

# IMUNIZAÇÕES NA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

CRISTINA FLORES

## INTRODUÇÃO

O tratamento da doença inflamatória intestinal (DII) requer, muitas vezes, uso de medicações imunossupressoras. Estima-se que 80% dos pacientes com DII precisarão usar corticosteroides em algum momento ao longo da sua doença, bem como 50% necessitarão de imunossupressores (6-mercaptopurina, azatioprina, metotrexato, ciclosporina e tacrolimo), e 20% de agentes biológicos (infliximabe, adalimumabe ou certolizumabe pegol).<sup>1</sup> Além disso, a tendência ao uso de terapia combinada e a necessidade de terapia continuada para manter a remissão requer mais atenção sobre a prevenção de infecções e o uso adequado das vacinas por parte dos médicos que tratam esses pacientes. A preocupação sobre o risco de infecções com essas medicações é crescente e inclui sepse por pneumococo, infecções disseminadas por herpes zóster, casos graves de varicela e agudização de hepatite B, entre outros.<sup>2,3</sup>

## PRINCÍPIOS GERAIS DA VACINAÇÃO

Imunização é a prevenção, por meio da indução dos mecanismos de imunidade, de doenças e lesões causadas por microrganismo.

### **Imunização passiva**

Refere-se à transferência de anticorpos ou células efectoras prontos para agir contra um determinado microrganismo. Pode ser natural, como a transplacentária e via aleitamento materno, ou artificial, como gamaglobulinas humanas obtidas por meio do plasma com altos títulos de anticorpos contra um determinado agente (por exemplo hepatite B, raiva, tétano, sarampo e rubéola).

### **Imunização ativa**

Consiste na administração de microrganismo vivo atenuado ou morto, proteínas, DNA ou toxinas modificadas, que induz uma resposta imune específica e de duração mais prolongada que a imunização passiva, mas que pode ter menor duração que a imunidade adquirida por meio da doença.

### **Tipos de vacina**

- Bactérias ou vírus mortos;
- bactérias ou vírus vivos atenuados;
- proteínas ou açúcares extraídos de bactérias ou vírus, ou sintetizados em laboratório;
- toxoides usados para imunização ativa (toxinas bacterianas modificadas para se tornarem não tóxicas).

### **Vacinas permitidas durante a imunossupressão**

Inativada contra poliomielite, tríplice bacteriana contra difteria/tétano/coqueluche, tríplice acelular contra difteria/tétano/coqueluche, difteria/tétano tipo adulto (dupla adulto), difteria/tétano tipo infantil (dupla infantil), toxoide tetânico, hepatite A, hepatite B, *Haemophilus influenzae* do tipo B, influenza, antipneumocócica, antipneumocócica conjugada, antirrábica.

### **Vacinas contraindicadas durante a imunossupressão**

Bacilo Calmette-Guérin (BCG), sarampo, sarampo/caxumba/rubéola (tríplice viral), sarampo/rubéola (dupla viral), rubéola, varicela, poliomielite oral, febre amarela.

As Tabelas 35.1 e 35.2 mostram o esquema de vacinação básico brasileiro, segundo o Ministério da Saúde.

