



VACINAÇÃO EM DOENTES REUMÁTICOS

Paula Araújo, Cândida Silva,
Augusto Faustino, José António P. da Silva

Instituto Português de Reumatologia
Hospitais da Universidade de Coimbra

RESUMO

As doenças infecciosas continuam a ser uma causa importante de morbilidade e de mortalidade nos doentes reumáticos imunodeprimidos. Assim a prevenção das infecções e a avaliação da importância da vacinação devem ser uma prioridade na prática clínica.

Neste artigo são apresentadas as principais indicações de vacinação em doentes reumáticos, actualmente recomendadas, salientando a sua eficácia, segurança, doses óptimas, esquema de posologia e factores adjuvantes.

O uso de vacinas vivas está contra-indicado nos doentes reumáticos imunodeprimidos, e só deve ser administradas após 3 meses de suspensão da terapêutica imunossupressora. A reintrodução da terapêutica imunossupressora deverá ser efectuada 2 semanas após o uso de uma vacina viva. Se o doente for imunizado durante a toma de imunossupressores pode não atingir uma resposta imune adequada, devendo-se assumir que não está imunizado e repetir a imunização após 3 meses de suspensão da terapêutica.

As vacinas que usem uma toxina ou um microorganismo inactivo estão indicadas e na maioria dos casos são bem toleradas e eficazes.

As vacinas do tétano, difteria, pneumocócica e influenza são eficazes e o seu potencial benefício e de segurança justificam o seu uso nos doentes reumáticos imunodeprimidos.

ABSTRACT

Infectious diseases remain a major cause of morbidity and mortality in immunosuppressed rheumatic patients. Prevention and consideration of vaccines are a priority in medical practice.

In this paper we review the most important indications for vaccination of rheumatic patients, discussing their efficacy, safety, optimal dosages, dosing schemes and adjuvant factors.

Live agent vaccines are contra-indicated in immunosuppressed patients and should only be administered three or more months after withdrawal of immunosuppressive therapy. Therapy can be reinstated two weeks after vaccination. Vaccination during immunosuppressive therapy should be considered inefficient.

Vaccines based on toxins or inactive agents are indicated and usually efficacious and well tolerated. Vaccines against tetanus, diphtheria, pneumococci and influenza are efficient and their potential risk and benefit justify their use in immunodepressed patients.

VACINAÇÃO EM DOENTES REUMÁTICOS

Paula Araújo*, Cândida Silva**,
Augusto Faustino***, José António P. da Silva****

Introdução:

A prevenção duma infecção é claramente preferível e muitas vezes mais fácil do que o seu tratamento.

Apesar da melhoria da sobrevida da maioria dos doentes reumáticos, as infecções são a maior causa de morbilidade e mortalidade, nomeadamente nas doenças do tecido conjuntivo. O efeito combinado da actividade da doença associado ao uso de terapêuticas imunossupressoras parece ser o responsável.

Na artrite reumatóide (AR), as infecções, a doença renal e a insuficiência respiratória são as principais causas de morte¹. No Lúpus Eritematoso Sistémico (LES), também as infecções são a maior causa de morbilidade (27%) e estão a par com a actividade da doença como causa de mortalidade (28.9%)². Alguns autores defendem que o agravamento da doença também pode ser devido a intercorrências infecciosas³.

Assim a vacinação deve ser uma prioridade no manejo clínico de todos os doentes reumáticos, mas sobretudo nos imunodeprimidos, podendo melhorar a sua sobrevida.

No entanto as indicações de vacinação, continuam mal definidas na maioria dos livros de texto, nomeadamente para os doentes que podem ter um maior benefício: «A imunização de doentes lúpicos com as vacinas influenza e anti-pneumocócicas (e provavelmente também para outras vacinas) é segura e eficaz. Os doentes que recebem doses elevadas de imunossupressores podem não ter respostas protectoras adequadas,

devido à alteração na produção de anticorpos»⁴.

Variados relatos da literatura^{5, 6, 7, 8} continuam a evidenciar receios sobre a possibilidade da vacinação desencadear ou agravar doenças autoimunes.

Apesar das controvérsias que rodeiam este tema, neste artigo são apresentadas as principais indicações de vacinação em doentes reumáticos, actualmente recomendadas.

Considerações gerais.

A avaliação das indicações e riscos de vacinação deve ser feita em todos os doentes reumáticos, havendo no entanto que dividi-los em 2 grandes grupos:

1. Doentes reumáticos **imunocompetentes**, os quais apresentam um esquema de vacinação que não difere do esquema proposto para a população geral.

2. Doentes reumáticos **imunodeprimidos**, que apresentam um esquema de vacinação próprio. É nestes doentes que a indicação de vacinação é prioritário, mas onde por vezes se obtém uma menor eficácia.

