

# Consenso de imunização para crianças e adolescentes com doenças reumatológicas

Clovis Artur A. Silva<sup>1</sup>, Maria Teresa R. A. Terreri<sup>2</sup>, Cássia Maria P.L. Barbosa<sup>2</sup>, Maria Odete E. Hilário<sup>2</sup>, Gecilmara C. S. Pillegi<sup>3</sup>, Virginia P.L. Ferriani<sup>3</sup>, Nadia E. Aikawa<sup>1</sup>, Jozélio F. Carvalho<sup>4</sup>, Adriana A. Jesus<sup>1</sup>, Adriana M. E. Sallum<sup>1</sup>, Ana Paola N. Lotito<sup>1</sup>, Bernadete L. Liphhaus<sup>1</sup>, Claudia S. Magalhães<sup>5</sup>, Cláudio A. Len<sup>2</sup>, Eunice M. Okuda<sup>6</sup>, Lucia Maria M. Campos<sup>1</sup>, Luciana M. Carvalho<sup>3</sup>, Marcos Vinícius Ronchezel<sup>6</sup>, Maria Carolina dos Santos<sup>6</sup>, Paulo Roberto S. Romanelli<sup>7</sup>, Roberto Marini<sup>8</sup>, Rosa Maria R. Pereira<sup>4</sup>, Silvana B. Sacchetti<sup>6</sup>, Simone Lotufo<sup>7</sup>, Sônia Maria S. Hirschheimer<sup>9</sup>, Tereza Cristina M.V. Robazzi<sup>10</sup>, Ana Paula Vecchi<sup>11</sup>, Ana Júlia P. Moraes<sup>12</sup>, Erica N. Naka<sup>13</sup>, Blanca Bica<sup>14</sup>, Sheila K.F. Oliveira<sup>15</sup>, Wanda A. Bastos<sup>6</sup>

## RESUMO

Crianças e adolescentes com doenças reumatológicas apresentam maior prevalência de doenças infecciosas quando comparados com a população em geral, em decorrência de atividade da doença, possível deficiência imunológica secundária à própria doença, ou uso de terapia imunossupressora. A vacinação é uma medida eficaz para a redução da morbidade e mortalidade nesses pacientes. O objetivo deste artigo foi realizar um consenso de eficácia e segurança das vacinas em crianças e adolescentes com doenças reumatológicas infantis baseadas em níveis de evidência científica. Imunização passiva para os pacientes e orientações para as pessoas que convivem com doentes imunodeprimidos também foram incluídas. Os 32 pediatras reumatologistas membros do Departamento de Reumatologia da Sociedade de Pediatria de São Paulo (SPSP) e/ou da Comissão de Reumatologia Pediátrica da Sociedade Brasileira de Reumatologia elaboraram o consenso, sendo que alguns desses profissionais estão envolvidos em pesquisas e publicações científicas nesta área. A pesquisa dos termos eficácia e/ou segurança das diferentes vacinas em crianças e adolescentes com doenças reumatológicas foi realizada nas bases de *Medline* e *Scielo*, de 1966 até março de 2009, incluindo revisões, estudos controlados e relatos de casos. O grau de recomendação e o nível científico de evidências dos estudos foram classificados em quatro níveis para cada vacina. De um modo geral, as vacinas inativadas e de componentes são seguras nos pacientes com doenças reumatológicas, mesmo em uso de terapias imunossupressoras. Entretanto, vacinas com agentes vivos atenuados são, em geral, contraindicadas para os pacientes imunossuprimidos.

**Palavras-chave:** imunização, vacinação, criança, lúpus eritematoso sistêmico (LES), artrite idiopática juvenil (AIJ).

Recebido em 14/05/2009. Aprovado, após revisão, em 25/07/2009. Declaramos a inexistência de conflito de interesse.

Membros do Departamento de Reumatologia da Sociedade de Pediatria de São Paulo e da Comissão de Reumatologia Pediátrica da Sociedade Brasileira de Reumatologia

1. Instituto da Criança - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)

2. Universidade Federal de São Paulo

3. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP

4. Disciplina de Reumatologia da FMUSP

5. Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista

6. Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo

7. Hospital Municipal Infantil Menino Jesus

8. Universidade Estadual de Campinas

9. Hospital Servidor Público

10. Universidade Federal da Bahia

11. Hospital Materno Infantil de Goiás

12. Universidade Federal do Pará

13. Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

14. Disciplina de Reumatologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

15. Instituto de Puericultura Martagão Gesteira da UFRJ.

Endereço para correspondência: Clovis Artur Almeida da Silva. Rua Araíoses, 152/81 – Vila Madalena. São Paulo, SP-Brasil. CEP: 05442-010. Fax: (11) 3069-8503. E-mail: clovis.silva@icr.usp.br

## INTRODUÇÃO

Os pacientes portadores de doenças reumatológicas crônicas apresentam risco de infecção pelo menos duas vezes maior quando comparados a indivíduos normais.<sup>1,2</sup> Este risco mais elevado está relacionado com as condições próprias da doença de base e também à terapêutica imunossupressora habitualmente necessária para o controle da doença. Além disto, podem ocorrer suscetibilidades específicas, como, por exemplo, asplenia funcional observada em alguns pacientes portadores de lúpus eritematoso sistêmico (LES), o que resulta em maior risco de infecções causadas por bactérias encapsuladas, como pneumococos, meningococos e *Haemophilus influenzae* tipo b.<sup>3,4</sup> Facó *et al.* (2004) avaliaram, retrospectivamente, os óbitos de crianças e adolescentes brasileiros com LES durante um período de 10 anos, confirmando que as infecções constituíam a principal causa de morte entre esses pacientes.<sup>5</sup>

A utilização crescente de terapêuticas mais agressivas para o tratamento das doenças reumatológicas, como os imunossuppressores e os agentes biológicos, aumenta a suscetibilidade desses pacientes às infecções. Neste contexto, a administração segura de vacinas contra agentes infecciosos e a obtenção de resposta adequada à vacinação constitui medida de grande repercussão para a prevenção de infecções.

No entanto, os manuais informativos sobre a indicação das vacinas disponíveis atualmente não contemplam recomendações específicas para a imunização de crianças e adolescentes com doenças reumatológicas.<sup>5</sup> A falta de consenso gera diversidade de condutas entre os profissionais que atuam nesta especialidade, e resulta no distanciamento entre a prática clínica e a acadêmica.<sup>6,7</sup>

Publicações recentes sobre imunizações entre pacientes adultos com doenças reumatológicas seguem, de forma geral, as recomendações estabelecidas para os pacientes imunossuprimidos, contraindicando a administração de vacinas com componentes vivos para os pacientes com doenças reumatológicas em uso de imunossuppressores.<sup>3,4,7,8</sup> Essa também é a recomendação do grupo de pediatra reumatologista do Reino Unido.<sup>6</sup>

Os 26 pediatras reumatologistas membros do Departamento de Reumatologia Pediátrica da Sociedade de Pediatria de São Paulo (SPSP) reuniram-se para elaborar um consenso sobre imunização para pacientes com doenças reumatológicas com início na infância e adolescência, sendo que alguns desses profissionais participam de pesquisas e publicações científicas nesta área. Além disto, 11 pediatras reumatologistas membros da Comissão de Reumatologia Pediátrica da Sociedade Brasileira de Reumatologia também participaram deste Consenso.

Destes, cinco são de São Paulo (participam dos dois Comitês) e seis são provenientes de outros estados do Brasil: Bahia, Goiás, Pará, Mato Grosso do Sul e Rio de Janeiro. Todos os membros têm título de capacitação em Reumatologia Pediátrica e/ou Reumatologia e atuam nas atividades de ensino, assistência e pesquisa. Este trabalho teve como coordenadores: CAAS e MTRAT.

## OBJETIVO

Elaborar recomendações fundamentadas nas melhores evidências científicas para a indicação de vacinas e imunização passiva nas crianças e adolescentes com doenças reumatológicas.

## MÉTODOS

Os participantes do estudo foram subdivididos em grupos de trabalho, cada qual ficando responsável por revisar a literatura disponível sobre a eficácia e a segurança de cada uma das vacinas recomendadas atualmente pelo calendário vacinal brasileiro para este grupo de pacientes.

A pesquisa dos termos eficácia e/ou segurança das diferentes vacinas em crianças e adolescentes com doenças reumatológicas foi realizada nas bases de dados *Medline* e *SciELO*, de 1966 até março de 2009, incluindo revisões sobre o tema, estudos controlados, casuísticas e relatos de casos. Para cada vacina, o “grau de recomendação” e a “força de evidência” dos estudos foram classificados em quatro níveis:

- A:** Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais e observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, com base em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

Considerações gerais sobre a imunização entre crianças e adolescentes com doenças reumatológicas

A primeira questão relevante refere-se à segurança da administração de vacinas de agentes vivos atenuados nos pacientes com doenças reumatológicas em uso de imunossuppressores, pela possibilidade dessas vacinas induzirem o quadro infeccioso, em vez de protegê-los. No entanto, é interessante ressaltar que não encontramos, na literatura pesquisada, relatos de disseminação viral após a administração de vacinas de componentes virais vivos atenuados em pessoas cuja imunossupressão fosse secundária a doenças reumatológicas ou ao seu tratamento.

Por outro lado, todos os estudos prospectivos realizados para avaliar a eficácia e segurança vacinal nos pacientes com doenças reumatológicas limitaram-se à avaliação das vacinas inativadas. Além disso, os estudos, em sua maioria, não são controlados e incluíram um número limitado de pacientes.<sup>3-4,8</sup> Consequentemente, as recomendações sobre o uso de vacinas para este grupo de pacientes são frequentemente baseadas naquelas estabelecidas para pacientes com outras doenças, como neoplasias, que utilizam estas drogas em doses bem maiores do que as prescritas em reumatologia. Nesse sentido, com base no que existe de disponível atualmente e, na opinião de especialistas, o presente consenso não recomenda o uso de vacinas com vírus vivo atenuado para os pacientes com doenças reumatológicas autoimunes (**evidência D**).