**Tabela 35.1** Calendário básico brasileiro de vacinação infantil

Idade	Vacinas	Doses	Doenças evitadas
Ao nascer	BCG-ID Vacina contra hepatite B(1)	1ª dose	Hepatite B
1 mês	Vacina contra hepatite B	2ª dose	Hepatite B
2 meses	Vacina tetravalente (DTP + Hib)(2)	1ª dose	Difteria, tétano, coqueluche, meningite e outras infecções causadas pelo <i>Haemophilus influenza</i> tipo b
	VOP	1ª dose	Poliomelite (paralisia infantil)
	VORH (3)	1ª dose	Diarreia por rotavírus
4 meses	Vacina tetravalente (DTP + Hib)	2ª dose	Difteria, tétano, coqueluche, meningite e outras infecções causadas pelo <i>Haemophilus influenza</i> tipo b
	VOP	2ª dose	Poliomelite (paralisia infantil)
	VORH (4)	2ª dose	Diarreia por Rotavírus
6 meses	Vacina tetravalente (DTP + Hib)	3ª dose	Difteria, tétano, coqueluche, meningite e outras infecções causadas pelo <i>Haemophilus in- fluenza</i> tipo b
	VOP	3ª dose	Poliomelite (paralisia infantil)
	Vacina contra hepatite B	3ª dose	Hepatite B
9 meses	Vacina contra febre amarela	Dose inicial	Febre amarela
12 meses	SRC (tríplice viral)	Dose única	Sarampo, rubéola e caxumba
15 meses	VOP	Reforço	Poliomelite (paralisia infantil)
	DTP (tríplice bacteriana)	1º reforço	Difteria, tétano e coqueluche
4 a 6 anos	DTP (tríplice bacteriana)	2º reforço	Difteria, tétano e coqueluche
10 anos	Vacina contra febre amarela	Reforço	Febre amarela

VOP: vacina oral contra pólio; VORH: vacina oral de rotavírus humano

**Tabela 35.2** Calendário básico brasileiro de vacinação do adolescente

Idade	Vacinas	Doses	Doenças evitadas
De 11 a 19 anos (na primeira visita ao serviço de saúde)	Hepatite B	1ª dose	Contra hepatite B
	dT (dupla tipo adulto) (2)	1ª dose	Contra difteria e tétano
	Febre amarela (3)	Reforço	Contra febre amarela
	SCR (tríplice viral) (4)	Dose única	Contra sarampo, caxumba e rubéola)
1 mês após a 1ª dose contra hepatite B	Hepatite B	2ª dose	Contra hepatite B
6 meses após a 1ª dose contra hepatite B	Hepatite B	3ª dose	Contra hepatite B
2 meses após a 1ª dose contra difteria e tétano	dT (dupla tipo adulto)	2ª dose	Contra difteria e tétano
4 meses após a 1ª dose contra difteria e tétano	dT (dupla tipo adulto)	3ª dose	Contra difteria e tétano
A cada 10 anos, por toda a vida	dT (dupla tipo adulto) (5)	Reforço	Contra difteria e tétano
	Febre amarela	Reforço	Contra febre amarela

### DEFINIÇÃO DE PACIENTES IMUNOSSUPRIMIDOS

- Tratamento com corticosteroide (> 20 mg de prednisona ou equivalente) por mais de 2 semanas; ou dentro de 3 meses da sua suspensão;
- tratamento ativo ou dentro de 3 meses da suspensão com azatioprina ou 6-MP, metotrexato ou agentes anti-TNF;
- desnutrição proteico-calórica significativa.

O nível de imunossupressão depende da intensidade, duração e tipo de tratamento que o paciente está recebendo. A terapia imunossupressora altera primariamente a imunidade celular, enquanto a imunidade humoral permanece relativamente normal. Entretanto, os níveis de anticorpos formados após a vacinação devem ser checados.<sup>3,4</sup>

### **MOMENTO DA VACINAÇÃO**

Vacinas de vírus vivo atenuado devem ser administradas pelo menos 3 semanas antes do início da medicação, ou 3 meses após sua suspensão. Vacinas inativadas, polissacarídeos e toxoides podem ser administrados com segurança a qualquer momento nos pacientes imunossuprimidos; no entanto, a resposta à vacina pode ser menor do que quando comparada aos pacientes imunocompetentes. Quando administradas 2 semanas antes do início de imunossuppressores, aumentam a probabilidade da formação de anticorpos após a imunização.<sup>3,4</sup>

### **VACINA CONTRA INFLUENZA**

O risco de complicações na ocorrência de influenza em pacientes com DII imunossuprimidos está pouco documentado, porém espera-se que seja maior do que em indivíduos saudáveis. Os consensos internacionais recomendam a vacinação para influenza anualmente nos indivíduos imunossuprimidos.<sup>5</sup> A resposta imune à vacinação pode estar diminuída em pacientes sob imunossupressão. Estudos recentes com vacina para influenza A H1N1 sugerem que os pacientes com terapia combinada com anti-TNF e imunossuppressores têm resposta reduzida com menores taxas de soroconversão.<sup>6</sup> Andrisani et al. fizeram um levantamento da resposta imunológica à vacina contra influenza demonstrando uma resposta abaixo do adequado quando os pacientes estavam sob uso de terapia combinada, quando comparados com os pacientes em monoterapia e controles.<sup>7</sup>

