

Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia sobre vacinação em pacientes com artrite reumatoide

Claiton Viegas Brenol¹, Licia Maria Henrique da Mota², Bóris Afonso Cruz³, Gecilmara Salviato Pileggi⁴, Ivânio Alves Pereira⁵, Lucila Stange Rezende⁶, Manoel Barros Bertolo⁷, Max Victor Carioca Freitas⁸, Nilzio Antônio da Silva⁹, Paulo Louzada-Junior¹⁰, Rina Dalva Neubarth Giorgi¹¹, Rodrigo Aires Corrêa Lima¹², Geraldo da Rocha Castelar Pinheiro¹³

RESUMO

Objetivo: Elaborar recomendações para a vacinação em pacientes com artrite reumatoide (AR) no Brasil. **Método:** Revisão da literatura e opinião de especialistas membros da Comissão de AR da Sociedade Brasileira de Reumatologia e um pediatra reumatologista. **Resultados e conclusões:** Foram estabelecidas 12 recomendações: 1) Antes de iniciar drogas modificadoras do curso de doença, deve-se revisar e atualizar o cartão vacinal; 2) As vacinas contra influenza sazonal e contra H1N1 estão indicadas anualmente para pacientes portadores de AR; 3) A vacina anti-pneumocócica deve ser indicada para todos os pacientes; 4) A vacina contra varicela deve ser indicada para pacientes com história negativa ou duvidosa de infecção prévia por varicela; 5) A vacina contra HPV deve ser considerada em adolescentes e mulheres jovens; 6) A vacina antimeningocócica é indicada para pacientes portadores de AR apenas em casos de asplenia ou deficiência de complemento; 7) Existe orientação de imunização contra o *Haemophilus influenzae* tipo B de pacientes adultos asplênicos; 8) Não há indicação de uma vacina adicional contra BCG em pacientes com AR; 9) A vacina contra hepatite B é indicada para pacientes com anticorpos contra HBsAg negativos; considerar a vacina contra hepatite A em combinação com a hepatite B; 10) Pacientes com grande risco de contrair tétano que receberam rituximabe nas últimas 24 semanas devem utilizar imunização passiva com imunoglobulina antitetânica; 11) A vacina contra febre amarela é contraindicada nos pacientes com AR em uso de imunossuppressores; 12) As recomendações acima descritas devem ser revisadas ao longo da evolução da AR.

Palavras-chave: artrite reumatoide, vacinação, imunização, adulto.

© 2013 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Recebido em 03/07/2012. Aprovado em 14/08/2012. Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse.

Sociedade Brasileira de Reumatologia – SBR.

1. Professor Adjunto do Departamento de Medicina Interna, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS; Coordenador do Ambulatório de artrite reumatoide do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

2. Professora Colaboradora de Clínica Médica e do Serviço de Reumatologia, Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – FM-UnB; Doutora em Ciências Médicas, FM-UnB

3. Mestre em Epidemiologia; Chefe do Serviço de Reumatologia do BIOCOR Instituto, Belo Horizonte, MG

4. Médica Assistente do Setor de Reumatologia Pediátrica do HCRP da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP

5. Professor da Disciplina de Reumatologia, Universidade do Sul de Santa Catarina – UNISUL; Chefe do Serviço de Reumatologia, Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina – HU-UFSC

6. Médica Reumatologista, Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná – HC-UFPR; Ex-fellow do Serviço de Reumatologia, Hospital Geral AKH, Áustria

7. Professor Assistente, Doutor e Coordenador da Disciplina de Reumatologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas – Unicamp

8. Professor Adjunto de Imunologia, Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará – FM-UFC

9. Professor Titular de Reumatologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás – UFG

10. Professor Livre-docente da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP

11. Médica Chefe da Seção de Diagnóstico e Terapêutica do Serviço de Reumatologia, Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo – HSPE-FMO

12. Médico Reumatologista; Chefe do Serviço de Reumatologia, Hospital Universitário de Brasília, UnB

13. Professor Associado da Disciplina de Reumatologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro – FCM-UERJ

Correspondência para: Claiton Viegas Brenol, M.D., PhD. Serviço de Reumatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Rua Ramiro Barcelos, 2350, sala 645. CEP: 90035-003. Porto Alegre, RS, Brasil. E-mail: cbrenol@hcpa.ufrgs.br

INTRODUÇÃO

Os pacientes portadores de artrite reumatoide (AR) têm risco aumentado de infecções.^{1,2} Os desfechos infecciosos na AR estão entre as principais causas de óbito nesse grupo de pacientes, e a mortalidade relacionada a esses eventos pode ser até 10 vezes maior em relação à população geral.³ Os pacientes com doença grave e/ou portadores de comorbidades são os mais frequentemente acometidos.^{1,4}

Diversos fatores estão associados a esse aumento da suscetibilidade a infecções. Entre os principais, podemos apontar para o uso de medicamentos imunomoduladores para o tratamento da própria doença, em particular os agentes biológicos, cuja indicação tem sido cada vez mais frequente e precoce no curso da doença. A introdução de novos agentes no arsenal terapêutico da reumatologia interfere em vários pontos do sistema imune.⁵

Sabendo que a vacinação é a medida preventiva de maior impacto na diminuição da ocorrência de infecção em qualquer faixa etária, deve-se revisar e atualizar o cartão vacinal antes de iniciar drogas modificadoras do curso de doença (DMCD) sintéticas ou biológicas (Tabela 1). No entanto, essa prática muitas vezes é relegada a segundo plano na rotina de atendimento reumatológico, deixando grande parcela de pacientes desprotegidos contra doenças infecciosas passíveis de prevenção. Diversos estudos têm demonstrado que, em todo o mundo, a cobertura vacinal dos pacientes com doenças reumáticas é subótima.⁶⁻⁸

Algumas das vacinas disponíveis podem ter sua imunogenicidade diminuída, dependendo do estado de imunossupressão; porém, a experiência internacional tem demonstrado segurança na administração da maioria das vacinas vigentes no calendário, no sentido de não induzir piora na atividade ou na reativação de manifestações das doenças reumáticas.⁹

Nesse contexto, o presente consenso tem o objetivo de revisar a literatura e elaborar recomendações para a indicação de vacinas nos pacientes portadores de AR, contemplando o cenário epidemiológico e de recursos da assistência médica no Brasil. A finalidade deste documento é sintetizar a posição atual da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) sobre o tema, objetivando orientar os médicos brasileiros, em especial os reumatologistas.

MÉTODO DA ELABORAÇÃO DO CONSENSO

O método de elaboração das recomendações incluiu a revisão da literatura e a opinião de especialistas membros da Comissão de Artrite Reumatoide da SBR e uma pediatra reumatologista convidada. O levantamento bibliográfico

abrangeu publicações existentes nas bases MEDLINE, SciELO, PubMed e EMBASE até fevereiro de 2012. As recomendações foram escritas e reavaliadas por todos os participantes durante múltiplas rodadas de questionamentos e correções realizadas via internet. Com base nas considerações feitas, os especialistas fizeram as recomendações, resumidas na Tabela 2, sobre vacinação em pacientes com diagnóstico de AR.

