1,2}.

A primo-infecção pelo VIH surge três a seis semanas após o contágio. Em cerca de metade dos infectados, surge uma síndrome clínica aguda, apresentando manifestações semelhantes a um síndrome gripal ou à mononucleose infecciosa, com faringite, linfadenopatias e eritemas generalizados, e duração aproximada de duas semanas. Estas manifestações fazem-se acompanhar de uma extensa disseminação linfóide do vírus, uma virémia elevada e uma queda transitória dos níveis de linfócitos T CD4+ no sangue periférico. Quando acentuada, pode associar-se o aparecimento de infecções oportunistas, características da SIDA. Termina com uma resposta específica intensa por linfócitos T CD8+ citotóxicos, com níveis no sangue periférico iguais ou superiores aos existentes no início da infecção. Estes causam a destruição de células infectadas pelo VIH, causando uma diminuição acentuada da virémia, mas não erradica o vírus. Persistem viriões retidos pelas células foliculares dendríticas nos centros germinativos, linfócitos T e macrófagos infectados, mas em estado latente. Estas células, apesar de possuidoras de ADN pró-vírico, não expressam proteínas víricas, escapando assim, ao “controlo” do sistema imunitário. Poucas semanas após o início da infecção aguda, surge resposta detectável por anticorpos com fraca actividade neutralizante, específicos para gp41 e gp120, permitindo estabelecer o diagnóstico serológico da infecção. Nos períodos iniciais desta fase ainda há manutenção da resposta anti-VIH tanto celular como humoral¹⁻³.

A infecção crónica assintomática estende-se até oito a dez anos, com uma virémia menor do que na fase inicial, diminuição lenta e constante de linfócitos T no sangue periférico

(sobretudo da subpopulação T CD4+), e replicação activa do vírus principalmente no tecido linfóide (evidenciada pela expressão aumentada dos marcadores de activação CD38 e HLA-BR) com aumento do número de cópias de ARN vírico, apesar da presença de anticorpos anti-VIH e de linfócitos T CD8+. Em cerca de 50-70% dos infectados pelo VIH, surgem linfadenopatias generalizadas persistentes, que podem durar muitos anos, seguidas mais tarde, de sintomas constitucionais (caquexia, astenia, anorexia). As alterações histopatológicas dos gânglios linfáticos são associadas a um aumento progressivo do número de células infectadas pelo VIH e a diminuição do vírus extracelular. A sua diminuição no meio extracelular deve-se à retenção pelas células foliculares dendríticas, que em associação com a involução folicular, contribui para a redistribuição da carga vírica entre os gânglios linfáticos e a periferia. No período de transição para a fase seguinte, verifica-se um agravamento progressivo das manifestações clínicas e laboratoriais da imunodeficiência, surgindo um aumento da susceptibilidade a infecções oportunistas (ex. candidíase oral e esofágica, reactivações localizadas de herpes vírus), especialmente as controladas por células T CD4+, macrófagos activados, células T CD8+ e hipersensibilidade tardia. Estas indicam a deterioração da resposta imune, primeiro a antigénios de memória, depois a alogénios e por fim a mitogénios¹⁻³.

A fase sintomática e terminal (ou SIDA) correlaciona-se com uma drástica diminuição no número de linfócitos T CD4+ (na entrada desta fase situam-se à volta dos 500/mm³ e na fase de SIDA diminuem para valores inferiores a 200/mm³, nos indivíduos não tratados), uma taxa de replicação viral acelerada (associada a um aumento da virémia), e uma perda de resposta de anticorpos específicos e de linfócitos T CD8+ citotóxicos. Nos gânglios linfáticos é detectável uma intensa replicação do vírus com destruição da arquitectura destes órgãos. Clinicamente, agravam-se os sintomas gerais, surgem neoplasias atípicas (ex.: Sarcoma de Kaposi e linfoma não-Hodgkin) e infecções graves ou reactivações destas, na maioria

oportunistas (ex.: pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, infecção pelo complexo *Mycobacterium avium-intracellulare*, e doença grave por citomegalovírus), cuja presença define clinicamente a SIDA ¹⁻³.

3.6. Diagnóstico

O rastreio da infecção pelo VIH é efectuado pela pesquisa de anticorpos específicos através de exames serológicos, e/ou pela detecção e quantificação genómicas por técnicas de biologia molecular (ADN e ARN) ^{2,3}.

O rastreio primário é um teste baseado na pesquisa de anticorpos produzidos algumas semanas depois da infecção pelo VIH, através de ensaios imunoabsorventes ligados a enzimas (ELISA – Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay). A presença de anticorpos anti-VIH no indivíduo infectado designa-se por seroconversão. Este teste tem uma sensibilidade e especificidade superior a 99% e depende da resposta imunológica do organismo. Os indivíduos com infecção aguda têm “um período de janela” (três a quatro semanas) durante o qual o teste é negativo pelo que, pode não ser detectável uma infecção recente. Para confirmar resultados seropositivos obtidos pela técnica de ELISA, é utilizada a técnica de *Western Blot*, que detecta anticorpos contra proteínas específicas do VIH, que incluem proteínas do *core* (p18, p24/p25, p55), da polimerase (p34/p68) e do invólucro (gp41, gp120 e gp160). Esta técnica apesar de 97,8% de especificidade, pode apresentar resultados indeterminados, por vezes não específicos. Nestes casos, devem ser efectuados testes de pesquisa de antigénio p24, como complemento do diagnóstico, pelo facto dos anticorpos poderem ainda não ter sido produzidos ou apresentarem concentrações baixas. Se negativos, estes devem ser repetidos 4 a 6 semanas e três meses após a primeira análise ^{2,3}. A European AIDS Clinical Society (EACS) define infecção aguda por VIH como a “infecção ocorrendo após uma exposição de

alto risco nas 2 a 8 semanas anteriores, acompanhada de sintomas clínicos, virémia detectável (Ag p24 positivo e/ou ARN-VIH > 100000 cópias) e teste negativo ou indeterminado para o VIH (negativo ou fracamente positivo por ELISA e 1 banda no Western Blot)”¹⁴.

Na infecção aguda do VIH em indivíduos de risco elevado com testes de *Western Blot* negativos ou indeterminados, a detecção do ADN do vírus pela técnica de PCR (Polymerase Chain Reaction), é útil no diagnóstico. Esta técnica é sensível e específica, e permite também a confirmação do diagnóstico em recém-nascidos e crianças até aos 18 meses de idade. Os testes de quantificação do ARN têm como objectivo a determinação da carga viral (número de cópias de ARN do VIH que circula no plasma) para monitorização da progressão da infecção pelo VIH e da eficácia da TARV, e não como fim de diagnóstico. Efectuam-se através de três técnicas diferentes: a PCR, a NASBA (Nucleic Acid Sequence-Based Amplification) e o ADN ramificado. São sensíveis, específicos, e permitem a possibilidade de detecção de falsos negativos em indivíduos com carga viral positiva fraca².

O isolamento do VIH em cultura é um método de diagnóstico, com especificidade elevada, mas com pouca sensibilidade, devido a dificuldades técnicas, em função do grau de virémia. Além disso, é um método lento e trabalhoso².

Os testes rápidos de anticorpos para a detecção do VIH, têm uma boa especificidade e utilidade (efectuam-se em menos de trinta minutos), aplicando-se, regra geral, em situações urgentes e em rastreios. Estes resultados, têm de ser confirmados posteriormente pela técnica de ELISA e/ou *Western Blot*. Contudo, são de grande utilidade em países sub-desenvolvidos, onde os recursos são escassos².

A contagem de células T CD4+ (por microlitro de sangue), não representa um exame diagnóstico de VIH, mas é importante na monitorização da função do sistema imunitário, assim como da eficácia da TARV em indivíduos VIH positivos².

3.7. Tratamento

O tratamento da infecção pelo VIH/SIDA, não passa pela erradicação do vírus, visto não ser possível com os fármacos disponíveis actualmente. Tem como objectivo melhorar e prolongar a qualidade de vida dos doentes infectados, tentando suprimir a replicação vírica durante o máximo de tempo possível, para diminuir os riscos de desenvolvimento de resistências, de modo a preservar/reconstituir o sistema imunitário¹⁴. Baseia-se numa TARVc (com três ou mais fármacos anti-retrovíricos), mais conhecida como terapia anti-retroviral altamente activa (HAART – Highly Active Antiretroviral Therapy)².

Segundo a OMS (2009), a TARVc deve ser administrada em todos os indivíduos com SIDA ou com manifestações clínicas graves associadas à infecção pelo VIH, independentemente da contagem de linfócitos T CD4+. Nos indivíduos assintomáticos com linfócitos T CD4+ ≤ 350 células/mm³, a TARV deve ser instituída de imediato. O tratamento também deve ser administrado nos indivíduos assintomáticos com linfócitos T CD4+ > 350 células/mm³ e com carga vírica < 100000 cópias/ml de ARN-VIH (desde que a contagem de linfócitos T CD4+ diminua mais do que 50-100 células/mm³ ao ano)^{1,2}. A TARV deve ser iniciada segundo valores apresentados na Tabela 2.

Tabela 2 - Quando iniciar a TARV (adaptado de¹³).