Existem alguns dados sobre a segurança da vacina contra influenza em pacientes com DII, particularmente naqueles em uso de imunossuppressores. Um estudo de coorte prospectivo multicêntrico com 575 pacientes avaliou sintomas locais e sistêmicos dentro de 4 semanas após a vacinação. A vacina foi bem tolerada, com apenas 15,5% dos pacientes relatando sintomas sistêmicos; todos os sintomas desapareceram dentro de 72 horas. Menos de 5% dos pacientes tiveram sintomas de reativação da doença definidos como 3 ou mais pontos no índice de Harvey-Bradshaw. Os autores concluíram que a vacina foi bem tolerada pelos pacientes, independentemente da terapia, e que o risco de reativação da doença foi baixo.<sup>8</sup>

### **VACINA CONTRA O TÉTANO**

A recomendação é que seja realizado um reforço vacinal a cada 10 anos da vacina combinada tétano e difteria (TD). Estudos mostram que os pacientes com DII em uso de imunossuppressores apresentam formação de níveis usuais de anticorpos. Outro estudo que estratificou os pacientes conforme sua imunossupressão (monoterapia com imunossupressor, monoterapia com biológico e terapia combinada) demonstrou que todos os pacientes que não estavam em uso de imunossuppressores atingiram níveis de anticorpos protetores contra o tétano, em comparação com apenas 78% dos pacientes com terapia combinada ( $P = 0,01$ ).<sup>1,9</sup>

### **VACINA CONTRA VARICELA**

Os imunocomprometidos devem receber duas doses da vacina contra varicela, mesmo quando menores de 13 anos de idade. Após a exposição ao vírus e durante surto de varicela em ambiente hospitalar, recomenda-se vacinar os comunicantes suscetíveis imunocompetentes e maiores de 1 ano de idade, até 120 horas após o contágio. Os imunocomprometidos devem receber a imunização passiva.<sup>10</sup> A imunoglobulina específica é preparada a partir do soro de doadores com altos títulos de anticorpos contra o vírus da varicela. A melhor eficácia é observada quando a administração ocorre até 96 horas após o contágio, ou seja, antes da primeira viremia. A dose corresponde a 125 UI para cada 10 kg de peso, sendo a dose mínima de 125 UI e máxima de 625 UI, para administração exclusivamente intramuscular.<sup>11,12</sup>

### **VACINA CONTRA HERPES ZÓSTER**

O herpes zóster é uma reativação de uma infecção latente com o vírus varicela-zóster. Um em cada 3 pacientes desenvolverão zóster ao longo da vida, e esse risco é ainda maior em pacientes imunossuprimidos.<sup>13</sup> Os estudos com pacientes com DII mostram uma incidência maior quando comparado com controles. O tratamento com corticosteroides ou azatioprina/6-mercaptopurina é associado a aumento significativo do risco (razão de chances: 1,5; IC 95% 1,1-2,2) e RC 3,1 (IC 95%: 1,7-5,6), respectivamente.<sup>14</sup>

A vacina para herpes zóster (ainda não disponível no Brasil) reduz a incidência em 51%, e a ocorrência de nevralgia pós-herpética em 67% em pacientes

acima de 50 anos de idade. Administração em pacientes imunossuprimidos deve ser cuidadosamente considerada, em virtude de sua natureza atenuada. Corticosteroides em doses abaixo de 20 mg/dia, metotrexato < 0,4 mg/kg/semana, azatioprina < 3 mg/kg/dia ou 6-mercaptopurina < 1,5 mg/kg/dia não contraindicam a imunização. A segurança dessa vacina em pacientes usando anti-TNF é desconhecida, portanto, não deve ser administrada.<sup>15,16</sup>