Vacinas inativadas ou recombinantes

A grande vantagem das vacinas inativadas é a total ausência de potencial infeccioso do agente: tais vacinas não desencadeiam a doença, mantendo suas características imunológicas. Porém, as vacinas inativadas ou recombinantes têm como desvantagem induzir uma resposta imunitária subótima, o que por vezes requer a necessidade de associar adjuvantes ou proteínas transportadoras e a administração de doses de reforço.

Recomenda-se aderir às diretrizes nacionais para as vacinas que não contenham organismos vivos, como é o caso das vacinas contra influenza (intramuscular – IM), pneumocócica (13V-conjugada e 23-polissacarídea), tétano, difteria, coqueluche, *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib), hepatites viral A e B, poliomielite (inativada – VIP), meningocócica, papiloma vírus humano (HPV), febre tifoide (IM) e raiva.¹⁰ Tais vacinas podem ser realizadas com segurança e devem ser administradas, preferencialmente, 14 dias antes do início das DMCD para tentar atingir imunogenicidade esperada. Quando não for possível anteceder o início do tratamento para atualizar o cartão vacinal, todas essas vacinas podem ser administradas a pacientes com AR, mesmo os que estão utilizando corticosteroide (CE) e/ou DMCD sintéticas ou biológicas, baseando-se na segurança demonstrada em vários estudos,^{9,11} mas a resposta pode ser comprometida.

Vacina contra o vírus influenza

As infecções respiratórias são comuns em pacientes portadores de AR e apresentam altas taxas de mortalidade.¹² A vacinação contra influenza tem demonstrado diminuir o número de admissões hospitalares e a mortalidade por infecções respiratórias em pacientes idosos, sendo efetiva mesmo naqueles pacientes em uso de DMCD.¹³

A resposta à vacina contra influenza parece não estar comprometida nos pacientes em uso de agentes anti-TNF mesmo quando associados ao metotrexato (MTX).¹⁴⁻¹⁶ Entretanto, um autor mostrou resposta reduzida a essa vacina quando avaliada em pacientes utilizando infliximabe ou etanercepte associado ao MTX.¹⁷ Da mesma forma, estudo realizado no Brasil

avaliando a vacina contra influenza H1N1 constatou, além do bom perfil de segurança, redução da soroproteção em pacientes com AR independentemente da atividade de doença. O MTX foi a única DMCD associada à redução de resposta à vacina.¹¹

Existem também evidências que sugerem uma resposta comprometida às vacinas antipneumocócica e contra influenza quando administradas em pacientes em uso de rituximabe.^{13,18,19} A resposta à vacina contra influenza (incluindo também a vacina contra influenza A e H1N1) fica particularmente comprometida quando administrada precocemente, 4–8 semanas após a administração do rituximabe. Assim, as vacinas contra

influenza devem ser aplicadas antes de iniciar rituximabe ou 6 meses após a primeira infusão e 4 semanas antes da próxima dose.²⁰

A vacina contra a influenza é considerada segura e vem sendo utilizada no Brasil em campanha anual para a população com 60 anos ou mais e para adultos e crianças acima de 6 meses em situações clínicas especiais, entre elas os pacientes portadores de AR.¹⁰ É contraindicada apenas para pacientes com história de alergia ao ovo de galinha ou à própria vacina, bem como para aqueles que apresentaram síndrome de Guillain-Barré até 6 semanas após receber essa vacina.

Tabela 1
Programação de imunização por vacina e faixa etária em adultos no Brasil

Vacina	Faixa etária (anos)					Disponibilização da vacina
	18–26	27–49	50–59	60–64	≥ 65	
Influenza [¥]	1 dose anualmente					Postos públicos/ CRIE
dTpa: tétano, difteria, pertussis [¥]	Esquema de vacinação básico completo: reforço com dTpa e após, uma dose de dT a cada 10 anos [‡]				Dose de reforço da dT a cada 10 anos	Postos públicos Vacina acelular em clínicas privadas
IPV (Salk) [¥]	Esquema de vacinação básico completo: reforço com 1 dose ^{‡‡}					CRIE/clínicas privadas
dTpa + IPV [§]	Esquema de vacinação básico completo: reforço com dTpa a partir dos 7 anos e após, uma dose de dT a cada 10 anos [‡]					Clínicas privadas
HPV [¥]	3 doses (mulheres) (0, 2 e 6 meses)					Clínicas privadas
Pneumococo 23 (polissacarídeo)*,¥	1 ou 2 doses				1 dose	CRIE/clínicas privadas
Pneumococo conjugada 13**	1 dose ou mais**					CRIE/clínicas privadas
Meningococo conjugada [¥]	1 dose, mesmo para aqueles vacinados na infância ou há mais de 5 anos					Postos públicos
Hepatite A [¥]	2 doses, intervalo mínimo de 6 meses					CRIE/clínicas privadas
Hepatite B [¥]	3 doses (0, 1 e 6 meses)					Postos públicos
Combinada A e B [§]	3 doses (0, 1 e 6 meses)					Clínicas privadas
Varicela***,¥	2 doses, intervalo de 8 semanas (história negativa para infecção pelo vírus varicela-zóster ou vacinação)					CRIE/clínicas privadas
Febre amarela***	Uma dose a cada 10 anos, para quem vive ou vai se deslocar para áreas endêmicas					Postos públicos
Herpes-zóster***,¥			1 dose			Clínicas privadas
Sarampo, caxumba, rubéola***,¥	Dose única, se esquema básico completo. Duas doses (com intervalo mínimo de 30 dias entre elas) para aqueles que receberam anteriormente uma dose		1 dose			Postos públicos

CRIE: centro de referência para imunobiológicos especiais; dt: dupla bacteriana do tipo adulto; dTpa: tríplice bacteriana acelular do tipo adulto; IPV: vacina inativada de poliovírus; HPV: papiloma vírus humano.

¥Para todas as pessoas desta categoria que se encaixam nos requisitos da idade e que necessitam de imunidade (sem documentos de vacinação ou não possuem evidências de infecções anteriores).

§Vacinas combinadas, opção diminuir número injeções.

*Em pacientes com asplenia (funcional ou anatômica) ou deficiência de complemento.

** Para os pacientes que não apresentam boa resposta à vacina Pn23.

*** Vacina viva atenuada. Contraindicada para imunodeprimidos e gestantes, exceto quando os riscos de adquirir a doença superam os riscos potenciais da vacinação. Cuidado maior na primovacinação.

‡Com esquema de vacinação básico incompleto ou desconhecido (com menos de 3 doses anteriores de vacina dT, DTP ou DTPa): completar o esquema de 3 doses, aplicando 1 dose de dTpa e 1 ou 2 doses de dT (esquema 0–2–6 meses), de forma a totalizar 3 doses de vacina contendo o componente tetânico. Em ambos os casos, na impossibilidade do uso da vacina dTpa, substituir a mesma pela vacina dT.

‡‡Adultos não vacinados devem receber vacinação primária com VPI. Adultos sem a documentação da vacinação devem ser considerados não vacinados. Recomendam-se 2 doses de VPI com intervalo de 4–8 semanas; uma 3ª dose deve ser administrada 6–12 meses após a 2ª. Vacinar contatos domiciliares se paciente em imunossupressão.