É importante conhecer as recomendações padrão de vacinação (Tabela 1), mas a sua indicação e prescrição nos doentes reumáticos deve ser personalizada e adaptada a cada doente, em função dos diferentes níveis de imunossupressão, do tipo de doença reumática e dos mecanismos de acção dos fármacos usados para a sua abordagem terapêutica.

Como se pode observar na Tabela 1, a principal diferença entre o esquema de vacinação da **população saudável** e do grupo de **doentes reumáticos imunocompetentes**, está nas indicações da *vacina Pneumocócica e Influenza*. Na população saudável, a indicação corrente consiste em efectuar a vacinação apenas sob determinadas circunstâncias (idade superior a 65 anos); nos doentes reumáticos imunocompetentes as vacinas *Pneumocócica e Influenza* são recomendadas.

* Interna do Internato Complementar de Reumatologia do Instituto Português de Reumatologia

** Interna do Internato Complementar de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

*** Reumatologista do Instituto Português de Reumatologia

**** Assistente Hospitalar de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

Tabela 1. Guia prático de intervenção preventiva (Vacinação/Imunoglobulinas) da população saudável e dos diferentes grupos de doentes reumáticos⁹

Vacinas	Indivíduos Saudáveis	Doentes reumáticos sem terapêutica imunossupressora	Terapêutica imunossupressora	Asplenia/hipoesplenia (5% LES)
Vacinas vivas:				
Papeira, sarampo, rubéola	++	++	—	++
Polio oral	++	++	—	—
<i>Bacillo Calmette-Guérin</i>	±	±	—	±
Outras vacinas:				
Pneumococos	±	++	++	++
Meningococos	±	±	+	++
<i>Hemophilus Influenzae B</i>	±	±	+	++
Influenza	+	++	++	+
Hepatite B	++	++	++	++
Polio inactivada	++	++	++	++
Toxóides:				
Tétano	++	++	++	++
Difteria	++	++	++	++
Imunoglobulinas: (após exposição)				
Papeira	±	±	++	±
Varicela	±	±	++	±

Geralmente contra-indicado

± Razoável sob determinadas circunstâncias

+ Geralmente recomendado

++Altamente recomendado

Uma das questões mais difíceis é a definição de «imunodeprimido» na nossa população de doentes. Um dos esquemas mais simplificados é o da *British Society of Rheumatology*¹⁰ que propõe, as seguintes considerações gerais em doentes medicados com imunossupressores e/ou corticosteróides:

1. O uso de vacinas vivas (quadro 1) está contra-indicado nestes doentes.

2. A administração de uma vacina viva pode ocorrer após **pelo menos 3 meses de suspensão da terapêutica imunossupressora**.

3. A introdução da terapêutica imunossupressora deverá ser realizada 2 semanas após a vacinação com uma vacina viva.

4. Se o doente for imunizado durante a toma de imunossupressor, este poderá não atingir uma resposta imune adequada, devendo-se assumir que não está imunizado e repetir a imunização 3 meses após a suspensão da terapêutica.

5. Considerar o uso de imunoglobulinas se existir um «contacto de risco» (por ex. varicela e

sarampo)

Nos doentes medicados com corticosteróides em doses moderadas ou elevadas por mais de duas semanas, sugere-se que não sejam administradas vacinas vivas. A dose baixa de corticosteróides, é definida neste caso como um valor inferior ou igual a 10 mg/dia. Doses acima dos 20mg são tidas como imunossupressoras.

O uso de vacinas vivas não está contra-indicado se:

1. A duração da corticoterapia for inferior a 2 semanas

2. O esquema de corticoterapia administrado for em dias alternados e de curta duração

3. A via de administração do corticosteróide for tópica, intraarticular ou periarticular

4. A corticoterapia constituir um esquema de terapêutica de substituição fisiológica (por ex. insuficiência supra-renal).

Os doentes reumáticos que estão a receber **terapêuticas biológicas** (etanercept/infliximab) devem evitar as vacinas vivas¹¹, e de preferência fa-

Quadro 1. Classificação das vacinas com base na sua composição

Vacinas vivas	Rubéola, sarampo, polio, BCG, febre amarela
Vacinas inactivadas	<i>Closteridium pertussis</i>
Vacinas contendo compostos imunizadores	Influenza e pneumococos
Vacinas contendo toxóides	Tétano e difteria

zer toda a vacinação antes do seu início.

Apresentam-se de seguida as principais **recomendações de imunização na prevenção das doenças infecciosas dos doentes reumáticos**, salientando a sua eficácia, segurança, doses óptimas, esquema posológico e factores adjuvantes.

A. Vacina do Tétano e Difteria

É uma vacina inactiva composta de toxóides. É fortemente recomendada em indivíduos saudáveis e em doentes reumáticos.