Alguns medicamentos comumente utilizados no tratamento das doenças reumatológicas, tais como corticoides (CE), metotrexato (MTX), azatioprina (AZA), ciclosporina A (CIA), ciclofosfamida (CFM) e os inibidores do fator de necrose tumoral (anti-TNF) são potencialmente imunossupressores.<sup>9</sup> O grau de imunossupressão conferido por esses medicamentos varia de acordo com a duração do uso e as doses utilizadas (**evidência C**).<sup>7</sup>

A imunossupressão induzida pelos CE é proporcional à dose, embora não exista consenso quanto à dose a partir da qual essa imunossupressão seria suficiente para contraindicar a administração de vacinas com agentes atenuados.<sup>7,10-11</sup> Segundo a Academia Americana de Pediatria, a imunização com vacinas de componentes vivos é contraindicada quando a prednisona é utilizada em dose igual ou superior a 2 mg/kg/dia ou maior que 20 mg/dia, por período maior que uma semana (**evidência D**)<sup>12</sup>. Davies & Woo, em 2002, verificaram que, na opinião dos 24 reumatologistas do Grupo Britânico de Reumatologia Pediátrica, a dose de CE que contraindicaria o uso da vacina contra varicela (vacina de vírus vivo atenuado) para crianças portadoras de doenças reumáticas variou de 0,2 a 1 mg/kg/dia (**evidência D**).<sup>6</sup>

Outra questão que suscita dúvidas sobre a segurança da imunização nos pacientes com doenças reumatológicas está relacionada com a possibilidade da vacinação desencadear ou causar reativação das doenças. Embora existam relatos de casos esporádicos de associação temporal entre o uso de algumas vacinas, entre elas a da hepatite B, e a reativação da artrite reumatoide (AR) (**evidência D**)<sup>9</sup>, estudos prospectivos não confirmaram esta associação.

Além disso, alguns estudos recentes sugerem que as infecções e as imunizações podem induzir modulação do sistema imunológico promovendo proteção contra fenômenos de autoimunidade (**evidência D**).<sup>13</sup> A preocupação com reativação

ou desencadeamento da doença tem resultado, muitas vezes, em uma cobertura vacinal inadequada.

Estas considerações serão abordadas com mais detalhes para cada uma das vacinas recomendadas atualmente pela Sociedade Brasileira de Pediatria.

O presente artigo será dividido nas seguintes vacinas: contra hepatites A e B; vírus do papiloma humano (HPV); influenza; pneumococo; meningococo; *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib); febre amarela; bacilo Calmette-Guérin (BCG); rotavírus; varicela; sarampo, caxumba e rubéola (SCR); toxoide tetânico e diftérico; e pólio (Salk e Sabin). Além disto, também serão incluídos os textos sobre o uso de imunoglobulinas para a imunização passiva e as orientações para pessoas que convivem com imunodeprimidos.

## Vacina contra Hepatite A

As hepatites virais continuam sendo um grave problema de saúde pública no mundo e no Brasil. A principal via de contágio do vírus da hepatite A é a fecal-oral, sendo a transmissão parenteral rara. Deste modo, a disseminação está relacionada com o nível socioeconômico da população e com o grau de saneamento básico, de educação sanitária e das condições de higiene da população. Geralmente, a doença é autolimitada e menos de 1% dos casos evolui para hepatite fulminante (**evidência A**).<sup>14</sup>

A vacina contra a hepatite A é de vírus inativado, podendo ser aplicada a partir de 1 ano de idade em duas doses com intervalo de 30 dias entre elas e encontra-se disponível nos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIE) e no Sistema Único de Saúde (SUS). É uma vacina bastante segura, com raros eventos adversos, tais como: dor, inchaço e eritema no local da injeção, além de febre baixa.<sup>14</sup>

O Ministério da Saúde a indica nas seguintes situações: pessoas com hepatopatias crônicas, suscetíveis à hepatite A; receptores de transplantes alogênicos ou autólogos, após transplante de medula óssea; candidatos a receber transplantes autólogos de medula óssea, antes da coleta, e doadores de transplante alogênico de medula óssea e pacientes esplenectomizados.<sup>14</sup>

Não existem trabalhos na literatura mostrando a segurança e eficácia desta vacina nas doenças reumatológicas (**evidência D**). Existe apenas um único relato de caso de um paciente com diagnóstico de hepatite a esclarecer, que após 10 dias da vacinação contra a hepatite A apresentou letargia, icterícia, aumento das transaminases, hipergamaglobulinemia, positividade de anticorpos antinucleares e do anti-DNA de dupla hélice, que evoluiu com remissão da doença após uso de corticoide.<sup>15</sup>

## Vacina contra Hepatite B

A transmissão do vírus da hepatite B (VHB) se faz por via parenteral, principalmente pela via sexual. A transmissão vertical (materno-infantil) também é causa frequente de disseminação do VHB. Na infância, cerca de 70 a 90% das infecções ocorridas em menores de 5 anos cronicam e 20% a 25% dos casos crônicos com evidências de replicação viral evoluem para doença hepática avançada (cirrose e hepatocarcinoma) (**evidência A**).<sup>14</sup>

A vacina contra hepatite B pode ser administrada em qualquer idade e simultaneamente com outras vacinas do calendário básico. A imunização é realizada em três doses, com intervalo de 1 mês entre a primeira e a segunda dose e de 6 meses entre a primeira e a terceira dose (0, 1 e 6 meses). Algumas populações como imunocomprometidos, portadores de insuficiência renal em programas de hemodiálise e alguns bebês prematuros devem fazer uso de esquemas especiais.

A vacina contra a hepatite B está disponível no SUS para as seguintes situações: menores de 1 ano de idade, a partir do nascimento, preferencialmente nas primeiras 12 horas após o parto; crianças e adolescentes entre 1 e 19 anos de idade; doadores regulares de sangue; populações indígenas; comunicantes domiciliares de portadores do vírus da hepatite B; portadores de hepatite C; pacientes com insuficiência renal crônica usuários de hemodiálise; politransfundidos, hemofílicos, talassêmicos, portadores de anemia falciforme; portadores de neoplasias; portadores de HIV (sintomáticos e assintomáticos) e usuários de drogas injetáveis e inaláveis; pessoas reclusas (presídios, hospitais psiquiátricos, instituições de menores, forças armadas etc.), carcereiros de delegacias e penitenciárias; homossexuais, profissionais do sexo; profissionais de saúde, coletadores de lixo hospitalar e domiciliar; bombeiros, policiais militares, civis e rodoviários envolvidos em atividade de resgate.<sup>14</sup>

A literatura é controversa com relação à segurança da vacina do VHB com respeito às doenças autoimunes. Diferentemente da hepatite A, uma variedade de manifestações autoimunes já foram descritas após a vacinação contra VHB, tais como vasculites, lúpus eritematoso sistêmico (LES), artrite reumatoide (AR), artropatias soronegativas, trombocitopenia autoimune, miastenia grave, síndrome de Evans, uveíte, mielite transversa, eritema nodoso, polineuropatia periférica, mal epilético, glomerulonefrite, erupção papular de Gianotti-Crosti, eritema multiforme, pênfigo bolhoso e líquen plano (**evidência C**).<sup>16-18</sup>

Um estudo caso-controle utilizando a base de dados do *Vaccine Adverse Events Reporting System* (VAERS) encontrou aumento significativo do risco de doenças autoimunes após a vacina de hepatite B quando comparados a controles vacinados

com toxoide tetânico (**evidência B**).<sup>19</sup> Uma publicação posterior, utilizando esse mesmo banco de dados reportou 465 casos de recorrência ou piora de sintomas de doenças reumatológicas após revacinação com VHB, incluindo quatro casos de LES (**evidência B**).<sup>20</sup> É importante lembrar que essa base de dados é proveniente de uma administração populacional de dezenas de milhões de casos vacinados, tornando expressivamente reduzido o número de casos relatados.<sup>21</sup>

Por outro lado, um estudo caso-controle com 260 pacientes com LES falhou em identificar a vacinação contra VHB como fator de risco para o desenvolvimento da doença (**evidência A**).<sup>22</sup>

Existem controvérsias na eficácia da vacinação contra VHB no LES. Em um estudo avaliando 23 pacientes com LES juvenil em esquema de diálise, todos os pacientes falharam em soroconverter após a vacinação (**evidência C**).<sup>23</sup> Deve-se ressaltar que este é um estudo da década de 1990, com um antígeno para VHB diferente da vacina atual.

Em um estudo realizado em São Paulo, Kuruma *et al.* analisando prospectivamente 28 mulheres com LES, sem atividade da doença e com prednisona menos que 20 mg/dia e sem imunossupressor, que foram submetidas à vacinação com antígeno recombinante do VHB demonstraram eficácia e segurança nesta população (**evidência A**).<sup>18</sup> Um estudo australiano avaliou a administração da vacina da hepatite B em 39 pacientes com AIJ em remissão e nenhum reativou a doença (**evidência B**).<sup>24</sup>

## Vacina contra o HPV

O HPV é o agente viral mais comum nas infecções anogenitais em todo o mundo (**evidência B**).<sup>24</sup> Na maior parte das vezes, o vírus é eliminado espontaneamente, sem sequelas, porém, se isso não ocorre, ele pode ser responsável por alterações clínicas que vão desde displasias cervicais leves até câncer cervical (**evidência D**).<sup>25</sup> Os tipos 16 e 18 são responsáveis por 70% dos casos de câncer cervical, enquanto os tipos 6 e 11 causam cerca de 90% dos casos de condiloma acuminado clássico (**evidência B**).<sup>26</sup>

A vacina quadrivalente contra os tipos 6, 11, 16 e 18 do HPV foi desenvolvida recentemente para a prevenção das doenças anogenitais e das lesões cervicais de alto grau de malignidade. A vacina (constituída de partículas virais) é administrada por via intramuscular na dose de 0,5 mL, em três aplicações (0, 2 e 6 meses). Dois grandes estudos de fase III foram realizados para avaliar a eficácia da vacina em um grande número de mulheres com idades entre 15 e 26 anos, suscetíveis a estes agentes (**evidência A**).<sup>27,28</sup> A vacina também foi testada em mais de mil crianças e adolescentes de ambos os

sexos, entre 10 e 15 anos de vida, com taxas de soro-conversão de 99% para os quatro tipos de HPV (evidência A).<sup>26</sup> A vacina costuma ser bem tolerada, podendo causar reações locais leves ou febre baixa.