Idade	< 12 Meses	1 a < 3 Anos	3 a < 5 Anos	≥ 5 Anos
Estadio clínico	Todos	CDC B e C* OMS 3 e 4**	CDC B e C* OMS 3 e 4**	CDC B e C* OMS 3 e 4**
CD4 % CD4/mm ³	Todos	< 25% < 1000/mm ³	< 20% < 500/mm ³	< 350-450/mm ³
Carga vírica	Todos	> 100000 cp/mL	> 100000 cp/mL	> 100000 cp/mL

Os fármacos utilizados na terapêutica anti-retrovírica são: os nucleósidos (NITR) (ex.: zidovudina [AZT], didanosina [ddI], estavudina [d4T], lamivudina [3TC], abacavir [ABC], emtricitabina [FTC]) e os não-nucleósidos inibidores da transcriptase reversa (NNITR) (ex.: nevirapina [NVP], efavirenz [EFV], etravirina [TMC-125]); os nucleótidos inibidores da transcriptase reversa (NtITR) (ex.: tenofovir [TDF]); os inibidores da protease (IP) (ex.: saquinavir [SQV], ritonavir [RTV], lopinovir/ritonavir [LPV/r], darunavir [DRV], indinavir [IDV], nelfinavir [NFV]); os inibidores de entrada (ex.: enfuvirtida [T-20], maraviroc [MVC]) e os inibidores da integrase (ex.: raltegravir [RAL])^{2,13}.

É recomendado que o esquema inicial da TARV (Tabela 3) seja composto por três fármacos: dois nucleósidos/nucleótidos inibidores da transcriptase reversa, associados a um não-nucleósido inibidor da transcriptase reversa ou a um inibidor de protease (potenciado por RTV), porque a monoterapia produz apenas benefícios a curto prazo, com o surgimento de mutações do vírus^{2,13}.

Tabela 3 - Opções da TARV de 1ª linha (adaptado de¹³).

Idade < 3 Anos	> 3 Anos e < 40 Kg	> 40 Kg
LPV/r + 3TC + ABC* ou ZDV ou NVP** + 3TC + ABC ou ZDV	EFV + 3TC + ABC* ou LPV** + 3TC + ABC*	EFV + (FTC + TDF)*** ou (3TC + ABC*) ou LPV/r + (FTC + TDF) ou (3TC + ABC*)

* Em crianças HLA B*5701 negativas; nas positivas, substituir por AZT.

** Não utilizar se exposição perinatal a NVP ou adesão irregular previsível.

*** TDF não licenciado para uso em < 12 anos.

Como alternativas às opções referidas na Tabela 3 os dois INTRs do esquema podem ser ZDV + (ABC ou DDI).

A TARV obteve óptimos resultados tendo conduzido ao desaparecimento de infecções oportunistas associadas à SIDA e a virémias indetectáveis por longos anos. No entanto, a fraca adesão a esta terapêutica também conduz ao surgimento de estirpes resistentes do vírus, pelo que, o cumprimento rigoroso desta é um factor decisivo para uma evolução favorável do indivíduo infectado^{2,13}.

Deste modo, com as limitações apresentadas pelas terapêuticas disponíveis actualmente, continua a ser imperativa a necessidade de mais ensaios clínicos para uma vacina eficaz contra o VIH^{1,2}.

4. Imunização

Estar imune significa estar protegido contra uma determinada doença. A imunidade contra microrganismos infecciosos pode ser adquirida por imunização activa ou passiva, através de um processo natural (pela transmissão da imunoglobulina materna da mãe para o feto através da placenta [IgG] ou da amamentação [IgA], ou por uma natural pré-infecção do organismo) ou por meios artificiais, como injeção de anticorpos (purificados ou contidos no soro, ou monoclonais humanizados) ou vacinas ¹.

A imunidade passiva, na qual anticorpos previamente formados são transferidos para o receptor, ocorre naturalmente pela transferência materno-fetal de anticorpos através da barreira placentária para o feto em desenvolvimento. A imunização passiva também pode ser obtida mediante a injeção de anticorpos previamente formados num receptor (ex. anticorpos administrados a indivíduos expostos ao tétano, difteria, hepatite, sarampo ou raiva). Contudo, não gera “células de memória” conferindo uma imunidade transitória, limitada a semanas ou meses (vida média das imunoglobulinas) ^{1,3}.

A imunização activa é obtida por infecção natural, ou pela inoculação de microrganismos imunogénicos ou com os seus componentes antigénicos ¹. O objectivo fundamental da imunização activa é obter uma imunidade protectora (humoral e celular), mais duradoura, e uma memória imunológica. Há uma proliferação de linfócitos B e T reactivos ao antigénio resultando na formação de “células de memória”. Quando esta imunização é bem sucedida, uma reexposição ao agente infeccioso, activa uma segunda resposta imune mais rápida e mais eficaz, que elimina o agente infeccioso ou pelo menos evita a doença ¹.

4.1. Vacinação

As vacinas são uma das principais formas de imunização activa do organismo, e são o meio mais eficaz e seguro de protecção contra certas doenças infecciosas, especialmente em crianças ^{1,3}. São constituídas essencialmente por substâncias como proteínas, toxinas, agentes patogénicos (vírus ou bactérias) ou parte destes (ex. fragmentos da parede celular), vivos atenuados ou mortos que, ao serem introduzidos no organismo, suscitam uma resposta protectora ^{1,3}.

4.2. Classificação das Vacinas

A maioria das vacinas pode ser classificada em vivas atenuadas, inactivadas/inertes ou obtidas por recombinação genética ³.

4.2.1. Vacinas vivas

As vacinas vivas de vírus selvagens ou bactérias são obtidas em laboratório por um processo de atenuação, de modo a perderem a sua patogenicidade. No entanto, mantendo a sua capacidade replicativa transitória no organismo do hospedeiro inoculado, estimulam uma resposta imune ^{1,3}. O processo de atenuação é habitualmente alcançado por culturas sucessivas, por períodos prolongados, em condições anormais, seleccionando mutantes mais adequados para o crescimento nestas condições, e menos capazes de se multiplicarem no hospedeiro natural ¹.

A capacidade de replicação dentro das células hospedeiras por parte de muitos dos microrganismos vivos atenuados utilizados nestas vacinas, torna-as particularmente “adequadas” para induzir uma resposta imune mediada por células ¹. São de grande utilidade, sobretudo para a protecção contra infecções causadas por vírus com invólucro, em que

respostas imunes de células T são necessárias para resolução da infecção³. Contudo, este tipo de imunização assemelha-se a uma infecção natural em que as respostas imunes progredem de Th1 para Th2, e são desenvolvidas respostas imunes humoral, celular e de memória³.

A imunização com uma vacina viva é de longa duração, devido à sua capacidade de crescimento transitório, que proporciona uma exposição prolongada por parte do sistema imune aos epítomos individuais dos microrganismos atenuados, resultando numa maior imunogenicidade e memória imunológica^{1,3}. Consequentemente, estas vacinas necessitam apenas de uma única imunização (na maioria das vezes), não sendo necessárias doses de reforço. Estudos epidemiológicos realizados em países menos desenvolvidos demonstraram que cerca de 20% dos indivíduos não recebem as devidas doses de reforço subsequentes, o que atesta uma grande vantagem deste tipo de vacinas¹.

A principal desvantagem das vacinas vivas atenuadas é a possibilidade de reversão para uma forma virulenta¹. A presença de outros vírus (como contaminantes) é também uma das preocupações a ter, além das possíveis complicações, semelhantes às observadas na doença natural¹. Nos indivíduos imunodeprimidos (ex. infectados pelo VIH) é necessária prudência com este tipo de vacinas, uma vez que a sua resposta imune se encontra comprometida³. Contudo, têm sido utilizadas técnicas de engenharia genética de forma a atenuar os vírus de forma irreversível, removendo selectivamente genes que são necessários à sua virulência¹.

São exemplos de vacinas vivas atenuadas: as vacinas contra a tuberculose (BCG); contra o sarampo, parotidite e rubéola (VASPR); contra a poliomielite (vacina Sabin, oral); contra o rotavírus; contra a febre-amarela; contra a febre tifóide; e contra a varíola^{1,3}.

4.2.2. Vacinas inactivadas ou mortas

As vacinas inactivadas ou mortas são usadas para conferir protecção contra a maioria das bactérias e vírus que não podem ser atenuados, e que podem causar infecção recorrente ou têm potencial oncogénico³. São produzidas por inactivação química (ex. formaldeído) ou pelo calor, das bactérias, toxinas bacterianas ou vírus. Podem também ser produzidas pela purificação ou síntese dos componentes ou subunidades dos agentes infecciosos, incapacitando a replicação no hospedeiro de modo a não haver reversão da sua patogenicidade^{1,3}.

Durante a inactivação é importante manter a estrutura dos epítomos na superfície dos antígenos¹. Por norma, a inactivação pelo calor é insatisfatória, porque causa extensa desnaturação das proteínas e pode alterar significativamente quaisquer epítomos que dependam da estrutura da proteína¹.

Vacinas inactivadas utilizam uma grande quantidade de antígeno para produzir uma resposta de anticorpo protectora, e normalmente são administradas com um adjuvante (ex. alumínio) que reforça a sua imunogenicidade e também influencia o tipo de resposta imune (Th1 ou Th2) induzida pela vacina³. Contrariamente às vacinas atenuadas, as vacinas mortas requerem mais do que uma única dose de administração para obter uma imunidade duradoura¹; induzem uma resposta imune predominantemente humoral (do tipo Th2), não despertam memória imune tão eficaz (é mais limitada), nem uma resposta IgA local^{1,3}. Estas são geralmente seguras, excepto em indivíduos que têm reacções alérgicas aos componentes utilizados nas vacinas inactivadas³.

