UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

JANAINA MICHELLE LIMA MELO

Situação vacinal de crianças e adolescentes acompanhados em serviço de referência de reumatologia pediátrica

Ribeirão Preto

2011

JANAINA MICHELLE LIMA MELO

Situação vacinal de crianças e adolescentes acompanhados em serviço de referência de reumatologia pediátrica

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para a obtenção do título de Mestre em Pediatria.

Orientadora: Profª Drª Virgínia Paes Leme Ferriani

Ribeirão Preto

2011

Autorizo a reprodução e divulgação total e parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada à fonte.

Melo, Janaina Michelle Lima

Situação vacinal de crianças e adolescentes acompanhados em serviço de referência de reumatologia pediátrica. Ribeirão Preto, 2011.

81p.

Dissertação de mestrado (Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente. Área de concentração: Pediatria) apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Orientador: Ferriani, Virgínia Paes Leme

1. Doenças reumáticas pediátricas. 2. Imunização

Dedico esta dissertação de mestrado a Deus e à minha família.

A **Deus**, agradeço o Amor incondicional; agradeço por me mostrar que sou protegida, guiada e iluminada pela Sua presença; agradeço por criar saídas onde pareciam sem escapatória e finalmente agradeço por não me deixar esquecer que Você habita em mim e É a Força que dá vida a minha alma.

Ao meu marido e companheiro **Anderson**, meu lírio do campo, pelo seu amor e apoio, sempre me impulsionando para frente, não permitindo que eu fraquejasse com as adversidades.

À minha filha **Beatriz**, dádiva divina, que impacientemente suportou os momentos de minha ausência, reconfortando-me com seu sorriso e carinho.

Ao meu pai **Geraldo**, exemplo de paciência, força e fé, qualidades que me inspiraram a persistir com dignidade e alcançar mais esta vitória.

À minha mãe **Maria Aparecida**, reflexo de garra e amor, virtudes que me incentivaram a vida toda a nunca desistir dos meus objetivos, lutando a cada dia e tirando forças de todo o amor que está ao meu lado.

Aos meus **avôs e avós** já falecidos que também puderam participar da construção da minha personalidade.

À **vovó Ana,** exemplo de fé, agradeço por suas constantes orações.

À vovó Maria, que me criou com todo o seu amor e dedicação, sempre presente comigo em momentos de alegria e tristeza, agradeço por seus mimos, orações e por ainda estar presente na minha vida.

Às minhas irmãs **Priscila e Patricia**, pedaços parte de mim, juntas estão plantadas no meu coração e firmam os meus pés na rocha, peças chaves que compartilho esta vitória.

Aos meus sogros, **Deusa e Agilberto** e cunhados **(Flávio, Ricardo, Estela, Antônio, Daniela, Neto)** por fazerem parte de um grande laço de amor e alegria na minha vida.

AGRADECIMENTOS

À Profª Drª Virgínia Paes Leme Ferriani, por mostrar-me a cada momento compreensão, paciência, inteligência e dedicação. Agradeço por transcender sua função de professora e mestre para alguém que pode corrigir com sofisticação as imperfeições e lapidar novas virtudes.

Às Dr^as.^ Gecilmara e Luciana pela ajuda, apoio e valiosos conselhos e pelo amor e dedicação aos pacientes.

Às minhas companheiras de residência médica, Elen, Fernanda e Luciana e aos meus colegas que me apoiaram e ajudaram em todo este peregrinar.

À Sandra, secretária da pós-graduação, pelo seu carinho, amizade e orações.

Aos integrantes da banca, Drª Marisa M. Mussi-Pinhata e Drª Claúdia Saad Magalhães, pela disponibilidade e atenção dispensadas.

À CAPES pelo auxílio concedido.

Aos pacientes e familiares pela ajuda e compreensão.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS
LISTA DE TABELAS
LISTA DE ABREVIATURAS
RESUMO
ABSTRACT
1 INTRODUÇÃO
1.1 Doenças Reumáticas e o risco de infecções 1
1.2 Imunizações em crianças e adolescentes 7
1.3 Polêmicas e recomendações de vacinação em doenças reumáticas 8
1.4 Proposta de imunização em doenças reumáticas 14
1.5 Justificativa do trabalho 15
2 OBJETIVOS 16
3 PACIENTES E MÉTODOS 18
3.1 Pacientes 19
3.2 Coleta dos dados 21
3.3 Análise Estatística 23
3.4 Termo de Consentimento 24
4 RESULTADOS 25
4.1 Caracterização da Amostra 26
4.2 Situação vacinal dos pacientes no momento da avaliação inicial 29
4.3 Orientação da atualização do cartão vacinal e avaliação da aderência 35
5 DISCUSSÃO 36
6 CONCLUSÃO 44
7 REFERÊNCIAS 46
8 ANEXOS 55

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Distribuição dos 207 pacientes seguidos nos Ambulatórios de Reumatologia Pediátrica do HCFMRP-USP durante o período de um ano, segundo o tipo de doença reumática 26
Figura 2 - Distribuição dos 207 pacientes seguidos nos Ambulatórios de Reumatologia Pediátrica do HCFMRP-USP segundo o intervalo de tempo entre a primeira consulta no serviço e a inclusão no estudo 28
Figura 3 - Distribuição dos 90 pacientes com atraso vacinal, segundo a causa do atraso e a fase em que ocorreu: antes ou após o diagnóstico da doença reumática 29
Figura 4 – Atraso vacinal segundo o tipo de doença reumática 31
Figura 5 – Cobertura vacinal (%) das vacinas especiais segundo as principais doenças reumáticas 34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Freqüência relativa de diagnósticos realizados em crianças atendidas em serviços de reumatologia pediátrica na América do Norte e Reino Unido 01
Tabela 2 - Idade e sexo de 207 pacientes com doenças reumáticas seguidos nos Ambulatórios de Reumatologia Pediátrica do HCFMRP-USP durante o período de um ano 27
Tabela 3 - Distribuição dos pacientes com AIJ segundo o tipo de início da doença. 28
Tabelas 4 - Pacientes com atraso de pelo menos uma dose de alguma vacina preconizada pelo Ministério da Saúde do Brasil, segundo o tipo de doença reumática 30
Tabela 5 - Número de pacientes com atraso de pelo menos uma dose de vacina, segundo o tipo de doença reumática e o tipo de vacina (n= 207 pacientes) 32
Tabela 6 - Cobertura vacinal referente às doses de reforço das vacinas contra dupla tetânica adulto e febre amarela, segundo o tipo de doença reumática 32
Tabela 7 - Distribuição dos pacientes seguidos no Serviço de Reumatologia Pediátrica do HCFMRP-USP segundo o tipo de doença e história pregressa de varicela 33
Tabela 8 – Distribuição dos pacientes seguidos no Serviço de Reumatologia Pediátrica do HCFMRPUSP segundo o tipo de doença e a cobertura vacinal das vacinas especiais 34

LISTA DE ABREVIATURAS

AAN – Anticorpo anti-nuclear

AAS – Ácido acetilsalicílico

ACIP – *Advisory Committee on Immunization Practices* (Comitê Assessor de Práticas de Imunização, dos Estados Unidos).

ACJ – Artrite crônica juvenil

ACR – *American College of Rheumatology* (Colégio Americano de Reumatologia)

AIJ – Artrite idiopática juvenil

AINH – Antiinflamatórios não hormonais

Anti-HPV – anti papiloma vírus humano

Anti-TNF – Anti-fator de necrose tumoral

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

AR – Artrite reumatóide

ARJ - Artrite reumatóide juvenil

AZA – Azatioprina

BCG – Bacilo de Calmette e Guérin

BSR – *British Society for Rheumatology* (Sociedade Britânica de Reumatologia)

CE – Corticosteróides

CFM – Ciclofosfamida

CHAQ – do inglês "*Childhood Health Assessment Questionnaire*" (Questionário de Avaliação da Saúde em Crianças)

COI – Ambulatório de colagenoses infantis

CP – Ciclosporina

CRIE – Centro de referência de imunobiológicos especiais

DMARD – Droga anti-reumática modificadora da doença

DMJ – Dermatomiosite juvenil

DMTC – Doença mista do tecido conjuntivo

DPT – Difteria, pertussis e tétano

dT – Dupla tetânica adulto

ERP – Ambulatório de Eventuais em Reumatologia Pediátrica

ESCL – Esclerodermia

FA – Febre amarela

FR – Fator reumatóide

HCFMRP – USP - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

HCQ – Hidroxicloroquina

HepA – Hepatite A

HepB – Hepatite B

Hib – *Haemophilus influenzae* b

ILAR - *International League of Associations for Rheumatology* (Liga Internacional de Associações contra o Reumatismo)

INFL – Influenza

JC – Vírus JC (iniciais do primeiro paciente, John Cunningham, no qual foi isolado o vírus)

LES – Lúpus eritematoso sistêmico

MFM – Micofenolato mofetil

MG - Meningocócica

MS – Ministério da Saúde

MTX – Metotrexato

P7V – Pneumo 7 valente

P23V – Pneumo 23 valente

PN – Pneumocócica

PNI – Programa nacional de imunização

PPD – *Purified protein derivative* (teste tuberculínico)

RPE – Ambulatório de reumatologia pediátrica

SAAF – Síndrome de anticorpo anti-fosfolípide

SBP – Sociedade Brasileira de Pediatria

SCR – Sarampo, caxumba e rubéola

Sobr – Síndrome de sobreposição

USP – Universidade de São Paulo

VAR - Varicela

VASC - Vasculite

VHS – Velocidade de hemossedimentação

VOP – Vacina oral contra pólio

VORH – Vacina oral de rotavírus humano

RESUMO

MELO, J.M.L. **Situação vacinal de crianças e adolescentes acompanhados em serviço de referência de reumatologia pediátrica.** 2011. 81f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2011.

Introdução: As doenças reumáticas pediátricas compreendem um grupo heterogêneo de doenças cujas causas são multifatoriais. Pacientes portadores dessas doenças apresentam maior risco de desenvolver infecções devido ao comprometimento da resposta imune causado pela doença e também pelo uso de drogas com potencial imunossupressor. Em vista deste fato, a vacinação torna-se uma ferramenta eficaz na prevenção de doenças infecciosas e suas complicações. Contudo, ainda não existe consenso sobre as indicações e contra-indicações dessas vacinas neste grupo particular. Há poucos trabalhos publicados sobre imunogenicidade e segurança de vacinas em crianças e adolescentes com doenças reumáticas e freqüentemente esses pacientes não recebem as vacinas recomendadas para sua idade. **Objetivo:** Avaliar a situação vacinal de crianças e adolescentes com doenças reumáticas, as possíveis causas de atraso vacinal e o impacto da orientação específica feita pelo reumatologista pediátrico visando à atualização das vacinas segundo o calendário proposto pelo Ministério da Saúde. **Materiais e Métodos:** Foi realizado um inquérito com os pacientes e seus responsáveis, consulta dos cartões vacinais e revisão de prontuários dos pacientes em seguimento nos ambulatórios de Reumatologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP-USP) durante o período de abril de 2008 a março de 2009, que possuíssem o cartão vacinal. Para os pacientes com atraso vacinal, prescrição específica de vacina foi feita pelo reumatologista pediátrico, e um novo registro da situação vacinal foi verificado após seis meses. O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP-USP. **Resultados:** Duzentos e sete pacientes (58% do sexo feminino; média de idade: 10,9 anos) foram incluídos e apresentavam os seguintes diagnósticos: 86 artrite idiopática juvenil (AIJ); 30 lúpus eritematoso sistêmico (LES); 21 dermatomiosite juvenil (DMJ); 10 esclerodermia; 20 vasculites; 10 síndrome de anticorpo anti-fosfolípide (SAAF); 6 doença mista do tecido conjuntivo ou síndrome de sobreposição (DMTC); 24 outras doenças. Anteriormente à intervenção, a cobertura vacinal segundo o calendário brasileiro de vacinação infantil foi: tuberculose (BCG): 100%; sarampo, caxumba e rubéola (SCR): 98,1%; poliomielite (Sabin – VOP): 95,2%; difteria, tétano e coqueluche: 92,8%; hepatite B: 89,4%; e febre amarela: 85%. Noventa dos 207 pacientes incluídos (43,5%) tinham atraso de pelo menos uma dose de alguma vacina recomendada. O atraso da imunização ocorreu, respectivamente, em 43%, 70%, 42,9%, 60%, 45%, 66,7% e 16,7% dos pacientes com AIJ, LES, DMJ, esclerodermia, vasculite, DMTC/síndrome de sobreposição e outras doenças reumáticas. As proporções de crianças que receberam vacinas fora do calendário básico (especiais) foram: hepatite A (9,6%); influenza (24%); meningocócica (10,6%); pneumocócica (15%), e 52,8% para varicela (38/72 pacientes suscetíveis). Em 20,8% dos pacientes a vacinação foi contraindicada pela equipe médica: 88,4% contra febre amarela e 11,6% contra SCR. O atraso da vacinação causado por receio das conseqüências das vacinas ocorreu em 25%. Prescrição específica das vacinas atrasadas foi fornecida a 44/60 pacientes (73,3%) com vacinação incompleta. A atualização completa da vacinação foi verificada após 6 meses em 75% destas crianças. **Conclusão:** A freqüência de atraso vacinal em pacientes com

doenças reumáticas é alta e preocupante. A prescrição específica de vacinas durante o seguimento clínico desses pacientes tem impacto positivo na cobertura vacinal e deve ser implementada com o objetivo de diminuir a morbidade associada às infecções preveníveis.

Palavras-chave: Doenças reumáticas pediátricas. Imunização.

ABSTRACT

MELO, J.M.L. Immunization status of children and adolescents followed at a reference pediatric rheumatology center. 2011. 81f. Dissertation (Master's degree) – School of Medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo, 2011.

Background: Pediatric rheumatic diseases comprise a heterogeneous group of diseases with multifactorial causes. These patients present high risk of infection due to impaired immune response and use of immunosuppressive drugs and vaccination is an effective tool for preventing infectious diseases and their sequelae. However, there is still no consensus on the recommendations of vaccines in this group. There are limited data on safety and immunogenicity of vaccines in children and adolescents with rheumatic diseases and frequently these patients do not receive adequate age-recommended vaccines. **Objective:** To assess the immunization status and possible causes of delayed immunization in children and adolescents with rheumatic diseases, evaluating the impact of physician specific intervention for missing vaccines. **Material and Methods:** We performed a survey with patients/caregivers, review of charts and immunization cards of patients with rheumatic diseases who were receiving care in a Brazilian Pediatric Rheumatology Center (HCFMRP-USP) from April/08 to March/09 and had an immunization card. For patients with delayed immunization, specific vaccine prescription was made by the pediatric rheumatologist and the new immunization status was recorded after 6 months. **Results:** Two hundred and seven patients (58% women; mean age: 10.9 years) were enrolled: 86 with juvenile idiopathic arthritis (JIA); 30 systemic lupus erythematosus (SLE); 21 juvenile dermatomyositis (JDM); 10 scleroderma; 20 vasculitis; 10 antiphospholipid antibody syndrome (APS); 6 mixed connective tissue disease (MCTD); 24 with other diseases. Prior to intervention, vaccines of the routine Brazilian childhood immunization schedule had been received among these children as follows: tuberculosis (BCG): 100%; mumps, measles and rubella (MMR): 98.1%; poliomyelitis (Sabin): 95.2%; tetanus, pertussis and diphtheria: 92.8%; hepatitis B: 89.4%; and yellow fever: 85%. With respect to the routine schedule 90/207 (43.5%) enrolled patients missed at least one dose of any vaccine. Delayed immunization occurred, respectively, in 43%, 70%, 42.9%, 60%, 45%, 66.7%, and 16.7% of the patients with JIA, SLE, JDM, scleroderma, vasculitis, MCTD and other rheumatic diseases. The proportions of non-routinely scheduled (special) vaccines received amongst the 207 children were: hepatitis A (9.6%); influenza (24%); meningococcal (10.6%); pneumococcal (15%), and 52.8% for varicella (38/72 susceptible patients). In 20.8% of patients vaccination was contraindicated by the physician: 88.4% for yellow fever and 11.6% for MMR. Delayed immunization caused by family/patient fear or omission occurred in 25%. Specific prescription for the missing vaccines were given to 44/60 patients (73.3%) with incomplete immunization. The complete updated vaccination was verified after 6 months in 75% of these children. **Conclusion:** The frequency of delayed immunization in pediatric patients with rheumatic diseases is high and worrying. Specific vaccine prescription given during the follow-up is effective and should be performed with the aim of reducing complications associated with preventable infections.

Keywords: Pediatric rheumatic diseases. Immunization.

1- INTRODUÇÃO

1.1 Doenças Reumáticas e o risco de infecções

As doenças reumáticas pediátricas compreendem um grupo heterogêneo de doenças cuja prevalência em muitos países ainda não foi estabelecida. As freqüências relativas das doenças reumáticas na infância em serviços da América do Norte e do Reino Unido estão disponíveis na Tabela 1(CASSIDY; PETTY, 2005).

Tabela 1 - Freqüência relativa de diagnósticos realizados em crianças atendidas em serviços de reumatologia pediátrica na América do Norte e Reino Unido

	U.S.A.	***Canadá***	***U.K.***
Artrite Idiopática Juvenil/ Artrite Crônica Juvenil	33.1	50.0	61.7
Doenças Mecânicas/ Ortopédicas	34.9	40.6	32.6
Vasculites	10.2	3.0	1.9
Lúpus Eritematoso Sistêmico	7.1	3.9	1.3
Dermatomiosite Juvenil	5.2	1.6	2.3
Esclerodermia Sistêmica	0.9	0.2	0.2
Febre Reumática/ Artrite Pós-estreptocócica	8.6	0.7	0.0
Total	100	100	100

Pacientes com doenças reumáticas são mais susceptíveis a infecções, e episódios infecciosos constituem importante causa de morbimortalidade nesses pacientes. Esta susceptibilidade às infecções pode ser atribuída às alterações imunológicas da própria doença reumática e/ou à terapia imunossupressora.