Com a evolução do conhecimento a respeito das doenças reumatológicas e o desenvolvimento de novas terapias imunossupressoras, tem-se observado crescentes taxas de sobrevida nestas patologias, com proporcional melhora na qualidade de vida dos pacientes. Assim, pacientes na faixa etária infantil têm atingido a adolescência e se tornado sexualmente ativos, com conseqüente risco de contraírem doenças sexualmente transmissíveis, vaginites e displasia cervical.

Diversos estudos demonstraram que mulheres com LES apresentam risco elevado de displasia cervical, muito superior aos controles (**evidência B**).<sup>29</sup> Em estudo brasileiro realizado em adolescentes com LES juvenil (evidência B), as alterações inflamatórias na citologia cervicovaginal estiveram significativamente associadas à atividade da doença, tanto nas pacientes sexualmente ativas como nas inativas. Neste estudo, condiloma acuminado decorrente da infecção pelo HPV foi identificado em dois controles sexualmente ativos (6,4%) e em nenhuma das pacientes com LES juvenil.<sup>30</sup>

Até o momento, não existem publicações sistemáticas com relação a infecções pelo HPV, citologia cervicovaginal e câncer cervical em adolescentes com artrite idiopática juvenil ou mesmo dermatomiosite juvenil.

Tendo em vista a segurança e a eficácia da vacina anti-HPV em crianças e adolescentes normais, o maior risco dos pacientes reumáticos imunodeprimidos contraírem a infecção pelo HPV e a segurança e a eficácia de outras vacinas inativadas nestes pacientes, os autores sugerem a vacinação de crianças e adolescentes reumáticos com a vacina anti-HPV, especialmente nos pacientes com LES (**evidência D**). Entretanto, a eficácia e a segurança desta vacina ainda não foram testadas em pacientes reumáticos ou imunocomprometidos de modo geral. Além disto, a vacina ainda não está disponível nos CRIE e no SUS, tendo custo bastante elevado.

### Vacina contra o Vírus da Influenza

Existem dois tipos de vacina contra influenza: a vacina de vírus morto inativado e a vacina de vírus vivo atenuado. A vacina disponível no Brasil é a vacina de vírus inativado.

A vacina anti-influenza inativada trivalente é composta por dois antígenos do vírus influenza A e um antígeno do vírus influenza B. Anualmente, um ou mais antígenos podem ser modificados, de acordo com a prevalência mundial das

cepas de vírus influenza e com o surgimento de novas cepas. Recomenda-se a aplicação em indivíduos acima de 6 meses de idade. Crianças entre 6 meses e 8 anos devem receber, após a primeira dose da vacina, uma segunda dose com intervalo de quatro semanas.<sup>31</sup>

A vacina contra influenza deve ser armazenada entre 2 e 8°C e aplicada por via intramuscular. Em crianças abaixo de 2 anos, deve-se utilizar o vasto lateral da coxa e acima de 2 anos, pode ser utilizado o deltoide, glúteo ou vasto lateral. A dose é de 0,25 mL em crianças de 6 a 35 meses e de 0,5 mL a partir de 36 meses.<sup>31</sup> A vacina não está disponível no SUS, mas está disponível nos CRIE.

Essa vacina é recomendada para indivíduos em risco de desenvolverem complicações da infecção por influenza e para os contactantes de indivíduos expostos a este mesmo risco. As indicações são: crianças de 6 meses a 5 anos de idade; gestantes; indivíduos acima de 50 anos de idade; indivíduos com diabetes, cardiopatias, pneumopatias crônicas, inclusive asma, nefropatias crônicas; portadores de asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas; pacientes em uso crônico de ácido acetilsalicílico (incluindo AIJ e doença de Kawasaki); pacientes institucionalizados; pacientes com imunossupressão medicamentosa ou por neoplasias, contactantes de indivíduos em risco de complicação por influenza; contactantes e cuidadores de crianças abaixo de 6 meses de idade e profissionais de saúde.<sup>31,32</sup> Além disso, qualquer pessoa que não deseja contrair a gripe e suas complicações, pode fazer uso da vacina a partir de 6 meses de idade.

A vacina contra a influenza não deve ser aplicada em indivíduos que já apresentaram reação alérgica grave a ovo de galinha ou previamente à vacina influenza; pessoas que apresentaram síndrome de Guillain-Barré até 6 semanas após receber a vacina influenza; crianças abaixo de 6 meses e indivíduos com doença aguda febril moderada a grave.<sup>31</sup> A eficácia da imunização mensurada anualmente é de 97% nos adultos vacinados.<sup>31,32</sup>

Diversos estudos, em sua maioria com pequenas casuísticas, sugerem que a resposta vacinal no LES seja menor do que a dos indivíduos saudáveis (**evidências B e C**).<sup>33-36</sup> Dois trabalhos demonstraram que 38% a 63% de 24 pacientes com LES apresentaram resposta vacinal a influenza. Esta resposta foi ainda menor em indivíduos acima de 50 anos, com dose de prednisona acima de 10 mg e em uso de azatioprina.<sup>33-34</sup> Em contraste, dois estudos descreveram, em indivíduos com LES, uma resposta vacinal semelhante aos indivíduos saudáveis. (**evidências B e C**).<sup>37-38</sup>

Uma avaliação prospectiva demonstrou níveis protetores de anticorpos em 95% de 34 crianças com artrite idiopática

juvenil (AIJ), com eventos adversos locais comparáveis entre pacientes e controles (**evidência B**).<sup>39</sup> Em outro estudo prospectivo que incluiu 49 pacientes com AIJ em uso de terapia imunossupressora por longo prazo (CE, MTX, AZA, CIA), observou-se que as taxas de soroconversão giraram entre 80%-100% dependendo da cepa analisada, e não houve eventos adversos sérios ou reativação da doença (**evidência B**).<sup>40</sup>

Vários estudos avaliaram o efeito das medicações utilizadas no tratamento da AR e da AIJ na imunogenicidade da vacina contra a influenza. Todos mostraram que CE, sais de ouro, MTX e AZA não afetam significativamente a produção de anticorpos soroprotetores nestas duas doenças. Estudos em AR têm demonstrado que pacientes em uso de medicações anti-TNF, como o infliximabe, podem apresentar níveis reduzidos de anticorpos pós-vacinais com relação àqueles que não utilizam essa classe de medicamentos, embora os títulos de anticorpos continuem em níveis soroprotetores, sugerindo que estes pacientes podem ser vacinados (**evidências B**).<sup>41,42</sup>

A vacina de vírus morto inativado não causa sintomas de infecção por influenza. Eventos adversos leves incluem dor, edema e eritema no local da aplicação, febre baixa e mialgia com duração de cerca de 1 a 2 dias.<sup>31</sup>

A maior parte dos indivíduos com LES descritos até o momento não apresentou reações adversas relevantes e a vacina foi considerada segura (**evidências B e C**).<sup>43,44</sup> Entretanto, há raras descrições de atividade renal em pacientes imunizados contra a influenza (**evidência C**).<sup>43</sup> Foi observado também que a vacina contra a influenza não induziu à produção de anticorpo anti-DNA dupla hélice (**evidência C**).<sup>45</sup>

Os estudos disponíveis até o momento em adultos com LES não evidenciaram piora dos parâmetros clínicos ou laboratoriais de atividade da doença. Além disso, não há evidências que indiquem piora de atividade da doença desencadeada pela imunização. Além de ser considerada uma vacina segura, ela é capaz de induzir uma resposta imunológica satisfatória, devendo, portanto, ser encorajada para os pacientes com LES, com objetivo final de reduzir a morbi-mortalidade associada ao vírus influenza neste grupo de pacientes imunodeprimidos. Adicionalmente, não há estudos controlados a respeito da vacinação contra influenza em dermatomiosite juvenil (DMJ).