É possível distinguir dois grandes grupos destas vacinas: as inteiras e as fraccionadas.

4.2.2.1. Vacinas inteiras

Nas vacinas inteiras o agente bacteriano ou viral é inativado, mas mantém todos os seus componentes assim como a sua capacidade de estimular o sistema imunitário. Como por exemplo a vacina: inativada contra a poliomielite (VIP), contra a hepatite A e contra a raiva³.

4.2.2.2. Vacinas fraccionadas

As vacinas fraccionadas podem ser partículas virais fraccionadas, toxinas bacterianas inativadas, antígenos capsulares bacterianos ou virais, ou antígenos de membrana de bactérias. Subdividem-se em três subgrupos: as de forma toxóide, as de subunidade (base proteica) e as polisacarídicas³.

4.2.2.2.1. Toxóides

As vacinas da difteria e do tétano são produzidas por purificação de exotoxinas bacterianas, inativadas por formaldeído, formando um toxóide que induz a formação de anticorpos anti-toxóides que se ligam às toxinas bacterianas, bloqueando os seus efeitos¹. Normalmente são administradas com um adjuvante que reforça a resposta imunitária¹⁵.

4.2.2.2.2. Subunidade

As vacinas de subunidade são compostas de estruturas das superfícies das bactérias ou de proteínas de acoplamento viral (capsídeo ou glicoproteínas), capazes de despertar uma resposta imune protectora com produção de anticorpos³. Estas vacinas são obtidas através de meios bioquímicos onde é isolado o antígeno imunodominante (com maior produção de anticorpos e/ou produção de células T) da bactéria ou vírus, ou através da técnica do ADN recombinante que expressa genes virais (que codificam proteínas imunogénicas) clonados em

bactérias ou leveduras. As vacinas contra a hepatite B e contra a tosse convulsa (acelular) são exemplos destas vacinas ^{1,3}.

4.2.2.2.3. Polissacarídeos

As vacinas constituídas por polissacarídeos capsulares purificados induzem a actividade de alguns anticorpos (especialmente IgM) contra infecções meningocócicas (*Neisseria meningitidis*), pneumocócicas (*Streptococcus pneumoniae*), por *Haemophilus influenzae* b e *Salmonella typhi* ^{1,3}. Porém, os polissacarídeos são pouco imunogénicos e apresentam uma resposta T-independente. Por estas razões, são conjugados (vacina conjugada) a uma proteína transportadora (ex. toxóide diftérico, proteína da membrana externa de *Neisseria meningitidis* ou proteína de *Corynebacterium diphtheriae*), passando a apresentar uma resposta imune T-dependente, activando as células Th e permitindo uma mudança de IgM para IgG. Esta conjugação, aumenta assim a sua imunogenicidade (ex. o complexo polissacarídico de *Haemophilus influenzae* b [Hib] toxóide diftérico) ^{1,3}.

Actualmente, com as vacinas disponíveis, várias doenças infecciosas podem ser prevenidas. Para além disso, têm sido desenvolvidas novas vacinas, com base em técnicas de engenharia genética, para o controlo de agentes patogénicos que apresentam mecanismos alternativos que permitem resistir aos mecanismos de defesa do hospedeiro. São exemplos destas vacinas: as de peptídeos sintéticos, as de proteínas recombinantes, as de vectores recombinantes (vacinas de vírus híbridos, ex. vacina da varíola modificada), os mutantes por deleção e as de ADN purificado ^{1,3,15}.

5. Programa Nacional de Vacinação (PNV) e Vacinas Extra-Calendário

A utilização de vacinas segue uma orientação (calendário vacinal) que varia não só em função de diferenças epidemiológicas resultantes do controlo das doenças, bem como em função de questões sócio-político-culturais ¹⁶.

Em Outubro de 1965, foi criado pelas autoridades de saúde em Portugal o Programa Nacional de Vacinação (PNV). O PNV é o calendário de toma de vacinas que recomenda as que devem ser tomadas numa base de rotina, bem como as respectivas idades de vacinação. As vacinas incluídas no PNV são administradas gratuitamente e devem abranger o maior número possível de cidadãos, não existindo barreiras na sua administração, excepto, em casos de indivíduos com contra-indicações médicas, como é caso dos indivíduos infectados pelo VIH ¹⁶.

Do PNV 2012 (Tabela 4) fazem parte as vacinas contra a Tuberculose (BCG); a Poliomielite (VIP); a Difteria, o Tétano, e a Tosse Convulsa (DTP); infecções por *Haemophilus influenzae b* (Hib); a Hepatite B (VHB); o Sarampo, a Parotidite e a Rubéola (VASPR); a doença meningocócica C (Men C); e mais recentemente contra o Papilomavírus Humano (HPV) ¹⁶.

Existem outras vacinas extra-calendário que não estão contempladas no PNV 2012 tais como as vacinas anti-pneumocócia, contra o rotavírus, contra o vírus da varicela-zoster (VVZ), contra a hepatite A, contra a febre-amarela, entre outras.

Tabela 4 – Programa Nacional de Vacinação 2012 (adaptado de ¹⁶).

Vacina contra:	IDADES								
	Nasci-mento	2 meses	4 meses	6 meses	12 meses	18 meses	5 a 6 anos	10 a 13 anos	10/ 10 anos
Tuberculose	BCG								
Hepatite B	VHB 1	VHB 2		VHB 3					
<i>Haemophilus influenzae b</i>		Hib 1	Hib 2	Hib 3		Hib 4			
Difteria – Tétano – Tosse convulsa		DTP _a 1	DTP _a 2	DTP _a 3		DTP _a 4	DTP _a 5	Td	Td
Poliomielite		VIP 1	VIP 2	VIP 3			VIP 4		
Meningococo C (a)					MenC 1				
Sarampo – Parotidite epidémica – Rubéola					VASPR 1		VASPR 2		
Infecções por vírus do Papiloma humano (b)								HPV 1; 2; 3 13 anos	

(a) À data de entrada em vigor do PNV 2012, apenas se recomenda 1 dose de MenC aos 12 meses. No período de transição, as crianças que já tenham 1 dose de MenC no 1º ano de vida, necessitam apenas da dose aos 12 meses. Independentemente do número de doses (uma ou duas) efectuadas no primeiro ano de vida, é necessária a dose dos 12 meses (respeitando sempre o intervalo mínimo entre doses).

(b) Aplicável apenas a raparigas.

6. Imunização em crianças infectadas pelo VIH

As crianças infectadas pelo VIH são particularmente vulneráveis a infecções graves e recorrentes, por alguns patogéneos preveníveis por vacinação ⁴. A imunização é, geralmente, segura e benéfica em crianças infectadas pelo VIH, no entanto, a supressão da resposta imunológica induzida pelo VIH reduz o benefício da vacinação em comparação com a obtida em crianças não infectadas pelo VIH ^{4,10}.

A segurança e eficácia das vacinas em crianças infectadas com o VIH variam com a idade da vacinação, o seu estado imunológico e com o tipo de vacinas ¹⁰.

6.1. Vacinais inactivadas ou mortas

6.1.1. Vacina contra a Hepatite B (VHB)

Nos indivíduos infectados pelo VIH, a co-infecção com o vírus da hepatite B (VHB), é frequente, pelo que há uma maior preocupação na necessidade de protecção imunológica destes doentes ⁴.

A infecção pelo VHB pode ser prevenida através da vacinação. Contudo, vários estudos têm documentado baixas taxas de seroconversão e um declínio mais rápido do nível de anticorpos em crianças e adultos infectados pelo VIH após as três doses da vacina contra VHB, comparativamente às pessoas não infectadas com a mesma idade ^{4,5,10,17,18}. Um estudo realizado no Brasil por Fernandes *et al.*, no qual foi comparada a persistência de anticorpos anti-HBs após as três doses de imunização entre crianças VIH positivas e VIH negativas, revelou um fracasso da vacinação contra o VHB nas crianças infectadas pelo VIH ¹⁷.

Vários estudos têm sido desenvolvidos numa tentativa de superar esta diminuição da resposta protectora através da administração de maiores quantidades em cada dose ou doses extra de vacina contra o VHB, mas sem resultados promissores em crianças. No entanto, um estudo realizado por Rey *et al.*, em vinte adultos infectados pelo VIH, revelou que sete dos

nove indivíduos cuja resposta à série de três doses falhou, desenvolveram uma resposta de anticorpos protectores após a administração de três doses adicionais de vacinas contra o VHB¹⁹.

Nos indivíduos imunocompetentes, a diminuição de anticorpos detectáveis após o desenvolvimento de uma resposta de anticorpos protectores, não significa que a protecção contra a hepatite B tenha sido perdida. No que diz respeito às pessoas infectadas pelo VIH, apesar de níveis de anticorpos detectáveis, a ocorrência de protecção é desconhecida^{4,10}, mas há estudos que revelam que a resposta dos anticorpos depende da contagem de linfócitos T CD4+, sendo superior nos indivíduos em TARV^{5,18}.

6.1.2. Vacina contra a doença invasiva por *Haemophilus influenzae* b (Hib)

Nos países onde ainda não é administrada a vacina contra a doença invasiva por *Haemophilus influenzae* b (Hib), as infecções respiratórias (ex. pneumonia por Hib) são a principal causa de morte em crianças infectadas pelo VIH²⁰. Estas crianças, correm um risco significativamente superior de doença invasiva por Hib do que as crianças não infectadas²⁰.