O esquema de imunização é composto por uma primeira série de 3 doses às 0/4-8/6-12 semanas, aos 12- 13 anos, seguido duma reimunização de 10/10 anos.

A vacina não apresentou reacções adversas nos doentes com LES, tendo 90% atingido níveis protectores de anticorpos, tendo sido detectada uma tendência para uma resposta menos intensa nos indivíduos com doença activa (medida pelo SLEDAI ou LACC) e nos medicados com imunossuppressores¹².

Após a vacina do tétano foram registados casos de produção cruzada de anticorpos anti-DNA e de evolução para uma doença auto-imune; 12 dos 19 casos que desenvolveram poliartrite satisfaziam os critérios do ARA para AR¹³.

B. Vacina Pneumocócica

As infecções a pneumococos (sépsis, pneumonia, meningite) são uma causa frequente de doença e morte nos doentes reumáticos medicados com imunossuppressores ou prednisona numa dose ≥ 20 mg/dia durante mais de 2 semanas. Estas observações têm sido feitas especialmente no LES^{14, 15, 16} em que, para além da imunossupressão são factores de risco a presença de síndrome nefrótica, hipoesplenía, deficiências do comple-

mento, deficiência de opsonização ou *deficit* de quimiotaxia⁹.

É uma vacina bacteriana inactiva. Está indicada em todos os indivíduos com idade superior a 65 anos¹⁷, e a todos os doentes reumáticos imunodeprimidos com idades compreendidas entre os 2 e os 64 anos exclusive (Tabela 2). Respeitadas as reservas acima descritas, a vacina pneumocócica está indicada quer antes, quer depois da administração de terapêutica imunossupressora ou de prednisona em doses ≥ 20 mg/dia durante mais de 2 semanas.

Tabela 2. Indicações da Vacina Pneumocócica¹⁸

- ≤ 65 anos
- > 2 anos e < 64 anos e com:
 - Doenças crónicas (sobretudo nos imunodeprimidos)
 - Imunossuppressores
 - Prednisona (dose ≥ 20 mg/dia durante mais de 2 semanas)
 - Residentes em lares
 - Esplenectomia funcional ou cirurgia (risco infecção a pneumococos)

O **esquema de imunização**¹⁸ consiste numa única dose de vacina. A reimunização está indicada apenas em doentes de alto risco, especialmente se esplenectomizados (idealmente 2 semanas antes da cirurgia) ou com asplenia funcional, se apresentarem infecções pneumocócicas recorrentes ou se a primeira imunização tiver sido efectuada sob o efeito de altas doses de imunossuppressores¹⁹.

O momento de **reimunização** é controverso e a opção de administração varia consoante os médicos assistentes:

- 6 / 6 anos ou de 5/5 anos²⁰
- cada 2 ou 3 anos (justificado pelo risco de diminuição do título de anticorpos com o tempo)
- administração variável consoante o título de anticorpos (avaliado cada 1 ou 2 anos)

Nos doentes com elevado risco para infecção e cujo título de anticorpos anti-pneumococos é inadequado recomenda-se a profilaxia diária com penicilina¹⁸.

Apesar de ainda não ter sido estabelecido para

nenhum serótipo de pneumococos o nível de anticorpos protector, a prática clínica mostra que os doentes com valores inferiores a 300 mg anti-corpo N/ml de soro têm maior número de episódios infecciosos²³.

A **segurança** da vacina pneumocócica foi questionada por alguns autores que sugerem: 1) um elevado risco da vacina desencadear uma infecção a pneumococos nos doentes com LES e asplenia ou hipoesplenia; 2) indução de um quadro clínico *Lupus-like*²¹. Outro risco relatado consiste num aumento transitório e da carga viral RNA nos doentes HIV-1²². No entanto, num estudo com 73 doentes, a vacina revelou-se segura, sem aumento do número de infecções ou da actividade da doença¹².

A **eficácia** da vacina pneumocócica é controversa e varia consoante os estudos. Alguns autores verificaram um deficit da resposta imunológica no LES²³, nos imunodeprimidos e nos esplenectomizados.

Outros autores observaram uma «eficácia protectora» de 77% nos LES moderadamente imunodeprimidos, e uma má resposta imunológica nos doentes gravemente imunodeprimidos²³.

Nos doentes com AR medicados com metotrexato, foi evidenciada uma menor resposta à vacina, sobretudo se tiverem idade superior a 60 anos. Por isso, se possível, a vacinação deve fazer-se antes da introdução do fármaco²⁴.

Segundo o Centro de Controlo e Prevenção de Doenças (CDC), e apesar da resposta imunológica à vacina não ser a desejável em alguns grupos de doentes, «o potencial benefício e a segurança da vacina justificam o seu uso nos doentes imunodeprimidos»¹⁸. Segundo estimativas anuais do CDC e do Colégio Americano dos Médicos Especialistas em Imunização dos adultos, o efeito da implementação total dos «guidelines» da vacina pneumocócica seria responsável por uma redução de 20.640 mortes /ano^{6, 25}.