## VACINA ANTIPNEUMOCÓCICA

Crianças com determinadas doenças reumatológicas, especialmente AIJ e LES juvenil, apresentam maior risco de desenvolvimento de infecção pneumocócica grave<sup>5,46</sup> e são mais propensas a rápido declínio dos níveis de anticorpos antipneumocócicos pós-vacinais devido ao comprometimento da

resposta imunológica induzida pela doença e pelo tratamento utilizado.<sup>5</sup>

A vacina polissacarídica (Pn23) inclui uma suspensão de 23 sorotipos de polissacarídeos purificados da cápsula do *Streptococcus pneumoniae* em solução salina conservada por fenol: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F e 33F.<sup>47,48</sup>

A vacina pneumocócica conjugada heptavalente (Pnc7) inclui sete polissacarídeos capsulares do *S. pneumoniae* cada um associado a uma variante não tóxica da toxina diftérica, CRM197. A vacina contém polissacarídeos capsulares dos sorotipos 4, 9V, 14, 19F e 23F e oligossacarídeos dos sorotipos 18C e 6B, proteína carreadora CRM197 e adjuvante de fosfato de alumínio. Não contém conservantes.<sup>47,48</sup>

Não há estudos de eficácia da vacina pneumocócica em populações infantis com doenças reumatológicas. Estudos com crianças e adolescentes transplantados mostraram eficácia de mais de 70% com a vacina conjugada e a Pn23 (**evidências A**).<sup>47,48</sup> O uso do MTX foi associado a níveis de IgG anti-23F e anti-6B significativamente menores nos adultos. Por outro lado, agentes anti-TNF-alfa não foram associados à pior resposta vacinal na artrite reumatoide e artrite psoriásica (**evidências A**).<sup>49,50</sup> No LES, a vacina polissacarídica foi eficaz em 74% dos pacientes, com tendência a menor resposta humoral nos pacientes em uso de imunossupressores (CFM, AZA e MTX) e com atividade da doença (**evidência B**).<sup>51</sup> Pacientes com síndrome de Sjögren primário ou secundário imunizados com vacina polissacarídica multivalente (12 antígenos capsulares) apresentaram elevações significativas dos níveis de anticorpos contra os 12 sorotipos (**evidência A**).<sup>52</sup>

A vacina antipneumocócica é geralmente bem tolerada nos pacientes reumáticos. Efeitos colaterais associados à vacina incluem leve hiperemia e dor local, febre baixa ou mal-estar, geralmente com duração de até 72 horas e sem necessidade de medidas terapêuticas (**evidências A e B**).<sup>51,52</sup> Em pacientes adultos com AR, LES ou síndrome de Sjögren, a atividade clínica e laboratorial da doença não parece sofrer alteração significativa após a aplicação da vacina antipneumocócica (**evidências A**).<sup>49,52,53</sup> Estudos com populações pediátricas com leucemia e outras neoplasias também comprovaram a segurança do uso de vacinas inativadas como a antipneumocócica (**evidências A**).<sup>49,54,55</sup>

A vacina contra o pneumococo (Pnc7 e Pn23) é indicada para crianças e adolescentes com doenças reumatológicas em imunossupressão, preferencialmente antes da introdução da terapia imunossupressora, não sendo contraindicada durante a terapia imunossupressora (**evidências A e B**).<sup>49,50,56</sup> Nos casos

de esplenectomia eletiva no LES juvenil, a vacina deve ser aplicada pelo menos 2 semanas antes da cirurgia.

A vacina conjugada heptavalente (Pnc7) é administrada por via intramuscular na dose de 0,5 mL. Pacientes de 2 a 6 meses deverão receber três doses da Pnc7, administradas com intervalo mínimo de 2 meses, seguidas por uma dose adicional aos 12-15 meses. Pacientes de 7 a 59 meses deverão receber duas doses de Pnc7, administradas com intervalo de 2 meses, seguidas por uma dose de Pn23 meses após a segunda dose de Pnc7 (**evidência D**).<sup>57</sup>

A via de administração da vacina polissacarídica (Pn23) recomendada é a intramuscular, podendo eventualmente, ser feita por via subcutânea, na dose de 0,5 mL. Está indicada para pacientes acima de 2 anos de idade. Pacientes que já receberam a vacina Pnc7 antes dos 2 anos deverão receber a vacina polissacarídica, com intervalo  $\geq 2$  meses após a última dose de Pnc7. Pacientes de 2 a 10 anos de idade deverão receber duas doses da Pn23, com intervalo de 3 a 5 anos entre as doses, incluindo aqueles que já receberam Pnc7 anteriormente. Pacientes maiores de 10 anos deverão receber duas doses da vacina Pn23, sendo a segunda dose 5 anos ou mais após a primeira. O paciente não deve receber mais de duas doses da vacina Pn23 (**evidência D**).<sup>57</sup>

A vacina pneumocócica não está incluída entre as obrigatórias do SUS, porém está disponível nos CRIE.

### Vacina Antimeningocócica

A vacina antimeningocócica conjugada do grupo C está indicada na imunização ativa de crianças com mais de 2 meses, adolescentes e adultos para prevenção de doença invasiva causada por *Neisseria meningitidis* do sorogrupo C. Ela é segura para aplicação em crianças com doenças reumatológicas, inclusive naquelas que fazem uso de medicamentos imunossupressores e o esquema vacinal deve ser o mesmo das crianças saudáveis (**evidência D**).<sup>58</sup>

Pacientes com asplenia, deficiência de complemento C3 ou de componentes da via terminal do sistema complemento (C5, C6, C7, C8, C9) estão em risco de doença meningocócica e devem receber a vacina (**evidência D**).<sup>58</sup> Indivíduos com comprometimento da resposta imunológica decorrente da terapia imunossupressora apresentam resposta de anticorpos adequada à imunização ativa. Além disto, a vacina antimeningocócica não agrava a atividade da AIJ, nem desencadeia novo surto da doença (**evidência B**).<sup>59</sup>

Cada dose da vacina contém o polissacarídeo do meningococo C conjugado ao toxoide tetânico ou à proteína CRM197 de *Corynebacterium diphtheriae*. Ela é aplicada por via intramus-

cular a partir do 2º mês em duas ou três doses, de acordo com o fabricante. Uma dose de reforço é realizada aos 12 meses. Em maiores de 12 meses, administra-se dose única da vacina.<sup>58</sup>

Apesar de terem sido relatados sintomas de meningismo, como dor/rigidez de nuca ou fotofobia, não há evidências de que a vacina cause meningite meningocócica C. No entanto, deve-se permanecer alerta quanto à possibilidade de meningite ocasionalmente concomitante.

Esta vacina não está à disposição na rede pública, porém está à disposição nos CRIE.

### Vacina contra *Haemophilus Influenzae* Tipo B

Os pacientes com doenças reumatológicas apresentam maior risco de doenças invasivas (meningite, epiglote, septicemia, osteomielite e artrite) causadas pelo *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib), havendo indicação de imunização (**evidência B**).<sup>6</sup>

A vacina contra Hib está indicada para pacientes imunossuprimidos segundo o Comitê de Doenças Infecciosas da Academia Americana de Pediatria e Sociedade Britânica de Reumatologia.<sup>6,60</sup>

A vacina para Hib é conjugada, composta pelo polissacarídeo capsular da bactéria e sua administração é feita por via intramuscular. Está disponível na rede pública, fazendo parte do calendário oficial de imunização brasileiro, e nos CRIE. A vacinação deve ser feita em crianças e adolescentes até 19 anos de idade: até 1 ano de idade – três doses (2, 4 e 6 meses com reforço aos 15 meses); menores de 5 anos não vacinadas previamente ou que receberam apenas uma dose – 2 doses com 1 a 2 meses de intervalo; pacientes vacinados com duas doses antes de 12 meses de idade – apenas uma dose adicional.<sup>60</sup>

Como a resposta vacinal pode ser influenciada pela terapêutica imunossupressora, aconselha-se que tais pacientes recebam a vacina o mais precocemente possível após o diagnóstico e, de preferência, antes de iniciar o tratamento (**evidência D**).<sup>61</sup>

Dados de eficácia não estão disponíveis para o uso em crianças, adolescentes e adultos com doenças crônicas. Há evidências de que os pacientes com LES desenvolvem níveis de anticorpos protetores contra Hib. (**evidência B**).<sup>51</sup>

### Vacina contra Febre Amarela

A vacina contra febre amarela, composta por vírus vivos atenuados, está indicada para crianças a partir dos 9 meses de idade e adultos que moram ou viajam para áreas onde existe a doença. Ela é encontrada na rede pública.

A via de administração é intramuscular e uma única dose deve ser aplicada 10 ou mais dias antes da viagem. Um re-

forço a cada 10 anos deve ser feito se há risco de exposição continuada.

Vacinação com vírus vivos atenuados determina uma resposta imunológica mantida e altamente protetora, mas, nos pacientes imunossuprimidos, há redução da resposta com maior risco de infecção ativa.

Crianças e adolescentes com doenças reumatológicas que recebem drogas imunossupressoras não devem receber vacinas com vírus vivo, apesar da descrição de pacientes com estas patologias em tratamento imunossupressor terem sido vacinados contra a febre amarela e não terem apresentado nenhum evento adverso significativo (**evidência C**).<sup>62</sup>

Além das contraindicações do uso da vacina com vírus vivo já descritas inicialmente, deve-se lembrar de condições como alergia à proteína do ovo e gestação, que contraindicam o uso da vacina contra febre amarela. Eventos adversos graves têm sido relatados, tais como, reação de hipersensibilidade, doença viscerotrópica relacionada com vacina e doença neurotrópica (**evidência C**).<sup>63,64</sup>

### Vacina BCG

A vacina BCG é preparada com bacilos vivos atenuados do *Mycobacterium bovis*. No Brasil, é oferecida na rotina de vacinação, por via intradérmica para todos os recém-nascidos, sadios com peso maior ou igual a 2 kg (**evidência B**).<sup>65</sup> Está disponível no SUS e CRIE.

Estudos de meta-análise, caso-controle para avaliar o efeito protetor da vacina BCG contra as formas clínicas graves da tuberculose (miliar e meníngea) na criança, mostraram alta taxa de proteção, acima de 80% (**evidências A e B**).<sup>66-68</sup> Essa proteção pode perdurar por cerca de 10-15 anos (**evidência B**).<sup>69</sup>

No Brasil, conforme as normas do Ministério da Saúde, a vacina BCG está contra indicada nas seguintes condições (**evidência B**)<sup>70</sup>: relativas (recém-nascidos com peso inferior ou igual a 2 kg, afecções dermatológicas generalizadas ou no local da aplicação, uso de imunossupressores) e absolutas (adulto com infecção por HIV sintomática ou assintomática, criança com infecção por HIV sintomática e pacientes com imunodeficiência congênita).

Nos pacientes com doenças reumatológicas, a vacina BCG está contraindicada na vigência do tratamento imunossupressor (**evidência B**).<sup>70</sup> Entretanto, a vacina BCG não é contraindicada para os conviventes de pacientes imunocomprometidos.

Embora a vacinação com BCG muitas vezes resulte em efeitos adversos locais, complicações graves, a longo prazo são raras (**evidência B**).<sup>70</sup> Pode ocorrer adenomegalia axilar não supurada durante a evolução normal da lesão vacinal, de-

saparecendo espontaneamente, sem tratamento medicamentoso e/ou cirúrgico. Complicações graves como abscesso no local da aplicação, úlceras, linfadenite regional supurativa e fistulizada, são raras. Osteomielite é rara e geralmente associada à deficiência imunológica.