O corrente esquema de vacinação com três doses de vacina conjugada Hib utilizado pela maioria dos países com elevada prevalência do VIH, teve um impacto notável sobre a redução da incidência da doença invasiva por Hib²⁰.

Os estudos sobre a imunogenicidade e eficácia da vacina conjugada Hib em crianças infectadas pelo VIH variam muito. A grande maioria tem demonstrado que as crianças infectadas pelo VIH com uma elevada taxa de linfócitos T CD4+ têm uma resposta protectora de anticorpos mais eficaz com a vacina Hib, especialmente nos locais onde esta vacina faz parte das rotinas de imunização^{4,10}. Contudo, as crianças VIH positivas têm um risco quase seis vezes maior de doença invasiva por Hib do que as crianças não infectadas pelo VIH e a

eficácia da vacina conjugada Hib é menor em crianças imunodeprimidas²⁰. Os níveis de anticorpos protectores também diminuem mais rapidamente nas crianças infectadas pelo VIH do que nas crianças imunocompetentes²⁰⁻²².

Na maioria dos países desenvolvidos, é administrada uma dose de reforço da vacina conjugada Hib ao segundo ano de vida, além do esquema inicial de três doses. A administração de doses de reforço da vacina Hib induz um rápido aumento dos níveis de anticorpos, sugerindo retenção de memória imunológica em muitas destas crianças. Porém, evidências de que os níveis de anticorpos sejam um bom marcador de protecção em crianças infectadas pelo VIH continuam a ser escassas^{5,10,20}.

A antecipação da vacinação antes da supressão imunológica assim como a imunização após a recuperação imune com a TARV podem melhorar a resposta de anticorpos. Segundo um estudo por Melvin *et al.*, 14 das 18 (78%) crianças previamente imunizadas, infectadas pelo VIH e tratadas com sucesso com TARV, apresentaram níveis detectáveis de anticorpos contra o Hib. Segundo o mesmo autor, 3 das 4 (75%) crianças sem anticorpos detectáveis seroconverteram após a re-imunização²³.

6.1.3. Vacina contra difteria-tétano-tosse convulsa/*pertussis* (DTP)

A vacina contra a difteria, o tétano e a tosse convulsa (DTP) é uma vacina combinada trivalente, contendo toxóide diftérico adsorvido (D), toxóide tetânico adsorvido (T), toxóide e subunidades de *Bordetella pertussis*¹⁶.

Esta vacina tem cerca de três formulações diferentes: a DTPw (*pertussis* de célula completa) que é constituída por um composto de toxóide tetânico, difteria, e *Bordetella pertussis* inteira; a mais recente DTPa (*pertussis* acelular) que usa a *Bordetella pertussis*

acelular que é menos reactogénico; e a vacina contra o tétano e a difteria reduzida (Td) que deve ser repetida a cada 10 anos ²⁴.

Nos países menos desenvolvidos, particularmente onde a tosse convulsa ainda é endémica, é mais utilizada a vacina DTPw pelo seu baixo custo. Tejiokem *et al.*, detectaram, após a imunização com a vacina DTPw, concentrações inferiores de anticorpos nas crianças infectadas pelo VIH comparativamente às crianças não infectadas. Este facto sustenta a necessidade de uma dose de reforço da vacina DTP, já recomendada nos países industrializados, a fim de manter altos níveis de anticorpos em crianças infectadas pelo VIH. Foi também observado, um risco elevado de diminuição de anticorpos em resposta à vacina DTPw nas crianças infectadas pelo VIH que se apresentavam gravemente imunodeprimidas, com um nível de linfócitos T CD4+ inferior a 25% ^{4,5,10,25}.

Em Portugal e na maioria dos países desenvolvidos, é preferida a imunização com a vacina DTPa que utiliza *Bordetella pertussis* acelular, porque é menos reactogénica e tem menos efeitos secundários do que a vacina DTPw ^{4,5}. Actualmente não existem dados que permitam comparar a eficácia da utilização da vacina DTPa com a vacina DTPw em crianças infectadas pelo VIH ¹⁰. A vacina DTPa pode ainda ser combinada com a vacina Hib e/ou VIP não afectando a sua eficácia (DTPaHib, DTPaHibVIP) ¹⁶.

6.1.4. Vacina contra a poliomielite (VIP)

Nos países desenvolvidos, após a erradicação da estirpe selvagem do vírus da poliomielite, a vacina utilizada nas rotinas de imunização de doentes infectados pelo VIH é a do vírus da poliomielite inactivado (VIP - Salk), por não ter risco de paralisia associado, como a vacina oral de vírus da poliomielite atenuado (VAP - Sabin) que é constituída de vírus vivo ^{4,5,10}.

Em alguns países menos desenvolvidos, onde ainda existe a poliomielite, a VAP continua a fazer parte das rotinas de imunização pelo seu menor custo e maior facilidade de administração, documentada na maioria dos estudos. A percentagem de crianças infectadas pelo VIH que responderam a três doses de VAP excedeu os 90% ²⁶. Há que ter em conta, que estes estudos foram realizados quando havia uma grande incidência da estirpe selvagem da poliomielite, factor que pode ter contribuído para o maior número de crianças com anticorpos ^{4,10}.

No que respeita à eficácia da vacina VIP em doentes infectados pelo VIH, os estudos revelam que a resposta de anticorpos a esta vacina é baixa e está relacionada com a contagem de linfócitos T CD4+. Segundo Verdin *et al.*, após a administração da vacina VIP o número de anticorpos é superior nos doentes com uma contagem de linfócitos T CD4+ superior a 200 células/mm³ comparativamente ao grupo com uma contagem de linfócitos T CD4+ inferior ²⁷.

6.1.5. Vacina contra a doença invasiva por *Neisseria meningitidis* C (MenC)

Actualmente estão disponíveis muito poucos dados quanto à eficácia, à imunogenicidade ou à durabilidade da vacina conjugada contra a doença invasiva por *Neisseria meningitidis* C (MenC) nas crianças infectadas pelo VIH ^{28,29}.

A vacina conjugada contra o MenC tem sido extremamente bem sucedida na redução da incidência da doença através de uma combinação de protecção directa e indirecta (imunidade de grupo) ²⁹. Esta vacina monovalente conjugada mostrou-se altamente efectiva em proteger as crianças contra o meningococo C. No entanto, apresenta apenas eficácia de curta duração com o esquema das três doses no primeiro ano de vida, revelando a necessidade de uma dose de reforço a partir dos doze meses de idade ²⁹.

Um estudo realizado na Suíça com um esquema de imunização com duas doses da vacina conjugada MenC administrado a 21 crianças (entre os 19 meses e os 16 anos de idade) em TARV, indicou uma grande segurança por parte desta vacina, mas com perfis mais baixos de imunogenicidade comparativamente às crianças saudáveis ²⁹. Outro estudo, sobre a tolerância e a imunogenicidade da vacina conjugada contra o MenC em crianças infectadas pelo VIH, demonstrou também uma excelente tolerância mas uma imunogenicidade reduzida²⁸.

As crianças infectadas pelo VIH têm um maior risco de contrair a doença meningocócica, e é recomendado que recebam uma dose de vacina conjugada MenC até aos 15 anos de idade, caso não tenham sido imunizadas na infância ²⁹.

6.1.6. Vacina contra infecções por vírus do Papiloma humano (HPV)

As vacinas, tetravalentes (genótipo 6, 11, 16 e 18 do HPV) e bivalentes (genótipos 16 e 18 do HPV), contra infecções pelo vírus do Papiloma humano (HPV), estão indicadas na prevenção de lesões genitais pré-cancerosas (colo do útero, vulva e vagina) do cancro do colo do útero e de verrugas genitais externas (condiloma acuminado) ^{16,29}. Estas vacinas são especialmente úteis em países em desenvolvimento, onde a prevalência do VIH e do cancro cervical são muito elevadas. Nos países desenvolvidos, as mulheres seropositivas fazem geralmente parte de subgrupos carenciados, com acesso limitado a citologias e programas de tratamento, fazendo da vacinação uma opção apelativa. Contudo, a grande questão é se as vacinas contra o HPV são seguras e eficazes em mulheres imunocomprometidas ³⁰.

Actualmente, não existem dados que comparem a eficácia da vacina HPV em mulheres infectadas pelo VIH. O limiar de células CD4 para a segurança ou eficácia da vacina HPV não está igualmente definido, mas estudos sugerem que a protecção seja inferior nas

mulheres imunodeprimidas ²⁹. Excepcionalmente, um estudo recente sobre o uso da vacina HPV em crianças infectadas pelo VIH com idade compreendida entre os 7 e os 12 anos, apresentou uma boa imunogenicidade e segurança ²⁹. Estudos adicionais são necessários para concluir acerca da sua eficácia.

É recomendado que a vacina HPV seja administrada na altura da puberdade, variando de país para país ²⁴. Em Portugal, foi administrada em campanha até aos dezassete anos de idade e é administrada segundo o PNV aos treze anos de idade, com limiar da vacinação até aos 25 anos, inclusive ¹⁶. O esquema de imunização com as três doses padrão deve ser administrado (de preferência) antes do início da actividade sexual. O intervalo de administração entre a primeira e a segunda dose deve ser de 8 semanas, e a terceira dose deve ser administrada seis meses após a primeira dose ²⁴. Esta vacina não tem contra-indicações nas jovens infectadas pelo VIH, mesmo que tenham um historial de verrugas genitais, ou citologias anormais ²⁴. A incidência de lesões intra-epiteliais (de qualquer grau) e o risco de cancro cervical invasivo são mais prevalentes em mulheres infectadas pelo VIH, pelo que, constitui mais um motivo para a recomendação da vacina contra o HPV, especialmente nesta população ²⁴.