### **VACINA CONTRA O PNEUMOCOCO**

A infecção por pneumococo é responsável por mais mortes do que qualquer outra doença bacteriana que possa ser prevenida por vacinação. Pacientes em uso de imunossupressores têm risco aumentado de infecções pneumocócicas em apresentações mais graves e com complicações. Vacina do pneumococo PCV13 deve ser administrada para todos os pacientes que estão ou serão tratados como imunossupressores. PPSV23 deve ser administrada em pacientes com mais de 2 anos de idade e com plano de iniciar imunossupressão. Pacientes devem receber PPSV23  $\geq$  8 semanas após PCV13, e uma segunda dose de PPSV23 deve ser administrada 5 anos depois.<sup>17,18</sup> A efetividade da vacina varia de 56 a 81% para a prevenção de doença pneumocócica invasiva em pacientes imunocompetentes; no entanto, sua capacidade de proteção diminui com a imunossupressão. Melmed et al. analisaram a imunogenicidade em pacientes com doença de Crohn (DC) de acordo com a tratamento e encontraram resposta adequada em somente 45% dos pacientes com terapia combinada, em comparação com 80 a 85% em pacientes que não estavam recebendo imunossupressores e controles saudáveis.<sup>19,20</sup> A recomendação atual é que os pacientes com DII realizem a vacinação antipneumocócica com reforço a cada 5 anos.<sup>1,10</sup>

### **VACINA CONTRA HEPATITE B**

O risco de reativação de hepatite B e desenvolvimento de hepatite fulminante tem sido descrito em pacientes com DII recebendo imunossupressão.<sup>21,22</sup>

Anticorpos contra a superfície do vírus B (anti-Hb) que conferem imunidade devem ser maiores ou iguais a 10 mIU/mL. A resposta à imunização contra o vírus B é menor em imunossuprimidos do que na população geral. Taxas de resposta menores do que 50% têm sido relatadas em pacientes com DII.<sup>23-26</sup> Esquemas de

imunização modificados com altas doses estão em estudo, com algumas pesquisas utilizando doses dobradas de antígeno (40 mcg) em não respondedores, o que aumenta a taxa de soroconversão em 30 a 50%.<sup>27</sup> Recomenda-se vacinação precoce e, se possível, previamente ao início da terapia com imunomoduladores. A resposta vacinal deve ser monitorada entre 1 e 3 meses da última dose. Os pacientes que não desenvolvem resposta imunogênica adequada devem receber um segundo esquema completo com dose dobrada.<sup>17,25</sup>

### **VACINA PARA HEPATITE A**

O risco de um paciente com DII adquirir hepatite A é similar ao da população geral, porém a taxa de complicações é maior em pacientes adultos e imunocomprometidos.<sup>1</sup> A prevalência de imunidade natural contra hepatite A é alta no nosso meio, variando com a idade e as condições socioeconômicas (entre 60 e 90%).<sup>28</sup> Recomenda-se a verificação da presença de anticorpos contra hepatite A; se ausentes, está indicada a vacinação.<sup>17,29</sup>

### **VACINA PARA O PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV)**

O HPV é a principal causa de câncer de colo uterino, vulva e canal anal, especialmente os tipos 16 e 18.<sup>1</sup> Estudos demonstram prevalência de alterações citológicas, displasias e carcinoma de colo uterino maior em mulheres com DII do que controles (42,5 × 7%), principalmente quando em uso de imunossupressores.<sup>30,31</sup> Marehbian et al. demonstraram, em um estudo de casos e controles com 22.310 pacientes, risco aumentado de displasia de colo uterino nos pacientes em uso de monoterapia com corticosteroide, imunossupressores e anti-TNF [RC: 1,5 (IC 95%: 1,2-2,0)]; por outro lado, o uso de terapia combinada aumentou a razão de chances para 1,8 (IC 95%: 1,1-3,0).<sup>15</sup> A vacinação contra o HPV é altamente recomendada para pacientes com DII. Sempre que possível e de preferência, a vacina anti-HPV deve ser aplicada na adolescência, antes de iniciada a vida sexual, a partir dos 9 anos de idade. Duas vacinas estão disponíveis no Brasil: uma contendo os tipos 6, 11, 16, 18 de HPV com esquema de 0, 2 e 6 meses, indicada para ambos os gêneros de 9 até 26 anos de idade; a outra com os tipos 16 e 18 de HPV com esquema de 0, 1 e 6 meses, indicada para meninas a partir dos 9 anos de idade. O Ministério da Saúde brasileiro incluiu a vacina para HPV para meninas entre 9 e 12 anos de idade a partir de março de 2014.<sup>30-33</sup> Ainda