Doran et al. (2002) em um estudo de coorte retrospectivo longitudinal avaliaram 609 pacientes com artrite reumatóide (AR) e 609 controles pareados por sexo e idade (média de idade de 58 anos, sendo 73% do sexo feminino). Os pacientes e controles foram seguidos por tempo médio de 12,7 e 15 anos, respectivamente. Os autores verificaram risco duas vezes maior de infecções no grupo portador de AR, mesmo após análise multivariada para controlar possíveis fatores de confusão. Os sítios de infecção mais comuns foram as articulações, ossos, pele, tecido subcutâneo e trato respiratório (DORAN et al., 2002).

Thomas et al. (2003) analisaram uma coorte de 41.344 pacientes com artrite reumatóide, artrite crônica juvenil (499 pacientes) e outras doenças reumáticas durante o período médio de seguimento de sete anos e verificaram maior risco de mortalidade

associada a infecções em todas as doenças analisadas, quando comparadas com outras causas específicas de morte (doenças hematopoiéticas malignas, neoplasias, doenças coronarianas, doença pulmonar obstrutiva crônica, falência renal, entre outras) sendo esse risco quatro vezes maior nos pacientes com AR. Após análise multivariada, o único fator independentemente associado à mortalidade foi a infecção. (THOMAS et al., 2003).

No Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) há risco aumentado para infecções, principalmente pneumonias, infecções do trato urinário (ITU) e bacteremia sem foco aparente (BOSCH et al., 2006; CERVERA et al., 2003).

Bosch et al. (2006) acompanharam por três anos uma coorte de 110 pacientes com LES e 220 controles saudáveis, com pareamento de um paciente lúpico para dois controles com mesma idade e sexo. A média de idade foi de 38,2 anos nos pacientes com LES e 35,3 anos nos controles. O risco relativo para infecções no grupo com LES foi 1,63 ($p<0,05$). Na análise univariada, os fatores significativamente associados a infecções foram presença de nefrite, atividade da doença, leucopenia, anti-DNAds>20 U/mL, CH50<300 U/mL, uso de corticóide com dose diária de prednisona>10mg/dia e uso de ciclofosfamida (CFM) por qualquer período. Contudo, na análise multivariada os únicos fatores preditivos independentes foram os níveis reduzidos do CH50 e o uso de prednisona na dose diária >20mg/dia durante pelo menos um mês, juntamente com o uso em algum momento de CFM.

Na população pediátrica há escassos trabalhos sobre ocorrência de infecções e doenças reumáticas.

Faccó e Nukumisu (2004) avaliaram retrospectivamente os óbitos de crianças e adolescentes com doenças reumáticas, seguidas em um serviço terciário em São Paulo, durante o período de 10 anos, e verificaram que as infecções constituíam a principal causa de morte nestes pacientes (FACCÓ; NUKUMISU, 2004).

Na literatura tem sido descrito que o LES com início na infância tem um curso clínico mais agressivo quando comparado com o LES de início na fase adulta. Observam-se com maior freqüência casos de nefropatia lúpica e lúpus neuropsiquiátrico nos pacientes com início juvenil (FONT et al., 1998; MOK et al., 2005; PERFUMO; MARTINI, 2005).

Com advento de diagnósticos mais precoces, melhor monitoramento da atividade da doença e novos tratamentos, a sobrevida de crianças e adolescentes com LES melhorou de forma dramática. A proporção de sobrevida de cinco anos dos

pacientes que variava de 42 a 72% na década de sessenta, subiu para 90% nas últimas décadas. Atualmente, o foco de manuseio do LES tem mudado da prevenção de morte precoce para a redução de danos permanentes nos órgãos. Portanto, identificar fatores de risco que resultam em piora da atividade da doença e dano em longo prazo é fundamental (HIRAKI; HAMILTON; SILVERMAN, 2007).

Hashkes et al. (2010) avaliaram a razão de mortalidade, causas e fatores de risco para morte em crianças portadoras de doenças reumáticas baseadas em registros de óbitos americanos cruzados com dados de centros de reumatologia pediátrica. Selecionaram 110 óbitos de 48.885 pacientes, após exclusão de causas por malignidade (média de seguimento e desvio padrão de 7,9 ± 2,7 anos). As razões de mortalidade (número de mortes observadas/ número de mortes esperadas) foram significantemente menores que em estudos anteriores: AIJ (1,08); LES (3,06); DMJ (2,64); vasculite (4,71) e 0,65 para todas as doenças reumáticas ($p<0,001$). Infecção representou 0,1% do total de óbitos. O subtipo do diagnóstico da doença reumática, idade ao diagnóstico (>14,5 anos) e sexo (masculino) apresentaram associações significantes com risco de morte na análise multivariada. Os autores sugerem que os estudos anteriores mostraram maior mortalidade porque foram analisadas coortes pequenas de pacientes, com tempo de seguimento menor que 10 anos e conduzidos antes da década de 1990, quando os novos tratamentos para as doenças reumáticas não eram disponíveis.

Lee et al. (2007), em uma análise retrospectiva de 47 pacientes com LES de início juvenil, observaram que infecções são freqüentes neste grupo e sua ocorrência influencia significativamente o dano permanente da doença. Dentre os tipos de infecções, o mais prevalente foi o herpes zoster, seguido de bacteremia, ITU e pneumonia.

Al-Mayouf et al. (2001) avaliaram 70 crianças com LES e registraram o total de 29 casos com infecções (41%); 27% eram infecções graves e bacteremia foi a mais freqüente.

As alterações no sistema imunológico são variáveis e dependem do tipo de doença reumática, da sua atividade e dos medicamentos utilizados para o seu tratamento.

No LES há alterações da imunidade inata, que incluem as anormalidades no sistema complemento, como as deficiências de C3 e C4 pelo próprio consumo da doença, e a diminuição dos receptores de complemento (CR1, CR2 e CR3) nos linfócitos B, eritrócitos e neutrófilos de pacientes. Além disso, alguns pacientes com

LES têm deficiências congênitas de C1q, C1r, C2 e C4. O estudo de Bosh et al.(2006) em pacientes lúpicos demonstrou que níveis de complemento total (CH50) abaixo de 300U/ml estão associados com o desenvolvimento de infecções. A quantificação de CH50 está relacionada tanto à integridade da via clássica quanto à fase final da ativação de complemento. A redução do CH50 pode ser devida à deficiência genética ou ao consumo de complemento secundário à formação de imunocomplexos (BOSCH et al., 2006). Adicionalmente, os pacientes com LES podem apresentar alterações na quimiotaxia e fagocitose de macrófagos e polimorfonucleares, asplenia funcional, linfopenia e neutropenia (JUAREZ; MISISCHIA; ALARCON, 2003; KANG; PARK, 2003; WALLACE; HAHN, 2007).

Quanto às alterações de imunidade de crianças com artrite crônica, estudo feito por Sedivá et al. (2001) não encontrou alterações da imunidade humoral e celular específicas para esta doença. Porém, neste estudo, os autores não informam se estes pacientes estavam em vigência de algum tipo de tratamento.

Infecção foi relacionada a altas proporções de mortalidade (entre 9 a 30%) em pacientes com dermatomiosite juvenil (DMJ). Linfopenia, disfunção esofagiana, insuficiência ventilatória, doença intersticial pulmonar e calcinose cutânea são parâmetros considerados preditores de infecção nas miopatias inflamatórias (MARIE, 2009).

Quanto às demais doenças, como a esclerodermia e vasculites, não há muitas informações quanto ao comprometimento do sistema imunológico (ATHREYA; LINDSLEY, 2005).

Em relação à susceptibilidade secundária a medicações, Gluck et al. (2005) mostraram que o uso de terapia imunossupressora (metotrexato, azatioprina, ciclofosfamida e corticóide) durante longo período pode inibir a proliferação de linfócitos causando linfopenia (*in vitro*), com contagem de linfócitos menor que 500 células/µl ou de linfócitos $CD4^+$ menor que 250 células/µl, valores comparáveis aos de pacientes com infecção grave por HIV, o que predispõe às infecções.

Wolfe, Caplan e Michaud (2006) analisaram 16788 pacientes com AR durante três anos e meio. O estudo comprovou que o uso de prednisona é um fator de risco significante e independente para pneumonia, mesmo em doses ≤5mg/dia em pacientes com AR, apesar deste estudo não referir o tempo de uso de prednisona. Os autores não encontraram neste estudo evidência significante de infecção relacionada com o uso de

metotrexato e agentes biológicos. Contudo, este foi o primeiro trabalho na literatura que encontrou tais resultados, necessitando de posteriores análises para comprovação destas afirmações.

Muitos estudos concluem que a terapia com agentes biológicos tais como os inibidores do fator de necrose tumoral (anti TNF) promovem maior suscetibilidade a processos infecciosos, principalmente aqueles causados pelo pneumococo, embora os mecanismos responsáveis por tal predisposição ainda são desconhecidos. Contudo, a incidência de infecções diminuiu com o tempo de tratamento. O maior risco ocorreu durante os dois primeiros anos de tratamento (BONGARTZ, et al., 2006; CURTIS, et al., 2007; HAROON; INMAN, 2009; LISTING, et al., 2005; PATKAR, et al., 2008; SALLIOT, et al., 2007; WINTHROP, 2006).

Schneeweiss et al. (2007) demonstram que não há aumento significativo de infecções bacterianas graves em pacientes com AR em uso de anti TNF. Os autores compararam anti TNF com MTX em uma coorte com 15597 pacientes com AR, cuja média de idade era 76,5 anos.

De acordo com o consenso da Academia Americana de Reumatologia, antes de iniciar o tratamento com biológicos é recomendado solicitar exames de triagem para tuberculose (teste tuberculínico - PPD e Raio-X de tórax). Se houver indicação, terapia profilática para tuberculose deve ser iniciada um mês antes do tratamento com anti TNF (SAAG, et al., 2008).

Vassilopoulos e Calabrese et al. (2007) publicaram uma revisão de literatura em 2007 ressaltando o potencial das drogas imunossupressoras em induzir reativação de infecções virais crônicas em pacientes com doenças reumáticas. As infecções mais freqüentes são causadas por vírus da hepatite B e C, vírus da imunodeficiência humana (HIV), infecções latentes pelo vírus Epstein-Barr, vírus da varicela zoster e o vírus JC (vírus do gênero polyomavírus, família papovavírus, causador da leucoencefalopatia progressiva multifocal).

Em dezembro de 2006, o órgão americano FDA (*Food and Drug Administration*) alertou sobre o surgimento de dois novos casos de pacientes portadores de LES em tratamento com rituximabe (anti CD20) que desenvolveram Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva, doença viral rara e fatal causada pela reativação do vírus JC devido à imunossupressão (FDA, 2006).

Em vista desta maior susceptibilidade às infecções, a vacinação é uma opção na redução da morbimortalidade neste grupo específico de pacientes. Entretanto, uma

preocupação persistente entre os reumatologistas refere-se aos tipos de vacinas que devem ser administradas e os possíveis efeitos da imunização na deflagração, exacerbação e reativação de doenças reumáticas.

1.2 Imunizações em crianças e adolescentes

De acordo com o Calendário Básico do Programa Nacional de Imunização (PNI) do Ministério da Saúde, a imunização primária na criança e adolescente inclui vacinas bacterianas de células integrais (BCG e Pertussis), toxinas bacterianas (Difteria e Tétano), proteínas virais (Hepatite B), polissacarídeos conjugados (*Haemophilus influenzae b*), vírus atenuados (Sarampo, Caxumba, Rubéola, Febre amarela, Pólio Oral e Rotavírus), vacina de vírus inativados (Pólio inativada) (MS, 2006).

A partir de 2004, o Ministério da Saúde adotou três calendários obrigatórios de vacinação em todo o território nacional: Calendário de Vacinação da Criança (Anexo 1); Calendário de Vacinação do Adolescente (Anexo 2) e Calendário de Vacinação do Adulto e Idoso (Anexo 3) (MS, 2006). Em 2010, o Ministério da Saúde incluiu no calendário básico as vacinas anti-pneumocócica-10-valente e a vacina anti-meningocócica.

O calendário vacinal da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) é mais abrangente, pois, recomenda vacinas adicionais: contra o vírus influenza, contra varicela, vacina anti-meningocócica, anti-pneumocócica, vacina contra hepatite A e anti-HPV (para adolescentes).

A *vacina contra o vírus influenza* é recomendada dos seis meses aos dois anos para todas as crianças. A partir daí, passa a ser indicada apenas para os grupos de maior risco, conforme indicação do Centro de Imunobiológicos Especiais (CRIE). Quanto à *vacina contra varicela*, a SBP recomendava uma única dose dada aos 12 meses, porém no calendário de 2008 foi incluída a segunda dose aos quatro anos para aquelas crianças que receberam apenas uma dose, com a justificativa de aumentar a eficácia da vacina, já que algumas crianças vacinadas apresentavam a doença posteriormente (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA (SBP), 2008).

A SBP também indica duas doses da *vacina conjugada contra meningococo C* (primeiro ano de vida e reforço entre 12 e 18 meses de idade; após um ano de idade deve ser aplicada em dose única); quatro doses da *vacina contra pneumococo conjugada* (2, 4 e 6 meses e reforço com 12 meses) e duas doses da vacina contra hepatite A (12 meses e 18 meses).

Já no calendário vacinal do adolescente de 2008 a SBP recomenda três doses da *vacina contra Papiloma vírus Humano* (HPV) para meninas e mulheres de nove até 26 anos de idade (0, 2 e 6 meses de intervalo) (SBP, 2008).

1.3 Polêmicas e recomendações de vacinação em doenças reumáticas

Existe divergência de opiniões e certa insegurança entre os reumatologistas sobre a possibilidade do uso de algumas vacinas em pacientes com doenças reumáticas desencadear a produção de auto-anticorpos e com isso induzir reativação ou exacerbação da doença.

Alguns trabalhos descreveram o surgimento de doenças reumáticas após a vacina contra hepatite B, porém, os dados existentes não são suficientes para estabelecer relação causal entre o uso de vacinas e a ocorrência de fenômenos autoimunes. Pope et al. descreveram relatos de casos de AR pós-vacina contra hepatite B sugerindo uma hipótese de suscetibilidade genética de pacientes com AR que possibilitaria a ativação da doença por essa vacina. Maillefert et al. (1999) por meio de dados retrospectivos observaram 22 pacientes que desenvolveram doenças reumáticas pós-vacina contra hepatite B (vasculites, artrites pós-vacinais, AR) e exacerbações de LES. Toussirot et al. (2000) relataram o caso de uma mulher que desenvolveu síndrome de Sjögren após a segunda dose da vacina contra hepatite B (MAILLEFERT et al., 1999; POPE et al., 1998; TOUSSIROT et al., 2000).

Geier e Geier et al. (2002) examinaram retrospectivamente eventos adversos após a vacinação contra hepatite B e rubéola que permaneceram após um ano de seguimento. Nesse estudo, os autores compararam um grupo de adultos que vacinaram contra rubéola com grupo controle que recebeu vacina contra hepatite A; e outro grupo que recebeu vacina contra hepatite B foi comparado com grupo controle que recebeu a vacina dupla contra tétano e difteria. Foi identificada maior incidência de manifestações articulares pós-vacinais nos indivíduos vacinados contra rubéola (média de tempo de 10-11 dias após a vacina) e hepatite B (média de tempo de 16 dias pós-vacinal) do que nos que receberam as demais vacinas. Os autores observaram que a maioria dos casos foram agudos e autolimitados, mas foram registrados oito casos de artrite crônica após a vacinação contra rubéola (2,9 casos/1.000.000 vacinações) e nove casos entre os vacinados contra hepatite B (0,56 casos/1.000.000 vacinações). O risco relativo de desenvolver artrite crônica em indivíduos que receberam as vacinas contra rubéola e hepatite B foi significantemente maior em relação aos controles (GEIER; GEIER, 2002).

Sibilia e Maillefert (2002) sugerem que a vacina da hepatite B possa causar manifestações clínicas de curso auto-limitado, tais como vasculites, artrites e eritema

nodoso, por deposição de complexos imunes contendo antígenos virais e anticorpos anti-hepatite B, ou por hipersensibilidade aos componentes da vacina (timerosal, hidróxido de alumínio ou algumas proteínas). Outra possibilidade seria um mimetismo molecular do antígeno ou componente da vacina com um antígeno próprio, desencadeando uma reação autoimune.

Diversos trabalhos publicados na literatura contrapõem esta hipótese sugerindo uma relação apenas temporal da vacinação com as manifestações reumatológicas. Especificamente sobre a vacina contra hepatite B, alguns autores mostraram que essa é uma vacina segura e eficaz em pacientes com doenças reumáticas (ARON-MAOR; SHOENFELD, 2001; ELKAYAM; YARON et al., 2002; GIRARD, 2005; IOANNOU; ISENBERG, 1999; KURUMA et al., 2007; SCHATTNER, 2005; SHOENFELD; ARON-MAOR, 2000; VIAL; DESCOTES, 2004).

Na faixa etária pediátrica, há um estudo recente no qual os autores administraram vacina contra hepatite B a 39 crianças com artrite reumatóide juvenil (ARJ) em remissão, porém em uso de medicação imunossupressora: corticóide (média 6,05mg/dia) e metotrexate (10mg/m^2/semana). Não houve reativação da doença e a resposta vacinal foi satisfatória, mesmo nos pacientes em vigência de tratamento (KASAPCOPUR et al., 2004).