C. Vacina da Influenza

A influenza é uma infecção respiratória altamente contagiosa, frequente em doentes reumáticos, nos quais pode desencadear agudização da doença de base.

É uma vacina inactiva composta de duas cadeias (tipo A e tipo B) e preparada anualmente com base nas previsões do tipo de cadeia que irá predominar no Inverno seguinte.

Está **indicada** em todos os indivíduos com

mais de 65 anos, grupo em que a sua utilização resulta numa redução do número de hospitalizações por infecção pneumocócica e da mortalidade (redução de 9.800 mortes/ano)^{6, 25}.

A administração desta vacina é aparentemente segura e eficaz em indivíduos imunocomprometidos. Todos os profissionais de saúde devem ser vacinados contra a influenza uma vez que podem transmitir o vírus a doentes em risco.

O **esquema de imunização** é anual, e antes do período de maior risco de infecção viral (início ou meio do Outono).

A protecção induzida pela vacina está estabelecida cerca de 2 semanas após a sua administração e persiste por 4 a 6 meses.

Os estudos sobre a **eficácia** da vacina influenza nos doentes reumáticos são díspares. Alguns autores observaram que a resposta imunológica à vacina é inferior em doentes imunodeprimidos (sobretudo se medicados com corticosteróides) e na população com mais de 65 anos (neste grupo a vacina é eficaz em apenas 30 a 40% dos casos²⁵). Outros autores verificaram uma resposta protectora adequada na AR^{1, 26, 27}.

Sobre a **segurança** da vacina e à semelhança da vacina Pneumocócica, foram observados aumentos transitórios do RNA viral do HIV-1. Também se registaram aumentos da incidência do *S. Guillain-Barré* e uma associação com testes falsamente positivos de ELISA viral de HIV, de HTLV-1 e de Hepatite C²⁸.

Os estudos existentes sobre a vacina influenza como desencadeadora de doença reumática são controversos, tendo sido associada ao aparecimento de poliartralgias, poliartrite e vasculites (púrpura), nomeadamente quando se iniciaram vacinações em grandes grupos populacionais⁵.

Nos doentes com AR a vacinação é recomendada, uma vez que, apesar de existirem relatos de aumento de mialgias e de artralgias⁴, não existe aumento da actividade da doença^{25, 28, 29}. Num estudo publicado em 2000, um grupo de 17 doentes com AR recebeu a vacina, observando-se uma diminuição do número de agudizações nos 6 meses seguintes. O grupo não vacinado apresentou mais episódios gripais, com uma relação de 13 para 4, associando-se a um acréscimo da medicação oral (AINE's e corticosteróides) e do número injeções intra-articulares de corticosteróides²⁹.

No LES a vacina também parece ser segura²⁵ apesar de existirem relatos de envolvimento

renal, após a vacinação^{30, 31}. Estes doentes apresentavam doença activa na altura da vacinação. Num estudo prospectivo recente, com um pequeno número de doentes³², o número de agudizações foi menor no grupo vacinado, apesar da diferença não ser significativa (3 para 6; $p=0.27$). Em todo o caso, não se observou aumento da actividade da doença, mesmo em doentes com envolvimento renal. Assim, a administração da vacina influenza nos doentes com LES é recomendada apenas quando a doença está sob controlo.

Nos doentes com artrite idiopática juvenil, alguns autores defendem a vacinação de doentes submetidos a terapêutica imunossupressora, informando o doente de que alguns sintomas como artralguas, mialgias e febre podem ser agravados^{33, 34}.

Nos últimos 10 anos, foram introduzidos na profilaxia e tratamento da influenza os inibidores da neuraminidase (amantadina, rimantadina). São antivíricos que actuam apenas sobre o vírus influenza tipo A, inibindo a libertação do vírus do interior das células infectadas, impedindo assim a sua disseminação^{35, 36}. Os indivíduos não imunizados expostos ao vírus influenza tipo A são candidatos à profilaxia ou ao tratamento precoce com antivíricos na dose de 100mg 2x/dia durante 2 a 10 semanas, devendo-se reduzir a dose se tiverem idades acima dos 65 anos ou se apresentarem uma insuficiência hepática ou renal.

Podemos concluir que a vacina influenza é segura e eficaz, e recomenda-se a todos os doentes reumáticos. No entanto, está contra-indicada aquando da hipersensibilidade grave aos produtos constituintes do ovo.

B. Vacina da Hepatite B

As vacinas actualmente disponíveis são compostas de proteínas recombinantes e não por um virião derivado do plasma.

A hepatite B continua a ser uma causa importante de doença crónica (incidência da hepatite B aumentou 37% durante a década de 80)²⁵ e os doentes imunodeprimidos apresentam um elevado risco de se tornarem portadores crónicos.