não existem dados sobre a imunogenicidade e a segurança dessa vacina em pacientes com DII, entretanto, sua eficácia e segurança na população em geral é alta. Sendo uma preparação recombinante, não há motivos para imaginar problemas de segurança em pacientes imunossuprimidos.<sup>3,17,29,34</sup>

### **VACINA CONJUGADA CONTRA MENINGOCOCO E HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO B (HIB)**

A vacinação contra *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib) e meningococo C (MCC) faz parte do calendário vacinal brasileiro.<sup>11</sup> A vacina meningocócica conjugada é recomendada em duas doses no 1º ano de vida, a partir dos 2 meses de idade. Deve ser realizado um reforço no 2º ano de vida, entre 12 e 15 meses.<sup>10,32</sup> A duração da proteção de vacinas conjugadas (bivalente ou tetravalente) de polissacarídeos diminui com o tempo, portanto, os pacientes que receberam esse tipo de vacina devem ser revacinados em 5 anos.<sup>12</sup>

### **VACINA CONTRA A FEBRE AMARELA**

Composta de vírus vivo atenuado, alguns eventos adversos têm sido relatados com essa vacina, como encefalite. A vacinação contra febre amarela é contraindicada em pacientes em uso de imunossuppressores ou biológicos. Os pacientes imunossuprimidos devem ser desencorajados a viajar para áreas endêmicas. Se a viagem é inevitável, o paciente deve ser aconselhado a evitar a picada de mosquitos usando todo tipo de proteção, inclusive repelentes.<sup>1,3</sup>

### **VACINA CONTRA RUBÉOLA, SARAMPO E COQUELUCHE (MMR)**

Vacina feita de vírus vivo atenuado e que faz parte do calendário vacinal infantil brasileiro. É contraindicada em pacientes imunossuprimidos. Contatos suscetíveis desses pacientes devem ser vacinados. A vacinação de pacientes com DII previamente ao uso de imunossuppressores deve ser considerada caso a caso, dependendo do conhecimento da imunização realizada na infância.

### **INDICAÇÃO DE VACINAS PARA INDIVÍDUOS QUE VIVEM COM PACIENTES COM DII**

Ressalta-se que os suscetíveis em contato constante com portadores de imunossupressão (contatos familiares e profissionais de saúde) devem receber a

vacina para a proteção indireta dos pacientes. Indivíduos imunocompetentes que vivem com pacientes imunocomprometidos podem receber com segurança vacinas com vírus inativados.

Indivíduos que vivem com pessoas imunocomprometidas com mais de 6 meses de vida devem receber vacina para influenza anualmente.

Indivíduos imunocompetentes que vivem na mesma casa de pacientes imunocomprometidos devem receber as seguintes vacinas com vírus vivo: MMR (combinada de rubéola, sarampo e caxumba); em criança de 2 a 7 meses de vida, vacina para rotavírus; varicela, febre amarela e febre tifoide oral. O contato entre o indivíduo que recebeu vacina com vírus vivo atenuado e o indivíduo imunocomprometido deve ter um intervalo de 7 dias. Vacina da pólio via oral não deve ser administrada em indivíduos que vivem com pacientes imunocomprometidos.

Pacientes altamente imunocomprometidos devem evitar trocar fraldas de crianças que receberam a vacina do rotavírus por 4 semanas após a vacinação.

Os indivíduos imunossuprimidos devem evitar contato com pessoas que desenvolveram lesões de pele após receberem vacinas de varicela ou zóster.