Heijstek et al. (2007) em um estudo retrospectivo abrangendo 314 crianças com AIJ avaliaram o efeito do reforço da vacina de sarampo, caxumba e rubéola na atividade da doença comparativamente com pacientes ainda não vacinados. Os autores concluíram que esta vacina é segura, inclusive em pacientes usando metotrexate (média da dose 11mg/m^2/semana).

Estudo prospectivo realizado em crianças assistidas em nosso serviço (HCFMRP-USP) avaliou a segurança e imunogenicidade da vacina contra varicela em 25 crianças suscetíveis com doenças reumáticas (17 AIJ, 4 DMJ, 3 Esclerodermia e uma vasculite). No início do estudo todos estavam em uso de MTX (dose média 16,4mg/m^2/semana); treze pacientes estavam em uso concomitante de prednisona (dose média 4,2mg/dia); três de ciclosporina (3-3,5mg/kg/dia); um de leflunomida (10mg/dia) e um de penicilamina (13,5mg/kg/dia). Os autores verificaram segurança e imunogenicidade semelhantes no grupo de pacientes e controles (PILEGGI; SOUZA; FERRIANI, 2010).

A segurança e eficácia das vacinas neste grupo particular ainda são muito controversos, principalmente pela utilização de drogas imunossupressoras.

Conseqüentemente, como ainda não existe um consenso relativo a este assunto, há diversas variações de conduta referentes à imunização, podendo comprometer as taxas de cobertura vacinal.

Sowden e Mitchell (2007) avaliaram a cobertura vacinal para pneumococo e influenza em 101 pacientes adultos com doenças reumáticas subdivididas de acordo com o tratamento vigente e a presença de fatores de risco (idade ≥ 65 anos, doença cardíaca isquêmica, doença pulmonar crônica e diabetes). O grupo concluiu que apesar da cobertura vacinal ter sido alta devido à política de saúde vigente de estimular a vacinação antes do início do tratamento, a maior proporção de falhas ocorreu no grupo em uso de imunossupressores. Isso foi relatado pelos pacientes como falta de aconselhamento e indicação médica, comprovando as dúvidas dos reumatologistas sobre imunização neste grupo específico.

Lanternier et al. (2008) demonstraram uma baixa cobertura vacinal para influenza em pacientes com doenças inflamatórias sistêmicas (AR, LES, vasculites e doença inflamatória intestinal) em uso de imunossupressor, devido principalmente a falta de incentivo médico (58%) e ao medo dos efeitos colaterais (35%).

A Sociedade Britânica de Reumatologia (BSR) publicou protocolos que contraindicam vacinas de componentes vivos em qualquer paciente em uso de drogas imunossupressoras e/ou corticóide em doses moderadas ou altas por tempo maior que duas semanas, a menos que o tratamento seja suspenso no mínimo três meses antes. Se o uso de vacinas de componentes vivos for necessário, a BSR sugere sua aplicação no mínimo duas semanas antes do início da terapia com imunossupressor ou corticóide; entretanto, o preferível seriam quatro semanas. Se um paciente é vacinado com vacina de componentes vivos, além do risco de apresentar infecção pelo agente imunizante, ele pode não apresentar elevação adequada da resposta humoral. Deve-se considerar repetir a vacinação três meses após o tratamento ter cessado, se os títulos de anticorpos específicos estiverem baixos (BRITISH SOCIETY FOR RHEUMATOLOGY (BSR), 2002).

A BSR postula também que a vacina oral contra poliomielite (VOP) não deva ser dada nem aos pacientes imunossuprimidos nem para seus comunicantes domiciliares. A vacina BCG é contraindicada em pacientes imunossuprimidos, devendo-se considerar seu uso em pacientes com AIJ quatro semanas antes do tratamento com imunossupressor (BSR, 2002).

Uma reunião de especialistas para elaboração do consenso francês sobre práticas de imunização em adultos com doenças autoimunes possibilitou a discussão de diferentes tópicos. Obteve-se alto grau de concordância para as seguintes recomendações: (DUCHET-NIEDZIOLKA et al., 2009)

- Vacinação deve ser realizada preferencialmente quando a doença estiver estável;
- Não há dados suficientes na literatura para sustentar a hipótese que vacinas possam induzir recidivas;
- Não há contraindicações do uso de vacinas atenuadas em pacientes com doenças autoimunes que não estejam em uso de imunossupressor ou corticóide no momento da vacinação e nos últimos seis meses.
- Em vigência de tratamento imunossupressor, quimioterápicos e drogas anti-TNF, as vacinas atenuadas somente podem ser administradas após 3-6 meses do término do tratamento. Em relação às vacinas inativadas, deve ser recomendada se houver benefício imediato da vacinação.
- Não há contraindicação para administrar vacinas atenuadas em vigência de corticóide oral, se no momento da vacinação o tratamento com corticóide sistêmico apresentar duração < 2 semanas independente da dose ou se < 10mg/dia em tratamentos prolongados.

O Comitê de Práticas de Imunizações do CDC orienta que a vacina contra herpes zoster possa ser utilizada em pacientes com doenças reumáticas em uso de MTX em doses ≤0,4mg/kg/semana ou 28mg/semana em um indivíduo com 70kg, azatioprina ≤3mg/kg/dia ou 6-mercaptopurina ≤1,5mg/kg/dia (CUSH; CALABRESE; KAVANAUGH, 2008).

As recomendações para os pacientes com doenças reumáticas são a VACINA Anti-PNEUMOCÓCICA e VACINA CONTRA INFLUENZA, indicadas pelos centros de imunização americano [Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)], britânico [British Society for Rheumatology (BSR)] e atualmente pelo consenso brasileiro (Silva et al, 2009). O CRIE indica a vacina pneumocócica e a vacina contra influenza para pacientes portadores de doenças crônicas; imunossupressão terapêutica e para os comunicantes domiciliares de imunodeprimidos, porém não faz referencia específica ao grupo de doenças reumáticas (ADVISORY COMMITTEE ON

IMMUNIZATION PRACTICES (ACIP), 1997; BSR, 2002; HARPER et al., 2005; SILVA et al., 2009; SMITH et al., 2006).

Muitos estudos têm sido publicados confirmando a segurança e eficácia das vacinas anti-pneumocócica e contra influenza em pacientes adultos com doenças reumáticas e em uso de DMARD, corticoterapia, imunossupressores e biológicos (BATTAFARANO et al., 1998; CHALMERS et al., 1994; DEL PORTO et al., 2006; ELKAYAM; ABLIN; CASPI, 2007; ELKAYAM; PARAN et al., 2002; FOMIN et al., 2006; KAPETANOVIC et al., 2006; OREN et al., 2008).

Alguns estudos mostraram um leve prejuízo na resposta à vacina nos pacientes em uso de terapia imunossupressora em longo prazo. Entretanto, os títulos de anticorpos pós-vacinais são suficientes para fornecer proteção para a maioria dos indivíduos imunizados, exceto para pacientes em uso de rituximabe devido a um prejuízo importante na resposta humoral, com melhora parcial apenas seis a dez meses após sua suspensão (BRIDGES et al., 2003; FRANCIONI et al., 1996; GLUCK; MULLER-LADNER, 2008; HOLVAST et al., 2006; KAPETANOVIC et al., 2006; KAPETANOVIC et al., 2007; OREN et al., 2008; VAN ASSEN et al., 2010).

Os estudos que avaliaram segurança e eficácia das vacinas em crianças portadoras de doenças reumáticas ainda são poucos. Kasapçopur et al. avaliaram a eficácia da vacina de hepatite B em 39 crianças com AIJ em remissão comparado com grupo controle. Os níveis de anticorpos foram significantemente menores que os controles saudáveis, mas ainda protetores e não foram afetados por tratamento imunossupressor (MTX ou corticóide). Como já comentado anteriormente, não houve reativação ou exacerbações da doença nesse grupo de pacientes (KASAPCOPUR et al., 2004).

Kanakoudi-Tsakalidou et al. (2001) avaliaram a imunogenicidade, segurança e eficácia da vacina anti-influenza em doenças reumáticas pediátricas (AIJ=49, LES=11, outras=10). Nenhum paciente apresentou piora ou reativação da doença. Os títulos foram protetores para todos os grupos sem diferença em relação ao uso de DMARDS.

Farmaki et al. (2010) estudaram o efeito do anti-TNF na imunogenicidade e a segurança da vacina anti-pneumocócica 7 valente (P7V) em 31 crianças com AIJ tratadas com anti-TNF e DMARDS comparadas com 32 crianças com AIJ tratadas somente com DMARDS. Após a primeira dose de P7V os títulos foram significantemente elevados para todos os sorotipos ($p<0,0001$) e protetores para todos

os grupos. Nenhum paciente desenvolveu eventos adversos graves ou reativação da doença.

1.4 Proposta de imunização em doenças reumáticas

Baseados na revisão da literatura consideramos ser ideal o seguinte calendário vacinal especial para as crianças com doenças reumáticas:

1. Pacientes que **não** usam drogas imunossupressoras e/ou corticóide em dose ≥2mg/kg/dia ou >20 mg/dia:
    a. Vacinas do calendário da Sociedade Brasileira de Pediatria conforme anexo 6.
2. Pacientes em uso de drogas imunossupressoras e/ou corticóide em dose ≥2mg/kg/dia ou >20mg/dia por período superior a uma semana:
    a. Não realizar vacinas de componentes vivos atenuados (vacina contra sarampo, caxumba, rubéola, varicela, pólio oral, BCG, febre amarela, rotavírus). Se o uso de vacinas vivas for necessário, aplicá-las no mínimo duas semanas (idealmente quatro semanas) antes do início da terapia com imunossupressor ou corticóide, ou três meses após o término do tratamento. Considerar repetir a vacinação três meses após o tratamento ter cessado se os títulos de anticorpos permanecerem abaixo dos níveis protetores.
    b. Vacina contra influenza e também para os contatos domiciliares.
    c. Vacina contra pneumococo.
    d. Vacina contra hepatite A e B.
    e. Vacina contra difteria, tétano e coqueluche (DPT) e reforço de dupla de tétano e difteria a cada 10 anos.
    f. Vacina contra meningococo A, B e C.
    g. Vacina pólio inativada (VIP) e também para os contatos domiciliares.
    h. Vacina contra hemófilos (Hib) em menores de 5 anos .
    i. Vacina contra HPV em meninas adolescentes.

1.5 Justificativa do trabalho

Estudo prévio realizado no serviço de Reumatologia Pediátrica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto em 2006 analisou a cobertura vacinal de pacientes com AIJ. Constatou-se que 50% dos pacientes apresentavam atraso vacinal e os atrasos mais prevalentes foram das vacinas contra hepatite B e contra febre amarela. Dentre as vacinas especiais, a mais recomendada foi a vacina contra hepatite A (51,7%) indicada pela equipe médica (CARVALHO; PILEGGI et al., 2008).

Considerando que existe uma lacuna entre a indicação das vacinas propostas pelo Ministério da Saúde e o que está sendo realizado para crianças assistidas nos ambulatórios de reumatologia pediátrica, confirma-se a necessidade de novos estudos que avaliem a cobertura vacinal de crianças e adolescentes com doenças reumáticas e o impacto da prescrição específica das vacinas atrasadas.

2 - OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRINCIPAL:

Conhecer a situação vacinal atual de crianças e adolescentes portadores de doenças reumáticas atendidos no Serviço de Reumatologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS:

a. Avaliar possíveis atrasos vacinais e suas justificativas.
b. Orientar a atualização do calendário vacinal de acordo com as recomendações propostas atualmente pelo Ministério da Saúde e avaliar a aderência às orientações de atualização do calendário vacinal.

3 - PACIENTES E MÉTODOS

3 PACIENTES E MÉTODOS:

Trata-se de um inquérito que avaliou a situação vacinal das crianças e adolescentes com doenças reumáticas em seguimento no Serviço de Reumatologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP, seguido de orientação específica quanto à atualização do cartão vacinal.

3.1 PACIENTES:

3.1.1. Critérios de Inclusão:

- Pacientes menores de18 anos ao diagnóstico.
- Seguimento nos Ambulatórios de Reumatologia Pediátrica do HCFMRP-USP.
- Cartão vacinal disponível.
- Portadores de uma das seguintes doenças:
    - Artrite Idiopática Juvenil (AIJ),
    - Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES),
    - Dermatomiosite Juvenil (DMJ),
    - Esclerodermia Cutânea ou Sistêmica,
    - Vasculites,
    - Síndrome do Anticorpo Anti-Fosfolípide (SAAF),
    - Doença Mista do Tecido Conjuntivo (DMTC) e Síndrome de Sobreposição,
    - Miscelânea: Síndrome de Sjögren, Febre de origem indeterminada, Febre Recorrente, Síndrome de Reiter, Artrite Crônica indiferenciada, Síndrome de Stickler, Uveítes, Sarcoidose, Lipodistrofia, Fenômeno de Raynaud, PFAPA (Periodic Fever Aphtous Pharyngitis Adenitis), Hipergamaglobulinemia de Waldestron.

Os critérios diagnósticos utilizados para identificação dos pacientes portadores de cada uma das doenças acima citadas estão listados abaixo:

- AIJ- critérios propostos pela ILAR (PETTY et al., 2004);
- LES- critérios propostos pelo ACR (TAN et al., 1982); e modificados por Hochberg (HOCHBERG, 1997);
- DMJ- critérios propostos por Bohan and Peter (BOHAN; PETER, 1975);
- Esclerodermia- critérios propostos pela Sociedade Européia de Reumatologia Pediátrica (ZULIAN et al., 2007);
- Vasculites- critérios propostos pela Sociedade Européia de Reumatologia Pediátrica (OZEN et al., 2006);
- SAAF- (AVCIN et al., 2009);
- DMTC e Síndrome de Sobreposição- critérios propostos por (ALARCON-SEGOVIA; VILLAREAL, 1987);
- Síndrome de Sjögren- critérios propostos por (VITALI et al., 2002).

3.2 COLETA DOS DADOS

3.2.1 Período de inclusão de pacientes

A coleta de informações sobre as vacinas recebidas foi feita por meio de consulta do cartão vacinal no dia da primeira consulta após ter sido iniciado o estudo, e entrevista com os pacientes e responsáveis. Não foram agendadas consultas especiais para o estudo. Foram incluídos os pacientes atendidos nos Ambulatórios de Reumatologia Pediátrica do HCFMRP-USP durante o período de um ano (1º de abril de 2008 a 31 de março de 2009).

3.2.2 Protocolo e modelo de cartão vacinal

Foi idealizado um modelo de cartão vacinal semelhante ao padronizado pelo Ministério da Saúde para cópia do cartão original (anexo 7), e também um protocolo no qual foram transcritos os dados da entrevista e revisão dos prontuários (anexo 8).

3.2.3 Entrevista

Pacientes e responsáveis foram inquiridos quanto à história vacinal, reações adversas às vacinas, medicamentos em uso no dia da entrevista, e orientações fornecidas pela equipe médica em relação a indicações e contraindicações de vacinas após iniciar acompanhamento no serviço de Reumatologia Pediátrica do HCFMRP-USP. O questionário era baseado em questões abertas, não limitando as possíveis respostas. Foram também questionados sobre a ocorrência prévia de varicela e hepatite A.

3.2.4 Revisão dos prontuários

Os prontuários dos pacientes foram revisados e os dados coletados conforme o protocolo (anexo 8), considerando as seguintes informações: sexo; data do nascimento; peso e superfície corpórea no dia da entrevista; ambulatório de procedência; diagnóstico; data do início do seguimento; data do início dos sintomas; doença em fase de atividade ou remissão; manifestações da doença; presença de fator reumatóide; presença de anticorpo antinuclear; infecções prévias (varicela e hepatite A); medicamentos em uso no dia da entrevista e doses; reações vacinais.

3.2.5 Orientações da equipe de reumatologia

As orientações quanto à atualização do calendário vacinal, segundo as recomendações do Ministério da Saúde, foram feitas uniformemente durante os atendimentos ambulatoriais dos pacientes, sempre pela pesquisadora (JMLM) ou por uma das médicas assistentes do Serviço de Reumatologia Pediátrica do HCFMRP-USP (GCSP ou LMC) na primeira visita após o início do estudo.

Foi realizado um consenso prévio por meio de reuniões com os profissionais que seriam responsáveis por orientar os pacientes para que houvesse uma homogeneidade nas orientações.

Foi fornecido um relatório médico com as indicações e contraindicações precisas para cada paciente. O paciente poderia realizar a vacinação onde preferisse (unidade de vacinação de sua cidade ou no CRIE do HCFMRP-USP). As vacinas indicadas foram apenas aquelas recomendadas pelo MS.

Se houvesse atraso de mais de uma vacina, foi orientado que a aplicação de cada uma fosse realizada com intervalo mínimo de duas semanas.

As orientações de atualização do cartão vacinal foram realizadas na primeira visita após a constatação do atraso e no retorno de três meses. No retorno com seis meses era avaliada a aderência às orientações. Caso as vacinas recomendadas não tivessem sido administradas, foi questionada a causa da má adesão por meio de questões abertas.

3.2.6 Definição de atraso vacinal

Para realização deste estudo, o atraso vacinal foi definido como a ausência da administração de, no mínimo, uma dose de alguma vacina preconizada pelo calendário básico do MS. Este fato pode ter sido conseqüência de dois fatores isolados ou associados:

1) Contraindicação médica;
2) Atraso sem justificativa médica (atraso real): paciente ou seu responsável não administrou a vacina por outro motivo que não a contraindicação.

3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram tabulados e analisados em planilha do programa Microsoft Office Excel 2007. Não houve necessidade de cálculo amostral, já que foram incluídos todos os pacientes dos Ambulatórios de Reumatologia Pediátrica do HCFMRP-USP. Foi realizada análise estatística descritiva e os dados foram apresentados em porcentagem.