Tabela 2

Recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia sobre vacinação em pacientes com diagnóstico de artrite reumatoide

Recomendação 1

Antes de iniciar DMCD sintéticas ou biológicas, deve-se revisar e atualizar o cartão vacinal.

Recomendação 2: vacina anti-influenza

As vacinas contra influenza sazonal e contra H1N1 estão indicadas anualmente para pacientes portadores de AR.

Recomendação 3: vacina antipneumocócica

A vacina antipneumocócica deve ser indicada para todos os pacientes portadores de AR e pode ser mais efetiva antes do início de DMCD sintéticas ou biológicas. Em caso de pacientes em uso de imunossuppressores, deve-se conferir a resposta após a vacinação.

Recomendação 4: vacina contra HPV

A vacina contra HPV deve ser considerada em adolescentes e mulheres jovens portadoras de AR, preferencialmente antes do início da vida sexual.

Recomendação 5: vacina antimeningocócica

A vacina antimeningocócica é indicada para pacientes portadores de AR apenas em casos de asplenia ou deficiência de complemento. Também deve ser considerada em situações de surtos e imunossupressão severa.

Recomendação 6: vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo BExiste orientação de imunização contra o *Haemophilus influenzae* tipo B para pacientes adultos asplênicos com AR.**Recomendação 7: vacina contra hepatite A e B**

A vacina contra hepatite B é indicada para pacientes portadores de AR com anticorpos contra HbsAg negativos, preferencialmente antes do início do tratamento com DMCD biológicas. Considerar a vacina contra hepatite A em combinação com a hepatite B.

Recomendação 8: vacinas tríplice acelular (DTPa/dTpa) e dupla (DT/dT)

Nos pacientes que estão usando imunossuppressores, o esquema vacinal preconizado é o mesmo dos indivíduos normais. Pacientes com AR e grande risco de contrair tétano que receberam rituximabe nas últimas 24 semanas devem utilizar imunização passiva com imunoglobulina antitetânica em caso de exposição.

Recomendação 9: vacina BCG

Não há indicação de uma vacina adicional contra BCG nos pacientes com diagnóstico de AR, uma vez que toda a população no Brasil é vacinada após o nascimento.

Recomendação 10: vacinas compostas por vírus vivos atenuados

Essas vacinas devem ser realizadas 2–4 semanas antes do início da imunossupressão, ou decorridas duas semanas após a suspensão de DMCD sintéticas ou 4 semanas para CE; 12 semanas após descontinuação do uso de imunoglobulinas, drogas citotóxicas ou agentes alquilantes. Para DMCD biológicas, devem ser respeitadas 4 meias-vidas após sua suspensão.

Recomendação 11: vacina contra varicela

A vacina contra varicela deve ser indicada para pacientes portadores de AR com história negativa ou duvidosa da infecção por varicela previamente, preferencialmente antes de iniciar o tratamento ou quando os pacientes estiverem em uso de CE em dose baixa e MTX em doses habituais.

Recomendação 12: vacina contra FA

A vacina contra FA é contraindicada nos pacientes com AR em uso de imunossuppressores, incluindo DMCD sintéticas e biológicas. Cabe ao médico a orientação quanto às áreas endêmicas, a avaliação do risco individualizado de infecção e do grau de imunossupressão de cada paciente para que se possa indicar ou não a vacina nessa população, em situações específicas e altamente selecionadas.

Recomendação 13

As recomendações acima descritas devem ser revisadas ao longo da evolução da AR. Sempre que houver oportunidade, verificar a necessidade de atualizar o status vacinal, mesmo na vigência de DMCD sintéticas e preferencialmente antes de iniciar terapia biológica.

DMCD: drogas modificadoras do curso de doença; AR: artrite reumatoide; HPV: papiloma vírus humano; CE: corticosteroide; FA: febre amarela.

A vacina contra influenza sazonal e contra H1N1 estão indicadas anualmente para pacientes portadores de AR.

Vacina antipneumocócica

As infecções bacterianas do trato respiratório estão aumentadas em pacientes com diagnóstico de AR em comparação à população em geral e contribuem para o aumento da morbimortalidade.^{21,22} Nesse contexto, a realização de vacinação contra *Streptococcus pneumoniae* é de grande relevância no cuidado dos pacientes com AR.

A vacina contra pneumococo disponível no Brasil para a faixa etária adulta é a polissacarídica (Pn23), que é uma vacina

polivalente preparada com polissacarídeos capsulares bacterianos purificados, contendo 23 sorotipos do *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo).¹⁰ Porém, é relacionada à baixa resposta imune quando comparada às formulações conjugadas (pneumo 7, 10 e 13).

O uso isolado do MTX ou combinado a alguns anti-TNF (adalimumabe, etanercepte e infliximabe) pode diminuir a eficácia da vacina, enquanto o uso isolado desses biológicos não influenciam a resposta vacinal.^{15,17} Em 2011, esse achado foi corroborado por estudo realizado com vacina conjugada contra 7 sorotipos de pneumococos (Pn7) em pacientes portadores de AR e espondiloartrites.²³ Uma única aplicação da Pn23 pode

diminuir a incidência de pneumonias por um período de até 10 anos em pacientes portadores de AR em uso de MTX.²⁴ O perfil de segurança parece ser adequado, o que foi uma conclusão comum a todos esses estudos.

O benefício adicional da associação da Pn23 com vacinas conjugadas ainda não foi demonstrado em pacientes com AR, porém recomenda-se monitorar a resposta à vacina Pn23, principalmente quando administrada em pacientes utilizando DMCD sintético ou biológico. Quando for inadequada, indicar a aplicação de uma vacina conjugada, sabendo que esta é muito mais imunogênica que a polissacarídica.

Em geral, a Pn23 é bem-tolerada. Os eventos adversos são leves, de curta duração e limitados ao local de aplicação da vacina. Reações locais mais intensas são observadas com maior frequência após revacinação precoce, especialmente em pessoas com altos títulos de anticorpos para o pneumococo.¹⁰

No Brasil, a Pn23 é utilizada com o propósito de imunizar pessoas institucionalizadas com 60 anos de idade ou mais. Nessa população, a vacina é aplicada em dose única com apenas um reforço 5 anos após a dose inicial. Também pode ser indicada para pessoas com doenças crônicas, como cardiopatas, pneumopatas, diabéticos e outras condições consideradas de risco para a doença pneumocócica, como asplenia funcional ou anatômica e pacientes com deficiência de complemento.^{10,25}

A vacina antipneumocócica deve ser indicada para todos os pacientes portadores de AR e pode ser mais efetiva antes do início de DMCD sintéticas ou biológicas.