### Vacina contra Rotavírus

O rotavírus é o principal agente etiológico da diarreia aguda em crianças menores de 5 anos de idade em todo o mundo.<sup>71,72</sup> A infecção varia de assintomática ou leve, com diarreia líquida e duração limitada, a quadros graves com desidratação, febre, vômitos e internações hospitalares que ocorrem, em geral, em lactentes de 3 a 24 meses de idade.<sup>72,73</sup> Crianças e adultos imunocomprometidos apresentam gastroenterites graves ou prolongadas pelo rotavírus.<sup>72</sup>

Atualmente, existem duas vacinas licenciadas no Brasil contra o rotavírus. A vacina monovalente (G1P[8]), que proporciona imunidade cruzada (heterotípica) contra outros sorotipos do rotavírus e está em uso no setor público e privado desde 2006 e a recentemente licenciada vacina pentavalente (G1, G2, G3, G4, P[8]). Ambas são vacinas constituídas de vírus vivos atenuados.<sup>72,74</sup>

A administração destas vacinas é por via oral sendo a primeira dose aos 2 meses (6 a 14 semanas e 6 dias) e a segunda aos 4 meses (14 a 25 semanas), com intervalo mínimo de 1 mês entre as doses e não devem ser utilizadas após os 8 meses de idade.<sup>74</sup>

As vacinas contra o rotavírus conferem proteção de 74% a 87% contra gastroenterites por rotavírus de qualquer gravidade e de 85% a 98% contra as formas graves da doença (**evidência A**).<sup>71,72</sup>

Preferencialmente, a vacinação não deve ocorrer durante o período de imunossupressão, para que se obtenha melhor resposta imunológica e se evite o risco de provocar doença pelo agente vacinal.

Não existem dados com relação à eficácia da vacina contra rotavírus em pacientes com doenças reumatológicas, bem como com relação ao desenvolvimento de autoimunidade após o seu uso.<sup>3</sup> Embora casos de doença de Kawasaki tenham sido relatados após a vacinação contra rotavírus, a relação causal ainda não pode ser estabelecida.<sup>75</sup>

### Vacina contra Varicela

A vacina contra varicela é feita a partir de vírus vivos atenuados, derivados da cepa OKA e é aplicada por via subcutânea. Em geral, é bem tolerada e imunogênica em indivíduos imunocompetentes. Pacientes imunodeprimidos podem apresentar



eventos adversos mais intensos, embora raramente graves. A efetividade da vacina contra todas as formas de doença é de cerca de 85% e contra as formas graves, de 99%.

Até o momento, a vacina não está no calendário oficial da rede pública, porém está disponível nos CRIE. O esquema vacinal proposto para os suscetíveis pela Sociedade Brasileira de Pediatria é de uma dose em crianças com 1 ano de idade e uma segunda dose aos 4 a 6 anos. Adolescentes a partir de 13 anos de idade, que não tenham sido vacinados ou indivíduos imunodeprimidos acima de 1 ano de idade, devem receber duas doses, com intervalo de 4 semanas.

Atualmente, há três apresentações comerciais de vacinas contra varicela e um dos laboratórios fabricantes recomenda dose única da vacina também para adolescentes (**evidência D**).<sup>77</sup> Há interferência entre a vacina de varicela e outras vacinas de vírus vivos de uso parenteral, devendo ser aplicadas no mesmo dia, em locais diferentes ou com intervalo de 30 dias.

Estudo recente realizado para avaliar o estado de imunização contra varicela em crianças e adolescentes com doenças reumatológicas verificou que cerca de 50% dos 98 pacientes incluídos (2 a 16 anos) que negavam história anterior de varicela infecção eram suscetíveis (**evidência B**).<sup>76</sup> Nesta pesquisa, 25 pacientes suscetíveis foram selecionados (16 com AIJ, quatro com DMJ, três com esclerodermia e um com vasculite) e vacinados contra varicela. Todos os pacientes usavam MTX e 11 também recebiam corticoide. Nenhum paciente desenvolveu varicela e/ou eventos adversos graves pós-vacinais. Além disso, nenhuma piora na atividade das doenças reumatológicas foi verificada pelos autores (**evidência B**).<sup>76</sup>

Não há evidências na literatura quanto à imunogenicidade e segurança da vacina contra varicela em pacientes com LES (3).<sup>78</sup>

Pacientes com doenças reumatológicas têm maior risco de apresentar quadros graves de varicela, além dos riscos adicionais relacionados ao uso crônico de anti-inflamatórios, e possível indução de síndrome de ativação macrófágica. Para as crianças e adolescentes com doenças reumatológicas, o ideal seria indicar esta vacina aos suscetíveis antes de iniciar a imunossupressão medicamentosa, ou 3 meses após sua suspensão. Quando não for possível seguir esta orientação inicial, a indicação da vacina da varicela na vigência de imunossupressão deve ser avaliada para cada paciente, considerando a situação epidemiológica regional, o tipo e atividade da doença de base, assim como o regime terapêutico a que o paciente está sendo submetido, já que a porcentagem de suscetíveis pode ser considerável.<sup>76</sup> Caso a vacina seja utilizada nesse contexto, recomenda-se vigilância criteriosa dos eventos adversos nas primeiras quatro semanas após a vacinação.

Situações de contraindicação absoluta para uso em pacientes com doenças reumatológicas: uso de CE acima de 2 mg/kg/dia ou acima de 20 mg/dia; uso de CFM em pulsos mensais; uso de agentes biológicos e doença em atividade intensa. Quando a vacina for formalmente contraindicada, deve-se estar atento a situações de exposição ao vírus da varicela, quando então deve ser indicada a imunização passiva e o uso de aciclovir, se necessário, além da vacinação de todos os contactantes suscetíveis.<sup>74</sup>

Cuidados especiais devem ser tomados nos pacientes em uso crônico de ácido acetilsalicílico (só vacinar após 1 mês da suspensão) e imunoglobulina humana (aguardar 3 meses após a suspensão).<sup>74</sup>

### Vacina contra Sarampo, Caxumba e Rubéola (SCR ou Tríplice Viral)

A vacina tríplice viral é uma vacina combinada, contendo vírus vivos atenuados que protege contra sarampo, caxumba e rubéola (SCR) e é aplicada por via subcutânea. Atualmente, há três apresentações comerciais disponíveis. De maneira geral causam pouca reação e são bem toleradas. Os eventos adversos podem ser devidos a reações de hipersensibilidade a qualquer componente das vacinas ou manifestações clínicas semelhantes às causadas pelo vírus selvagem (replicação do vírus vacinal), geralmente de menor intensidade. A vacina está no calendário oficial da rede pública e o esquema vacinal proposto para os suscetíveis pela Sociedade Brasileira de Pediatria é de uma dose com 1 ano de idade e uma segunda dose de 4 e 6 anos. Todas as crianças e adolescentes devem receber ou ter recebido duas doses de SCR com intervalo mínimo de 1 mês. Não é necessário aplicar mais de duas doses.<sup>79</sup>

Há apenas dois estudos que avaliaram a segurança da vacina tríplice viral (dose de reforço) em pacientes com AIJ.<sup>79,80</sup> (**evidência B**) O primeiro avaliou retrospectivamente uma coorte de 207 pacientes com AIJ, verificando que nenhum caso de disseminação viral pós-vacinal foi comprovado, e não houve relato de maior ocorrência de reativações.<sup>79</sup> O outro estudo prospectivo avaliou a imunogenicidade e segurança da vacina em 15 pacientes com AIJ em uso de MTX e etanercepte. Nenhum paciente apresentou reação vacinal ou piora da atividade de doença, e a resposta não foi influenciada pelo uso das drogas.<sup>80</sup> A recomendação desta vacina para pacientes com AIJ parece ser segura.

Quanto à indicação da vacina SCR em pacientes com outras doenças reumatológicas, sugerimos seguir as mesmas orientações descritas para a vacina contra varicela.

## Vacinas tríplice acelular (DPTa/dpTa) e dupla (DT/dT)

As vacinas de toxoides tetânico e diftérico e de compostos anti-*pertussis* são seguras para a aplicação em crianças e adultos portadores de doenças reumatológicas, inclusive naqueles que fazem uso de medicamentos imunossupressores, devendo realizar o mesmo esquema vacinal preconizado para os indivíduos sadios (**evidência A**).<sup>7,60</sup> Com relação à fração *pertussis*, que na vacina clássica (DPT) apresenta componentes celulares capazes de causar o surgimento de algumas reações adversas, também não possui contraindicação específica para os pacientes portadores de doenças reumatológicas, mesmo em uso de agentes imunossupressores (**evidência A**).<sup>81,82</sup> Aqueles pacientes que apresentam esquema vacinal incompleto deverão ser orientados a completá-lo normalmente; naqueles que completaram o esquema, a vacinação (reforço) na adolescência é recomendada por constituírem-se em um dos grupos etários, juntamente com os lactentes e os adultos, mais acometidos pela coqueluche (**evidência C**).<sup>83</sup>

A dPTa tem apresentações comerciais com três e cinco frações do componente *pertussis*, com eficácia clínica comparáveis (**evidência A**).<sup>84</sup> As indicações desta vacina são para: a) crianças até 6 anos completos que após o recebimento de qualquer uma das doses da vacina tríplice bacteriana de células inteiras (dTP ou tetravalente - dPT+Hib) apresentarem eventos adversos graves (convulsões nas primeiras 72 horas após a vacinação ou episódio hipotônico hiporresponsivo nas primeiras 48 horas após a vacinação) (**evidência D**); b) crianças que apresentem maior risco de desenvolvimento de eventos graves à vacina dTP ou tetravalente (menores de 2 anos de idade com: doença pulmonar ou cardíaca crônica, de maior risco de descompensação em vigência de febre, e doenças neurológicas crônicas incapacitantes – (**evidência D**); c) recém-nascido que permaneça internado na unidade neonatal por ocasião da idade de vacinação, enquanto permanecer na unidade; recém-nascido prematuro extremo (menor de 1.000 g ou 31 semanas), na primeira dose de tetravalente ou enquanto permanecer internado na unidade neonatal e doença convulsiva crônica (**evidência D**).<sup>85</sup>