3.4 TERMO DE CONSENTIMENTO

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP-USP e aprovado em 16 de março de 2009 de acordo com o processo HCRP nº 2158/2009, com dispensa do termo de consentimento esclarecido. Os pacientes e responsáveis concordaram verbalmente em participar do estudo.

4 – RESULTADOS

4.1 Caracterização da População de Estudo

Foram estudadas 207 crianças e adolescentes, acompanhados nos Ambulatórios de Reumatologia Pediátrica do HCFMRP-USP. A distribuição dos pacientes, segundo o tipo de doença, está relatada na Figura 1 e algumas características da população em estudo estão descritas na Tabela 2. A distribuição dos pacientes com AIJ segundo o tipo de início da doença está apresentada na Tabela 3

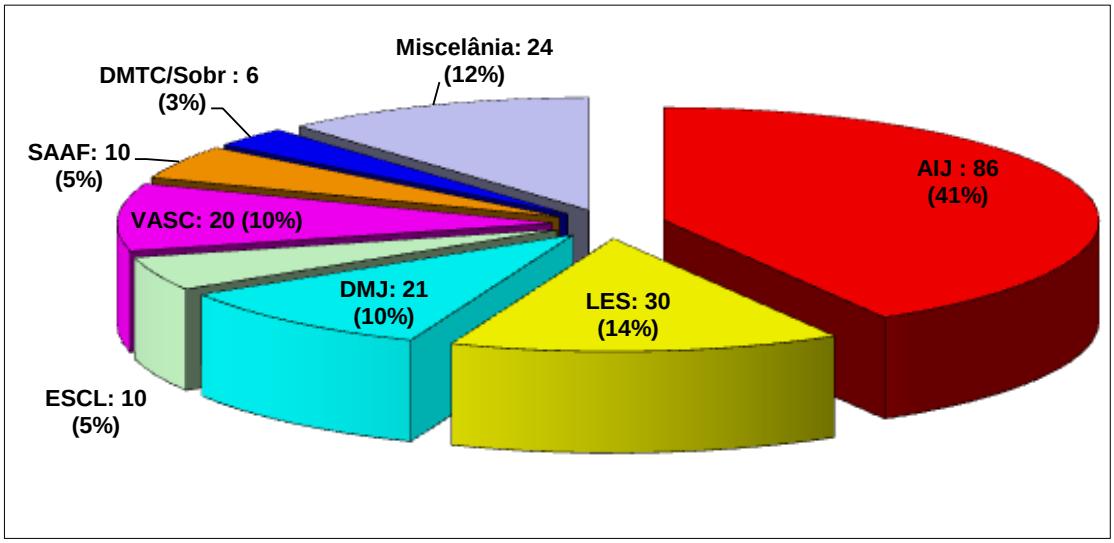

Figura 1 – Distribuição dos 207 pacientes seguidos nos Ambulatórios de Reumatologia Pediátrica do HCFMRP-USP durante o período de um ano, segundo o tipo de doença reumática

*AIJ: Artrite Idiopática Juvenil; LES: Lúpus Eritematoso Sistêmico; DMJ: Dermatomiosite Juvenil; ESCL: Esclerodermia; VASC: Vasculites; SAAF: Síndrome de Anticorpo Anti-fosfolípide; DMTC/Sobr: Doença Mista do Tecido Conjuntivo e Síndrome de Sobreposição

O grupo de miscelânea foi composto por 24 pacientes que apresentavam os seguintes diagnósticos:

- Artrite intermitente,
- Artrite crônica a esclarecer (2 casos),
- Calcificação endocondral a esclarecer,
- Doença auto-imune indiferenciada,
- Doença inflamatória intestinal com artrite,

- Episclerite posterior,
- Febre de origem indeterminada (5 casos),
- Fenômeno de Raynaud,
- Hipergamaglobulinemia de Waldestron,
- LES neonatal (2 casos),
- Lipodistrofia secundária a paniculite,
- PFAPA (Periodic Fever, Adenitis, Pharyngitis, Aphtous Stomatitis) ou Síndrome de Marshall,
- Sarcoidose,
- Síndrome de hiperuso articular,
- Síndrome de Reiter incompleta,
- Síndrome de Sjögren,
- Síndrome de Stickler,
- Doença de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) – uveíte.

Tabela 2 – Idade e sexo de 207 pacientes seguidos nos Ambulatórios de Reumatologia Pediátrica do HCFMRP-USP durante o período de um ano

Doenças	nº Pac	Idade* Média (DP)	Idade Mínimo-Máximo	Idade Mediana	Sexo %F
AIJ	86	10,4 (4,5)	1,4 - 18,3	11,1	50,0
LES	30	13,9 (2,3)	9,5 - 17,8	13,7	83,3
DMJ	21	10,1 (4,1)	3,9 - 18,9	9,8	61,9
ESCL	10	10,6 (5,2)	3,1 – 18	10,9	80,0
VASC	20	10,3 (4,5)	1,4 - 16,7	9,6	50,0
SAAF	10	9,7 (2,7)	6,2 - 14,4	9,7	50,0
DMTC/Sobr	6	15,6 (2,8)	11,6 - 17,6	17,2	100,0
Miscelânea	24	10 (4,5)	0,7 - 17,2	10,4	41,7
TOTAL	**207**	**10,9 (4,4)**	**0,7 - 18,9**	**11,5**	**58,0**

*Idade em anos; nº Pac: número de pacientes; F: feminino; AIJ: Artrite Idiopática Juvenil; LES: Lúpus Eritematoso Sistêmico; DMJ: Dermatomiosite Juvenil; ESCL: Esclerodermia; VASC: Vasculites; SAAF: Síndrome de Anticorpo Anti-fosfolípide; DMTC/Sobr: Doença Mista do Tecido Conjuntivo e Síndrome de Sobreposição. DP: desvio padrão

Tabela 3 – Distribuição dos pacientes com AIJ segundo o tipo de início da doença

Tipo de início		n (%)
Oligoarticular		35 (40,7)
Persistente	22 (25,6)	
Estendida	13 (15,1)	
Poliarticular FR negativo		26 (30,2)
Poliarticular FR positivo		5 (5,8)
Sistêmica		19 (22,1)
Indiferenciada		1 (1,2)
Total		**86 (100)**

*AIJ: Artrite Idiopática Juvenil; n: número de pacientes; FR: Fator reumatóide

Em relação à idade de início da doença no grupo de 207 pacientes, esta variou de um mês (lúpus neonatal) a 14,3 anos, com média de 6,3 anos, desvio padrão de 3,7 anos e mediana de 6 anos.

O intervalo de tempo entre o início dos sintomas e a primeira consulta no ambulatório de Reumatologia Pediátrica foi, em média, de um ano (desvio padrão de 1,4 anos, mediana de 4 meses) e intervalo mínimo de um dia (paciente com SAAF) a máximo de 9,3 anos (paciente com esclerodermia).

O tempo médio de seguimento dos pacientes nos Ambulatórios de Reumatologia Pediátrica do HCFMRP-USP até a sua inclusão no presente estudo foi de 3,6 anos (desvio padrão de 3,2 anos e mediana de 3,2 anos), variando de um dia a 14 anos (Figura 2).

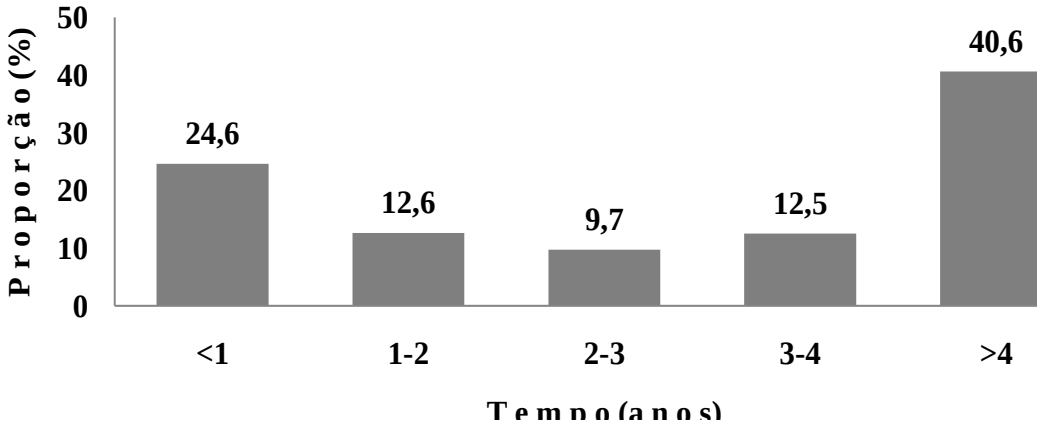

Figura 2. Distribuição dos 207 pacientes seguidos nos Ambulatórios de Reumatologia Pediátrica do HCFMRP-USP segundo o intervalo de tempo entre a primeira consulta no serviço e a inclusão no estudo

4.2 Situação vacinal dos pacientes no momento da avaliação inicial

4.2.1 Situação vacinal inicial dos pacientes com doenças reumáticas de acordo com o calendário básico de vacinas do Ministério de Saúde.

A análise do cartão vacinal demonstrou que 90 das 207 crianças (43,5%) não haviam recebido pelo menos uma dose de alguma das vacinas preconizadas pelo MS para a respectiva faixa etária: 43 das 207 (20,8%) crianças não receberam pelo menos uma vacina devido à contraindicação médica; em 60 (29%) os pais não administraram as vacinas por esquecimento e/ou medo de reações adversas ou de exacerbação da doença reumática; e 13 pacientes (6,3%) não receberam algumas vacinas por contraindicação médica e outras por esquecimento ou medo de reações (estes pacientes também foram consideradas nos grupos anteriores). Por exemplo, um mesmo paciente não recebeu a vacina contra febre amarela por contra-indicação médica, e os pais se esqueceram de administrar o reforço da vacina contra tétano. Foi avaliado também se o atraso vacinal ocorreu antes do diagnóstico de doença reumática ou se foi posterior (Figura 3). Observou-se que em 78 dos 90 pacientes (86,6% o atraso vacinal ocorreu após o diagnóstico da doença reumática. Destes 78 pacientes, 42 (53,8%) não tinham contraindicação médica para as vacinas. Esses resultados estão apresentados na Figura 3.

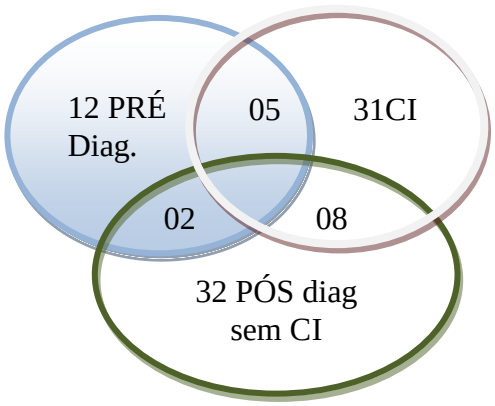

Figura 3. Distribuição dos 90 pacientes com atraso vacinal, segundo a causa do atraso e a fase em que ocorreu: antes ou após o diagnóstico da doença reumática

*Diag: diagnóstico; CI: Contraindicação

Entre os pacientes com AIJ, 43% tiveram atraso vacinal. Estes números foram de 70% para LES, 42,9% para DMJ, 60% para esclerodermia, 45% para vasculites, 66,7% para DMTC/Síndrome de Sobreposição e 16,7% para as outras doenças (miscelânea). Já os indivíduos com SAAF não tiveram atraso.

A contraindicação do uso de alguma vacina por orientação médica ocorreu em 20,9% dos pacientes com AIJ, 40% dos casos de LES, 19% para DMJ, 20% para esclerodermia, 20% para vasculites, 33,3% para DMTC/Síndrome de Sobreposição e 8,3% para as demais doenças.

O atraso vacinal sem justificativa médica foi de 26,7% entre as crianças com AIJ. Estes números foram de 43,3%, 23,8%, 60%, 35%, 50% e 12,5%, respectivamente para LES, DMJ, esclerodermia, vasculites, DMTC/Síndrome de Sobreposição e demais doenças. A Tabela 4 e figura 4 demonstram a proporção de atraso vacinal de acordo com o calendário do MS em relação ao tipo de doença reumática.

Tabelas 4 - Pacientes com atraso de pelo menos uma dose de alguma vacina preconizada pelo Ministério da Saúde do Brasil, segundo o tipo de doença reumática

Doenças	n Pac	Atraso n (%)	Contra-Indicação n (%)	Atraso real n (%)
AIJ	86	37 (43)	18 (20,9)	23 (26,7)
LES	30	21 (70)	12 (40)	13 (43,3)
DMJ	21	9 (42,9)	4 (19)	5 (23,8)
ESCL	10	6 (60)	2 (20)	6 (60)
VASC	20	9 (45)	3 (15)	7 (35)
SAAF	10	0	0	0
DMTC/Sobrep	6	4 (66,7)	2 (23,3)	3 (50)
Miscelânea	24	4 (16,7)	2 (8,3)	3 (12,5)
TOTAL	**207**	**90 (43,5)**	**43 (20,8)**	**60 (29)**

*n pac= número de pacientes; n atraso= número de pacientes que não receberam pelo menos uma vacina, independente da causa do atraso; atraso real= número de pacientes que não receberam vacinas por medo ou esquecimento; AIJ: Artrite Idiopática Juvenil; LES: Lúpus Eritematoso Sistêmico; DMJ: Dermatomiosite Juvenil; ESCL: Esclerodermia; VASC: Vasculites; SAAF: Síndrome de Anticorpo Anti-fosfolípide; DMTC/Sobr: Doença Mista do Tecido Conjuntivo e Síndrome de Sobreposição.
A soma do número de pacientes com atraso vacinal por contraindicação médica e com atraso real é maior do que o número total de pacientes com atraso vacinal, visto que alguns pacientes tinham mais de uma vacina atrasada, por diferentes motivos.

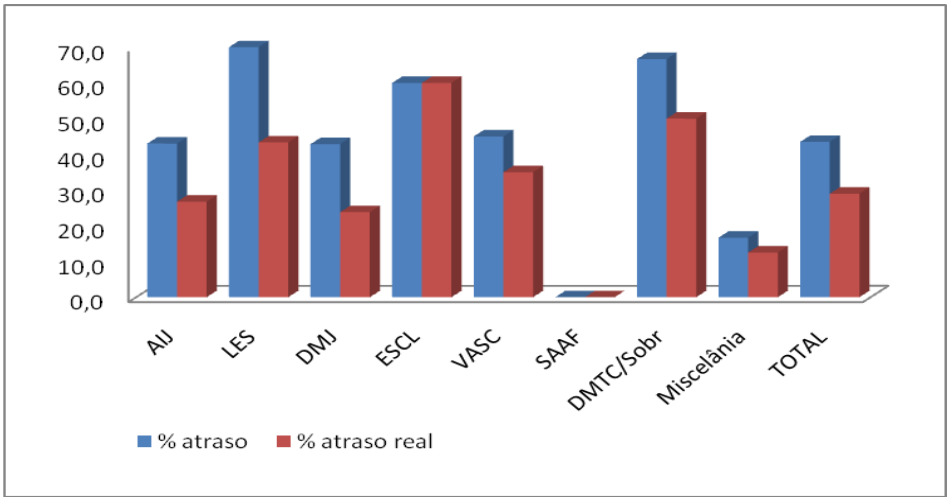

Figura 4 – Atraso vacinal segundo o tipo de doença reumática.
***** AIJ: Artrite Idiopática Juvenil; LES: Lúpus Eritematoso Sistêmico; DMJ: Dermatomiosite Juvenil; ESCL: Esclerodermia; VASC: Vasculites; SAAF: Síndrome de Anticorpo Anti-fosfolípide; DMTC/Sobr: Doença Mista do Tecido Conjuntivo e Síndrome de Sobreposição

Para as principais vacinas do calendário básico do MS, a cobertura vacinal no grupo total de pacientes foi 100% para a vacina BCG; 89,4% para HepB e dT e 85% para febre amarela. A Tabela 5 representa os dados da cobertura vacinal estratificados de acordo com o tipo de vacina, excluindo-se os atrasos por contraindicações médicas.

A equipe médica dos Ambulatórios de Reumatologia Pediátrica do HCFMRP-USP contraindicou pelo menos uma vacina para 43 dos 207 pacientes (20,8%) incluídos: em 88,4% deles, a vacina contra febre amarela e em 11,6% a vacina contra sarampo, caxumba e rubéola foi contraindicada por serem vacinas com microorganismos vivos atenuados.

Dos 31 pacientes que tinham atraso para a vacina contra febre amarela, 12 (38,7%) correspondiam a atraso da primeira dose (5 AIJ, 1 LES, 1 DMJ, 1 ESCL, 2 VASC, 2 DMTC, 1 paciente com diagnóstico de hipergamaglobulinemia de Waldestron) e 19 (61,3%) restantes não haviam recebido os reforços. Dos pacientes com AIJ que apresentaram atraso da primeira dose: dois casos foram de início oligoarticular, dois de início poliarticular fator reumatóide negativo e um paciente com AIJ sistêmica.