Vacina contra HPV

O HPV é um vírus sexualmente transmissível, altamente prevalente em nosso meio.²⁶ Existem mais de 100 tipos de HPV. Desses, aproximadamente 30 afetam homens e mulheres. A infecção pelo HPV é o principal fator de risco para câncer de colo de útero e também está associada a tumores de pênis, ânus, boca e garganta. O HPV também é causador da verruga genital ou condiloma.²⁷

A vacina quadrivalente é altamente eficaz na prevenção de infecções pelos subtipos 16 e 18 – os subtipos mais oncogênicos – e pelos subtipos 6 e 11 – responsáveis pelas verrugas genitais. Vários países recomendam a vacina contra o HPV em mulheres jovens, idealmente antes do início da atividade sexual. O Ministério da Saúde do Brasil não faz essa recomendação como diretriz de saúde pública,²⁸ mas a ANVISA estabelece a indicação em mulheres de 11 a 26 anos. A vacina é administrada por via IM em 3 doses no mês 0, 1–2 meses e 6 meses.²⁷ A vacina possui poucos eventos adversos descritos, podendo ser observadas reações locais leves em algumas pacientes.

Ao contrário do lúpus eritematoso sistêmico, condição na qual se sabe que a infecção pelo HPV tem incidência aumentada,²⁶ na AR os dados são menos conhecidos. Em 2008, estudo mexicano demonstrou que uma em cada três mulheres com AR pode ter infecção pelo HPV, sabendo-se que mais de 90% das pacientes são portadoras do tipo viral de alto risco.²⁹

Não existem estudos sobre a eficácia e a segurança da vacina contra HPV em pacientes com AR ou outras doenças reumáticas. No entanto, como a vacina se baseia em proteínas do capsídio L1 e não contém material genético viral, assume-se que seja segura em pacientes com doenças autoimunes, mesmo quando imunossuprimidos. Outras sociedades internacionais de especialidade sugerem que pacientes com doenças autoimunes podem se beneficiar dessa vacina.⁹

A vacina contra HPV deve ser considerada em adolescentes e mulheres jovens portadoras de AR, preferencialmente antes do início da vida sexual.

Vacina antimeningocócica

A vacina antimeningocócica é indicada para a prevenção de doença invasiva causada por *Neisseria meningitidis*, principalmente para condições de particular suscetibilidade ao meningococo, como pacientes com asplenia e com deficiência do complemento. Atualmente está disponível nas redes públicas do Brasil a vacina conjugada contra o sorogrupo C. Pode ser aplicada a partir dos 2 meses de idade, por via IM, sem limite superior de idade para sua aplicação.¹⁰ Ainda que a incidência da doença meningocócica em pacientes adultos seja reduzida, recomenda-se a vacinação quando possível ou em casos de surtos ou viagens de risco. A vacina meningocócica conjugada quadrivalente (tipos A.C, W135 e Y) deve ser considerada opção para a imunização de adolescentes e adultos.

Não existem estudos sobre a eficácia e a segurança da vacina antimeningocócica em pacientes com AR. Existe maior experiência em pacientes pediátricos. Demonstrou-se que ela é segura e eficaz em crianças e adolescentes com artrite idiopática juvenil (AIJ), mesmo quando em uso de imunossuppressores.^{30,31} Possíveis eventos adversos na população em geral são reações locais, febre baixa e irritabilidade.

A vacina antimeningocócica é indicada para pacientes portadores de AR, principalmente em casos de asplenia ou deficiência do complemento.

Vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo B

O *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib) é uma bactéria encapsulada causadora de doenças invasivas como meningite, epiglote, septicemia, osteomielite e artrite. Pacientes com AR e outras doenças reumáticas apresentam maior risco de

desenvolver infecções relacionadas a essa bactéria, havendo indicação de imunização.³²

Assim como a vacina antimeningocócica, a vacina para Hib é conjugada, composta por polissacarídeos da cápsula da bactéria e sua via de administração é IM. Essa vacina faz parte do calendário vacinal brasileiro, devendo ser feita em crianças e adolescentes até 19 anos de idade.³³

Pacientes com doença reumática e com indicação para vacinação contra *Haemophilus influenzae* tipo B devem ser imunizados assim que o diagnóstico for feito e, preferencialmente, antes do início da terapêutica imunossupressora, devido à possível influência na resposta vacinal.³⁴

Afora a indicação de vacinação em crianças e adolescentes com doença reumática contra o Hib, existe orientação de imunização de pacientes adultos asplênicos com AR. Não há estudos de eficácia e segurança em pacientes com AR.¹³

Vacina contra hepatites A e B

Não há evidência de que as infecções pelos vírus da hepatite A (HVA) ou B (HVB) sejam mais prevalentes em pacientes com AR. Entretanto, é altamente recomendável realizar triagem e medidas preventivas para hepatopatias nesse grupo devido ao frequente uso de drogas hepatotóxicas e pelo fato de o Brasil ter mudado sua situação de endemicidade para hepatite A, considerado hoje de risco intermediário, o que se traduz em aumento do número de suscetíveis na faixa etária adulta.³⁵

No Brasil, as vacinas disponíveis contra HVA e HVB são produzidas por tecnologia de DNA recombinante, existindo a formulação combinada de ambas. As vacinas contra hepatite A e B são consideradas seguras.¹⁰ Podem causar reações locais, febre nas primeiras 24 horas, fadiga, cefaleia, irritabilidade e desconforto gastrointestinal.

Na AR, a segurança e a eficácia da vacina contra hepatite B foi avaliada em estudo prospectivo.³⁶ A vacinação contra hepatite B não foi associada à deterioração significativa de qualquer medida clínica ou laboratorial de doença nem a outros eventos adversos importantes. Com relação à eficácia, 15 dos 22 (68,2%) pacientes responderam à vacinação, com um nível de anticorpos contra o HBsAg de 10 UI/L após 7 meses. A taxa de resposta foi diminuída com relação à observada na população em geral (85%–95%). Além disso, o uso de anti-TNF pode reduzir significativamente a resposta vacinal.³⁷ Não há estudos da HVA em pacientes com AR.

A vacina contra hepatite B deve ser indicada para pacientes portadores de AR quando a sorologia contra HBsAg for negativa, preferencialmente antes do início do tratamento com DMCD biológicas.

A vacina contra hepatite A deve ser indicada para pacientes com AR pelo aumento da suscetibilidade à infecção por esse vírus na nossa população e pelo risco adicional de a infecção pela hepatite A induzir síndrome de ativação macrofágica (SAM) e hepatite fulminante nos pacientes em uso crônico de anti-inflamatório não hormonal (AINH).^{38,39}

Vacinas tríplice acelular (DTPa/dTpa) e dupla (dT)

A vacina tríplice acelular (DTPa) contém antígenos contra difteria, tétano e coqueluche acelular.³⁴ O indivíduo adulto e idoso com esquema de vacinação básico completo deve fazer o reforço com a tríplice bacteriana acelular do tipo adulto (dTpa) a cada 10 anos. A dupla bacteriana tipo adulto (dT) é indicada em adolescentes e adultos.