Aproximadamente 5 a 10% das pessoas infectadas evoluem para portadores crónicos do vírus.

A vacinação está indicada em todas as crianças (é realizada nos recém nascidos em Portugal), e nos grupos de risco - profissionais de saúde, adolescentes, adultos jovens sexualmente activos,

toxicodependentes de drogas administradas por via endovenosa, coabitantes de pessoas portadoras do vírus hepatite B, doentes que necessitem de transfusões sanguíneas e derivados sanguíneos com frequência, e indivíduos residentes em áreas endémicas.

O **esquema de imunização** é composto por 3 doses.

A eficácia preventiva é garantida quando as 3 doses da vacina induzem a produção dum nível de anticorpos protectores superior ou igual a 10mUI/ml. Nos indivíduos saudáveis, uma resposta eficaz surge em 85 a 90% dos casos. Nos indivíduos imunodeprimidos (insuficiência renal, diabetes mellitus, doença hepática crónica, infecção a VIH, fumadores, obesidade) a resposta imunológica protectora é frequentemente baixa, pelo que se recomenda a administração duma dose maior ($>40 \mu\text{g}/\text{dose}$)³⁷ ou de 3 doses adicionais. Segundo estimativas anuais do CDC e do Colégio Americano dos Médicos Especialistas em Imunização dos Adultos o efeito da implementação dos «*guidelines*» da vacina da hepatite B resultaria numa redução da mortalidade em 4.050 mortes /ano²⁵.

É uma vacina **segura**, mas raramente pode induzir 3 tipos de manifestações: 1) *Situações transitórias* (vasculite, eritema nodoso, artrite reactiva pós-vacinação^{38, 39}, anafilaxia); 2) *Início ou exacerbação* de doenças reumáticas⁴⁰ (AR, LES, poliartralguas, mialgias, doença de Still⁶); 3) *Início ou exacerbação de doenças não reumáticas crónicas* (esclerose múltipla⁴⁰, oclusão da veia central da retina).

A sua administração em doentes com LES, tem sido envolta em controvérsia, uma vez que existem relatos de aparecimento da doença após a vacinação⁴⁰ bem como de surtos graves da doença após a sua administração⁴¹, em doentes em remissão prolongada.

Um estudo, com 14 doentes, não revelou efeitos secundários significativos⁴². No entanto, a magnitude da resposta imune foi inferior nos doentes com LES, quando comparados ao grupo controle, mesmo tendo em conta que todos os doentes estavam medicados com uma dose de prednisolona inferior ou igual a 10mg.

A sua **eficácia** pode estar diminuída nos doentes com insuficiência renal terminal, uma vez que frequentemente não se atingem níveis protectores de anticorpos, necessitando de uma quarta administração para reforço. Este aspecto

foi demonstrado no LES pediátrico e na doença renal⁴³.

O desenvolvimento de AR após a vacinação com vírus da Hepatite B, também foi descrito^{5,44}. Um grupo de 11 indivíduos, detectados em vários programas de vacinação profilática desenvolveram um quadro de poliartrite, 10 cumpriram critérios do ARA para a AR e 9 necessitaram de fármacos modificadores de doença. Curiosamente, todos apresentavam o HLA-DRβ1 alelo 0301 e DQB1 alelo 0201⁴⁴, um haplótipo que não está normalmente associado à AR, mas sim ao LES. Foi proposto que o aparecimento da AR pode ser devido a uma activação específica de células T CD4+10, pela vacina da Hepatite B⁴⁵ em indivíduos geneticamente predispostos.

São necessários mais estudos epidemiológicos em doentes vacinados para a hepatite B, para avaliar a incidência de doenças reumatológicas *de novo* e a sua segurança, nomeadamente nos doentes com LES.

E. Vacina do *Hemophilus Influenzae* tipo B

A infecção pelo *Hemophilus Influenzae* tipo B (meningite, sepsis, epiglote) nas crianças diminuiu após a implementação da vacinação pediátrica, estimando-se uma redução de 10.000 a 16.000 casos em 1991 nos EUA⁴⁶.

A Vacina *Hemophilus Influenza* tipo B está **indicada** nas crianças e nos adultos com predisposição aumentada para infecções a bactérias polissacarido-encapsulados (*Pneumococos*, *H. Influenza*, *Meningococos*), nomeadamente doentes imunodeprimidos com alterações da imunidade humoral (LES, doenças reumáticas sistémicas sobretudo se necessitam de corticosteróides, na infecção por VIH e nos Linfomas de Hodgkin) e nos esplenectomizados anatómicos ou funcionais.

A sua segurança e eficácia em doentes com LES foi demonstrada, com respostas protectoras de 88%¹².