Tabela 5 - Número de pacientes com atraso de pelo menos uma dose de vacina, segundo o tipo de doença reumática e o tipo de vacina (n= 207 pacientes)

Doenças	**VOP**	**DPT**	**HiB**	**HepB**	**SCR**	**BCG**	**FA**	**dT**	**ROT**
AIJ	5	8	1	7	3	0	11	7	0
LES	1	1	0	5	0	0	5	4	0
DMJ	2	1	0	1	0	0	4	2	0
ESCL	0	1	0	2	0	0	3	1	0
VASC	1	2	0	2	1	0	3	3	1
SAAF	0	0	0	0	0	0	0	0	0
DMTC/Sobrep	0	0	0	3	0	0	4	3	0
Miscelânea	1	2	1	2	0	0	1	2	0
TOTAL	10	15	2	22	4	0	31	22	1
Atraso (%)	4,8	7,2	1,0	10,6	1,9	0,0	15,0	10,6	0,5
Cobertura	**95,2**	**92,8**	**99,0**	**89,4**	**98,1**	**100,0**	**85,0**	**89,4**	**99,5**

***** AIJ: Artrite Idiopática Juvenil; LES: Lúpus Eritematoso Sistêmico; DMJ: Dermatomiosite Juvenil; ESCL: Esclerodermia; VASC: Vasculites; SAAF: Síndrome de Anticorpo Anti-fosfolípide; DMTC/Sobr: Doença Mista do Tecido Conjuntivo e Síndrome de Sobreposição; VOP: vacina oral contra poliomielite; DPT: vacina contra difteria, tétano e coqueluche; HiB: vacina contra hemófilos; HepB: vacina contra hepatite B; SCR: vacina contra sarampo, caxumba e rubéola; BCG: vacina contra o bacilo Calmette e Guérin; FA: vacina contra febre amarela; dT: vacina dupla-tetânica adulto; ROT: vacina contra rotavírus

A cobertura vacinal referente às doses de reforço para dT (indicada para maiores de 15 anos) e FA (indicada após 10 anos da primeira dose aos 9 meses) podem ser visualizadas na Tabela 6.

Tabela 6 - Cobertura vacinal referente às doses de reforço das vacinas contra dupla tetânica adulto e febre amarela, segundo o tipo de doença reumática

	Pacientes >15anos	Cobertura vacinal dT (%)	Pacientes >10anos	n° pacientes com CI de vacina de FA	Cobertura vacinal FA (%)
AIJ	11	4 (36,4)	48	9	31 (79,5)
LES	8	4 (50)	29	11	13 (72,2)
DMJ	3	1 (33,3)	10	3	4 (57,1)
Todas	38	16 (42)	127	28	72 (72,7)

***** AIJ: Artrite Idiopática Juvenil; LES: Lúpus Eritematoso Sistêmico; DMJ: Dermatomiosite Juvenil; FA: vacina contra febre amarela; dT: vacina dupla-tetânica adulto; CI: contraindicação. A cobertura da FA foi obtida pelo n° de pacientes com vacina atualizada (numerador) dividido pelo número de pacientes que poderiam ter recebido a vacina (n° total de pacientes >10anos menos o n° pacientes com contraindicação da vacina).

4.2.2 Situação vacinal dos pacientes com doenças reumáticas de acordo com o calendário básico recomendado pela SBP (vacinas especiais)

Entre as vacinas especiais, a taxa de cobertura foi de 24,2% para vacina contra influenza. Para a hepatite A, anti-meningocócica e anti-pneumocócica, estas freqüências foram, respectivamente, de 9,6%, 10,6% e 15%.

Em relação à vacina contra varicela, do total de 207 pacientes, apenas 72 pacientes negavam história de infecção prévia (Tabela 7). Desses, 38 haviam recebido a vacina contra varicela, caracterizando 52,8% de cobertura vacinal. Na Tabela 8 e Figura 5 estão representados os dados de cobertura vacinal de acordo com o tipo de doença reumática.

Em relação à infecção por hepatite A, apenas dois casos (1 LES, 1 SAAF) afirmaram infecção prévia.

Tabela 7 – Distribuição dos pacientes seguidos no Serviço de Reumatologia Pediátrica do HCFMRP-USP segundo o tipo de doença e história pregressa de varicela

Doenças	História Positiva Varicela	História Negativa Varicela	Desconhece Ou Perdas
AIJ (n=86)	39	42	5
LES (n=30)	26	4	0
DMJ (n=21)	11	10	0
ESCL (n=10)	7	3	0
VASC (n=20)	15	3	2
SAAF (n=10)	9	1	0
DMTC/Sobr (n=6)	2	2	2
Miscelânea (n=24)	15	7	2
TOTAL (n=207)	124	72	11

*AIJ: Artrite Idiopática Juvenil; LES: Lúpus Eritematoso Sistêmico; DMJ: Dermatomiosite Juvenil; ESCL: Esclerodermia; VASC: Vasculites; SAAF: Síndrome de Anticorpo Anti-fosfolípide; DMTC/Sobr: Doença Mista do Tecido Conjuntivo e Síndrome de Sobreposição

Tabela 8 – Distribuição dos pacientes seguidos no Serviço de Reumatologia Pediátrica do HCFMRPUSP segundo o tipo de doença e a cobertura vacinal das vacinas especiais

	Número de Pacientes (%)				
Doenças	HEPA	INFL	MG	PN	VAR
AIJ (n=86)	13 (15,1)	24 (27,9)	8 (9,3)	13 (15,1)	27 (64,3)
LES (n=30)	1 (3,3)	16 (53,3)	5 (16,7)	6 (20)	1 (25)
DMJ (n=21)	2 (9,5)	2 (9,5)	2 (9,5)	4 (19)	5 (50)
ESCL (n=10)	2 (20)	0,0	1 (10)	1 (10)	2 (66,7)
VASC (n=20)	0,0	1 (5)	1 (5)	1 (5)	1 (33,3)
SAAF (n=10)	1 (10)	0,0	1 (10)	2 (20)	0,0
DMTC/Sobr (n=6)	0,0	3 (50)	1 (16,7)	1 (16,7)	0,0
Miscelânea (n=24)	1 (4,2)	4 (16,7)	3 (12,5)	3 (12,5)	2 (28,6)
TOTAL (n=207)	20 (9,7)	50 (24,2)	22 (10,6)	31 (15)	38 (52,8)

*HepA: vacina contra hepatite A; INFL: vacina anti-influeza, MG: vacina anti-meningocócica; PN: vacina anti-pneumocócica; VAR: vacina contra varicela; AIJ: Artrite Idiopática Juvenil; LES: Lúpus Eritematoso Sistêmico; DMJ: Dermatomiosite Juvenil; ESCL: Esclerodermia; VASC: Vasculites; SAAF: Síndrome de Anticorpo Anti-fosfolípide; DMTC/Sobr: Doença Mista do Tecido Conjuntivo e Síndrome de Sobreposição

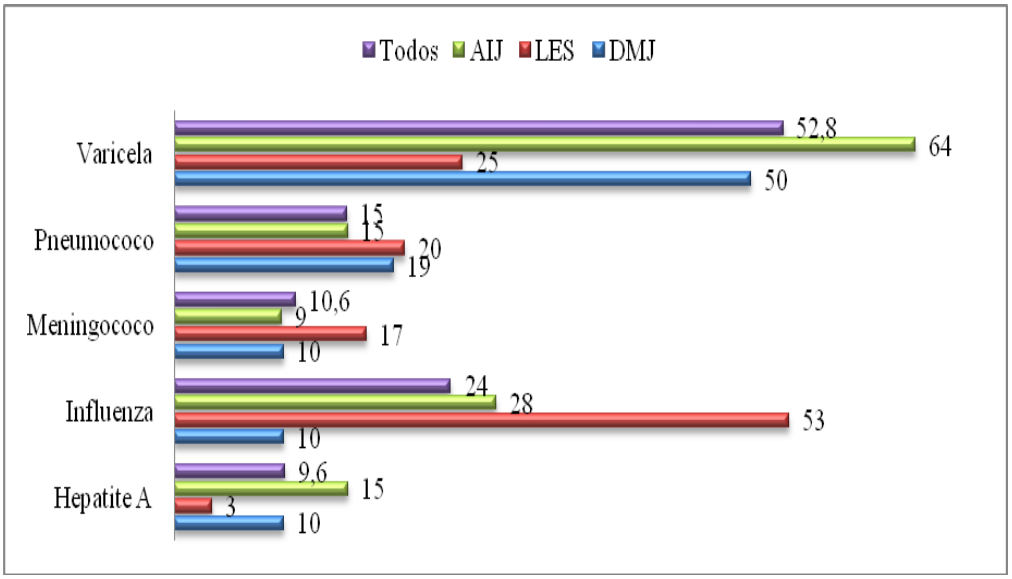

Figura 5 – Cobertura vacinal (%) das vacinas especiais segundo as principais doenças reumáticas

***** AIJ: Artrite Idiopática Juvenil; LES: Lúpus Eritematoso Sistêmico; DMJ: Dermatomiosite Juvenil; FA: vacina contra febre amarela; HepB: vacina contra hepatite B; DPT: vacina contra difteria, tétano e coqueluche; VOP: vacina oral contra poliomielite; SCR: vacina contra sarampo, caxumba e rubéola; BCG: vacina contra o bacilo Calmette e Guérin

4.3 Orientação da atualização do cartão vacinal e avaliação da aderência

Quarenta e quatro dos 60 pacientes com atraso real (73,3%) receberam orientações da equipe médica para atualização do cartão vacinal. Dezesseis pacientes (26,6%) não tiveram acesso a esta informação devido à perda de seguimento ambulatorial (8 casos) ou à transferência para outro serviço (8 pacientes).

A avaliação da aderência às orientações foi realizada em todos os retornos até o prazo máximo de seis meses da primeira consulta. Do total de 44 pacientes que receberam as orientações, 33 (75%) receberam as vacinas recomendadas, 11 (25%) não realizaram a vacina após orientação, mesmo após completa explicação das indicações e segurança. As duas justificativas relatadas pela família ou pelo paciente foram esquecimento ou medo/receio de eventos adversos.

Dentre estes 11 pacientes, oito não realizaram a vacinação por esquecimento. Uma paciente de 15 anos de idade com hipergamaglobulinemia de Waldestron não recebeu os reforços das vacinas contra hepatite B, dT e FA. Outros quatro pacientes: de 12, 11, 17, e 13 anos de idade, com LES, DMJ, esclerodermia e poliarterite nodosa respectivamente, não receberam o reforço da vacina contra FA. Dois pacientes, de 6 e 3 anos de idade, com AIJ e esclerodermia, respectivamente, não receberam o reforço da vacina DPT, e um outro paciente de 13 anos com AIJ não recebeu o reforço da vacina contra hepatite B. Por outro lado, três pacientes não receberam as vacinas recomendadas, por medo de eventos adversos: um paciente de 14 anos com AIJ não tomou qualquer dose da vacina contra hepatite B, e dois pacientes com LES de 10 e 14 anos não tomaram o reforço da vacina contra FA.

DISCUSSÃO

A avaliação da segurança e eficácia da vacinação em crianças com doenças reumáticas ainda é controversa e limitada a poucos estudos sobre o assunto (BORTE et al., 2009; FARMAKI et al., 2010; HEIJSTEK et al., 2007; KANAKOUDI-TSAKALIDOU et al., 2001; KASAPCOPUR et al., 2004; OGIMI et al., 2011; PILEGGI; SOUZA; FERRIANI, 2010; ZONNEVELD-HUIJSSOON et al., 2007). A abordagem da imunogenicidade neste grupo específico, na maioria das vezes, tem sido baseada em pesquisas com pacientes imunocomprometidos ou em uso de imunossupressores (BSR, 2002), sem informações específicas sobre as doenças reumáticas.

As recomendações e práticas de vacinação em crianças com doenças reumáticas são muitas vezes baseadas em opiniões, nem sempre concordantes, de reumatologistas pediátricos (DAVIES; WOO, 2002; SILVA et al., 2010). Deste modo, é necessário se estabelecer um consenso sobre imunização em crianças com doenças reumáticas, além de melhorar a orientação dos profissionais da saúde. Em 2009, foi publicado no Brasil o primeiro consenso sobre vacinação em crianças e adolescentes com doenças reumáticas pelo Comitê de Reumatologia Pediátrica da Sociedade Brasileira de Reumatologia e Sociedade de Pediatria de São Paulo (SILVA et al., 2009).

A amostra do presente estudo foi de 207 crianças e adolescentes acompanhados no Ambulatório de Reumatologia Pediátrica do HCFMRP-USP, sendo que 58% desta casuística era do sexo feminino; além disto, as mulheres foram mais acometidas por todas as doenças reumáticas incluídas neste estudo. Hashkes et al. (2010) realizaram um levantamento de uma coorte americana de crianças com doenças reumáticas e constataram uma proporção de 64,3% para o sexo feminino. Os resultados em relação ao intervalo de tempo entre o início dos sintomas e a primeira consulta no ambulatório (diagnóstico) e em relação à idade que o paciente chegou ao serviço de referência foram semelhantes aos nossos (HASHKES et al., 2010). Deve-se destacar, no entanto, que o presente estudo não reflete as características epidemiológicas das doenças reumáticas pediátricas no nosso meio. Por outro lado, a literatura não apresenta dados sobre a situação vacinal de crianças e adolescentes com doenças reumáticas (CASSIDY; PETTY, 2005).

O presente estudo demonstrou que aproximadamente 1/3 das crianças e adolescentes atendidos em serviço de referência de reumatologia pediátrica apresenta atraso vacinal sem haver justificativa médica. Verificou-se que a maior proporção de atraso ocorreu após o diagnóstico de doença reumática (aproximadamente 87%),

quando o paciente já estava em seguimento no serviço de referência. Essa realidade preocupante pode ter sido causada por diferentes razões, tais como: negligência do paciente ou do seu responsável; dificuldade de acesso a unidade de vacinação; indisponibilidade de horário; ausência de políticas de saúde de incentivo às imunizações; falta de recomendação médica pela insegurança em indicar a vacinação em pacientes de alta complexidade; falha na vigilância adequada dos cartões vacinais pela equipe médica no seguimento do paciente, entre outras. Silva et al. observaram que 100% dos especialistas em reumatologia pediátrica verificam o cartão vacinal na primeira consulta, porém somente 36% verificam anualmente o cartão vacinal (SILVA et al., 2010). Este estudo (SILVA et al., 2010) demonstra que a vacinação durante o seguimento ambulatorial não é valorizada.

Uma das limitações do presente estudo foi não investigar detalhadamente as diversas causas do atraso vacinal. No primeiro momento da pesquisa foi avaliada apenas a freqüência dos atrasos, sem interrogar as causas. Apenas após a orientação da atualização vacinal foi questionado a causa ao paciente (quando não realizado a vacina) por meio de questão aberta (questionário simplificado), conferindo apenas duas respostas após a análise (esquecimento ou medo/receio dos eventos adversos).

No Brasil, quando se consideram as políticas de saúde, não existe qualquer referência ou especificação nos manuais do CRIE quanto às recomendações de imunização para doenças reumáticas, o que poderia estimular e orientar a classe médica e a população. Lanternier et al. (2008) verificaram baixa cobertura da vacina contra influenza em adultos com doenças reumáticas em uso de imunossupressores, apesar do incentivo do governo francês na forma de envio de cartas aos pacientes alertando-os sobre a importância desta vacinação. Neste caso, a principal causa de não vacinação foi a falta de indicação médica. Assim, a recomendação médica adequada é fundamental para melhorar a cobertura vacinal neste grupo (LANTERNIER et al., 2008).

No presente estudo, bons resultados foram obtidos após a orientação dada pelo reumatologista pediátrico (75% dos pacientes receberam as vacinas atrasadas). No entanto ainda é preocupante o fato que os outros 25% não receberam as vacinas recomendadas, na maioria dos casos por esquecimento.

Estudo realizado na Califórnia avaliou os riscos de doenças preveníveis por vacinas em pacientes com doença inflamatória intestinal e concluiu que a vacinação é infreqüente apesar dos pacientes apresentarem alto risco para doenças preveníveis. Os autores observaram que a principal causa para não vacinação contra influenza relatada

pelos pacientes através de questionário foi o desconhecimento da necessidade do recebimento anual desta vacina. Isto denota a importância da informação à população, e também da recomendação médica. A segunda causa de não vacinação foi o medo de eventos adversos (18%), uma freqüência menor do que a encontrada no presente estudo (27%) (MELMED et al., 2006).

Chaves et al. (2008) realizaram estudo semelhante a este, em crianças com problemas renais crônicos atendidos em Serviço de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Avaliaram a situação vacinal de 46 crianças no período pré e pós-transplante renal, e concluíram que 37 pacientes (80,4%) na fase pré-transplante e 24 pacientes (52,1%) na fase pós-transplante tinham sido vacinados segundo o programa nacional de imunização, porém somente dois pacientes dos 46 tinham recebido as vacinas especiais indicadas pela imunossupressão. Os autores concluíram que é necessário conferir rotineiramente os cartões vacinais e atualizá-los. As piores taxas de cobertura, a exemplo do que foi observado no presente estudo, foram para hepatite B, varicela e vacina pneumocócica (CHAVES et al., 2008).

No 17º Congresso da Sociedade Européia de Reumatologia Pediátrica realizado em setembro de 2010, foi apresentado um tema livre sobre a cobertura vacinal de 200 crianças com AIJ (69% meninas), idade média de 11,4 anos e idade ao diagnóstico de 4,8 anos, seguidas em um serviço de reumatologia pediátrica no Canadá. Foi observado que a cobertura da vacina DPT é menor em crianças maiores (99% aos 2,5 anos e 80% aos 10 anos), e também uma boa cobertura vacinal total (61%), semelhante aos dados encontrados no presente estudo (56,5%) (MORIN et al., 2010). A menor cobertura vacinal nas crianças maiores sugere que as famílias e os médicos acabam se esquecendo dos reforços. Vale ressaltar a baixa cobertura dos reforços vacinais para dT (42%), verificado no presente estudo em adolescentes maiores de 15 anos, e também a cobertura insuficiente da vacina contra FA (72,6%) em crianças e adolescentes maiores de 10 anos (tabela 6, pg. 32). Neste momento a necessidade de concentrar os esforços para conseguir uma cobertura vacinal maior nesses pacientes é alta, justificando programas de educação para aumentar a adesão aos reforços, e a atenção do especialista na verificação anual do cartão vacinal.