6.2. Vacinas vivas atenuadas

6.2.1. Vacina contra a Tuberculose (BCG)

A vacina contra o bacilo Calmette-Guérin (BCG) é uma vacina de bacilos vivos atenuados *Mycobacterium bovis*, e é administrada a todos os recém-nascidos logo após o nascimento. A vacina do BCG é a única vacina disponível contra a tuberculose, tem uma boa relação custo-benefício, requer apenas uma administração e é considerada segura em crianças saudáveis ³¹. No entanto, mesmo quando utilizada em indivíduos imunocompetentes, a eficácia desta vacina, na protecção contra a tuberculose, é variável ⁴. Na ausência de infecção

pelo VIH, os efeitos adversos associados à vacina do BCG incluem reacções no local de injeção, adenite, adenite supurativa, e muito raramente doença disseminada^{32,33}. Ocorrem mais frequentemente em imunodeficiências primárias raras³⁴.

A utilização desta vacina em crianças infectadas pelo VIH tem um risco acrescido de efeitos adversos e de doença disseminada³³⁻³⁶. A doença disseminada pelo BCG aparece, tipicamente, vários meses após a vacinação de lactentes infectados com VIH com uma rápida progressão da doença. A mortalidade associada à doença disseminada pelo BCG encontra-se entre os 75-80%³⁷. Mediante estes paradigmas e a ausência de evidências de que a vacina do BCG induza uma resposta protectora contra a tuberculose³⁴, a imunização com a vacina do BCG em crianças infectadas pelo VIH tem sido alvo de discussão ao longo dos anos.

Até 2007, a OMS recomendava que a vacina do BCG deveria ser administrada em todas as crianças assintomáticas, independentemente da exposição ao VIH. Esta recomendação era baseada na baixa percepção do risco de efeitos adversos severos em crianças infectadas pelo VIH^{31,33,34,38}. Em 2007, cerca de 420000 crianças ficaram infectadas pelo VIH por transmissão vertical, a maioria vivendo na África subsariana³¹. Segundo Hessling *et al.*, se estas crianças continuarem a receber a vacina do BCG e o risco de doença disseminada é de 417 por 100000 vacinas, a cada ano cerca de 1700 poderão desenvolver a doença disseminada^{31,37}. Se o risco de doença disseminada do BCG em crianças infectadas pelo VIH é 992/100000 então, anualmente, 4000 irão desenvolver a doença disseminada^{31,37}.

Actualmente, a OMS contra-indica a vacina contra o BCG em qualquer criança infectada pelo VIH, mesmo em áreas onde a tuberculose é altamente endémica, não só pelo risco acrescido de efeitos adversos e de doença disseminada pelo BCG^{31,34,37,38}, mas em parte devido à falta de vigilância nestas áreas, onde os meios de diagnóstico são muitas vezes limitados e raramente realizados durante as primeiras semanas de vida^{33,36}. No entanto, na

prática, nos países menos desenvolvidos onde o VIH é endémico, muitos dos recém-nascidos recebem a vacina contra o BCG, independentemente do seu “status” de VIH ³⁶.

A maioria dos estudos descreve que a vacinação contra o BCG em recém-nascidos representa um risco considerável de doença disseminada pelo BCG em crianças infectadas pelo VIH, mesmo estando assintomáticas quando vacinadas ao nascimento ³¹⁻³⁴. O risco de doença disseminada pelo BCG aumenta por um factor de cem em crianças infectadas pelo VIH, comparativamente a crianças não infectadas ³³.

Na literatura estão confirmados apenas 69 casos de doença disseminada pelo BCG em crianças infectadas pelo VIH ³¹. No entanto, em contextos de recursos limitados, esta doença é pouco declarada. Além disso, a suspeição clínica da doença disseminada do BCG é reduzida, por ser tradicionalmente considerada uma complicação rara, devido à sua apresentação e características clínicas serem semelhantes à da tuberculose grave ou sepsis severa. Por isso, técnicas laboratoriais mais sofisticadas são necessárias para distinguir o *Mycobacterium tuberculosis* (da tuberculose), do *Mycobacterium bovis* utilizado na vacina do BCG ^{31,37}.

Há estudos que não relatam casos de doença disseminada ³⁹, no entanto, são alvo de significativas limitações tais como: pobres medidas de exposição e resultados; curtos períodos de observação; altas (ou desconhecidas) taxas de mortalidade; e perda de *follow-up* ³¹. Com base na estimativa recente de Hesseling *et al.*, têm de ser seguidas pelo menos 100 crianças infectadas pelo VIH para se observar um caso de doença disseminada pelo BCG ³¹. O pequeno estudo efectuado no Brasil por Souza *et al.*, que apresenta uma pequena amostra de apenas 66 crianças infectadas pelo VIH, pode explicar o facto de não ter sido relatado nenhum caso de doença disseminada pelo BCG ³⁹. As diferenças populacionais também podem influenciar a susceptibilidade à doença. As crianças de países africanos, incluindo as infectadas pelo VIH, onde o VIH e a tuberculose são endémicos, podem ser mais susceptíveis

à doença do que as do Brasil ou de outros países³¹. Os diferentes resultados obtidos e os factores contextuais dos diversos estudos são limitações na generalização da política da imunização com a vacina do BCG em crianças infectadas pelo VIH³¹.

A doença disseminada pelo BCG é uma complicação da vacinação contra a tuberculose em crianças infectadas pelo VIH, com uma elevada taxa de mortalidade como referido anteriormente³⁷. Porém, a causa de morte destas crianças nem sempre pode ser atribuída à doença disseminada pelo BCG³¹. Em crianças saudáveis, a imunização com a vacina do BCG suprime a contagem de linfócitos T até dois meses. Esta redução de linfócitos T pode causar uma rápida progressão da imunossupressão nas crianças infectadas pelo VIH que recebem a vacina do BCG, aumentando não só o risco para infecções oportunistas como também a mortalidade³¹.

A doença disseminada do BCG faz parte de um contínuo de complicações relacionadas com a vacina do BCG³¹. Quanto à doença loco-regional, geralmente esta é auto-limitada em crianças imunocompetentes³¹. No entanto, num estudo realizado por Hesseling *et al.*, seis das onze crianças infectadas pelo VIH, com apenas a doença loco-regional, morreu³². A doença loco-regional em crianças infectadas pelo VIH pode representar a doença disseminada, ou estar associada com imunodeficiência severa e associado a pior prognóstico. No entanto, há poucos estudos descritos sobre o resultado da doença loco-regional pelo BCG em crianças infectadas pelo VIH³¹.

Além destes riscos, há uma preocupação em relação à possibilidade da vacinação acelerar a progressão da doença VIH nas crianças infectadas³². A terapêutica antituberculostática e a TARV parecem alterar o risco de morte pela doença provocada pelo BCG. Assim, segundo a OMS, é aconselhado que todas as crianças infectadas com idade inferior a 12 meses devam ser sujeitas à TARV, independentemente do seu estado clínico ou imunológico³¹.

Todavia, a TARV aumenta o risco de Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imunológica (SIRI)^{35,36}, apesar de este ser diminuto quando esta terapêutica é implementada precocemente^{31,40}. Um ensaio clínico na África do Sul comparou o início precoce *versus* o adiamento da TARV em crianças infectadas pelo VIH e verificou que o início precoce da TARV, antes das doze semanas de idade e da deterioração clínica e imunológica, reduz a mortalidade em 76% e a progressão da doença do VIH em 75%. As crianças cuja TARV foi adiada até à identificação clínica ou imunológica da infecção VIH, tiveram uma incidência de SIRI associado ao BCG de 15,7%. A TARV precoce reduziu o risco para 5,2%³⁴. A maioria das crianças diagnosticadas com a doença disseminada pelo BCG não estava em TARV ou iniciou a terapêutica pouco tempo antes. Estes resultados sublinham a importância do diagnóstico precoce da infecção VIH em crianças, e do potencial da TARV precoce em modificar a resposta imune às vacinas reduzindo o risco de efeitos adversos associados ao BCG^{31,34}.

Contudo, Nutall *et al.*, e Alexander e Rode descrevem que as complicações da vacina do BCG aumentam com a aplicação da TARV, não só o risco de doença disseminada como também o aparecimento de complicações locais (ulceração, abscesso, linfadenite regional, entre outras)^{35,36}. No seguimento deste estudo, Fernandes e Medina-Acosta corroboram que as reacções adversas são mais prevalentes nas crianças do sexo feminino e que os efeitos adversos ocorrem durante os primeiros seis meses de vida. No entanto, contrariamente ao estudo de Nuttall *et al.*, este comprova a noção de que uma baixa contagem de linfócitos T CD4+ é um risco independente para reacções adversas à vacina do BCG. Descrevem dois casos em que uma relação temporal foi encontrada entre a queda da carga viral após o início da TARV, um aumento da percentagem de linfócitos T CD4+, e o desenvolvimento de complicações claramente relacionadas com o SIRI. Defendem também que existe uma relação

entre reacções adversas (predominantemente locais) à vacina do BCG em crianças infectadas pelo VIH e o SIRI ⁴¹.