Aqueles com esquema de vacinação básico incompleto (que tenham recebido menos de três doses do componente tetânico durante a vida) devem completar o esquema de três doses, aplicando uma dose de dTpa e uma ou duas doses de dT no esquema 0–2–6 meses. Para idosos, a vacina dTpa está fortemente indicada. Nos indivíduos que receberam a dT há 2 ou mais anos, recomenda-se uma dose de vacina dTpa.³⁴

O Ministério da Saúde indica a forma de células inteiras (DTP para crianças ou dT para adolescentes e adultos). A Organização Mundial da Saúde (OMS) e a Organização Pan-Americana de Saúde continuam a preconizar a DTP como vacina de escolha para a maioria dos países, atestando sua eficácia e segurança. A DTPa não está contemplada no calendário de rotina. Vários países desenvolvidos indicam as formas acelulares (DTPa para < 7 anos e dTpa para adolescentes e adultos).

Após o esquema completo, a vacina deve ser realizada a cada 10 anos e antecipada para 5 anos em caso de gravidez ou ferimentos suspeitos de causar tétano.

Nos pacientes com doenças reumáticas (adultos e crianças), as vacinas de toxoide tetânico e diftérico e de compostos antipertussis são seguras. Nos pacientes que estão usando imunossupressores, o esquema vacinal preconizado é o mesmo dos indivíduos normais.

Pacientes com AR e grande risco de contrair tétano, que receberam rituximabe nas últimas 24 semanas, devem utilizar imunização passiva com imunoglobulina antitetânica em caso de exposição.^{18,19}

Vacinas com componentes vivos atenuados

Esse grupo de vacinas inclui a tríplice viral SCR (sarampo, caxumba e rubéola), vacina BCG (Bacilo de Calmette-Guérin), vacinas contra influenza (nasal), varicela, herpes-zóster, febre tifoide, poliomielite (oral-VOP), varíola e febre amarela (FA).

Recomenda-se aderir às diretrizes nacionais de vacinação para vacinas vivas atenuadas contra SCR, varicela e reforço da FA em pacientes com AR, exceto quando estiverem sabidamente em situação de imunossupressão, utilizando CE em altas doses, agentes alquilantes e/ou biológicos, até que mais dados estejam disponíveis. Essas vacinas podem ser utilizadas quando em uso dos DMCD sintéticos nas doses habitualmente utilizadas em reumatologia.

As vacinas pertencentes a esse grupo devem, preferencialmente, ser indicadas 2–4 semanas antes do início da terapia imunossupressora, para garantir que a replicação viral tenha terminado antes da alteração da competência imune do paciente (em função do uso da droga). Caso contrário, em vigência de tratamento, a vacinação deve ser adiada por pelo menos um mês após a descontinuação da terapia com CE, 3 meses após a de agentes citotóxicos e imunoglobulina humana e 6 meses após rituximabe. Para as demais DMCD biológicas, deve-se respeitar o tempo correspondente a 4 meias-vidas.

Devemos, no entanto, levar em consideração algumas situações específicas, como é o caso excepcional do uso eventual da vacina contra FA na população residente em área endêmica.⁴⁰

Vacina BCG

A infecção pela *Mycobacterium tuberculosis* permanece como a principal doença infecciosa que leva ao óbito no mundo, responsável por cerca de 1,7 milhões de mortes por ano. O Brasil ocupa o 17º lugar entre os 22 países responsáveis por 80% do total de casos de tuberculose (TB) no mundo.^{10,41} Em pacientes com AR existe risco aumentado para a ocorrência de TB, sobretudo com o advento dos agentes biológicos bloqueadores do TNF-alfa.

Nos pacientes com AR em uso de DMCD sintéticas, a incidência da TB é de 2 a 10 vezes maior em comparação à população geral. Quando o paciente está em uso de bloqueadores do TNF-alfa, há um aumento de 6 a 10 vezes na incidência de TB em comparação aos pacientes que não estão utilizando essa terapia biológica, e um acréscimo de 30 vezes na incidência de micobacteriose em relação à população geral, chegando a 144 por 100.000 pessoas-ano.⁴² Caso não tomadas as medidas de prevenção para TB antes do uso dos anti-TNF-alfa, o risco é ainda maior.⁴³

O registro de pacientes brasileiros com doenças reumáticas em uso de agentes biológicos, o BIOBADA Brasil, observou três casos de TB registrados em 466 pacientes com AR tratados com anti-TNF-alfa.²²

A BCG, única vacina licenciada contra a TB, é elaborada com uma bactéria atenuada de origem bovina (*Mycobacterium*

bovis), semelhante ao microrganismo causador da doença (*Mycobacterium tuberculosis*).¹⁰

No Brasil, a vacina BCG é prioritariamente indicada para crianças de 0 a 4 anos de idade, sendo obrigatória para menores de 1 ano. Apresenta eficácia de 50% na maioria dos estudos (variando entre 10%–66% de eficácia) para todas as formas da doença, sendo insuficiente para proteção contra as formas pulmonares (eficácia menor que 50% na maioria dos estudos mais consistentes). Confere proteção contra meningite tuberculosa, contra as formas disseminadas da doença (variando entre 68%–100% de eficácia) e contra hanseníase. A imunidade se mantém por 10–15 anos. A vacina BCG não protege os indivíduos já infectados pelo *Mycobacterium tuberculosis*.

Não há indicação de uma vacina BCG adicional nos pacientes com AR, uma vez que a maioria dos casos de TB nesses pacientes é decorrente de reativação da doença ou nova infecção, formas que a vacina não previne. Essa vacina também não provou sua eficácia em adultos. O fato de ser uma micobactéria atenuada é outro fator relevante que corrobora sua contra-indicação nos pacientes com AR.^{10, 41}

Vacina contra varicela e herpes-zóster

Pacientes portadores de AR apresentam maior risco de desenvolver infecção por herpes-zóster que a população em geral.⁴⁴ Além do mais, esse risco está aumentado nos pacientes em uso de CE e agentes biológicos.^{44,45}

A vacina contra varicela contém vírus vivos atenuados derivados da cepa OKA e é aplicada por via subcutânea.¹⁰ Sua eficácia é comprovada na diminuição no número de infecções e complicações como a neuralgia pós-herpética em pacientes imunossuprimidos (em quimioterapia e pós-transplante), quando comparados aos que relatam a infecção pelo vírus selvagem na infância.^{10,46}

A vacina contra o herpes-zóster, ainda não disponibilizada no Brasil, também tem eficácia comprovada em adultos acima de 60 anos⁴⁷ e em pacientes com doenças inflamatórias crônicas acima de 50 anos.⁴⁸ Com base nesses estudos, a vacina é indicada para pacientes com doenças reumáticas acima de 50 anos pelo *American College of Rheumatology*, mesmo quando utilizando os DMCD nas doses habitualmente recomendadas pela especialidade.⁴⁹ O uso de imunossupressores em baixas doses, como MTX (< 0,4 mg/kg/semana) e azatioprina (< 3,0 mg/kg/dia), não é considerado suficientemente imunossupressor para prejudicar a segurança da vacina e não representa contra-indicação para sua administração.⁴⁹

A vacina contra varicela deve ser indicada para pacientes portadores de AR com história negativa ou duvidosa da doença e/ou vacinação prévia, preferencialmente antes do

início da imunossupressão, sendo contraindicada quando os pacientes estiverem em imunossupressão, recebendo doses altas de CE sistêmico (> 20 mg de prednisona por dia ou equivalente) por 2 semanas ou mais, pulsoterapia, agentes citotóxicos ou alquilantes, doses de DMCD sintéticos acima das recomendadas ou terapia imunobiológica.⁵⁰