Alguns pacientes, aproximadamente 21% da amostra deste estudo, não receberam vacinas por contraindicação médica, justificada pela presença de intensa atividade da doença reumática (BOSCH et al., 2006; WALLACE; HAHN, 2007) e/ou uso de imunossupressores, no caso de vacinas de componentes vivos atenuados

(GLUCK et al., 2005; SILVA et al., 2009). Os pacientes com LES apresentaram a maior porcentagem de atraso vacinal secundário à contraindicação médica (40%), o que seria esperado, já que esses pacientes freqüentemente usam medicamentos imunossupressores.

Entretanto, também houve uma alta frequencia de atraso vacinal dos pacientes com LES por esquecimento ou medo (43,3%). Esse fato pode sugerir insegurança dos pacientes/responsáveis e/ou dos profissionais da saúde, sejam eles pediatras gerais ou reumatologistas pediatras.

Os pacientes com SAAF primário não apresentaram qualquer atraso vacinal, possivelmente pela idade em que o paciente foi diagnosticado ou chegou ao serviço especializado que foi superior a idade para recebimento das principais vacinas do calendário básico do Ministério da Saúde. Dois estudos multicêntricos de coorte de SAAF pediátrico (primário e secundário) observaram a média de idade de início da doença em torno de 10,7 anos (AVCIN et al., 2009; BERKUN et al., 2006). No presente estudo, a média de idade dos pacientes com SAAF foi de 5 anos.

A cobertura vacinal no grupo total de pacientes foi maior para a vacina BCG (100%), certamente porque esta vacina é administrada na primeira semana de vida da criança.

As menores taxas de cobertura vacinal foram observadas para as vacinas contra hepatite B e dupla tetânica adulta (89,4% ambas), e vacina contra febre amarela (85%). A justificativa da baixa taxa de cobertura vacinal contra hepatite B pode ser a existência de relatos de casos de exacerbações e/ou início das manifestações de doenças reumáticas associadas a essa vacina, ou ainda o temor de outros eventos adversos (MAILLEFERT et al., 1999; POPE et al., 1998; TOUSSIROT et al., 2000).

Em relação às vacinas (principalmente a vacina da hepatite B) serem gatilhos ou fatores causadores ou de exacerbação de doenças autoimunes, os trabalhos publicados são em sua maioria relatos de casos que descrevem relação temporal entre os dois eventos. Como não há estudos prospectivos controlados, não é possível estabelecer a real influência dessa vacina na etiologia ou na atividade das doenças autoimunes. (GIRARD, 2005; ELKAYAM; YARON et al., 2002; KURUMA et al., 2007; SCHATTNER, 2005; VIAL; DESCOTES, 2004).

A baixa cobertura para a vacina dupla tetânica adulto (dT) observada nos pacientes do presente estudo (89,4% em todos os pacientes e 42% quando se considera a dose de reforço nos pacientes acima de 15 anos) pode ser devida ao fato da própria

negligência do adolescente ou do seu responsável em atualizar o reforço, ou até mesmo da transferência destes pacientes para outros serviços ou para os ambulatórios de reumatologia de adultos, com perda do vinculo médico-paciente e do possível acompanhamento e orientação quanto às vacinas.

Já a vacina contra febre amarela certamente foi contraindicada por ser uma vacina de vírus vivo atenuado. A preocupação quanto aos eventos adversos associados a essa vacina é particularmente grande, considerando que os pacientes em uso de imunossupressores têm risco de desenvolver doença pelo vírus vacinal na primo-vacinação, e não há tratamento específico para esta doença, ao contrário do que acontece, por exemplo, com a varicela. No presente estudo, a maior proporção de atraso foi referente à dose de reforço (72,7%), da vacina contra FA. É importante ressaltar que alguns relatos de casos na literatura mostraram certa segurança da administração do reforço desta vacina (MOTA et al., 2009; SILVA et al., 2009).

Mota et al. (2009) fizeram um estudo retrospectivo no serviço de Reumatologia do Hospital Universitário de Brasília, por meio de questionário aplicado a pacientes com doenças reumáticas (idade média 46 anos) que utilizavam imunossupressores e que receberam inadvertidamente o reforço da vacina contra febre amarela no período de 60 dias antes da investigação. Foram avaliados 70 pacientes em uso de imunossupressores (metotrexato, corticosteróides, sulfassalazina, leflunomida, ciclofosfamida e imunobiológicos). Nenhum deles apresentou reações graves após a vacinação e dezesseis pacientes (22,5%) relataram eventos adversos menores (exantema, cefaléia, mialgia, elevação transitória de enzimas hepáticas em duas vezes o valor de referência). Entre pacientes em uso de imunossupressores, as reações adversas não foram mais freqüentes do que naqueles que não os utilizavam (MOTA et al., 2009).

No presente estudo, foi observada alta cobertura para outra vacina de vírus atenuado, a vacina contra SCR (98,1%). Provavelmente, essa vacina foi recebida pela maioria dos pacientes antes do diagnóstico da doença reumática (média da idade do início dos sintomas com 6,3 anos neste estudo). Outra hipótese é de que não havia contraindicação no momento da realização da vacina, ou até de que a vacina tenha sido recebida inadvertidamente. Recentemente, dois estudos demonstraram a segurança do reforço desta vacina em crianças com AIJ mesmo em uso de drogas imunossupressoras (MTX na dose média de 10-11mg/m^2/semana) (HEIJSTEK et al., 2007; BORTE et al., 2009).

No grupo de pacientes com doenças reumáticas, devido à preocupação em prevenir infecções por outros agentes, além das vacinas fornecidas pelo Ministério da Saúde, há indicação para administração de vacinas especiais como recomendado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e pelo Consenso Brasileiro de Vacinação em Crianças e Adolescentes com Doenças Reumáticas (SILVA et al., 2009).

No presente estudo, a vacina especial mais indicada pela equipe de reumatologia foi a vacina contra varicela, e em segundo lugar a vacina contra influenza. Certamente a alta cobertura para varicela (52,8%) deve-se a realização de um estudo prospectivo em nosso serviço (HCFMRP-USP) que avaliou a segurança e imunogenicidade da vacina contra varicela em crianças suscetíveis com doenças reumáticas em uso de metotrexate e corticosteróide (PILEGGI; SOUZA; FERRIANI, 2010). Paralelamente a esta pesquisa, estava sendo realizado estudo de avaliação da imunogenicidade e segurança da vacina anti-influenza, o que pode ter colaborado para a maior taxa de cobertura também desta vacina (24%). Vale lembrar que a indicação e segurança da vacina contra influenza está bem estabelecida neste grupo, até mesmo por ser uma vacina de vírus inativado (KANAKOUDI-TSAKALIDOU et al., 2001; MCCANN, 2007; SILVA et al., 2009).

Uma pequena porcentagem dos pacientes recebeu a vacina anti-pneumocócica (15%), demonstrando a falta de indicação desta vacina pela classe médica, apesar dos últimos consensos indicarem esta vacina para LES e mostrarem ser uma vacina com importantes benefícios na prevenção de doenças e seqüelas causadas pelo pneumococo (SILVA et al., 2009). Há apenas um estudo em pacientes com AIJ em uso de anti-TNF e outras DMARDS que receberam a vacina conjugada heptavalente demonstrando segurança e eficácia (FARMAKI et al., 2010). Há outros trabalhos publicados em adultos com LES mostrando boa segurança e eficácia, porém com tendência a menor resposta humoral nos pacientes em uso de imunossupressores e com atividade da doença (BATTAFARANO et al., 1998; ELKAYAM; PARAN et al., 2002; ELKAYAM et al., 2007; SOWDEN; MITCHELL, 2007).

As vacinas especiais menos recomendadas para os pacientes do presente estudo foram a vacina anti-meningocócica (10,6%) e a vacina contra hepatite A (9,7%). A vacina anti-meningocócica é segura nas crianças com doenças reumáticas, inclusive naquelas em uso de medicamentos imunossupressores, portanto deve ser recomendada (ZONNEVELD-HUIJSSOON et al., 2007).

Em relação a vacina contra hepatite A, o Ministério da Saúde não indica esta vacina nas doenças reumáticas e também não existem trabalhos na literatura comprovando a eficácia e segurança desta vacina neste grupo. Silva et al. (2010) verificaram através de questionários respondidos por reumatologistas que a indicação da vacina contra hepatite A para LES, AIJ e DMJ ainda é baixa (52-56%).

Apesar da infecção por hepatite A ser na maioria dos casos benigna e auto-limitada, em pacientes imunocomprometidos há riscos de complicações graves. Dois pacientes com AIJ acompanhados no serviço de Reumatologia Pediátrica do HCFMRP-USP evoluíram a óbito (um em 1989 e outro em 1995) devido à hepatite A fulminante. Outros casos já publicados foram duas crianças com AIJ que desenvolveram síndrome de ativação macrofágica associada à infecção pelo vírus da hepatite A, sendo que uma evolui a óbito e a outra, após intensa terapia imunossupressora evoluiu para remissão (RUSSO; ROSENZWEIG; KATSICAS, 2008). Portanto, como a prevalência de hepatite A em países em desenvolvimento ainda é alta (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC), 2007), e a vacina é de vírus inativado, é importante pensar na recomendação desta vacina para os pacientes com doenças reumáticas e há necessidade de realização de estudos que verifiquem sua eficácia e segurança.

Assim, cursos de aprimoramento sobre imunização em pacientes com doenças reumáticas, campanhas de divulgação sobre a necessidade das vacinas e a regulamentação no CRIE das indicações das vacinas especiais nesses pacientes é necessária.

Cabe ao reumatologista pediatra a responsabilidade de fornecer as prescrições de vacinas específicas durante as visitas de acompanhamento de rotina, com o objetivo de reduzir a morbidade e a mortalidade associadas às infecções evitáveis nestes pacientes. Entretanto, foi verificado em estudo realizado nesse mesmo serviço em 2006, e no presente estudo, que esta responsabilidade é difícil de ser executada corretamente, talvez pela alta complexidade de cada paciente. Logo, é necessário estratificar determinadas orientações e contar com a atuação de uma equipe multiprofissional para que se obtenha uma vigilância adequada da aplicação das vacinas, visando à adequação da cobertura vacinal em 100% dos pacientes. A atuação de outro profissional da saúde no período de pós consulta reforçando as orientações específicas sobre as imunizações poderia contribuir para alcançar essa meta.

CONCLUSÃO

O atraso da imunização em pacientes com doenças reumáticas pediátricas é elevado e preocupante, reflexo tanto da negligência destes indivíduos e do medo dos eventos adversos, quanto da falta de orientação dos profissionais de saúde em administrar adequadamente as vacinas a essas crianças e adolescentes. O efeito da intervenção médica na orientação vacinal foi extremamente positivo, verificado pela boa aderência. A prescrição específica de vacinas durante o seguimento clínico desses pacientes tem impacto positivo na cobertura vacinal e deve ser implementada com o objetivo de diminuir a morbidade associada às infecções preveníveis.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

ADVISORY COMMITTEE ON IMMUNIZATION PRACTICES (ACIP). Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). **MMWR Recomm Rep**, Washington, v.46, n.RR-8, Apr. 1997. p. 1-24.

ALARCON-SEGOVIA, D.; VILLAREAL, M. Classification and diagnostic criteria for mixed connective tissue disease. In: Kasukawa R & Sharp GC (Ed.). **Mixed connective tissue diseases and antinuclear antibodies**. Amsterdam: Elsevier, 1987. p. 41-47.

AL-MAYOUF, S. M. et al. Infections associated with juvenile systemic lupus erythematosus. **Clin Exp Rheumatol**, Saudi Arabia, v.19, n.6, Nov./Dec., 2001. p. 748-750.

ARON-MAOR, A.; SHOENFELD, Y. Vaccination and systemic lupus erythematosus: the bidirectional dilemmas. **Lupus**, Tel-Hashomer, v.10, n.3, 2001. p. 237-240.

ATHREYA, B. H.; LINDSLEY, C. B. A general approach to management of rheumatic diseases in children. In: CASSIDY, J. T.; Petty, R. E.; Laxer, R. M.; Lindsley, C. B. (Ed.). **Textbook of pediatric rheumatology.** Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005. p.184–205.

AVCIN, T. et al. The Ped-APS Registry: the antiphospholipid syndrome in childhood. **Lupus**, v.18, n.10, Sep. 2009. p. 894-899.

BATTAFARANO, D. F. et al. Antigen-specific antibody responses in lupus patients following immunization. **Arthritis Rheum**, Colorado, v.41, n.10, Oct. 1998. p.1828-1834.

BERKUN, Y. et al. Antiphospholipid syndrome and recurrent thrombosis in children. **Arthritis Rheum**, v.55, n.6, Dec. 2006. p. 850–855.

BOHAN, A.; PETER, J. B. Polymyositis and dermatomyositis (parts 1 and 2). **N Engl J Med**, v.292, 1975. p. 344-347, 403-407.

BONGARTZ, T. et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. **JAMA**, v.295, n.19, May 2006. p. 2275-85.

BORTE, S. et al. Efficacy of measles, mumps and rubella revaccination in children with juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate and etanercept. **Rheumatology**, v.48, n.2, Feb. 2009. p.144-148.

BOSCH, X. et al. Infections in systemic lupus erythematosus: a prospective and controlled study of 110 patients. **Lupus**, v.15, n.9, 2006. p.584-9.

BRIDGES, M. J. et al. Factors influencing uptake of influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis**, v.62, n.7, Jul. 2003. p.685.

BRITISH SOCIETY FOR RHEUMATOLOGY (BSR). **Vaccinations in the immunocompromised person - guidelines for the patient taking immunosuppressants, steroids and biologic therapies**. London, 2002.

CARVALHO, C. M. B. et al. Immunization status of patients with juvenile Rheumatoid Arthritis receiving care in a Reference Center. **Keystone Pediatric Rheumotology Symposium,** Keystone, CO, v.1, 2008.

CASSIDY, J. T.; PETTY, R. E. Introdution to the study of rheumatic diseases in children. In: CASSIDY, J. T.; PETTY, R. E. et al. (Ed.). **Textbook of pediatric rheumatology**. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005. p. 2-8.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Atlanta, 2007. Disponível em: <http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/slideset/hep16.gif>. Acesso em: 10/01/11.

CERVERA, R. et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. **Medicine**, Baltimore, v.82, n.5, Sep. 2003. p.299-308.

CHALMERS, A. et al. Immunization of patients with rheumatoid arthritis against influenza: a study of vaccine safety and immunogenicity. **J Rheumatol**, v.21, n.7, Jul. 1994. p.1203-1206.

CHAVES, T. S. et al. Evaluation of the vaccination status in pediatric renal transplant recipients. **Pediatr Transplant**., v.12, n.4, Jul. 2008. p.432-435.

CURTIS, J. R. et al. Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor alpha antagonists. **Arthritis Rheum**, v.56, n.4, Apr. 2007. p. 1125-1133.

CUSH, J. J.; CALABRESE, L.; KAVANAUGH, A. **Herpes zoster (shingles) vaccine guidelines for immunosuppressed patients**. American College of Rheumatology. Hotline, 2008.

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, v.41, n.8, Aug. 2002. p.9379-41.

DEL PORTO, F. et al. Influenza vaccine administration in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Safety and immunogenicity. **Vaccine**, v.24, n.16, Apr. 2006. p.3217-3223.

Doran, M. F. et al. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. **Arthritis Rheum**, v.46, n.9, Sep. 2002. p.2287-2293.

DUCHET-NIEDZIOLKA, P. et al. Vaccination in adults with auto-immune disease and/or drug related immune deficiency: results of the GEVACCIM Delphi survey. **Vaccine**, v.27, n.10, Mar. 2009. p.1523-1529.

ELKAYAM, O.; PARAN, D. et al. Immunogenicity and safety of pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus. **Clin Infect Dis**, v.34, n.2, Jan. 2002. p.147-153.

ELKAYAM, O.; ABLIN, J. et al. Safety and efficacy of vaccination against streptococcus pneumonia in patients with rheumatic diseases. **Autoimmun Rev**, v.6, n.5, Apr. 2007. p.312-314.

ELKAYAM, O. ; YARON, M. et al. Safety and efficacy of vaccination against hepatitis B in patients with rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis**, v.61, n.7, Jul. 2002. p.623-625.

FACCÓ, M. M. et al. Avaliação dos óbitos e necrópsias em crianças e adolescentes internados com doenças reumáticas por um período de 10 anos. **Rev Bras Reumatol**, v.45, 2005. p. 55-63.

FARMAKI, E.; KANAKOUDI-TSAKALIDOU, F. et al. The effect of anti-TNF treatment on the immunogenicity and safety of the 7-valent conjugate pneumococcal vaccine in children with juvenile idiopathic arthritis.**Vaccine**, v.28, n.31, p.5109-5113, Jul. 2010.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). **Rituximab**. FDA Alert (12/06). 2006.

FOMIN, I. et al. Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: the effect of disease modifying drugs, including TNF alpha blockers. **Ann Rheum Dis**, v.65, n.2, Feb. 2006. p.191-194.

FONT, J. et al. Systemic lupus erythematosus (SLE) in childhood: analysis of clinical and immunological findings in 34 patients and comparison with SLE characteristics in adults. **Ann Rheum Dis**, v.57, n.8, Aug. 1998. p.456-459.

FRANCIONI, C. et al. Vaccination against influenza in patients with rheumatoid arthritis: clinical and antibody response. **Recenti Prog Med**, v.87, n.4, Apr. 1996. p.145-149.

GEIER, D. A.; GEIER, M. R. Hepatitis B vaccination and arthritic adverse reactions: a followup analysis of the Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) database. **Clin Exp Rheumatol**, v.20, n.1, Jan./Feb. 2002. p.119.