No que respeita à eficácia desta vacina em crianças infectadas pelo VIH os estudos são escassos. No entanto, um estudo realizado por Mansoor *et al.*, comparou a resposta das células T CD4 e CD8 induzida pela vacina do BCG em crianças infectadas pelo VIH (n=20), crianças expostas ao VIH mas não infectadas (n=25) e crianças saudáveis (n=23) durante o primeiro ano de vida. Por um lado, nos dois grupos de crianças não infectadas pelo VIH, a vacina do BCG produziu uma resposta robusta. Por outro lado, no grupo de crianças infectadas pelo VIH a resposta apresentada foi significativamente inferior. Este estudo conclui que a infecção pelo VIH compromete severamente a resposta de linfócitos T à vacina do BCG durante o primeiro ano de vida ⁴⁰. Estes dados, vão de encontro às recomendações da OMS para não vacinar as crianças infectadas pelo VIH, porque o risco de doença disseminada pelo *Mycobacterium bovis* é significativo. Além disso, os estudos publicados reforçam este conselho actual, na medida em que mesmo quando as crianças apresentam recuperação do sistema imunitário com a TARV, o aumento do risco de efeitos adversos decorrentes da vacinação do BCG superam os potenciais benefícios ²⁹.

6.2.2. Vacina trivalente contra o Sarampo, a Parotidite epidémica e a Rubéola (VASPR)

As crianças são particularmente susceptíveis ao sarampo, à parotidite epidémica e à rubéola; o seu controlo pode ser difícil, principalmente em regiões com alta prevalência de infecção pelo VIH ⁴². A imunidade pode ser optimizada com a vacina trivalente contra o sarampo, a parotidite e a rubéola (VASPR), no entanto, a infecção pelo VIH pode prejudicar a

eficácia da vacina e aumentar o risco de efeitos adversos graves após a administração desta vacina que é composta de vírus vivos atenuados ⁴².

A maioria dos estudos efectuados em indivíduos infectados pelo VIH descreve que os benefícios desta vacina ultrapassam os seus potenciais riscos ²⁸. Apenas um efeito adverso grave foi descrito com a imunização com a VASPR em indivíduos infectados pelo VIH. Um indivíduo de 20 anos de idade com uma baixa contagem de células T CD4+, desenvolveu uma pneumonite do sarampo progressiva fatal associada à estirpe vacinal, após a segunda dose da vacina VASPR ^{4,5,10}.

A maioria das crianças recebe a vacina VASPR aos 12 meses de idade e uma segunda dose após um intervalo que varia entre um mês até vários anos, tendo em conta as recomendações nacionais ^{4,29,43,44}. Em Portugal, a primeira dose da imunização com a VASPR é administrada aos 12 meses de idade e a segunda aos cinco/seis anos de idade ¹⁶.

Vários estudos compararam as respostas à vacina VASPR entre crianças infectadas e não infectadas pelo VIH, e revelaram uma resposta serológica satisfatória, bem tolerada e imunogénica, na maioria dos casos. No entanto, as taxas de resposta de anticorpos são inferiores nas crianças infectadas ^{4,28}. Ao longo do tempo parece haver um decréscimo acentuado dos níveis de anticorpos protectores em crianças infectadas pelo VIH, mesmo naquelas que receberam a TARV ^{28,29}. O rápido declínio de anticorpos sugere que as campanhas de vacinação contra o sarampo podem ter de ser repetidas com mais frequência em áreas de alta prevalência do VIH ⁴². A maioria das crianças infectadas pelo VIH com recuperação imune com TARV pode desenvolver anticorpos protectores após a revacinação com VASPR ⁴⁵. Contudo, há que ter em consideração a contagem de linfócitos T CD4+, porque esta vacina só está indicada para crianças que apresentem uma contagem de linfócitos T CD4+ superior a 15%. Devem ser sempre tidos em conta os eventuais riscos desta vacina ^{24,29}.

6.3. Vacinas extra-calendário

6.3.1. Vacina conjugada anti-pneumocócica (VCP)

O *Streptococcus pneumoniae* é responsável por um largo espectro de doenças, desde otite média aguda, pneumonia, meningite e/ou sepsis ⁴⁶. Estas infecções são frequentes em idade pediátrica, particularmente nas crianças com menos de 2 anos de idade ⁴⁷.

As crianças infectadas pelo VIH têm uma frequência e risco acrescidos de doença invasiva pneumocócica, que pode ser prevenida pela vacina anti-pneumocócica ^{28,48}. Actualmente há dois tipos de vacinas anti-pneumocócicas: a vacina derivada de polissacarídeos e a vacina conjugada de proteínas ^{5,28,47}.

Inicialmente foi introduzida a vacina pneumocócica polissacarídica conjugada de 7 valências (VCP7 – Prevenar[®]) que inclui os serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F. Nos últimos anos foi introduzida a vacina conjugada pneumocócica 10-valente (VCP10 – Synflorix[®]) que inclui os serotipos 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F e recentemente a vacina pneumocócica polissacarídica conjugada de 13 valências (VCP13 – Prevenar 13[®]) que inclui os serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F. A mais antiga é a vacina polissacarídica pneumocócica de 23 valências (VPP23 – Pneumo 23[®]) que protege contra os serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F do *Streptococcus pneumoniae* ⁴⁷.

Nas crianças, a vacina conjugada anti-pneumocócica é a vacina de eleição. Os antigénios capsulares são conjugados com proteínas que desencadeiam uma resposta imunológica timo-dependente eficaz, mesmo em lactentes e crianças com menos de dois anos de idade. A vacina polissacarídica é pouco eficaz em idades inferiores aos dois anos de idade, uma vez que, a resposta imunológica a antigénios polissacáridos é timo-independente, ainda pouco desenvolvida nesta faixa etária. A sua utilização tem sido reservada para grupos de risco para idades superiores ^{5,28,47}.

Estudos que compararam estes dois tipos de vacinas em crianças infectadas pelo VIH demonstraram uma concentração de anticorpos superior e uma maior imunogenicidade com a vacina conjugada^{4,5,28}. Esta vacina, também apresenta uma boa tolerabilidade em crianças infectadas pelo VIH⁴⁹. Contudo, um estudo de Madhi *et al.*, comparou a quantidade e a qualidade da vacina conjugada pneumocócica entre crianças infectadas e não infectadas pelo VIH, concluindo que as crianças infectadas pelo VIH têm uma resposta de anticorpos à VCP quantitativamente semelhante mas qualitativamente inferior⁴⁸.

Os estudos têm demonstrado que a produção de anticorpos após a vacinação anti-pneumocócica, quer com vacinas conjugadas ou polissacarídicas, é menor nos doentes infectados pelo VIH do que nos indivíduos saudáveis. É também apresentada uma baixa taxa de seroconversão nos doentes com reduzida contagem de linfócitos T CD4+, apesar destes valores serem significativamente melhores com as vacinas conjugadas⁵.

6.3.2. Vacina contra o Rotavírus

A infecção pelo Rotavírus, transmitida via fecal-oral, é a principal causa de diarreia e desidratação severa em todo o mundo, resultando num elevado número de mortes por ano em lactentes e crianças com idade inferior a 5 anos, principalmente nos países em desenvolvimento^{4,24,29,50,51}. Nas crianças imunodeficientes, como as infectadas pelo VIH, esta infecção pode apresentar manifestações clínicas mais graves e até já foram descritas infecções extra-intestinais⁴.

É fundamental uma vacina para reduzir o número de mortes causadas pela infecção por Rotavírus nas crianças, principalmente em áreas de países menos desenvolvidos onde a co-infecção com o VIH é endémica. Contudo, as vacinas contra o Rotavírus (Rotarix® e

RotaTeq[®]), administradas por via oral, compreendem vírus vivos atenuados, o que põe em causa a sua segurança, eficácia e imunogenicidade ^{4,29,50}.

Um estudo de revisão publicado por Steele *et al.*, apresenta dados inéditos sobre um estudo na África do Sul num pequeno grupo de crianças infectadas pelo VIH que receberam uma vacina, de vírus vivo atenuado, contra o rotavírus. O estudo sugere que esta vacina pode incluir as populações infectadas pelo VIH, apesar dos poucos dados sobre a sua segurança, imunogenicidade e eficácia. Contudo, Steele *et al.*, publicaram recentemente um estudo sobre a segurança, reactogenicidade e imunogenicidade desta vacina com resultados positivos em 100 crianças infectadas pelo VIH (entre 6 a 10 semanas de idade), assintomáticas ou com sintomas ligeiros (estádio clínico I e II de acordo com a classificação da OMS). As crianças seropositivas apresentaram uma boa tolerância com as três doses da vacina, uma resposta imune satisfatória, não apresentando agravamento da doença ou da sua condição imunológica⁵¹.

O uso desta vacina deve ser restrito a crianças que não apresentem manifestações clínicas e/ou alterações imunológicas de imunossupressão, até que sejam realizados mais estudos ²⁹. Cada caso deve ser avaliado individualmente, considerando os potenciais riscos-benefícios ²⁴. Em Portugal, não existem recomendações para a administração desta vacina em crianças infectadas pelo VIH.

6.3.3. Vacina contra o vírus da varicela-zoster (VVZ)

A infecção recorrente pelo vírus da varicela-zoster (VVZ) é um problema comum nas crianças infectadas pelo VIH, secundário à primo-infecção pelo VVZ, principalmente naquelas que apresentam uma imunodeficiência grave ⁴.