A DT (dupla tipo infantil) é indicada em crianças menores de 7 anos de idade que apresentarem encefalopatia nos primeiros sete dias após a aplicação da vacina DTP ou tetravalente ou DTPa (contraindicação de receberem novamente a vacina contra a coqueluche) (**evidência D**).<sup>85</sup>

A dT (dupla tipo adulto) é indicada para uso em adolescentes e adultos. A dTa é utilizada em adolescentes e adultos

com duas apresentações comerciais, com resposta imunológica semelhante, altamente imunogênicas e seguras (**evidência A**).<sup>84</sup>

O esquema vacinal inclui três doses, com intervalo de 60 dias entre as mesmas, tendo início a partir do 2º mês de vida. O primeiro reforço é realizado aos 15 meses de idade, o segundo entre 4 e 6 anos de idade (**evidência A**) e o terceiro entre 11 e 19 anos de idade, com a vacina dT (**evidência D**).<sup>85</sup> A Sociedade Brasileira de Pediatria e o *Centers for Disease Control and Prevention* recomendam a vacinação dos adolescentes com a vacina dTa (**evidência D**).<sup>83,85</sup>

Todas as apresentações acelulares possuem toxoide tetânico e diftérico mais toxina *pertussis* inativada quimicamente, ou obtida por engenharia genética, associada a outros componentes bacterianos antigênicos. Possuem eficácia e resposta imunológica comparáveis à DPT de células inteiras (**evidência A**). No Brasil, o Ministério da Saúde indica o uso da forma de células inteiras (DPT para crianças ou dT para adolescentes e adultos) em seu calendário vacinal oficial,<sup>83</sup> embora a Sociedade Brasileira de Pediatria, assim como muitos países desenvolvidos, preconize o uso das formas acelulares (DPTa para < 7 anos e dpTa para adolescentes e adultos) (**evidência D**).<sup>84</sup>

A proteção vacinal, quando se completa o esquema de três doses (intramusculares), com reforço após 6 a 12 meses, é mantida por 6 a 12 anos (**evidência A**). São repetidas a cada 10 anos e, devem ser antecipadas para 5 anos nos casos de gravidez ou ferimentos suspeitos de causar tétano.<sup>60</sup> Nestes últimos, simultaneamente à vacinação, a necessidade de se receber imunização passiva dependerá do número de doses vacinais previamente recebidas, do tempo decorrido desde a última dose e do tipo de ferimento (**evidência A**).<sup>85</sup>

## Vacina Poliomielite Inativada (Salk) e Poliomielite Ativada (Sabin)

As vacinas Salk e Sabin são altamente imunogênicas e eficazes na prevenção da poliomielite. A vacina da Salk confere soroposição, para os três sorotipos do vírus da pólio, em 95% dos pacientes com duas doses e 100% dos pacientes com três doses. Não há disseminação fecal do vírus da vacina Salk. Esquema vacinal com pelo menos três doses de Sabin induz a excelente resposta de anticorpos e alta imunidade intestinal e provável proteção perene. Há disseminação fecal do vírus, podendo haver vacinação em contactantes (**evidência A**).<sup>86</sup>

Crianças e adolescentes com doenças inflamatórias em tratamento com imunossupressores, incluindo os corticoides sistêmicos, devem receber a vacina com vírus inativado (Salk)

de acordo com o esquema universal de imunizações, mas não devem receber vacinas com vírus vivo atenuado (Sabin).<sup>6</sup> Não se recomenda vacinar com vírus vivo atenuado pacientes com LES.<sup>78</sup>

Em 1978, após uma campanha nacional de vacinação em Israel, houve relatos de reagudização da doença em quatro casos entre 73 pacientes com LES vacinados. Entretanto, não foram realizados estudos prospectivos posteriores para confirmar este fato (**evidência D**).<sup>78</sup>

Em estudos controlados em pacientes submetidos a transplante de medula óssea, realizados na Finlândia, o esquema vacinal com três doses de vacina antipólio inativada foi igualmente imunogênico, quando iniciado aos seis ou 18 meses após o transplante de medula óssea.<sup>87</sup>

Em uma campanha vacinal também realizada na Finlândia em 1985 para controlar um surto de poliomielite, verificou-se que pessoas imunocomprometidas, onde houve a substituição da vacina Sabin (da campanha) pela Salk (vírus inativado), ficaram protegidas contra a poliomielite durante o surto, com títulos protetores de anticorpos neutralizantes contra o vírus da poliomielite.<sup>87</sup>

A aplicação da vacina Sabin é realizada no SUS e nos CRIE e a vacina Salk nos CRIE.

### Uso de imunoglobulinas para imunização passiva

As vacinas de componentes vivos atenuados, contra o sarampo (monovalentes ou combinadas) e contra varicela são contraindicadas em pacientes com imunossupressão congênita ou adquirida. Da mesma forma, crianças e adolescentes com doenças reumatológicas em uso de imunossuppressores ou corticoides em altas doses, devem adiar a vacinação por pelo menos 3 meses após a suspensão dos medicamentos. Nesses casos, para prevenir ou modificar o curso da doença, em caso de exposição, deve ser indicada a profilaxia após contato através de imunização passiva com imunoglobulinas (Ig) humanas polivalentes, ou hiperimunes, ou ainda, Ig heterólogas. A resposta é rápida, no máximo em 3 dias e a duração da proteção varia de 3 a 4 semanas (**evidência D**).<sup>58-74</sup>

No caso de exposição ao sarampo, deve-se administrar Ig humana por via IM na dose de 0,5 mL/kg (máximo 15 mL), dobro da dose utilizada em indivíduos imunocompetentes, até 6 dias da exposição. Pacientes imunocomprometidos que recebem doses regulares de Ig são considerados protegidos. Dose adicional (100-400 mg/kg peso) deve ser recomendada se a exposição ao sarampo acontecer 3 ou mais semanas após a última dose (**evidência D**).<sup>58-74</sup>

A profilaxia após exposição à varicela é indicada quando houver contacto com doente com varicela ou com herpes zoster em fase contagiosa. Deve ser administrada a Ig humana específica hiperimune que contém altos títulos de anticorpos contra varicela (VZIG), na dose de 1,25 mL (125 U) para cada 10 kg de peso (dose máxima de 625U) por via IM, até 96 horas após a exposição. Em pacientes de alto risco pode ser necessária a associação de agente antiviral.<sup>58-74</sup>

A profilaxia após contato para hepatite B é indicada em indivíduos imunodeprimidos após exposição de risco, mesmo que tenham sido previamente vacinados. A dose recomendada da Ig humana anti-hepatite B (IGHAHB) é de 0,06 mL/kg (10 mg IgG/kg) por via IM, e deve ser administrada o mais precocemente possível (no máximo até 14 dias após a exposição). Recomenda-se para os pacientes não vacinados, ou com sorologia (anti-HBs) negativa, além da Ig, início imediato da vacinação.<sup>58-74</sup>

A Tabela 1 apresenta algumas situações nas quais a imunização passiva está indicada.

### Pessoas que convivem com doentes imunodeprimidos

As pessoas que convivem com doentes imunodeprimidos, familiares ou profissionais de saúde, são fontes involuntárias de germes patogênicos, muitas vezes imunopreveníveis e devem, portanto, ser vacinados adequadamente para diminuir o risco de transmissão de doenças. Como não há na literatura especificação quanto ao grau de imunossupressão alcançada com as doses de medicações utilizadas em doenças reumatológicas, utilizaremos as orientações para conviventes de imunossuprimidos (Tabelas 2 e 3) (**evidência D**).<sup>74</sup> A Tabela 4 mostra as evidências de uso de cada vacina em pacientes com LES e AIJ.

### CONCLUSÕES

De um modo geral, as vacinas inativadas e de componentes proteicos (contra hepatites A e B, HPV, influenza, pneumococo, meningococo, Hib, Salk, toxoide tetânico e diftérico) são eficazes e seguras em pacientes com doenças reumatológicas, mesmo em uso de terapias imunossupressoras. Entretanto, vacinas com agentes vivos atenuados (contra febre amarela, BCG, rotavírus, varicela, SCR e Sabin) são, habitualmente, contraindicadas em crianças e adolescentes imunossuprimidas.

**Tabela 1**

Uso de imunoglobulinas em doenças infecciosas: imunização passiva

Doença/Indicação	Composição	Administração	Esquema
<b>Sarampo</b> / Exposição a doentes	Imunoglobulina humana polivalente	Até 6 dias após exposição	0,5 mL/kg, dose máxima de 15 mL, IM
<b>Varicela</b> / Contato significativo com doente de varicela ou com herpes zoster em fase contagiosa	Imunoglobulina humana específica com altos títulos de anticorpos contra varicela (VZIG)	Até 96 h após o contato	Dose de 1,25 mL (125 UI) para cada 10 kg (máx. 625 UI), Via IM. Possibilidade de antivirais
<b>Hepatite B</b> / Exposição acidental sanguínea, percutânea ou de mucosas; contato sexual com casos de Hep B aguda; vítimas de abuso sexual, mesmo se vacinadas	Imunoglobulina humana específica com altos títulos de anticorpos contra o HBsAg*	Mais precoce possível (máximo 14 dias após exposição)	Dose única de 0,06 mL/kg. Em lactentes, aplicar 0,5 mL Via IM
<b>Hepatite A</b> / Contato	Imunoglobulina humana polivalente	Antes da exposição ao vírus e até 14 dias depois	Dose única de 0,02 mL/kg Via IM
<b>Tétano</b> /Indivíduos suscetíveis que sofreram ferimentos graves (extensos, múltiplos ou profundos) com material contaminado (terra, água suja, poeira)	Soro hiperimune heterólogo* Imunoglobulina humana específica com altos títulos de anticorpos contra o tétano*	Mais precoce possível (até 2 semanas após a exposição)	Dose única de 5.000 UI. Via IM Dose única de 250 UI a 500 UI, dependendo da gravidade Via IM
<b>Raiva</b> / Exposição	Imunoglobulina humana específica com altos títulos de anticorpos contra a raiva*	Mais precoce possível. Utilizar mesmo com atraso de vários dias	Dose única de 20 UI/kg a ser infiltrada no local da lesão (a maior parte possível), o restante IM

\* Associar com vacinação; IM: intramuscular.