GIRARD, M. Autoimmune hazards of hepatitis B vaccine. **Autoimmun Rev**, v.4, n.2, Feb. 2005. p.96-100.

GLUCK, T.; MULLER-LADNER, U. Vaccination in patients with chronic rheumatic or autoimmune diseases. **Clin Infect Dis**, v.46, n.9, May. 2008. p.1459-1465.

GLUCK, T. et al. Immune status and risk for infection in patients receiving chronic immunosuppressive therapy. **J Rheumatol**, v.32, n.8, Aug. 2005. p.1473-1480.

HAROON, N.; INMAN, R. D. Infectious complications of biological therapy. **Curr Opin Rheumatol**, v.21, n.4, Jul. 2009. p.397-403.

HARPER, S. A. et al. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). **MMWR Recomm Rep**, v.54, n.RR-8, Jul. 2005. p.1-40.

HASHKES, P. J. et al. Mortality outcomes in pediatric rheumatology in the US. **Arthritis Rheum**, v.62, n.2, Feb. 2010. p.599-608.

HEIJSTEK, M. W. et al. Safety of measles, mumps and rubella vaccination in juvenile idiopathic arthritis. **Ann Rheum Dis**, v.66, n.10, Oct. 2007. p.1384-1387.

HIRAKI, L. T.; HAMILTON, J.; SILVERMAN, E. D. Measuring permanent damage in pediatric systemic lupus erythematosus. **Lupus**, v.16, n.8, 2007. p.657-662.

HOCHBERG, M. C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum**, v.40, n.9, Sep. 1997. p.1725.

HOLVAST, A. et al. Safety and efficacy of influenza vaccination in systemic lupus erythematosus patients with quiescent disease. **Ann Rheum Dis**, v.65, n.7, Jul. 2006. p.913-918.

IOANNOU, Y.; ISENBERG, D. A. Immunisation of patients with systemic lupus erythematosus: the current state of play. **Lupus**, v.8, n.7, 1999. p.497-501.

JUAREZ, M.; MISISCHIA, R.; ALARCON, G. S. Infections in systemic connective tissue diseases: systemic lupus erythematosus, scleroderma, and polymyositis/dermatomyositis. **Rheum Dis Clin North Am**, v.29, n.1, Feb. 2003. p.163-184.

KANAKOUDI-TSAKALIDOU, F. et al. Influenza vaccination in children with chronic rheumatic diseases and long-term immunosuppressive therapy. **Clin and Experim Rheumatology**, v.19, 2001. p.589-594.

KANG, I.; PARK, S. H. Infectious complications in SLE after immunosuppressive therapies. **Curr Opin Rheumatol**, v.15, n.5, Sep. 2003. p.528-534.

KAPETANOVIC, M. C. et al. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis. **Rheumatology**, Oxford, v.45, n.1, Jan. 2006. p.106-111.

KAPETANOVIC, M. C. et al. Influenza vaccination as model for testing immune modulation induced by anti-TNF and methotrexate therapy in rheumatoid arthritis patients. **Rheumatology**, Oxford, v.46, n.4, Apr. 2007. p.608-611.

KASAPCOPUR, O. et al. Hepatitis B vaccination in children with juvenile idiopathic arthritis. **Ann Rheum Dis**, v.63, n.9, Sep. 2004. p.1128-1130.

KURUMA, K. A. et al. Safety and efficacy of hepatitis B vaccine in systemic lupus erythematosus. **Lupus**, v.16, n.5, 2007. p.350-354.

LANTERNIER, F. et al. Low influenza-vaccination rate among adults receiving immunosuppressive therapy for systemic inflammatory disease. **Ann Rheum Dis**, v.67, n.7, Jul. 2008. p.1047.

LEE, P. P. et al. Recurrent major infections in juvenile-onset systemic lupus erythematosus--a close link with long-term disease damage. **Rheumatology**, Oxford, v.46, n.8, Aug. 2007. p.1290-1296.

LISTING, J. et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. **Arthritis Rheum**, v.52, n.11, Nov. 2005. p.3403-3412.

MAILLEFERT, J. F. et al. Rheumatic disorders developed after hepatitis B vaccination. **Rheumatology**, Oxford, v.38, n.10, Oct. 1999. p.978-983.

MARIE, I. Infections in polymyositis and in dermatomyositis. **Presse Med**, v.38, n.2, Feb. 2009. p.303-316.

MCCANN, L. J. Should children under treatment for juvenile idiopathic arthritis receive flu vaccination? **Arch Dis Child**, v.92, n.4, Apr. 2007. p.366-368.

MELMED, G. Y. et al. Patients with inflammatory bowel disease are at risk for vaccine-preventable illnesses. **Am J Gastroenterol**, v.101, n.8, Aug. 2006. p.1834–1840.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS). 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 10/01/11).

MIYAKIS, S. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). **J Thromb Haemost**, v.4, n.2, Feb. 2006. p.295-306.

MOK, C. C. et al. Long-term survival of southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus: a prospective study of all age-groups. **Medicine**, Baltimore, v.84, n.4, Jul. 2005. p.218-224.

MORIN, M. P. et al. **Status of vaccination coverage in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA) followed at a pediatric tertiary-care center**. Annals of 17th Pediatric Rheumatology European Society Congress, 2010. p.160-61.

MOTA, L. M. H. et al. Vacinação contra febre amarela em pacientes com diagnósticos de doenças reumáticas em uso de imunossupressores. **Rev Soc Bras Med Trop**, v.42, n.1, Jan./Feb. 2009. p.23-27.

OGIMI, C. et al. Immunogenicity of influenza vaccine in children with pediatric rheumatic diseases receiving immunosuppressive agents. **Pediatr Infect Dis J**, v.30, n.3, March. 2011. p.208–211.

OREN, S. et al. Vaccination against influenza in patients with rheumatoid arthritis: the effect of rituximab on the humoral response. **Ann Rheum Dis**, v.67, n.7, Jul. 2008. p.937-941.

OZEN, S. et al. EULAR/PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. **Ann Rheum Dis**, v.65, n.7, Jul. 2006. p.936-941.

PATKAR, N. M. et al. Association of infections and tuberculosis with antitumor necrosis factor alpha therapy. **Curr Opin Rheumatol**, v.20, n.3, May. 2008. p.320-326.

PERFUMO, F. E A.; MARTINI, A. Lupus nephritis in children. **Lupus**, v.14, n.1, 2005. p.83-88.

PETTY, R. E. et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. **J Rheumatol**, v.31, n.2, Feb. 2004. p.390-392.

PILEGGI, G. S.; SOUZA, C. B. S.; FERRIANI, V. P. L. Safety and immunogenicity of varicella vaccine in patients with juvenile rheumatic diseases receiving methotrexate and corticosteroids. **Arthritis Care Res**, v.62, n.7, Jul. 2010. p.1034-1039.

POPE, J. E. et al. The development of rheumatoid arthritis after recombinant hepatitis B vaccination. **J Rheumatol**, v.25, n.9, Sep. 1998. p.1687-1693.

RUSSO, R. A.; ROSENZWEIG, S. D.; KATSICAS, M. M. Hepatitis A-associated macrophage activation syndrome in children with systemic juvenile idiopathic arthritis: report of 2 cases. **J Rheumatol**, v.35, n.1, Jan. 2008. p.166-168.

SAAG, K. G. et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum**, v.59, n.6, Jun. 2008. p.762-784.

SALLIOT, C. et al. Infections during tumour necrosis factor-alpha blocker therapy for rheumatic diseases in daily practice: a systematic retrospective study of 709 patients. **Rheumatology**, Oxford, v.46, n.2, Feb. 2007. p.327-334.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA (SBP). **Calendário da SBP de Vacinas para Crianças**. São Paulo, 2008.

SCHATTNER, A. Consequence or coincidence? The occurrence, pathogenesis and significance of autoimmune manifestations after viral vaccines. **Vaccine**, v.23, n.30, Jun. 2005. p.3876-3886.

SCHNEEWEISS, S. et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy and the risk of serious bacterial infections in elderly patients with rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum**, v.56, n.6, Jun. 2007. p.1754-1764.

SEDIVA, A. et al. Immunological investigation in children with juvenile chronic arthritis. **Med Sci Monit**, v.7, n.1, Jan./Feb. 2001. p.99-104.

SHOENFELD, Y.; ARON-MAOR, A. Vaccination and autoimmunity-'vaccinosis': a dangerous liaison? **J Autoimmun**, v.14, n.1, Feb. 2000. p.1-10.

SIBILIA, J.; MAILLEFERT, J. F. Vaccination and rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis**, v.61, n.7, Jul. 2002. p.575-6.

SILVA, C. A. et al. Consenso de imunização para crianças e adolescentes com doenças reumatológicas. **Rev Bras Reumatol**, v.49, n.5, 2009. p.562-589.

SILVA, C.A. et al. Vaccination practice in children with rheumatic disease. **Rev Bras Reumatol**, v.50, n.4, Aug. 2010. p.351-661.

SMITH, N. M. et al. Prevention and Control of Influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). **MMWR Recomm Rep**, v.55, n.RR-10, Jul. 2006. p.1-42.

SOWDEN, E.; MITCHELL, W. S. An audit of influenza and pneumococcal vaccination in rheumatology outpatients. **BMC Musculoskelet Disord**, v.8, 2007. p.58.

TAN, E. M. et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum**, v.25, n.11, Nov. 1982. p.1271-7.

THOMAS, E. et al. National study of cause-specific mortality in rheumatoid arthritis, juvenile chronic arthritis, and other rheumatic conditions: a 20 year followup study. **J Rheumatol**, v.30, n.5, May. 2003. p.958-965.

TOUSSIROT, E. et al. Sjogren's syndrome occurring after hepatitis B vaccination. **Arthritis Rheum**, v.43, n.9, Sep. 2000. p.2139-2140.

VAN ASSEN, S. et al. Humoral responses after influenza vaccination are severely reduced in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. **Arthritis Rheum**, v.62, n.1, Jan. 2010. p.75-81.

VASSILOPOULOS, D.; CALABRESE, L. H. Risks of immunosuppressive therapies including biologic agents in patients with rheumatic diseases and co-existing chronic viral infections. **Curr Opin Rheumatol**, v.19, n.6, Nov. 2007. p.619-625.

VIAL, T.; DESCOTES, J. Autoimmune diseases and vaccinations. **Eur J Dermatol**, v.14, n.2, Mar./Apr. 2004. p.86-90.

VITALI, C. et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. **Ann Rheum Dis**, v.61, n.6, Jun. 2002. p.554-558.

WALLACE, D. J.; HAHN, B. H. **Dubois' lupus erythematosus**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007

WINTHROP, K. L. Serious infections with antirheumatic therapy: are biologicals worse? **Ann Rheum Dis**, v.65 Suppl 3, Nov. 2006. p.iii54-7.

WOLFE, F.; CAPLAN, L.; MICHAUD, K. Treatment for rheumatoid arthritis and the risk of hospitalization for pneumonia: associations with prednisone, disease-modifying antirheumatic drugs, and anti-tumor necrosis factor therapy. **Arthritis Rheum**, v.54, n.2, Feb. 2006. p.628-634.

ZONNEVELD-HUIJSSOON, E. et al. Safety and efficacy of meningococcal c vaccination in juvenile idiopathic arthritis. **Arthritis Rheum**, v.56, n.2, Feb. 2007. p.639-646.

ZULIAN, F. et al. The Pediatric Rheumatology European Society/American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional classification criteria for juvenile systemic sclerosis. **Arthritis Rheum**, v.57, n.2, Mar. 2007. p.203-312.

ANEXOS

Anexo 1. Calendário Básico de Vacinação da Criança (MS, 2006)

IDADE	VACINAS	DOSES	DOENÇAS EVITADAS
Ao nascer	BCG – ID	dose única	Formas graves de tuberculose
	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 *Haemophilus influenzae* tipo b
	VOP (vacina oral contra pólio)	1ª dose	Poliomielite (paralisia infantil)
	VORH (Vacina Oral de Rotavírus Humano) ***(3)***	1ª dose	Diarréia por Rotavírus
	Vacina tetravalente (DTP + Hib)	2ª dose	Difteria, tétano, coqueluche, meningite e outras infecções causadas pelo *Haemophilus influenzae* tipo b
4 meses	VOP (vacina oral contra pólio)	2ª dose	Poliomielite (paralisia infantil)
	VORH (Vacina Oral de Rotavírus Humano) ***(4)***	2ª dose	Diarréia por Rotavírus
6 meses	Vacina tetravalente (DTP + Hib)	3ª dose	Difteria, tétano, coqueluche, meningite e outras infecções causadas pelo *Haemophilus influenzae* tipo b
	VOP (vacina oral contra pólio)	3ª dose	Poliomielite (paralisia infantil)
	Vacina contra hepatite B	3ª dose	Hepatite B
9 meses	Vacina contra febre amarela ***(5)***	dose inicial	Febre amarela
12 meses	SRC (tríplice viral)	dose única	Sarampo, rubéola e caxumba
15 meses	VOP (vacina oral contra pólio)	Reforço	Poliomielite (paralisia infantil)
	DTP (tríplice bacteriana)	1º reforço	Difteria, tétano e coqueluche
4 - 6anos	DTP (tríplice bacteriana)	2º reforço	Difteria, tétano e coqueluche
	SRC (tríplice viral)	Reforço	Sarampo, rubéola e caxumba
10 anos	Vacina contra febre amarela	Reforço	Febre amarela

(1) A primeira dose da vacina contra a hepatite B deve ser administrada na maternidade, nas primeiras 12 horas de vida do recém-nascido. O esquema básico se constitui de 03 (três) doses, com intervalos de 30 dias da primeira para a segunda dose e 180 dias da primeira para a terceira dose.

(2) O esquema de vacinação atual é feito aos 2, 4 e 6 meses de idade com a vacina Tetravalente e dois reforços com a Tríplice Bacteriana (DTP). O primeiro reforço aos 15 meses e o segundo entre quatro e seis anos.

(3) É possível administrar a primeira dose da Vacina Oral de Rotavírus Humano a partir de 1 mês e 15 dias a 3 meses e 7 dias de idade (6 a 14 semanas de vida).

(4) É possível administrar a segunda dose da Vacina Oral de Rotavírus Humano a partir de 3 meses e 7 dias a 5 meses e 15 dias de idade (14 a 24 semanas de vida). O intervalo mínimo preconizado entre a primeira e a segunda dose é de quatro semanas.

(5) A vacina contra febre amarela está indicada para crianças a partir dos 09 meses de idade, que residam ou que irão viajar para área endêmica (estados: AP, TO, MA MT, MS, RO, AC, RR, AM, PA, GO e DF), área de transição (alguns municípios dos estados: PI, BA, MG, SP, PR, SC e RS) e área de risco potencial (alguns municípios dos estados BA, ES e MG). Se viajar para áreas de risco, vacinar contra Febre Amarela 10 (dez) dias antes da viagem.

Anexo 2. Calendário de Vacinação do Adolescente (MS, 2006)

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

(1) Adolescente que não tiver comprovação de vacina anterior, seguir este esquema. Se apresentar documentação com esquema incompleto, completar o esquema já iniciado.

(2) Adolescente que já recebeu anteriormente 03 (três) doses ou mais das vacinas DTP, DT ou dT, aplicar uma dose de reforço. É necessário doses de reforço da vacina a cada 10 anos. Em caso de ferimentos graves, antecipar a dose de reforço para 5 anos após a última dose. O intervalo mínimo entre as doses é de 30 dias.

(3) Adolescente que resida ou que for viajar para área endêmica (estados: AP, TO, MA, MT, MS, RO, AC, RR, AM, PA, GO e DF), área de transição (alguns municípios dos estados: PI, BA, MG, SP, PR, SC e RS) e área de risco potencial (alguns municípios dos estados BA, ES e MG). Em viagem para essas áreas, vacinar 10 (dez) dias antes da viagem.

(4) Adolescente que tiver duas doses da vacina Tríplice Viral (SCR) devidamente comprovada no cartão de vacinação, não precisa receber esta dose.

(5) Adolescente grávida, que esteja com a vacina em dia, mas recebeu sua última dose há mais de 5 (cinco) anos, precisa receber uma dose de reforço. A dose deve ser aplicada no mínimo 20 dias antes da data provável do parto. Em caso de ferimentos graves, a dose de reforço deve ser antecipada para cinco anos após a última dose.

Anexo 3. Calendário de Vacinação do Adulto e Idoso (MS, 2006)

IDADE	VACINAS	DOSES	DOENÇAS EVITADAS
A partir de 20 anos	dT (Dupla tipo adulto)***(1)***	1ª dose	Contra Difteria e Tétano
	Febre amarela ***(2)***	Dose inicial	Contra Febre Amarela
	SCR (Tríplice viral) ***(3)***	Dose única	Contra Sarampo, Caxumba e Rubéola
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) ***(4)***	Reforço	Contra Difteria e Tétano
	Febre amarela	Reforço	Contra Febre Amarela
60 anos ou mais	Influenza ***(5)***	Dose anual	Contra Influenza ou Gripe
	Pneumococo ***(6)***	Dose única	Contra Pneumonia causada pelo pneumococo

(1) A partir dos 20 anos, gestante, não gestante, homens e idosos que não tiverem comprovação de vacinação anterior, seguir o esquema acima. Apresentando documentação com esquema incompleto, completar o esquema já iniciado. O intervalo mínimo entre as doses é de 30 dias.

(2) Adulto/idoso que resida ou que for viajar para área endêmica (estados: AP, TO, MA, MT, MS, RO, AC, RR, AM, PA, GO e DF), área de transição (alguns municípios dos estados: PI, BA, MG, SP, PR, SC e RS) e área de risco potencial (alguns municípios dos estados BA, ES e MG). Em viagem para essas áreas, vacinar 10 (dez) dias antes da viagem.