F. Vacina da poliomielite

A poliomielite continua a ser uma causa importante de doença e **de incapacidade** em certas áreas do mundo, estando quase erradicada nos países ocidentais⁴⁷. Existem 2 tipos de vacinas:

1) *Vacina viva atenuada da poliomielite oral* (pode induzir raramente paralisia)

É uma vacina viva e como tal está contra-indicada nos doentes reumáticos imunodeprimidos,

nos contactos coabitando a mesma habitação e no pessoal de saúde¹⁸.

Se a vacina for administrada inadvertidamente nos contactos coabitando a mesma habitação com um doente imunodeprimido recomenda-se evitar o contacto após 1 mês da vacinação, uma vez que a administração de antígenos vivos apesar de avirulentos têm a capacidade de replicação *in vivo*, aumentando assim a antigenicidade apresentada ao organismo. Por este motivo e para evitar o risco de transmissão devem-se seguir as medidas entéricas adequadas (lavar regularmente as mãos, evitar a partilha de guardanapos).

2) *Vacina da poliomielite inactivada* (muito baixo risco de indução de paralisia)

É a primeira opção quando a vacina viva está contra-indicada e é necessário imunizar o indivíduo (por ex. viagens para zonas endémicas).

G. Vacina da papeira, sarampo e rubéola (PSR)

A papeira e o sarampo são por vezes causa de doença grave nos doentes imunodeprimidos.

A rubéola apesar de ser uma doença ligeira e sem sequelas nas crianças, deve ser prevenida, devido ao risco da síndrome de rubéola congénita nas mulheres grávidas.

É uma vacina viva e como tal está contra-indicada nos doentes imunodeprimidos, excepto se medicados com baixas a moderadas doses de corticosteróides (preferencialmente com doses fisiológicas) ou com corticosteróides em dias alternados. Também os doentes VIH positivos e os contactos coabitando a mesma habitação com os doentes imunodeprimidos têm indicação para fazer a vacina PSR (ao contrário da vacina da poliomielite).

A vacina da papeira é segura, mas pode induzir um quadro de poliartrite autolimitada envolvendo sobretudo as grandes articulações.

Também a vacina da rubéola pode induzir sintomatologia músculoesquelética, nomeadamente artrite aguda^{48,49} (sobretudo na mulher adulta). A hipótese de que possa induzir artrite crónica é controversa: estudos epidemiológicos recentes demonstraram tratar-se duma incidência sobreponível à da população em geral⁵⁰.

C. Vacina da Varicela

Cerca de 10% da população adulta não está imunizada contra a varicela, e os doentes imunodeprimidos que adquirem a varicela apresentam um elevado risco de morbilidade e mortalidade.

A vacina da varicela é uma vacina viva e como tal as suas indicações são limitadas. Está contraindicada nos doentes reumáticos imunodeprimidos, excepto nas crianças medicadas com prednisona numa dose inferior a 2 mg/Kg/dia.

Têm indicação para a vacina da varicela todos doentes reumáticos imunocompetentes, sobretudo se coabitando com doentes imunodeprimidos.

Quando os doentes imunodeprimidos se expõem à varicela é imperativo efectuar uma profilaxia com antivíricos e imunoglobulinas.

D. Vacina BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*)

A vacina BCG é usada na prevenção da tuberculose, sobretudo na sua forma disseminada, não permitindo prevenir a doença pulmonar localizada. É uma vacina viva, e como tal tem as mesmas indicações e limitações das restantes vacinas vivas. Os indivíduos imunodeprimidos apresentam um risco aumentado de desenvolver uma tuberculose activa, quer por reactivação de uma infecção antiga, quer por contágio após contacto directo com um doente com tuberculose. Nos indivíduos imunocompetentes é uma vacina segura, no entanto têm-se observado casos raros de artralguas (1 a 5%) e de artrite⁵¹ (0,5 a 1%).

O aumento da incidência da tuberculose e a eficácia reduzida da vacina BCG, variando de 0 a 80% consoante os estudos, impõem o desenvolvimento de novas vacinas.

Futuro

Dado o elevado número de doentes reumáticos imunodeprimidos com uma resposta imunológica à vacinação inferior ao desejável, estão a ser desenvolvidas novas e mais potentes vacinas, preparados de imunoglobulinas e potenciais adjuvantes⁵². São exemplos de potenciais adjuvantes certos antigénios, que aumentam a eficácia da vacina através duma produção não específica de anticorpos (ex. novas citoquinas, hormonas, DNA⁵³).