**Tabela 2**

Vacinas recomendadas para pacientes com neoplasias e/ou com indicação de quimioterapia, radioterapia, corticoterapia e pessoas que convivem com estes pacientes<sup>1</sup>

Vacinas	Pacientes		Contactantes	
	Antes do tratamento	Depois do tratamento	Domiciliares	Hospitalares
BCG	Não	Não	Sim <sup>2</sup>	Sim <sup>2</sup>
Difteria/tétano/coqueluche	Sim <sup>3</sup>	Sim <sup>3</sup>	Sim <sup>2</sup>	Sim <sup>2</sup>
Poliomielite oral	Não	Não	Não	Não
Poliomielite inativada	Sim	Sim	Sim	Sim
Hepatite B	Sim	Sim	Sim <sup>2</sup>	Sim <sup>2</sup>
Sarampo/caxumba/ rubéola	Sim <sup>4</sup>	Não	Sim <sup>2</sup>	Sim <sup>2</sup>
Varicela zoster	Não	Não	Sim, se suscetível	Sim, se suscetível
<i>Haemophilus influenzae</i>	Sim, se < 19 anos	Sim, se > 19 anos	Sim <sup>2</sup>	Sim <sup>2</sup>
Influenza	Sim	Sim	Sim	Sim
Hepatite A	Sim	Sim	Não	Não
Meningocócica	Sim	Sim	Não	Não
Pneumocócica (de acordo com a idade) Pnc7/Pn23	Sim	Sim	Não	Não

<sup>1</sup> Seguir sempre que possível os intervalos do calendário vacinal de rotina do programa nacional de imunização. <sup>2</sup> De acordo com as normas de vacinação de rotina do programa nacional de imunização. <sup>3</sup> Fazer preferencialmente dTPa. <sup>4</sup> Se não houver patologia que contraindique o uso de vacinas vivas.

**Tabela 3**

Esquema vacinal de pessoas que convivem com doentes imunodeprimidos

Vacina	Esquema vacinal
Influenza	Anual
Varicela	1ª dose com 1 ano de idade
	2ª dose de 4 a 6 anos
	2 doses com intervalo de 30 dias se > 13 anos
Poliomielite	Substituição da vacina oral (VOP) pela vacina inativada (VIP) em crianças que estão iniciando ou completando seu esquema vacinal.
Tríplice viral	1ª dose com 1 ano de idade
	2ª dose de 4 a 6 anos
	1 dose se não vacinados anteriormente

**Tabela 4**

Vacinação em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) e artrite idiopática juvenil (AIJ) de acordo com as evidências científicas

Vacina	Tipos	LES		AIJ	
		Evidências de eficácia	Evidências de segurança	Evidências de eficácia	Evidências de segurança
BCG	Vivo atenuado	D	D	D	D
<i>Haemophilus influenzae</i>	Conjugada	B	B	D	D
Hepatite A	Inativada	D	D	D	D
Hepatite B	DNA recombinante	A	A	D	D
Rotavírus	Vivo atenuado	0	0	0	0
Influenza	Componente inativado	B	B	B	B
SCR	Vivo atenuado	0	0	B	B
Meningococo C	Componente polissacarídeo	D	D	B	B
Pneumococo	Componente polissacarídeo	B	B	D	D
Poliomielite	Oral: vivo atenuado	D	D	D	D
	Injetável: inativado	D	D	D	D
Varicela	Vivo atenuado	0	0	B	B
<i>Pertussis</i>	Célula inteira inativada	D	D	D	D
Tétano	Toxoide	B	B	D	D
Difteria	Toxoide	D	D	D	D
Febre Amarela	Vivo atenuado	0	C	0	0
HPV	Inativada	0	0	0	0

SCR: sarampo, caxumba e rubéola; HPV: vírus do papiloma humano; A: estudos experimentais e observacionais de melhor consistência; B: estudos experimentais e observacionais de menor consistência; C: relatos de casos (estudos não controlados); D: opinião desprovida de avaliação crítica, com base em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais e 0: ausência de estudos.

## REFERÊNCIAS

## REFERENCES

1. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2002; 46:2287-93.
2. Gluck T, Kiefmann B, Grohmann M, Falk W, Straub RH, Scholmerich J. Immune status and risk for infection in patients receiving chronic immunosuppressive therapy. *J Rheumatol* 2005; 32:1473-80.
3. Gluck T, Muller-Ladner U. Vaccination in patients with chronic rheumatic or autoimmune diseases. *Clin Infect Dis* 2008; 46:1459-65.
4. Campos-Outcalt D. Immunization update: Latest recommendations from the CDC. *J Fam Pract* 2007; 56:377-80.
5. Facó MM, Nukumizu LA, Pantoja AJ, Barros PC, Troster EJ, Silva CA. Avaliação dos Óbitos e Necropsias em Pacientes Internados em um Serviço de Reumatologia Pediátrica por um Período de Dez Anos. *Rev Bras Reumatol* 2005; 45: 55-63.
6. Davies K, Woo P. Immunization in rheumatic diseases of childhood: an audit of the clinical practice of British Paediatric Rheumatology Group members and a review of the evidence. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41:937-41.
7. Snowden N. Immunisation of immunosuppressed patients with rheumatic diseases. [www.arc.org.uk/arthritis/medpub/6632/6632.asp](http://www.arc.org.uk/arthritis/medpub/6632/6632.asp)[cited 2007].
8. Luz KR, Souza DC, Ciconelli RM. Vacinação em pacientes imunossuprimidos e com doenças reumatológicas autoimunes. *Rev Bras Reumatol* 2007; 47:106-13.
9. Conti F, Rezai S, Valesini G. Vaccination and autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmunity Reviews* 2008; 8:124-8.
10. Atzeni F, Bendtzen K, Bobbio-Pallavicini F *et al.* Infections and treatment of patients with rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26:S67-73.
11. American Academy of Pediatrics. Committee of Infectious Diseases. Varicella-zoster infections circumstances. In: LK P, editor. *Red Book*. 27<sup>th</sup> ed. Elk Grove Village, IL; 2005. pp. 672-86.
12. Cutolo M, Serio B, Pizzorni C *et al.* Use of glucocorticoids and risk of infections. *Autoimmun Rev* 2008; 8:153-5.
13. Cooke A, Ferraccioli GF, Herrmann M *et al.* Induction and protection of autoimmune rheumatic diseases. The role of infections. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26:S1-7.
14. Hepatites virais: o Brasil está atento / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2005.
15. Berry PA, Smith-Laing G. Hepatitis A vaccine associated with autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2007; 13:2238-9.
16. de Carvalho JF, Pereira RM, Shoenfeld Y. Systemic polyarteritis nodosa following hepatitis B vaccination. *Eur J Intern Med* 2008; 19:575-8.