Situação que merece especial atenção é a vacinação de bebês de mães que utilizam imunossuppressores. Os imunossuppressores ultrapassam a barreira placentária e podem ser detectados no sangue de crianças acima de 6 meses de vida. Portanto, essas crianças não devem receber vacinas com vírus vivo atenuado (p. ex., rotavírus e vacina oral da pólio).<sup>17,35</sup> Nesses casos, pode ser utilizada a vacina inativada contra poliomielite (VIP), que é indicada para os portadores de deficiência imunológica congênita ou adquirida e para seus contatos domiciliares não vacinados.<sup>10,11</sup>

## **CONCLUSÕES**

História detalhada sobre imunizações e ocorrência de doenças infectocontagiosas deve ser obtida durante a primeira consulta de um paciente com DII.

A avaliação sorológica antes de realizar a vacinação é recomendada para os pacientes com DII, de acordo com a história de imunização e da ocorrência prévia de doenças, como varicela, caxumba e hepatites A e B.

Recomenda-se a vacinação antipneumocócica, de influenza, hepatite A, hepatite B, varicela e HPV. Em pacientes imunossuprimidos, a vacinação contra outras bactérias encapsuladas também deve ser considerada, como *Neisseria meningitidis* do grupo C e Hib.

Vacinas com vírus vivo atenuado não podem ser administradas na vigência de imunossupressão.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dezfoli S, Melmed GY. Vaccination issues in patients with inflammatory bowel disease receiving immunosuppression. *Gastroenterol Hepatol* 2012; 8(8):504-12.
2. Lichtenstein GR, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Sands BE, Diamond RH, Blank M et al. A pooled analysis of infections, malignancy, and mortality in infliximab- and immunomodulator-treated adult patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2012; 107(7):1051-63.
3. Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y, Conlon C, De Munter P, D'Haens G et al. European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2009; 3:47-91.
4. CDC. National Center for Immunization and Respiratory Diseases. General Recommendations on Immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2011; 60(RR-2):1-64.
5. Rahier J-F, Yazdanpanah Y, Colombel JF, Travis S. The European (ECCO) Consensus on infection in IBD: what does it change for the clinician? *Gut* 2009; 58:1313-5.
6. Cullen G, Bader C, Korzenik JR, Sands BE. Serological response to the 2009 H1N1 influenza vaccination in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2012; 61:385-91.
7. Andrisani G, Frasca D, Romero M, Armuzzi A, Felice C, Marzo M et al. Immune response to influenza A/H1N1 vaccine in inflammatory bowel disease patients treated with anti TNF- $\alpha$  agents: effects of combined therapy with immunosuppressants. *J Crohns Colitis* 2013; 7(4):301-7.
8. Rahier JF, Papay P, Salleron J, Sebastian S, Marzo M, Peyrin-Biroulet L et al. H1N1 vaccines in a large observational cohort of patients with inflammatory bowel disease treated with immunomodulators and biological therapy. *Gut* 2011; 60:456-62.

9. Dezfoli S HH, Brer D et al. Immunomodulators, but not anti-TNF monotherapy, impair pertussis and tetanus booster vaccine responses in adults with inflammatory bowel disease (IBD). Presented at Digestive Disease Week; May 19–22, 2012; San Diego, California Abstract Su2081. 2012.
10. Bricks LF. Novas recomendações para vacinação nos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (Cries). *Pediatria* 2006; 28(3):204-8.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde DdVeE, Programa Nacional de Imunizações. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (Cries) 2006. Disponível em: [www.cvesaude.sp.gov.br](http://www.cvesaude.sp.gov.br). Acessado em: 5/2/2014.
12. CDC. Updated recommendations for use of meningococcal conjugate vaccines. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011; 60:72-84.
13. Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of herpes zoster: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2008; 57(RR-5):1-30. *MMWR Recomm Rep*. 2008; 57(RR-5):1-30.
14. Gupta G, Lautenbach E, Lewis J. Incidence and risk factors for herpes zoster among patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:1483-90.
15. Marehbian J, Arrighi HM, Hass S, Tian H, Sandborn WJ. Adverse events associated with common therapy regimens for moderate to severe Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:2524-33.
16. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005; 352:2271-84.
17. Wasan SK, Baker SE, Skoinik PR, Farraye FA. A practical guide to vaccinating the inflammatory bowel disease patient. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:1231-8.
18. Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Naccarato P, Szabò H, Sociale OR, Vetrano S et al. Effects of immunosuppression on immune response to pneumococcal vaccine in inflammatory bowel disease: a prospective study. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18:1042-7.
19. Melmed GY, Agarwal N, Frenck RW, Ippoliti AF, Ibanez P, Papadakis KA et al. Immunosuppression impairs response to pneumococcal polysaccharide vaccination in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:148-54.