A vacina contra o VVZ é uma vacina viva atenuada pelo que a sua segurança, imunogenicidade e eficácia é questionável. No entanto, a maioria dos estudos afirma a sua segurança e imunogenicidade nas crianças saudáveis e em algumas crianças infectadas pelo VIH (com sintomas ligeiros e com uma boa contagem de células T CD4+), descrevendo apenas leves reacções locais e sistémicas^{5,52,53}. A eficácia desta vacina ainda é um pouco desconhecida e são necessários mais estudos nesta área. Foi recentemente publicado um estudo de revisão de registos médicos da imunização contra o VVZ em crianças seropositivas, incluindo as crianças com TARV, onde a eficácia foi de 82% contra a varicela e 100% contra o herpes zoster⁵².

A utilização desta vacina em crianças imunodeprimidas deve ser ponderada caso a caso, tendo em conta os eventuais riscos-benefícios. Não deve ser administrada nos infectados pelo VIH que apresentem uma contagem de células T CD4+ inferior a 200 e/ou uma percentagem de CD4 inferior a 15%²⁴.

7. Conclusão

A maioria das crianças infectadas pelo VIH adquire a infecção por transmissão vertical. Estas crianças podem permanecer imunocompetentes por alguns períodos de tempo ou terem uma rápida progressão da doença que as conduza à SIDA.

As crianças infectadas pelo VIH são particularmente vulneráveis a infecções graves e recorrentes por alguns patógenos, preveníveis por vacinação. As crianças infectadas ou com suspeita de infecção pelo VIH devem seguir as rotinas de imunização de acordo com os calendários vacinais habituais, acompanhadas sempre de uma avaliação contínua dos riscos e benefícios. Contudo, verificam-se algumas divergências, principalmente entre países desenvolvidos e em desenvolvimento, que dependem da disponibilidade, da acessibilidade e dos custos das vacinas. Os riscos, a prevalência e a mortalidade de cada uma das doenças que podem ser preveníveis por vacinação também contribuem para estas diferenças. São exemplos as vacinas do BCG, da VAP/VIP, da DTPa/DTPw, e do Hib (Tabela 5).

A segurança e a eficácia das vacinas em crianças infectadas com o VIH variam com a idade da vacinação, o seu estado imunológico e com o tipo de vacinas. A imunização, regra geral, é segura e benéfica em crianças infectadas pelo VIH. No entanto, a supressão da resposta imunológica induzida pelo VIH, reduz o benefício da vacinação comparativamente com a obtida em crianças não infectadas pelo VIH, e correlaciona-se principalmente com o nível de linfócitos T CD4+.

A vacinação das crianças infectadas pelo VIH com vacinas inactivadas, geralmente, não apresenta contra-indicações, apesar da resposta de anticorpos possa ser prejudicada, principalmente em crianças sintomáticas. No entanto, o uso de TARV pode restaurar a resposta imunitária destas crianças à vacina. Esta terapêutica deve ser instituída precocemente nas crianças infectadas pelo VIH e é recomendado que a imunização seja feita o mais cedo possível, de acordo com a idade apropriada. A fraca adesão à TARV irá conduzir ao

aparecimento de estirpes resistentes, pelo que o cumprimento rigoroso desta terapêutica é um factor determinante para uma evolução favorável do indivíduo infectado. Algumas destas vacinas também necessitam de doses extra de reforço devido à fraca imunogenicidade.

No que diz respeito às vacinas vivas atenuadas verificam-se graves complicações (ex. com a vacina do BCG que provoca doença disseminada) em crianças infectadas pelo VIH, principalmente naquelas que se encontram gravemente imunodeprimidas. Além disso, através da vacinação é possível activar o sistema imunológico, que potencialmente aumenta a replicação do vírus, possibilitando a progressão da doença.

Teoricamente, todas as vacinas inactivadas estão indicadas e todas as vacinas vivas estão contra-indicadas. Contudo, na prática as vacinas do Rotavírus, do VVZ, e do VASPR, são administradas em crianças infectadas com o VIH, mesmo sendo vacinas vivas atenuadas. A decisão de administrar estas vacinas em crianças infectadas pelo VIH deve ser efectuada com alguma precaução, baseando-se nos potenciais benefícios, no grau de imunodeficiência, no risco de contaminação e nos possíveis efeitos adversos. De acordo com a OMS, a única vacina que está totalmente contra-indicada em crianças infectadas pelo VIH é a vacina BCG, apesar de em alguns países menos desenvolvidos esta ser administrada, devido ao facto da infecção pelo VIH e a co-infecção com tuberculose ser altamente endémica. Muitas vezes, é impossível identificar e ponderar os eventuais riscos/benefícios desta vacina, nomeadamente nas regiões onde o maior risco é a transmissão da infecção do VIH e a co-infecção com a tuberculose.

Tabela 5 – Recomendações e discussão da vacinação em crianças infectadas pelo VIH (adaptado de ⁵).

	Vacinas	Países Desenvolvidos	Países Subdesenvolvidos	Recomendações e Discussão
PNV	BCG	Não	Não	Risco acrescido de reacções adversas locais e de doença disseminada do BCG; SIRI.
	VHB	Sim	Sim	Baixa taxa de seroconversão.
	Hib	Sim	Sim	Países desenvolvidos - administrada dose de reforço.
	DTP	DTPa	DTPw	DTPa - menos reactogénica e menos efeitos secundários. DTPw - baixo custo.
	VIP	VIP	VAP	VIP – não tem risco de paralisia associada. VAP – baixo custo e maior facilidade de administração.
	Men C	Sim	Sim	Altamente eficaz mas de curta duração. Necessita de doses de reforço.
	VASPR	Sim	Sim	Apenas se contagem de linfócitos T CD4+ > 15%.
	HPV	Sim	Sim	Deve ser administrada na puberdade.
Extra-PNV	VCP	Sim	Sim	VCP - < 2 anos de idade. VPP - > 2 anos de idade.
	Rotavírus	Sim	Sim	Apenas se não apresentarem manifestações clínicas ou alterações imunológicas.
	VVZ	Sim	Sim	Apenas se contagem de linfócitos T CD4+ > 15%.

Contudo, não é claro nem universal o algoritmo a adoptar quando chega a altura das recomendações consensuais sobre a vacinação, porque nem sempre existem estudos sólidos que as suportem. Por tudo o que foi dito anteriormente, pode-se concluir que a vacinação de crianças infectadas pelo VIH é uma temática muito vasta, que toca em diferentes áreas do conhecimento médico e científico, com importantes avanços nas últimas décadas, permanecendo contudo diversas lacunas por resolver. São necessários mais estudos que permitam uma melhor compreensão e avaliação da segurança, qualidade e durabilidade da resposta imunitária às vacinas das crianças infectadas pelo VIH, de modo a obter a melhor estratégia de imunização.

8. Referências Bibliográficas

1. Kindt TJ, Osborne BA, Goldsby RA, Kuby J. (2006). *Kuby Immunology*. 6th Edition, W. H. Freeman & Company: New York.
2. Antunes F. (2009). *Manual sobre Sida*. 3^a Edição, Permanyer Portugal: Lisboa.
3. Kobayashi G, Murray P, Rosenthal K, Pfaller M. (2008). *Medical Microbiology*. 6th Edition, Mosby Elsevier: Philadelphia.
4. Obaro SK, Pugatch D, Luzuriaga K. (2004). Immunogenicity and efficacy of childhood vaccines in HIV-1-infected children. *The Lancet Infectious Diseases*; 4: 510–8.
5. Pancharoen C, Ananworanich J, Thisyakorn U. (2004). Immunization for persons infected with human immunodeficiency virus. *Current HIV Research*; 2: 293–9.
6. WHO. (2011). *Global HIV/AIDS Response - Epidemic update and health sector progress towards Universal Access – Progress Report 2011*. Acedido em 30 de Setembro de 2011, em http://www.who.int/hiv/pub/progress_report2011/summary_en.pdf
7. Luzuriaga K, Sullivan JL. (2002). Pediatric HIV-1 infection: advances and remaining challenges. *Aids Reviews*; 4: 21–6.
8. Lambert JS. (2005). HIV vaccines in infants and children. *Paediatric Drugs*; 7: 267–76.
9. Sutcliffe CG, Moss WJ. (2010). Do children infected with HIV receiving HAART need to be revaccinated? *The Lancet Infectious Diseases*; 10: 630–42.

10. Moss WJ, Clements CJ, Halsey NA. (2003). Immunization of children at risk of infection with human immunodeficiency virus. *Bulletin of the World Health Organization*; 81: 61–70.

11. UNAIDS. (2011). *Report on the global AIDS epidemic*. Acedido em 30 Setembro de 2011, em http://www.unaids.org/globalreport/global_report.htm

12. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. (2011). *A infecção VIH/SIDA: A Situação em Portugal a 31 de Dezembro de 2010*. Acedido em 30 de Janeiro de 2012, em http://www.insa.pt/sites/INSA/Portugues/Publicacoes/Outros/Documents/DoencasInfecciosas/Documento_VIH_SIDA_142_31_12_2010.pdf

13. Grupo de trabalho sobre infecção VIH na criança. (2011). *A infecção VIH na Criança e no Adolescente*. 1ª Edição, ASIC: Coimbra, Portugal.