A vacina contra varicela pode ser indicada para os pacientes com doença estável em uso de CE em doses baixas e MTX em doses habituais. Caso ocorra a persistência do vírus ou sintomas infecciosos após o uso da vacina, existe a possibilidade do tratamento com aciclovir.^{49,50}

Vacina contra febre amarela

A FA é uma doença viral febril hemorrágica não contagiosa, transmitida pela picada de insetos, em especial dos gêneros *Aedes* e *Haemagogus*.⁵¹ No Brasil, a área endêmica compreende principalmente as regiões Norte e Centro-Oeste, correspondendo a cerca de 68% do território nacional.⁵² A letalidade global encontra-se entre 5%–10%. Estima-se que apenas 10% dos casos sejam de formas graves, associadas à elevada letalidade, variando de 40%–60% dos casos. Não há tratamento específico para a doença, sabendo-se que a vacina anti-amarela é a principal medida de prevenção.⁵¹

A vacina 17D contra a FA oferece proteção por pelo menos 10 anos, às vezes até para a vida toda.^{52,53} Em 30 dias, mais de 90% dos vacinados desenvolvem anticorpos contra a doença.⁵⁴ Desses indivíduos, 98%–100% tornam-se imunizados.^{55,56}

A vacina contra FA é contraindicada nos pacientes com AR em uso de imunossuppressores, por ser vacina de vírus vivo atenuado e haver risco de replicação viral vacinal descontrolada.^{9,54,57} Em relação aos pacientes reumáticos, há casos de doença viscerotrópica associada à vacina contra FA relatados em portadores de lúpus eritematoso sistêmico e polimialgia reumática.^{58–60} Outro fator a ser considerado é a capacidade de soroconversão desses pacientes, que é inversamente proporcional ao grau de imunossupressão.⁵⁷

A anafilaxia secundária à vacina contra FA é outro aspecto relevante e ocorre na frequência de 0,8 a 1,8 por 100.000 doses, sendo atribuída à alergia ao ovo ou à gelatina utilizada em sua produção.^{61,62} Em relação aos eventos adversos graves, os mais relevantes são a doença neurotrópica e a doença viscerotrópica associadas à vacina contra FA,^{52,54,63} esta última um quadro grave, com letalidade esperada em torno de 60%.⁵⁴

Há apenas dois estudos que avaliam a resposta ou os eventos adversos após a vacinação contra a FA em pacientes reumáticos em uso de imunossuppressores.^{40,64}

Quanto aos eventos adversos nessa população, o único estudo existente apresenta uma série de casos com 70 pacientes, portadores de diversas doenças reumáticas, que foram inadvertidamente vacinados com a vacina anti-amarela, todos já previamente vacinados, ou seja, não eram casos de primovacinação. Desses, 16 (22,5%) pacientes relataram eventos adversos menores, dado compatível com o esperado para a população hígida.⁴⁰

Em relação à resposta imune em pacientes reumáticos, há um estudo em que foram avaliados 17 pacientes portadores de AR, em uso de terapia biológica e que foram vacinados contra a FA. A comparação entre os títulos de anticorpos de pacientes e controles mostrou uma tendência de resposta reduzida no grupo de pacientes com AR, embora não tenha sido possível uma análise estatística devido ao pequeno número de pacientes.⁶⁴

A OMS recomenda vacinação da população residente em área endêmica e dos viajantes que para essas regiões se deslocam, com reforço a cada 10 anos.⁵³ A recomendação atual é que pacientes em uso de imunossuppressores não devem ser vacinados contra a doença.^{9,65} Dessa forma, a vacina contra FA é contraindicada nos pacientes com AR em uso de imunossuppressores, incluindo DMCD sintéticas e biológicas.

A vacinação para FA em pacientes com AR moradores de áreas endêmicas, próximos a ambientes silvestres ou que tenham que se expor durante o trabalho é assunto controverso e para o qual não há uma resposta adequada. Para uma avaliação de risco-benefício é preciso considerar se o risco de contrair a infecção natural é maior que o risco de evento adverso grave.⁵⁷ Cabe ao médico a orientação quanto às áreas endêmicas, a avaliação do risco individualizado de infecção e do grau de imunossupressão de cada paciente para que se possa indicar ou não a vacina nessa população, em situações específicas e muito selecionadas, cabendo ao paciente a decisão.⁶⁵

Vacina contra sarampo, caxumba e rubéola (SCR ou Tríplice Viral)

A vacina tríplice viral é uma vacina combinada, contendo vírus vivos atenuados, que protege contra sarampo, caxumba e rubéola (SCR) e é aplicada por via subcutânea. De maneira geral, a vacina tríplice viral causa poucos eventos adversos e é bem-tolerada. Todos os indivíduos devem receber ou ter recebido duas doses de SCR com intervalo mínimo de 1 mês. Não é necessário aplicar mais de duas doses.

Cabe ressaltar que, como a SCR passou a fazer parte do calendário oficial de vacinação nacional em 2003, a maioria dos pacientes com AR provavelmente não recebeu essa vacina. A vacina é indicada, então, para mulheres em idade fértil,

pelo risco da rubéola congênita, ou para todos os pacientes que apresentem sorologia negativa ou viajarem para áreas endêmicas, salvo as restrições já colocadas para as vacinas de vírus vivos atenuadas.

Há apenas dois estudos que avaliaram a segurança da SCR (dose de reforço) em pacientes com AIJ. Ambos evidenciaram segurança e imunogenicidade adequadas.^{66,67} Não há estudos em adultos com AR.

CONCLUSÕES

Vacinação segura e eficaz é crucial para pacientes com AR, dado o risco aumentado de infecção. Vacinação deixou de ser exclusividade da criança, e hoje adolescentes, adultos, gestantes e idosos têm programas de imunização específicos e individualizados.

A atualização do cartão vacinal deve ser indicada tão logo se realize o diagnóstico de AR e, preferencialmente, antes da introdução de DMCD. As recomendações da Comissão de AR da SBR seguiram as diretrizes nacionais de vacinação, uma vez que esses documentos levam em consideração a epidemiologia local, recursos e políticas de saúde. Vacinas contra Hib, pneumococo e meningococo, HPV, hepatite A e vírus varicela-zóster (VZV) não são universalmente incluídas nas diretrizes nacionais, mas são considerados importantes no manejo desses pacientes. Para essas vacinas, há recomendações específicas.

Muitas dessas recomendações desenvolvidas não têm como base o melhor grau de evidência científica, e algumas limitações devem ser ressaltadas no presente trabalho. Para avaliar adequadamente a eficácia de determinada vacina, seria necessária a condução de estudos com o objetivo de avaliar número de infecções evitadas com a intervenção. Como esse tipo de estudo é inviável pelo número de pacientes necessários, pelo tempo de acompanhamento e pelos condicionamentos éticos, os resultados analisados baseiam-se em desfechos intermediários (imunogenicidade).