17. de Carvalho JF, Shoenfeld Y. Status epilepticus and lymphocytic pneumonitis following hepatitis B vaccination. *Eur J Intern Med* 2008; 19:383-5.
18. Kuruma KA, Borba EF, Lopes MH, de Carvalho JF, Bonfá E. Safety and efficacy of hepatitis B vaccine in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007; 16:350-4.
19. Geier DA, Geier MR. A case-control study of serious autoimmune adverse events following hepatitis B immunization. *Autoimmunity* 2005; 38:295-301.
20. Geier MR, Geier DA. A case-series of adverse events, positive re-challenge of symptoms, and events in identical twins following hepatitis B vaccination: analysis of the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) database and literature review. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22:749-55.
21. Schattner A. Consequence or coincidence? The occurrence, pathogenesis and significance of autoimmune manifestations after viral vaccines. *Vaccine* 2005; 23:3876-86.
22. Cooper GS, Dooley MA, Treadwell EL, St Clair EW, Gilkeson GS. Risk factors for development of systemic lupus erythematosus: allergies, infections, and family history. *J Clin Epidemiol* 2002; 55:982-9.
23. Moxey-Mims MM, Preston K, Fivush B, McCurdy F. Heptavax-B in pediatric dialysis patients: effect of systemic lupus erythematosus. Chesapeake Pediatric Nephrology Study Group. *Pediatr Nephrol* 1990; 4:171-3.
24. Kasapçopur O, Cullu F, Kamburoğlu-Goksel A *et al*. Hepatitis B vaccination in children with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1128-30.
25. Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol* 2005; 32(suppl 1):S16-S24.
26. Block SL, Nolan T, Sattler C *et al*. Protocol 016 Study Group. Comparison of the Immunogenicity and Reactogenicity of a Prophylactic Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, and 18) L1 Virus-Like Particle Vaccine in Male and Female Adolescents and Young Adult Women. *Pediatrics* 2006; 118: 2135-45.
27. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM *et al*. Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease (FUTURE) I Investigators. Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent Anogenital Diseases. *N Engl J Med* 2007; 356:1928-43.
28. FUTURE II Study Group. Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent High-Grade Cervical Lesions. *N Engl J Med* 2007; 356:1915-27.
29. Dhar JP, Essenmacher L, Ager J, Sokol RJ. Ominous cervical cytopathology in women with lupus. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 89:295-6.
30. Febronio MV, Pereira RM, Bonfá E, Takiuti AD, Pereyra EA, Silva CA. Inflammatory cervicovaginal cytology is associated with disease activity in juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007; 16:430-5.
31. Centers for disease control and prevention ([www.cdc.org](http://www.cdc.org)).
32. Bekker A, Chou C, Bernstein HH. Update on universal annual influenza immunization recommendations for children. *Curr Opin Pediatr* 2009; 21:122-6.
33. Abu-Shakra M, Press J, Buskila D, Sukenik S. Influenza vaccination of patients with systemic lupus erythematosus: safety and immunogenicity issues. *Autoimmun Rev* 2007; 6:543-6.
34. Abu-Shakra M, Press J, Varsano N, Levy V *et al*. Specific antibody response after influenza immunization in systemic lupus erythematosus *J Rheumatol* 2002; 29:2555-7.
35. Holvast B, Huckriede A, Kallenberg CG, Bijl M. Influenza vaccination in systemic lupus erythematosus: safe and protective? *Autoimmun Rev* 2007; 6:300-5.
36. Holvast A, Huckriede A, Wilschut J *et al*. Safety and efficacy of influenza vaccination in systemic lupus erythematosus patients with quiescent disease. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:913-8.
37. Brodman R, Gilfillan R, Glass D, Schur PH. Influenza vaccine response in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1978; 88:735-40.
38. Louie JS, Nies KM, Shoji KT *et al*. Clinical and antibody responses after influenza immunization in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1978; 88:790-2.
39. Malleson PN, Tekano JL, Scheifele DW, Weber JM. Influenza immunization in children with chronic arthritis: a prospective study. *J Rheumatol* 1993; 20:1769-73.
40. Kanakoudi-Tsakalidou F, Trachana M, Pratsidou-Gertsis P, Tsitsami E, Kyriazopoulou-Dalaina V. Influenza vaccination in children with chronic rheumatic diseases and long-term immunosuppressive therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19:589-94.
41. Elkayam O, Ablin J, Caspi D. Safety and efficacy of vaccination against streptococcus pneumonia in patients with rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2007; 6:312-4.
42. McCann LJ. Should children under treatment for juvenile idiopathic arthritis receive flu vaccination? *Arch Dis Child* 2007; 92:366-8.
43. Hess EV, Hahn V. Influenza immunization in lupus erythematosus: safe, effective? *Ann Intern Med* 1978; 88:833-4.
44. Abu-Shakra M, Zalmanson S, Neumann L, Flusser D, Sukenik S, Buskila D. Influenza virus vaccination of patients with systemic lupus erythematosus: effects on disease activity. *J Rheumatol* 2000; 27:1681-5.
45. Abu-Shakra M, Press J, Sukenik S, Buskila D. Influenza virus vaccination of patients with SLE: effects on generation of autoantibodies. *Clin Rheumatol* 2002; 21:369-72.
46. Facó MM, Leone C, Campos LM, Febrônio MV, Marques HH, Silva CA. Risk factors associated with the death of patients hospitalized for juvenile systemic lupus erythematosus. *Braz J Med Biol Res* 2007; 40:993-1002.
47. Meisel R, Kuypers L, Dirksen U *et al*. Pneumococcal conjugate vaccine provides early protective antibody responses in children after related and unrelated allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2007; 109:2322-6.
48. Lin PL, Michaels MG, Green M *et al*. Safety and immunogenicity of the American Academy of Pediatrics recommended sequential pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccine schedule in pediatric solid organ transplant recipients. *Pediatrics* 2005; 116:160-7.
49. Kapetanovic MC, Saxne T, Sjöholm A, Truedsson L, Jönsson G, Geborek P. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45:106-11.
50. Mease PJ, Ritchlin CT, Martin RW *et al*. Pneumococcal vaccine response in psoriatic arthritis patients during treatment with etanercept. *J Rheumatol* 2004; 31:1356-61.
51. Battafarano DF, Battafarano NJ, Larsen L *et al*. Antigen-specific antibody responses in lupus patients following immunization. *Arthritis Rheum* 1998; 41:1828-34.
52. Karsh J, Pavlidis N, Schiffman G, Moutsopoulos HM. Immunization of patients with Sjögren's syndrome with pneumococcal polysaccharide vaccine: a randomized trial. *Arthritis Rheum* 1980; 23:1294-8.

53. Klippel JH, Karsh J, Stahl NI, Decker JL, Steinberg AD, Schiffman G. A controlled study of pneumococcal polysaccharide vaccine in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1979; 22:1321-5.
54. Elkayam O, Ablin J, Caspi D. Safety and efficacy of vaccination against streptococcus pneumonia in patients with rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2007; 6:312-4.
55. Ridgway D, Wolff LJ. Active immunization of children with leukemia and other malignancies. *Leuk Lymphoma* 1993; 9:177-92.
56. Brezinschek HP, Hofstaetter T, Leeb BF, Haindl P, Graninger WB. Immunization of patients with rheumatoid arthritis with antitumor necrosis factor alpha therapy and methotrexate. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20:295-9.
57. Centers for Disease Control and Prevention. Preventing Pneumococcal Disease Among Infants and Young Children: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2000; 49(Nº RR-9):1-35.
58. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 2005; 54(Nº RR-7).
59. Zonneveld-Huijssoon E, Ronaghy A, van Rossum MA *et al*. Safety and efficacy of meningococcal C vaccination in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56:639-46.
60. American Academy of Pediatrics. Immunization in special clinical circumstances. In: Pickering LK, editor. 2003 Red Book. Report of the Committee on Infectious Diseases. 26th Ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2003; pp. 54-81.
61. Hib: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância e Epidemiologia, Programa Nacional de Imunizações. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIES). 2006.
62. Mota LM, Oliveira AC, Lima RA, Santos-Neto LL, Tauil PL. Vaccination against yellow fever among patients on immunosuppressors with diagnoses of rheumatic diseases. *Rev Soc Bras Med Trop* 2009; 42:23-7.
63. Global Advisory Committee on vaccine safety Dec 2007. *Wkly Epidemiol Rec* 2008; 83:287-92.
64. Joint WHO-CDC Conference on laboratory quality systems, Lyon, April 2008- joint statement and recommendations. *Wkly Epidemiol Rec* 2008; 83:285-92.
65. Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Manual de Normas de Vacinação. 3. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2001.
66. Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F *et al*. The efficacy of Calmette-Guérin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analysis of the published literature. *Pediatrics* 1995; 96:29-35.
67. Wunsh Filho V, de Castilho EA, Rodrigues LC, Huttly SR. Effectiveness of BCG vaccination against tuberculous meningitis: a case-control study in São Paulo, Brazil. *Bull World Health Organ* 1990; 68:69-74.
68. Camargos PAM, Guimarães MDC, Antunes CMF. Risk assessment for acquiring meningitis tuberculosis among children not vaccinated with BCG: a case control study. *Int J Epidemiol* 1988; 17:193-7.
69. Barreto MB, Cunha SS, Pereira SM *et al*. BCG neonatal protects children and young adults against all forms tuberculosis in Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005; 10:1171-3.
70. Brasil. Ministério da Saúde. Vigilância em Saúde Caderno de Atenção Básica 2007.
71. Bresee JS, Parashar UD, Widdowson MA, Gentsch JR, Steele AD, Glass RI. Update on Rotavirus Vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24:947-52.
72. Cortese MM, Parashar UD. Prevention of Rotavirus Gastroenteritis Among Infants and Children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) – CDC 2009; 58:1-25.
73. [www.saude.sp.gov.br/hm/hidrive/rotavirus\\_dados.html](http://www.saude.sp.gov.br/hm/hidrive/rotavirus_dados.html)
74. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância e Epidemiologia, Programa Nacional de Imunizações. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (Cries). 2006. Disponível em URL: <http://www.cve.saude.sp.gov.br/> (acesso em 20/03/09)
75. Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 12-13 December 2007. *Wkly Epim Rec* 2008; 83:37-44.
76. Pileggi GC, Souza CBS, Ferriani, VPL. Safety and immunogenicity of varicella vaccine in patients with juvenile rheumatic diseases using methotrexate and glucocorticoids. *Arthritis Care Res*, no prelo.
77. Feijó RB, Cunha J, Krebs LS. Vaccination schedule for childhood and adolescence: comparing recommendations. *J Pediatr (Rio J)* 2006; 82:S4-14.
78. O' Neill SG, Isenberg DA. Immunizing patients with systemic lupus erythematosus: a review of effectiveness and safety. *Lupus* 2006; 15:778-83.
79. Heijstek MW, Pileggi GC, Zonneveld-Huijssoon E *et al*. Safety of measles, mumps and rubella vaccination in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:1384-7.
80. Borte S, Liebert UG, Borte M, Sack U. Efficacy of measles, mumps and rubella revaccination in children with juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate and etanercept. *Rheumatology* 2009; 48:144-8.
81. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pertussis. United States, 1997-2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51:73-6.
82. de Carvalho AP, Pereira EM. Acellular pertussis vaccine for adolescents. *J Pediatr (Rio J)* 2006; 82:S15-24.
83. Brasil, Ministério da Saúde. Calendário básico de vacinação. PORTARIA nº 97/GM de 8 de abril de 2004. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualiza\\_texto.cfm?idtxt=21462](http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualiza_texto.cfm?idtxt=21462)
84. World Health Organization. Pertussis vaccines – WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2005; 80:31-9.
85. Centers for Disease Control and Prevention. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 2002; 51:1-35.
86. Perkkali T, Stenvik M, Ruutu T, Hovi T, Volin L, Ruutu P. Randomized comparison of early and late vaccination with inactivated poliovirus vaccine after allogeneic BMT. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20:663-8.
87. Stenvik M, Hovi L, Siimes MA, Roivainen M, Hovi T. Antipolio prophylaxis of immunocompromised children during a nationwide oral poliovirus campaign. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6:1106-10.