Referências Bibliográficas:

- Harris Jr. ED. Clinical features of rheumatoid arthritis. In Kelly, Harris, Ruddy and Sledge. Textbook of Rheumatology; 923, 5th edition, New York, 1997
- Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Morbidity and mortality in Systemic Lupus Erythematosus during a 5-year period. A multicenter study of 1000 patients. Medicine 1999; 78:167-175
- Ioannou Y and Isenberg DA. Immunisation of patients with systemic lupus erythematosus: the current state of the play. Lupus 1999; 8:497-501
- Hahn BH. Management of systemic lupus erythematosus. In Kelly, Harris, Ruddy and Sledge. Textbook of Rheumatology; pg1050; 5th edition, New York, 1997
- Vinceneux P, Pouchout J, Lemaitre F et al. Vaccinations et Rhumatismes. L'Actualité rhumatologique. Kahn ME, Kuntz D, Dryll A, Meyer O, Bardin T, Guérin CL (Direction). 1996; 28-44
- Grasland A, Le Maître F, Pouchot J et al. Maladie de Still de l'adulte après vaccination contre l'hépatite A e B?. Rev Med Interne 1998; 19:134-136
- Older SA, Battafarano DE, Enzenauer RJ et al. Can immunization precipitate connective tissue disease? Report of five cases of systemic lupus erythematosus and review of the literature. Semin in Arthritis Rheum. 1999;29:131-139
- Maillefert JF, Sibilia J, Vignon E. Exacerbation of systemic lupus erythematosus after hepatitis B vaccination (letter). Arthritis Rheum. 2000; 43:468-472
- Mounzer KC, DiNubile MJ. Prophylactic use of antibiotics and vaccines in patients with rheumatologic disorders. Rheum Dis Clin North Am. 1997; 23(2): 259-273.
- BSR: Vaccinations in the immunocompromised host: <http://www.rheumatology.org.uk/clinical/vaccimm.htm>
- Furst DE, Breedveld FC, Burmester GR, et al. Updated consensus statement on tumor necrosis factor blocking agents for the treatment of rheumatoid arthritis (May 2000). (Consensus statement) Ann Rheum Dis. 2000; 59:Supp 1, pi1-i2
- Battafarano DE, Battafarano NJ, Larsen L, et al. Antigen-specific antibody responses in lupus patients following immunization. Arthritis Rheum. 1998; 41:1828-1834
- Symmons DPM, Chakravarty K. Can immunisation trigger rheumatoid arthritis? Ann Rheum Dis. 1993; 52: 843-844.
- Van der Straeten C, Wei N, Rothschild J. Rapidly fatal pneumococcal septicemia in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 1987; 14: 1177-1180.
- Petros D, West S. Overwhelming pneumococcal bacteraemia in systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. 1989; 48: 333-335.
- Poland GA. The prevention of pneumococcal disease by vaccines: promises and challenges. Infec Dis Clin North Am. 2001; 15(1): 97-122.
- Christenson B, Lundbergh P, Hedlund J et al. Effects of a large-scale intervention with influenza and 23-valent pneumococcal vaccines in adults aged 65 years or older: a prospective study. Lancet. 2001; 357 (9261): 1008-1011.
- Robin K, Vaccination of the immunosuppressed adult patient with rheumatologic disease. Rheum Dis Clin North Am. 1999; 25(3):567-584.
- Shapiro ED, Clemens JD. A controlled evaluation of