Em geral, a imunogenicidade das vacinas é boa em pacientes AR, salvo algumas exceções, a depender do tipo e da dose de tratamento imunossupressor, bem como do tipo de vacina. Pacientes utilizando MTX apresentaram redução na resposta da Pn23, enquanto a resposta T dependente para vacinas conjugadas ou vivas atenuadas foi considerada adequada. As respostas a várias vacinas (gripe, VZV) foram reduzidas em pacientes em uso de altas doses de CE ou azatioprina. O uso de rituximabe está relacionado à redução da resposta às vacinas tanto de células T independentes quanto T dependentes. Para viabilizar uma resposta adequada com segurança, o ideal é

que a vacinação ocorra antes de drogas imunossupressoras serem introduzidas.

Do ponto de vista de segurança, tanto a atividade da doença quanto os eventos adversos foram estudados. Não existem estudos com poder estatístico satisfatório para observar eventos adversos em população de pacientes de AR para a maioria das vacinas. No entanto, a administração das vacinas inativadas parece ser segura durante a utilização de CE, DMCD em doses usuais e anti-TNF. Quanto às vacinas de componentes vivos, como os dados ainda são escassos, sua indicação fica limitada às doses de reforço das vacinas contra varicela, FA e SCR, aparentemente seguras em pacientes utilizando doses regulares de MTX e baixas doses de CE. A primeira dose dessas vacinas deve geralmente ser administrada antes do início do tratamento dos pacientes com AR, respeitando os intervalos já descritos anteriormente.

O propósito final deste trabalho foi estabelecer diretrizes consensuais para vacinação nos pacientes com diagnóstico de AR, utilizando evidências obtidas nos melhores estudos disponíveis, a fim de homogeneizar a indicação de imunizações pelos reumatologistas e demais profissionais que lidam com esses pacientes, considerando aspectos específicos da realidade brasileira. Acreditamos que a implementação dessas orientações é perfeitamente viável no Brasil, tendo em vista que o Programa Nacional de Imunizações (PNI) é uma das iniciativas de saúde pública mais bem-sucedidas em nosso país.

REFERENCES

REFERÊNCIAS

1. Falagas ME, Manta KG, Betsi GI, Pappas G. Infection-related morbidity and mortality in patients with connective tissue diseases: a systematic review. *Clin Rheumatol* 2007; 26(5):663–70.
2. Michaud K, Wolfe F. Comorbidities in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21(5):885–906.
3. Naz SM, Symmons DP. Mortality in established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21(5):871–83.
4. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Predictors of infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46(9):2294–300.
5. Tak PP, Kalden JR. Advances in rheumatology: new targeted therapeutics. *Arthritis Res Ther*; 13 Suppl 1:S5.
6. Desai SP, Turchin A, Szent-Gyorgyi LE, Weinblatt M, Coblyn J, Solomon DH, et al. Routinely measuring and reporting pneumococcal vaccination among immunosuppressed rheumatology outpatients: the first step in improving quality. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50(2):366–72.
7. Lanternier F, Henegar C, Mouthon L, Blanche P, Guillevin L, Launay O. Low influenza-vaccination rate among adults receiving immunosuppressive therapy for systemic inflammatory disease. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(7):1047.

8. Marchand-Janssen C, Loulergue P, Mouthon L, Mahr A, Blanche P, Deforges L, et al. Patients with systemic inflammatory and autoimmune diseases are at risk of vaccine-preventable illnesses. *Rheumatology (Oxford)*; 50(6):1099–105.
9. van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, Cervera R, Doran MF, Dougados M, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(3):414–22.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação. 2.ed. Brasília, 2008; p.184.
11. Ribeiro AC, Guedes LK, Moraes JC, Saad CG, Aikawa NE, Calich AL, et al. Reduced seroprotection after pandemic H1N1 influenza adjuvant-free vaccination in patients with rheumatoid arthritis: implications for clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(12):2144–7.
12. Coyne P, Hamilton J, Heycock C, Saravanan V, Coulson E, Kelly CA. Acute lower respiratory tract infections in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007; 34(9):1832–6.
13. van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, Cervera R, Doran MF, Dougados M, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(3):414–22.
14. Kubota T, Nii T, Nanki T, Kohsaka H, Harigai M, Komano Y, et al. Anti-tumor necrosis factor therapy does not diminish the immune response to influenza vaccine in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2007; 17(6):531–3.
15. Kaine JL, Kivitz AJ, Birbara C, Luo AY. Immune responses following administration of influenza and pneumococcal vaccines to patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab. *J Rheumatol* 2007; 34(2):272–9.
16. Fomin I, Caspi D, Levy V, Varsano N, Shalev Y, Paran D, et al. Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: the effect of disease modifying drugs, including TNF alpha blockers. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(2):191–4.
17. Kapetanovic MC, Saxne T, Nilsson JA, Geborek P. Influenza vaccination as model for testing immune modulation induced by anti-TNF and methotrexate therapy in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46(4):608–11.
18. Bingham CO, 3rd, Looney RJ, Deodhar A, Halsey N, Greenwald M, Codding C, et al. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 2010; 62(1):64–74.
19. Buch MH, Smolen JS, Betteridge N, Breedveld FC, Burmester G, Dorner T, et al. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(6):909–20.
20. Buch MH, Smolen JS, Betteridge N, Breedveld FC, Burmester G, Dorner T, et al. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(6):909–20.
21. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2002 Sep; 46(9):2287–93.
22. Titton DC, Silveira IG, Louzada-Junior P, Hayata AL, Carvalho HM, Ranza R, et al. Brazilian biologic registry: BiobadaBrasil implementation process and preliminary results. *Rev Bras Reumatol* 2011; 51(2):152–60.
23. Kapetanovic MC, Lindqvist E, Geborek P, Saxne T, Eberhard K. Long-term mortality rate in rheumatoid arthritis patients with disease onset in the 1980s. *Scand J Rheumatol* 2011; 40(6):433–8.
24. Coulson E, Saravanan V, Hamilton J, So KL, Morgan L, Heycock C, et al. Pneumococcal antibody levels after pneumovax in patients with rheumatoid arthritis on methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(7):1289–91.
25. Imunizações ABd. Calendário de Vacinação do adulto e do idoso 2011. Available from: <http://www.sbm.org.br/calendario-de-vacinacao/adultos-e-idosos/>. [Accessed on Feb/2012].
26. Klumb EM, Pinto AC, Jesus GR, Araujo M, Jr., Jacone L, Gayer CR, et al. Are women with lupus at higher risk of HPV infection? *Lupus*; 19(13):1485–91.
27. WHO position on HPV vaccines. *Vaccine* 2009; 27(52):7236–7.
28. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório final do grupo de trabalho instituído pela portaria MS 310, de 10 de fevereiro de 2010. In: Ministério da Saúde INdC, editor. 2010.
29. Nath R, Mant C, Luxton J, Hughes G, Raju KS, Shepherd P, et al. High risk of human papillomavirus type 16 infections and of development of cervical squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus patients. *Arthritis Rheum* 2007; 57(4):619–25.
30. Zonneveld-Huijssoon E, Ronaghy A, Van Rossum MA, Rijkers GT, van der Klis FR, Sanders EA, et al. Safety and efficacy of meningococcal c vaccination in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56(2):639–46.
31. Silva CAA, Terreri MTRA, Barbosa CMPL, Hilário MOE, Pillegi GCS, Ferriani VPL, et al. Immunization consensus for children and adolescents with rheumatic diseases. *Rev Bras Reumatol* 2009; 49(5):562–89.
32. Davies K, Woo P. Immunization in rheumatic diseases of childhood: an audit of the clinical practice of British Paediatric Rheumatology Group members and a review of the evidence. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41(8):937–41.
33. Silva CA, Terreri MT, Aikawa NE, Carvalho JF, Pillegi GC, Ferriani VP, et al. Vaccination practice in children with rheumatic disease. *Rev Bras Reumatol* 2010; 50(4):351–61.
34. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIES). Brasília: Ministério da Saúde; 2006.
35. Migowski E. Hepatite A, uma doença benigna? Available from: www.apamt.org.br/anais_2008/jornada2008-anais/conferencias/hepatiteA-uma_doenca_benigna.pdf. [Accessed on 11, Feb 2012].
36. Elkayam O, Yaron M, Caspi D. Safety and efficacy of vaccination against hepatitis B in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002 Jul; 61(7):623–5.
37. Garrido Lopez BC, Navarro Compain MV, Navarro Sarabia F. Vaccines and chemo-prophylaxis in rheumatoid arthritis: is a vaccine calendar necessary? *Reumatol Clin* 2011; 7(6):412–6.
38. Russo RA, Rosenzweig SD, Katsicas MM. Hepatitis A-associated macrophage activation syndrome in children with systemic juvenile idiopathic arthritis: report of 2 cases. *J Rheumatol* 2008; 35(1):166–8.
39. Pham H, Geraci SA, Burton MJ. Adult immunizations: update on recommendations. *Am J Med* 2011; 124(8):698–701.