14. Coordenação Nacional para a Infecção VIH/SIDA. (2009). *Recomendações Portuguesas para o Tratamento da Infecção VIH/SIDA*. Acedido em 15 de Janeiro de 2012, em <http://www.portaldasaude.gov.pt/NR/rdonlyres/030A05A2-12E7-4710-832D-BCE84E17C93B/0/i006008.pdf>

15. Burmester G, Pezzutto A. (2002). *Color Atlas of Immunology*. 1st Edition, Thieme: New York.

16. Direcção-Geral da Saúde. (2011). *Norma da Direcção-Geral da Saúde - Programa Nacional de Vacinação 2012*. Acedido em 2 de Fevereiro de 2012, em http://www.spp.pt/UserFiles/file/10_Congresso_Troia/PNV2012.pdf2.pdf

17. Fernandes SJ, Shessarenko N, Souto FJD. (2008). Effects of vertical HIV infection on the persistence of anti-HBs after a schedule of three doses of recombinant hepatitis B vaccine. *Vaccine*; 26: 1032–7.

18. Pippi F, Bracciale L, Stolzuoli L, *et al.* (2008). Serological response to hepatitis B virus vaccine in HIV-infected children in Tanzania. *HIV Medicine*; 9: 519–25.

19. Rey D, Krantz V, Partisani M, *et al.* (2000). Increasing the number of hepatitis B vaccine injections augments anti-HBs response rate in HIV-infected patients. Effects on HIV-1 viral load. *Vaccine*; 18: 1161–5.

20. Mangtani P, Mulholland K, Madhi S a, Edmond K, O’Loughlin R, Hajjeh R. (2010). Haemophilus influenzae type b disease in HIV-infected children: a review of the disease epidemiology and effectiveness of Hib conjugate vaccines. *Vaccine*; 28: 1677–83.

21. Madhi S a, Kuwanda L, Saarinen L, *et al.* (2005). Immunogenicity and effectiveness of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in HIV infected and uninfected African children. *Vaccine*; 23: 5517–25.

22. Daza P, Banda R, Misoya K, *et al.* (2006). The impact of routine infant immunization with Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in Malawi, a country with high human immunodeficiency virus prevalence. *Vaccine*; 24: 6232–9.

23. Melvin AJ, Mohan KM. (2003). Response to immunization with measles, tetanus, and Haemophilus influenzae type b vaccines in children who have human immunodeficiency virus type 1 infection and are treated with highly active antiretroviral therapy. *Pediatrics*; 111: e641–4.

24. Thornton S. (2008). Which immunizations are safe for HIV patients? *HIV Clinician / Delta Region AIDS Education & Training Center*; 20: 1, 4–6.
25. Tejiokem MC, Njamkepo E, Gouandjika I, *et al.* (2009). Whole-cell pertussis vaccine induces low antibody levels in human immunodeficiency virus-infected children living in sub-Saharan Africa. *Clinical and Vaccine Immunology*; 16: 479–83.
26. Ryder RW, Oxtoby MJ, Mvula M, *et al.* (1993). Safety and immunogenicity of bacille Calmette-Guérin, diphtheria-tetanus-pertussis, and oral polio vaccines in newborn children in Zaire infected with human immunodeficiency virus type 1. *The Journal of Pediatrics*; 122: 697–702.
27. Vardinon N, Handsch R, Burke M, Zcut V, Yust I. (1990). Poliovirus vaccination responses in HIV-infected patients: correlation with T4 cell counts. *The Journal of Infectious Diseases*; 162: 238–41.
28. Serpe JN, Schmitz V, Lepage P. (2005). Vaccinations in HIV-infected children. *Revue Medicale De Liege*; 60: 923–30.
29. Menson EN, Mellado MJ, Bamford A, *et al.* (2012). Guidance on vaccination of HIV-infected children in Europe. *HIV Medicine*; 1–18.
30. Palefsky JM, Gillison ML, Strickler HD. (2006). HPV vaccines in immunocompromised women and men. *Vaccine*; Chapter 16, 24 Suppl 3: S3/140–6.
31. Azzopardi P, Bennett CM, Graham SM, Duke T. (2009). Bacille Calmette-Guérin vaccine-related disease in HIV-infected children: a systematic review. *The International*

Journal of Tuberculosis and Lung Disease: The Official Journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease; 13: 1331–44.

32. Hesselning AC, Rabie H, Marais BJ, *et al.* (2006). Bacille Calmette-Guérin vaccine-induced disease in HIV-infected and HIV-uninfected children. *Clinical Infectious Diseases*; 42: 548–58.

33. Hesselning AC, Marais BJ, Gie RP, *et al.* (2007). The risk of disseminated Bacille Calmette-Guerin (BCG) disease in HIV-infected children. *Vaccine*; 25: 14–8.

34. Hesselning AC, Caldwell J, Cotton MF, *et al.* (2009). BCG vaccination in South African HIV-exposed infants--risks and benefits. *South African Medical Journal*; 99: 88–91.

35. Alexander A, Rode H. (2007). Adverse reactions to the Bacillus Calmette-Guerin vaccine in HIV-positive infants. *Journal of Pediatric Surgery*; 42: 549–52.

36. Nuttall JJ, Davies M-A, Hussey GD, Eley BS. (2008). Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccine-induced complications in children treated with highly active antiretroviral therapy. *International Journal of Infectious Diseases: IJID: Official Publication of the International Society for Infectious Diseases*; 12: e99–105.

37. Database C, Rev S. (2008). Making BCG vaccination programmes safer in the HIV era. *Weekly Epidemiological Record*; 372: 786–7.

38. Hesselning A. (2009). Disseminated bacille Calmette-Guerin disease in HIV-infected South African infants. *Bulletin of the World Health Organization*; 87: 505–11.

39. Fernandes RCDSC, De Araújo LC, Medina-Acosta E. (2009). Reduced rate of adverse reactions to the BCG vaccine in children exposed to the vertical transmission of HIV

infection and in HIV-infected children from an endemic setting in Brazil. *European Journal of Pediatrics*; 168: 691–6.

40. Mansoor N, Scriba TJ, De Kock M, *et al.* (2009). HIV-1 infection in infants severely impairs the immune response induced by Bacille Calmette-Guérin vaccine. *The Journal of Infectious Diseases*; 199: 982–90.

41. Fernandes RCDSC, Medina-Acosta E. (2010). Complications of bacillus Calmette-Guérin immunization in children treated with highly-active antiretroviral therapy. *International Journal of Infectious Diseases: IJID: Official Publication of the International Society for Infectious Diseases*; 14 Suppl 3: e361.

42. Moss WJ, Scott S, Mugala N, *et al.* (2007). Immunogenicity of standard-titer measles vaccine in HIV-1-infected and uninfected Zambian children: an observational study. *The Journal of Infectious Diseases*; 196: 347–55.

43. Helfand RF, Witte D, Fowlkes A, *et al.* (2008). Evaluation of the immune response to a 2-dose measles vaccination schedule administered at 6 and 9 months of age to HIV-infected and HIV-uninfected children in Malawi. *The Journal of Infectious Diseases*; 198: 1457–65.

44. Chandwani S, Beeler J, Li H, *et al.* (2011). Safety and immunogenicity of early measles vaccination in children born to HIV-infected mothers in the United States: results of Pediatric AIDS Clinical Trials Group (PACTG) protocol 225. *The Journal of Infectious Diseases*; 204 Suppl: S179–89.

45. Aurbibul L, Puthanakit T, Sirisanthana T, Sirisanthana V. (2007). Response to measles, mumps, and rubella revaccination in HIV-infected children with immune recovery after highly active antiretroviral therapy. *Clinical Infectious Diseases*; 45:637-42.

46. Meehan A, Mackenzie G, Shingadia D, Booy R. (2009). Protecting children with HIV against pneumococcal disease. *The Lancet Infectious Diseases*; 9: 394–5.

47. Sociedade de Infecçologia Pediátrica/Sociedade Portuguesa de Pediatria. (2009). *Recomendações para a Vacinação Anti-pneumocócica*. Acedido em 17 de Janeiro de 2012, em http://www.spp.pt/UserFiles/File/Seccao_Infecçologia/Recomendacoes_vacinacao_antipneumococica.pdf

48. Madhi S a., Kuwanda L, Cutland C, Holm A, Käyhty H, Klugman KP. Quantitative and Qualitative Antibody Response to Pneumococcal Conjugate Vaccine Among African Human Immunodeficiency Virus-Infected and Uninfected Children. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2005; 24: 410–6.

49. Nachman S, Kim S, King J, *et al.* (2003). Safety and immunogenicity of a heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in infants with human immunodeficiency virus type 1 infection. *Pediatrics*; 112:66-73.

50. Steele AD, Cunliffe N, Tumbo J, Madhi SA, De Vos B, Bouckenoghe A. (2009). A review of rotavirus infection in and vaccination of human immunodeficiency virus-infected children. *The Journal of Infectious Diseases*; 200 Suppl : S57–62.

51. Steele AD, Madhi SA, Louw CE, *et al.* (2011). Safety, Reactogenicity, and Immunogenicity of Human Rotavirus Vaccine RIX4414 in Human Immunodeficiency Virus-positive Infants in South Africa. *The Pediatric Infectious Disease Journal*; 30: 125–30.

52. Son M, Shapiro ED, LaRussa P, *et al.* (2010). Effectiveness of varicella vaccine in children infected with HIV. *The Journal of Infectious Diseases*; 201: 1806–10.

53. Levin MJ, Gershon A a, Weinberg A, Song L-Y, Fentin T, Nowak B. (2006). Administration of live varicella vaccine to HIV-infected children with current or past significant depression of CD4(+) T cells. *The Journal of Infectious Diseases*; 194: 247–55.