(3) A vacina tríplice viral - SCR (Sarampo, Caxumba e Rubéola) deve ser administrada em mulheres de 12 a 49 anos que não tiverem comprovação de vacinação anterior e em homens até 39 (trinta e nove) anos.

(4) Mulher grávida que esteja com a vacina em dia, mas recebeu sua última dose há mais de 05 (cinco) anos, precisa receber uma dose de reforço. A dose deve ser aplicada no mínimo 20 dias antes da data provável do parto. Em caso de ferimentos graves, a dose de reforço deverá ser antecipada para cinco anos após a última dose.

(5) A vacina contra Influenza é oferecida anualmente durante a Campanha Nacional de Vacinação do Idoso.

(6) A vacina contra pneumococo é aplicada durante a Campanha Nacional de Vacinação do Idoso nos indivíduos que convivem em instituições fechadas, tais como casas geriátricas, hospitais, asilos e casas de repouso, com apenas um reforço cinco anos após a dose inicial.

Anexo 4. Calendário da SBP de Vacinas para Crianças (SBP, 2008).

Sociedade Brasileira de Pediatria

Calendário Vacinal de 2008

Vacina	Idades												
	Ao Nascer	1m	2m	3m	4m	5m	6m	7m	12m	15m	18m	4-6 Anos	14-16 Anos
Hepatite B	◘	◘					◘						
BCG-id	◘												
Rotavírus			◘		◘								
DTP ou DTPa			◘		◘		◘			◘		◘	
dT ou dTpa													◘
Hib			◘		◘		◘			◘			
VOP ou VIP			◘		◘		◘			◘		◘	
Pneumococo Conjugada			◘		◘		◘		◘				
Influenza							◘	◘					
SCR									◘			◘	
Varicela									◘			◘	
Hepatite A									◘		◘		
Meningococo Conjugada				◘		◘			◘				
Febre amarela	A partir de 9 meses de idade.												

Notas:

1. A vacina contra hepatite B deve ser aplicada nas primeiras 12 horas de vida. A segunda dose pode ser feita com um ou dois meses de vida. Crianças com peso de nascimento igual ou inferior a 2 Kg ou com menos de 33 semanas de vida devem receber o seguinte esquema vacinal: 1ª dose ao nascer; 2ª dose um mês após, 3ª dose um mês após a 2ª dose; 4ª dose, 6 meses após a 1ª dose (esquema 0, 1, 2 e 6 meses);

2. Os resultados dos estudos realizados no País para avaliação do efeito protetor da 2ª dose da vacina BCG demonstraram que esta dose adicional não ofereceu proteção adicional. Em junho de 2006, a aplicação da 2ª dose da vacina BCG foi suspensa do Calendário Nacional de Imunização. A indicação fica mantida apenas para os comunicantes domiciliares de hanseníase independente da forma clínica, com intervalo mínimo de seis meses após a primeira dose;

3. A 1ª dose da vacina contra rotavírus deve ser aplicada ao dois meses de idade (idade mínima seis semanas e no máximo até 14 semanas) e a 2ª dose aos quatro meses (idade mínima 14 semanas e no máximo 25 semanas);

4. A vacina DTP (células inteiras) é eficaz e bem tolerada. Quando possível, aplicar a DTPa (acelular) devido à sua menor reatogenicidade;

5. Como alternativa à vacina dT, pode ser administrada a vacina dTpa (tríplice acelular tipo adulto) aos 15 anos. Esta vacina apresenta proteção adicional para coqueluche;

6. Se usada uma vacina combinada Hib/DTPa (tríplice acelular), uma quarta dose da Hib deve ser aplicada aos 15 meses de vida. Essa quarta dose contribui para evitar o ressurgimento das doenças invasivas a longo prazo;

7. Recomenda-se que todas as crianças com menos de cinco anos de idade recebam VOP nos Dias Nacionais de Vacinação. A vacina inativada contra poliomielite (VIP) pode substituir a vacina oral (VOP) em todas as doses, preferencialmente nas duas primeiras doses.

8. A vacina contra *Influenza* está recomendada dos seis meses aos dois anos para todas as crianças. A partir daí, passa a ser indicada para grupos de maior risco, conforme indicação do Centro de Imunobiológicos Especiais. A primovacinação de crianças com idade inferior a nove anos deve ser feita com duas doses com intervalo de um mês. A dose para aqueles com idade entre seis meses e 36 meses é de 0,25ml e depois dos três anos de idade é de 0,5 ml / dose. A partir dos nove anos é administrada apenas uma dose (0,5 ml) anualmente. A doença é sazonal e a vacina é indicada nos meses de maior prevalência da gripe, estando disponível apenas nessa época do ano, sendo desejável a sua aplicação antes do início da estação*;*

9. A segunda dose da SCR (contra sarampo, caxumba e rubéola) pode ser aplicada dos quatro aos seis anos de idade, ou nas campanhas de seguimento. Todas as crianças e adolescentes devem receber ou ter recebido duas doses de SCR, com intervalo mínimo de um mês. Não é necessário aplicar mais de duas doses;

10. A vacina de varicela em dose única protege contra formas graves da doença. Recomenda-se uma segunda dose em crianças menores de quatro anos de vida que receberam apenas uma dose da vacina e apresentem contato domiciliar ou em creche com criança com a doença. A vacina pode ser aplicada até 96 horas após o contato. O intervalo entre a primeira e segunda dose deve ser de três meses;

11. A vacina contra febre amarela está indicada para os residentes e viajantes para as áreas endêmicas, de transição e de risco potencial. A aplicação desta vacina deve ser feita a partir dos nove meses;

12. Recomendam-se duas doses da vacina conjugada contra Meningococo C no primeiro ano de vida, e uma dose de reforço entre 12 e 18 meses de idade. Após os 12 meses de vida, deve ser aplicada em dose única.

Anexo 5. Calendário da SBP de Vacinas para Adolescentes (dos 9 aos 19 anos) (SBP, 2008).

Vacinas Recomendação Geral	Primovacinação	Reforço
Hepatite B [1]	Esquema completo com 3 doses: não é necessário repetir Esquema incompleto: somente completar o esquema com doses faltantes Não vacinado: 3 doses	
dT ou dTpa (Difteria, Tétano e Coqueluche acelular) [2]	Esquema completo com 3 doses: não é necessário repetir Esquema incompleto: somente completar o esquema com doses faltantes Não vacinado: 3 doses	1 dose a cada 10 anos
Poliomielite (VIP) [3]	3 doses	
Sarampo, Caxumba e Rubéola (SCR) [4]	1 dose	1 dose
Varicela [5]	2 doses	
Hepatite A [6]	2 doses	
Meningocócica conjugada [7]	1 dose	
HPV [8]	3 doses	
Pacientes com Recomendações Especiais		
Influenza [9]	1 dose anual	
Haemophilus influenzae tipo b [10]	1 dose	
Pneumocócica 23-valente [11]	1 dose	
Recomendadas de acordo com a condição epidemiológica		
Febre Amarela[12]	1 dose	1 dose a cada 10 anos

1. Vacina contra Hepatite B O esquema vacinal deve ser de 0-2-6 meses, sendo 16 semanas o intervalo mínimo entre a dose 1 e a dose 3. Até o momento não se recomenda uma quarta dose de reforço. Caso exista necessidade de vacinar para hepatite A e B pode-se utilizar vacina combinada.

2. Vacina Tríplice Bacteriana (contra difteria, tétano e coqueluche) Se a vacinação básica (série primária com cinco doses) for completa, os reforços devem obedecer o intervalo de 10 em 10 anos e podem ser realizados com a vacina dT. Recomenda-se a aplicação de pelo menos um reforço com a vacina dTpa (tríplice bacteriana tipo adulto). Reforços subseqüentes devem ser realizados com a vacina dT. Se a vacinação básica do adolescente for incompleta (inferior a três doses), deve-se completar o esquema até três doses, sendo apenas uma delas dTpa. Seguir fazendo os reforços nos intervalos recomendados.

Se o adolescente nunca tiver sido vacinado ou desconhecer seu estado vacinal, um esquema de três doses deve ser indicado, sendo a primeira delas com dTpa, seguida por duas doses de dT. O intervalo entre a dose 1 e a dose 2 deve ser de, no mínimo, quatro semanas e entre a dose 2 e a dose 3 deve ser de, no mínimo, seis meses. É altamente recomendável que a vacina dTpa substitua UMA dose das três nesta série.

3. Vacina inativada contra Poliomielite (VIP) Adolescentes que receberam primovacinação adequada com VOP ou VIP não necessitam doses de reforço de rotina para esta vacina. Indivíduos com idade superior a sete anos não vacinados com a série primária de OPV podem ser vacinados com três doses de VIP, respeitando-se o intervalo de quatro semanas entre as doses.

4. Vacina Tríplice Viral Os indivíduos que receberam apenas uma dose da vacina, depois de um ano de idade, devem receber uma segunda dose completando o esquema vacinal indicado para as crianças com menos de 6 anos de idade. Indivíduos não vacinados devem receber duas doses da vacina Tríplice Viral, com intervalo mínimo de 30 dias.

5. Vacina contra Varicela Adolescentes susceptíveis com mais de 13 anos de idade devem receber duas doses da vacina, com quatro semanas de intervalo entre as doses.

6. Vacina contra Hepatite A Indivíduos susceptíveis devem receber duas doses da vacina com intervalo de 6-12 meses entre a dose 1 e a dose 2. Aqueles que receberam apenas uma primeira dose da vacina devem completar o esquema vacinal.

7. Vacina conjugada contra Meningococo sorogrupo C Aplicada em dose única, naqueles indivíduos não vacinados na série primária de vacinação.

8. Vacina contra *Papilomavirus Humano* (HPV) Indicada para meninas e mulheres de nove até 26 anos de idade em três doses: 0-2-6 meses (com dois meses de intervalo entre a 1ª e a 2ª dose e a 3ª dose seis meses após a 1ª dose) .

9. Vacina contra *Influenza* É indicada em dose única, anualmente, para indivíduos que se constituem em grupo de risco para a infecção, ou que convivem intimamente com pessoas que representam grupo de risco para a infecção, independente de terem feito o esquema básico de vacinação contra *Influenza* no primeiro ano de vida ou de seguirem recebendo a vacina anualmente. A vacina deve ser aplicada no início da estação de *Influenza*.

10. **Vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo B** Independente do tipo de vacina contra esse agente, conjugada ou polissacarídica, essa vacina não é recomendada para indivíduos com mais de 60 meses, a não ser existam fatores de risco conhecidos para a doença após essa faixa de idade. Deve ser aplicada em dose única nos indivíduos que têm indicação para essa vacina [grupos de alto risco para doenças invasivas causadas pelo Hib, como aqueles com asplenia funcional ou anatômica, imunossuprimidos (particularmente, pessoas com deficiências nas subclasses de IgE), imunossuprimidos devido a tratamento quimioterápico para câncer, indivíduos infectados pelo HIV].

11. Vacina polissacarídica 23-valente contra pneumococos Aplicada em dose única nos indivíduos que têm indicação para essa vacina (grupos de risco para a doença pneumocócica, como as pessoas com doenças crônicas - cardiopatas, pneumopatas, diabetes mellitus, alcoolismo, cirrose, fistula liquórica-; indivíduos acima de 60 anos; pessoas imunossuprimidas-asplenia funcional ou anatômica, Doença de Hodgkin, linfoma, mieloma múltiplo, falência renal crônica, síndrome nefrótica ou transplantados, ou outras condições que levem à imunossupressão-;pessoas infectadas pelo HIV assintomáticas ou sintomáticas), e que não receberam vacinação primária com PC7V.

Aplicar uma segunda dose da vacina cinco anos após a primeira em imunocomprometidos ou acima de 60 anos de idade, quando vacinados com uma dose antes dessa faixa etária.

12. **Vacina contra Febre Amarela** Em dose única, para todos que habitam áreas endêmicas. Viajantes para áreas endêmicas recomendadas (em território nacional ou internacional), lembrando que os reforços são feitos a cada 10 anos.

Anexo 6. Resumo Atualizado do Calendário da SBP de Vacinas para Crianças e Adolescentes (SBP, 2010).

VACINAS	Proteção contra	Idade e Número de doses												
		ao nascer	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês	7º mês	12º mês	15º mês	18º mês	4-6 anos	14-20 anos
BCG	Tuberculose	dose única												
Hepatite B	Hepatite B	1ª dose	2ª dose					3ª dose						
DTP | DTPa	Difteria,Tétano,Coqueluche			1ª dose		2ª dose		3ª dose			dose de reforço		dose de reforço	
Hib	Meningite			1ª dose		2ª dose		3ª dose			dose de reforço (1)			
Pólio Oral | Inativada	Poliomielite (paralisia infantil)			1ª dose		2ª dose		3ª dose			dose de reforço		dose de reforço	
Rotavírus	Diarréia			1ª dose		2ª dose		3ª (2) dose						
Pneumocócica conjugada	Meningite,Otite,Pneumonia			1ª dose		2ª dose		3ª dose			dose de reforço			
Meningocócica C	Meningite				1ª dose		2ª dose			dose de reforço				
Influenza	Gripe							1ª dose	2ª dose	doses anuais de reforço				
SCR	Sarampo,Rubéola,Caxumba									1ª dose			2ª dose	
Varicela	Varicela (catapora)									1ª dose			2ª dose	
Hepatite A	Hepatite A									1ª dose		2ª dose		
dT/dTpa	Difteria,Tétano,Coqueluche													dose de reforço
Febre Amarela	Febre Amarela	a partir dos 9 meses (áreas endêmicas)												
HPV (mulheres)	HPV (câncer do cólo uterino)	a partir dos 9-10 anos (3 doses, de acordo com o fabricante da vacina)												

Observações:
(1) Hib | se as vacinas Hib e DTPa forem aplicadas juntas, será feita a 4ª dose
(2) Rotavírus | a 3ª dose é indicada para quem tomou uma formulação específica nas clínicas particulares

Anexo 7. Cartão de Vacinas

NOME: _____RG:_____
D Nasc:_____DIAGNÓSTICO:_____
Data Preenchimento: _____

Vacina contra Dose	**VOP** Sabin	**DPT** Coqueluche, Difteria, Tétano	**Hib** Hemófilo	**Hepatite B**	**Sarampo**	**BCG**	**FA** Febre Amarela	**Dupla** Difteria e Tétano	**Rota-vírus**
1ª Dose									
2ªDose					**SCR** Sarampo, Caxumba e Rubéola				
3ªDose									
Reforço									
Reforço									

Campanhas VOP									

Vacinas Especiais:

HEPATITE A						
MENINGO						
PNEUMO CONJUGADA						
PNEUMO 23						
INFLUENZA						
VARICELA				**VARICELA INFECÇÃO**		
OUTRAS VACINAS						

Anexo 8 – Protocolo:

1. Nome: _____RG Hospital: _____
2. Sexo: **1** Feminino / **2** Masculino Data do Nascimento: ___/___/___
3. Peso/SC no Atendimento: _____ Data Preenchimento: ___/___/___
4. Ambulatório de Procedência: **1** COI; **2** ERP; **3** RPE
5. Diagnóstico: _____
6. Data do início do seguimento: ___/___/___ Data do início dos sintomas: ___/___/___
7. Atividade ou remissão da doença: _____
8. Manifestações da doença (órgãos acometidos):

   _____
9. Outras doenças associadas: _____
10. Primo-infecção por varicela zoster: Sim/ Não Período: Antes / Durante doença
11. Medicamentos em uso no dia da entrevista:
    1 Metotrexate: Sim/Não Dose (mg/sem), Via: _____
    2 Corticóide oral: Sim/Não Dose (mg/dia): _____
    3 Ciclofosfamida (CFM): Sim/Não Dose: _____
    4 Ciclosporina (CP): Sim/Não Dose: _____
    5 Azatioprina (AZA): Sim/Não Dose: _____
    6 Micofenolato mofetil (MMF): Sim/Não Dose: _____
    7 Biológicos (antiTNF): Sim/Não Dose: _____
    8 Leflunomide (LF): Sim/Não Dose:_____
    9 Antiinflamatórios: Sim/Não
    10 Anti-trombótico (AAS): Sim/Não
    11 Anti-coagulantes orais: Sim/Não
    12 Hidroxicloroquina: Sim/Não
    13 Outros: _____
12. Vacinas do calendário oficial do Ministério da Saúde: **0** Não recebeu / **1** Recebeu
13. Vacinas da Sociedade Brasileira de Pediatria: **0** Não recebeu / **1** Recebeu
14. Motivo da falha vacinal: **1** Contra-indicação médica; **2** Outro
15. Orientação do investigador na atualização vacinal: _____
16. Data da orientação: _____
17. Resultado pós-orientação do investigador: **0** Não realizou Motivo: _____ / **1** Realizou
18. Data da avaliação do resultado pós-orientação: _____

Anexo 9 – Carta de dispensação do Comitê de Ética em Pesquisa

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

www.hcrp.fmrp.usp.br

USP - RIBEIRÃO

Ribeirão Preto, 17 de março de 2009

Ofício nº 772/2009
CEP/SPC

Prezadas Senhoras,

O trabalho intitulado **"IMUNIZAÇÕES EM DOENÇAS REUMÁTICAS PEDIÁTRICAS"** foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 282ª Reunião Ordinária realizada em 16/03/2009 e enquadrado na categoria: **APROVADO**, de acordo com o Processo HCRP nº 2158/2009.

Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (IGH-GCP), bem como a Resolução nº 196/96 CNS/MS.

Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa.

Atenciosamente.

PROF. DR. SÉRGIO PEREIRA DA CUNHA
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimas Senhoras
JANAINA MICHELLE LIMA MELO
PROFª DRª VIRGÍNIA PAES LEME FERRIANI (Orientadora)
Depto. de Puericultura e Pediatria