40. Mota LM, Oliveira AC, Lima RA, Santos-Neto LL, Tauil PL. Vaccination against yellow fever among patients on immunosuppressors with diagnoses of rheumatic diseases. *Rev Soc Bras Med Trop* 2009; 42(1):23–7.
41. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil In: Saúde Md, editor. Brasília 2010.
42. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Galloway J, Ustianowski A, et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis* 2010; 69(3):522–8.
43. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum* 2003; 48(8):2122–7.
44. Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC, Suissa S, Simon TA, Testa MA, et al. The risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis in the United States and the United Kingdom. *Arthritis Rheum* 2007; 57(8):1431–8.
45. Strangfeld A, Listing J, Herzer P, Liebhaber A, Rockwitz K, Richter C, et al. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *JAMA* 2009; 301(7):737–44.
46. Brisson MEW, Gay NJ, Law B, De Serres G. Modelling the impact of immunization on the epidemiology of varicella zoster virus. *Epidemiol Infect* 2000; 125(3):651–69.
47. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005; 352(22):2271–84.
48. Zhang J, Delzell E, Xie F, Baddley JW, Spettell C, McMahan RM, et al. The use, safety, and effectiveness of herpes zoster vaccination in individuals with inflammatory and autoimmune diseases: a longitudinal observational study. *Arthritis Res Ther* 2011; 13(5):R174.
49. Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF. Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2008; 57(RR-5):1-30; quiz CE2-4.
50. Pileggi GS, de Souza CB, Ferriani VP. Safety and immunogenicity of varicella vaccine in patients with juvenile rheumatic diseases receiving methotrexate and corticosteroids. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62(7):1034–9.
51. Vasconcelos PF. Yellow Fever. *Rev Soc Bras Med Trop* 2003; 36(2):275–93.
52. Camara FP, Gomes AL, Carvalho LM, Castello LG. Dynamic behavior of sylvatic yellow fever in Brazil (1954–2008). *Rev Soc Bras Med Trop* 2011;44(3):297–9.
53. Barrett AD, Teuwen DE. Yellow fever vaccine – how does it work and why do rare cases of serious adverse events take place? *Curr Opin Immunol* 2009; 21(3):308–13.
54. Vellozzi C, Mitchell T, Miller E, Casey CG, Eidex RB, Hayes EB. Yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease (YEL–AVD) and corticosteroid therapy: eleven United States cases, 1996–2004. *Am J Trop Med Hyg* 2006; 75(2):333–6.
55. Monath TP, Cetron MS, McCarthy K, Nichols R, Archambault WT, Weld L, et al. Yellow fever 17D vaccine safety and immunogenicity in the elderly. *Hum Vaccin* 2005; 1(5):207–14.
56. Bruyand M, Receveur MC, Pistone T, Verdier CH, Thiebaut R, Malvy D. Yellow fever vaccination in non-immunocompetent patients. *Med Mal Infect* 2008; 38(10):524–32.
57. Whittembury A, Ramirez G, Hernandez H, Ropero AM, Waterman S, Ticona M, et al. Viscerotropic disease following yellow fever vaccination in Peru. *Vaccine* 2009; 27(43):5974–81.
58. Martin M, Tsai TF, Cropp B, Chang GJ, Holmes DA, Tseng J, et al. Fever and multisystem organ failure associated with 17D-204 yellow fever vaccination: a report of four cases. *Lancet* 2001; 358(9276):98–104.
59. Martins RM, Maia MLS, Santos EM, Cruz RLS, Santos PG, Carvalho SMD, et al. Yellow Fever Vaccine Post-marketing Surveillance in Brazil. *Procedia in Vaccinology* 2010; 2:178–83.
60. Hayes EB. Is it time for a new yellow fever vaccine? *Vaccine* 2010; 28(51):8073–6.
61. Lindsey NP, Schroeder BA, Miller ER, Braun MM, Hinckley AF, Marano N, et al. Adverse event reports following yellow fever vaccination. *Vaccine* 2008; 26(48):6077–82.
62. Vasconcelos PF, Luna EJ, Galler R, Silva LJ, Coimbra TL, Barros VL, et al. Serious adverse events associated with yellow fever 17DD vaccine in Brazil: a report of two cases. *Lancet* 2001; 358(9276):91–7.
63. Scheinberg M, Guedes-Barbosa LS, Manguiera C, Rosseto EA, Mota L, Oliveira AC, et al. Yellow fever revaccination during infliximab therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62(6):896–8.
64. Kavanaugh A. Infection prophylaxis in antirheumatic therapy: emphasis on vaccination. *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21(4):419–24.
65. Oliveira ACV ML, Santos-Neto LL, Tauil PL. What a Rheumatologist needs to know about yellow fever vaccine. *Rev Bras Reumatol [In Press]*. 2012
66. Heijstek MW, Pileggi GC, Zonneveld-Huijssoon E, Armbrust W, Hoppenreijns EP, Uiterwaal CS, et al. Safety of measles, mumps and rubella vaccination in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(10):1384–7.
67. Borte S, Liebert UG, Borte M, Sack U. Efficacy of measles, mumps and rubella revaccination in children with juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate and etanercept. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48(2):144–8.