20. Agarwal N, Ollington K, Kaneshiro M, Frenck R, Melmed GY. Are immunosuppressive medications associated with decreased responses to routine immunizations? A systematic review. *Vaccine* 2012; 30:1413-24.
21. Chevaux JB, Nani A, Oussalah A, Venard V, Bensenane M, Belle A et al. Prevalence of hepatitis B and C and risk factors for non-vaccination in inflammatory bowel disease patients in Northeast France. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16:916-23.
22. Pérez-Alvarez R, Díaz-Lagares C, García-Hernández F, Lopez-Roses L, Brito-Zerón P, Pérez-de-Lis M et al. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in patients receiving tumor necrosis factor (TNF)-targeted therapy: analysis of 257 cases. *Medicine (Baltimore)* 2011; 90:359-71.
23. Vida Pérez L, Gómez Camacho F, García Sánchez V, Iglesias Flores EM, Castillo Molina L, Cerezo Ruiz A et al. Adequate rate of response to hepatitis B virus vaccination in patients with inflammatory bowel disease. *Med Clin (Barc)* 2009; 132:331-5.
24. Altunöz ME, Senateş E, Yeşil A, Calhan T, Ovünç AO. Patients with inflammatory bowel disease have a lower response rate to HBV vaccination compared to controls. *Dig Dis Sci* 2012; 57:1039-44.
25. Gisbert JP, Chaparro M, Esteve M. Review article: prevention and management of hepatitis B and C infection in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33:619-33.
26. Gisbert JP, Villagrasa JR, Rodríguez-Nogueiras A, Chaparro M. Efficacy of hepatitis B vaccination and revaccination and factors impacting on response in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:1460-6.
27. Gisbert JP, Menchén L, García-Sánchez V, Marín I, Villagrasa JR, Chaparro M. Comparison of the effectiveness of two protocols for vaccination (standard and double dosage) against hepatitis B virus in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35:1379-85.
28. Clemens SAC, da Fonseca JC, Azevedo T, Cavalcanti A, Silveira TR, Castilho MC, Clemens R. Hepatitis A and hepatitis B seroprevalence in four centers in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2000; 33(1):1-10.
29. Kotton CN. Vaccines and inflammatory bowel disease. *Dig Dis* 2010; 28:525-35.
30. Bhatia J, Bratcher J, Korelitz B, Vakher K, Mannor S, Shevchuk M et al. Abnormalities of uterine cervix in women with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12:6167-71.

- 31.** Kane S, Khatibi B, Reddy D. Higher incidence of abnormal pap smears in women with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:631-6.
- 32.** Sociedade Brasileira de Imunizações. Disponível em: [www.sbim.org.br](http://www.sbim.org.br).
- 33.** Singh H, Demers AA, Nugent Z, Mahmud SM, Kliewer EV, Bernstein CN. Risk of cervical abnormalities in women with inflammatory bowel disease: a population-based nested case-control study. *Gastroenterol* 2009; 136:451-8.
- 34.** Melmed GY. Vaccination strategies for patients with inflammatory bowel disease on immunomodulators and biologics. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15:1410-6.
- 35.** Mahadevan U, Cucchiara S, Hyams JS, Steinwurz F, Nuti F, Travis SP et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD With the European Crohn's and Colitis Organization: Pregnancy and Pediatrics. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:214-23.