- protective efficacy of pneumococcal vaccine for patients at high risk of serious pneumococcal infections. *Ann Intern Med.* 1984; 101:325-330.
20. Petri M. Infection in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am.* 1998; 24(3):423-456.
 21. Ries K, Shemonsky NK. Acute lupus erythematosus (SLE) following polyvalent pneumococcal vaccine. *SDJ Med.* 1981;24:27-28.
 22. Brichacek B, Swindells, Janoff EN, et al. Increased plasma human immunodeficiency virus type 1 burden following antigenic challenge with pneumococcal vaccine. *J Infect Dis.* 1996; 174:1191-1199.
 23. MacDonald E, Jarrett MP, Schiffman G, et al. Persistence of pneumococcal antibodies after immunization in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1984; 11: 306-308.
 24. O'Dell S, Gilg J, Palmer W et al. Pneumococcal vaccination: decreased antibody response in rheumatoid arthritis patients on methotrexate (Abstract). *Arthritis Rheum* 1992;35(Suppl) S197
 25. Gardner P, Schaffner W. Immunization of adults. *N England J Med.* 1993; 328 (17): 1252-1258.
 26. Chalmers A, Scheifele D, Patterson C, et al. Immunization of patients with rheumatoid arthritis against influenza: a study of vaccine safety and immunogenicity. *J Rheumatol.* 1994; 21(7): 1203-1206.
 27. Herron A, Dettliff G, Hixon B et al. Influenza vaccination in patients with rheumatic diseases- safety and efficacy. *JAMA.* 1979;242:53-56
 28. Mac Kenzie WR, Davis JP, Peterson DE, et al. Multiple false-positive serologic tests for HIV, HTLV-1, and Hepatitis C following influenza vaccination. *JAMA* 1991; 268(8): 1015-1017.
 29. Caporali R, Rossi S, Epis O et al. Influenza may influence rheumatoid arthritis (letter) *J Rheum* 2000; 27:553-554
 30. Louie JS, Nies KM, Imagawa D. Clinical and antibody responses after influenza immunization in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med.* 1978;88:790-792
 31. Ristow SC, Douglas GR Jr, Condemni JJ. Influenza vaccination of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med.* 1978;88:786-789.
 32. Abu-Shakra M, Zalmason S, Neumann L et al. Influenza virus vaccination of patients with systemic lupus erythematosus: effects on disease activity. *J Rheum* 2000;27:1681-1685
 33. Olson N, Lindsley CB. Influenza immunization in children with chronic arthritis. *J Rheumatol.* (letter) 1994; 21(8): 1581-1582
 34. Malleson PN, Tekano JL, Scheifele DW et al. Influenza immunization in children with chronic arthritis: A prospective study. *J Rheumatol.* 1993; 20: 1769-1773.
 35. Dreitlein WB, Maratos J, Brocovich J. Zanamavir and oseltamivir: two new options for the treatment and prevention of influenza. *Clin Ther* 2001; 23 (3):327-355.
 36. Cox NJ, Hughes JM. New options for the prevention of influenza. *N Engl J Med.* 1999; 341(18): 1387-1388.
 37. Goldwater PN. Randomized, comparative trial of 20mg vs 40mg Engerix B vaccine in hepatitis B vaccine non-responders. *Vaccine.* 1997;15(4):353-356.
 38. Hachulla E, Houvenagel E, Mingui A et al. Reactive arthritis after hepatitis B vaccination [letter]. *J Rheumatol* 1990; 17: 1250-1251.
 39. Maillefert JF, Sibilia J, Toussirot E et al. Rheumatic disorders developed after hepatitis B vaccination. *Rheumatology* 1999;38:978-983
 40. Shoenfeld Y, Aron- Maor A. Vaccination and autoimmunity-“vaccinosis”:a dangerous liaison?. *J Autoimmunity* 2000;14:1-10
 41. Senécal JL, Bertrand C, Coutlée F. Severe exacerbation of systemic lupus erythematosus after hepatitis B vaccination and importance of pneumococcal vaccination in patients with autoesplenectomy (letter) *Arthritis Rheum* 1999;42:1307-1308.
 42. Gartner S, Emlen W. Hepatitis B vaccination of SLE patients. *Arthritis Rheum* 1996;39 (Suppl 9):S291.
 43. Moxey-Mims MM, Preston K, Fivush B et al. Hep-tavax-B in paediatric dialysis patients: effect of systemic lupus erythematosus. Chesapeake pediatric Nephrology group: *Pediatr nephrol* 1990;4:171-173.
 44. Pope JE, Stevens A, Howson W et al. The development of rheumatoid arthritis after recombinant hepatitis B vaccination. *J Rheumatol* 1998; 25:1687-1693.
 45. Honorati MC, Facchini A. Rheumatoid epitopes and CD4+ Immunodominant regions of recombinant hepatitis B surface antigen (letter) *J Rheum* 1999;26:1636.
 46. Adams WG, Deaver KA, Cocchi SL, et al. Decline of childhood Haemophilus influenzae type b (Hib) disease in Hib vaccine era. *JAMA* 1993; 269:221-226.
 47. Wright PF, Kim-Farley RJ, et al. Strategies for the global eradication of poliomyelitis by the year 2000. *N Engl J Med.* 1991; 325: 1774-1779.
 48. Tingle AJ, Allen M, Petty RE, et al. Rubella-associated arthritis. Comparative study of joint manifestation associated with natural rubella infection and RA 27/3 rubella immunization. *Ann Rheum Dis.* 1986; 45: 110-114.
 49. Ray P, Steven B, Shinefield H, et al. Risk of chronic arthropathy among women after rubella vaccination. *JAMA.* 1997;278(7): 551-556.
 50. Slater PE. Chronic Arthropathy after rubella vaccination in women. False alarm? *JAMA.* 1997; 20: 594-595.
 51. Schwartzberg JM, Smith DD, Lindsley HB. Bacillus Calmette-Guérin associated arthropathy mimicking undifferentiated spondyloarthropathy. *J Rheumatol.* 1999;26(4): 933-934.
 52. Hibberd PL, Rubin RH: Immunization strategies for the immunocompromised host: The need for immunoadjuvants. *Ann Intern Med.* 1989; 110: 955-956.
 53. Yokoyama M, Hassett DE, Zhang J, et al. DNA immunization can stimulate florid local inflammation, and the antiviral immunity induced varies depending on injection site. *Vaccine.* 1997;15(5):553-560.
 54. Petrini B. BCG vaccination – controversy and compromise. *Lakartidningen.* 2000; 29; 97 (48): 5618-5620.