



ARTIGO DE REVISÃO

Vacinação em crianças com doenças imunomediadas[☆]

Ana Karolina Barreto Berselli Marinho 

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), Serviço de Imunologia Clínica e Alergia, São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 21 de novembro de 2022; aceito em 28 de novembro de 2022

PALAVRAS-CHAVE

Crianças com doenças reumáticas/inflamatórias imunomediadas; Vacinas vivas atenuadas; Vacinas “não vivas”; Imunogenicidade; Segurança

Resumo

Objetivo: Apresentar revisão atualizada das recomendações para vacinação de crianças com doenças imunomediadas, com ênfase nas doenças reumáticas e inflamatórias.

Fonte de dados: Estudos publicados nas bases de dados PubMed e Scielo, entre os anos de 2002 e 2022, Diretrizes das Sociedades Científicas Brasileiras, Manuais e Notas Técnicas do Ministério da Saúde do Brasil, sobre os calendários de imunizações vigentes para populações especiais.

Síntese dos dados: Medicamentos imunossupressores e agentes biológicos reduzem a imunogenicidade das vacinas e favorecem a suscetibilidade a infecções. A segurança e a eficácia dos imunógenos são pontos importantes para a vacinação em crianças com doenças imunomediadas. O limiar de segurança de uma vacina aplicada em indivíduos imunocomprometidos pode ser reduzido quando comparado a indivíduos saudáveis. Muitas vezes, as recomendações sobre a imunização de crianças com doenças imunomediadas segue as recomendações para pacientes imunocomprometidos. Já a vacinação contra COVID-19 deve ocorrer idealmente quando a doença estiver estabilizada e na ausência ou baixo grau de imunossupressão. Os pacientes devem ser informados sobre a possibilidade de a imunização falhar durante o tratamento com imunossupressor. Esquemas diferenciados de vacinação devem ser considerados para garantir melhor proteção.

Conclusões: Estudos recentes permitiram a atualização das recomendações sobre segurança e imunogenicidade da vacinação em crianças com doenças imunomediadas, principalmente para vacinas vivas atenuadas. Há escassez de dados sobre a segurança e a eficácia das vacinas COVID-19 em pacientes, principalmente pediátricos, com doenças reumáticas. Espera-se que a conclusão dos estudos em andamento contribua para direcionar as recomendações sobre vacinas COVID-19 nesse grupo de pacientes.

0021-7557/© 2022 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A vacinação é o método mais eficaz para prevenir infecção, o que é especialmente importante em crianças imunocomprometidas

tratadas com terapias imunossupressoras e/ou imunomoduladoras. Crianças com doenças imunomediadas são comumente tratadas com esses medicamentos; portanto, as infecções representam grande risco para sua saúde. Apesar do entendimento sobre a relevância da prevenção de doenças, a cobertura vacinal não é satisfatória nessas crianças, a abor-

DOI se refere ao artigo: <https://doi.org/10.1016/j.jped.2022.11.008>

☆ Como citar este artigo: Marinho AK. Vaccination in children with immune-mediated disorders. J Pediatr (Rio J). 2023;99(S1):S62-S69.

E-mail: ana.marinho@hc.fm.usp.br (A.K.B.B. Marinho).

0021-7557/© 2022 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

gem dos profissionais de saúde sobre a vacinação poderia ser melhorada e os pais adequadamente orientados sobre a importância da vacinação em seus filhos.

Vacinas inativadas são geralmente recomendadas, independentemente da terapia imunomoduladora. A vacinação com vacinas vivas atenuadas não é recomendada em pacientes em uso de altas doses de corticoides ou outros medicamentos imunomoduladores ou imunossuppressores, incluindo imunobiológicos. No entanto, em casos de elevado risco de infecção, a vacinação com vacinas vivas poderá ser considerada caso a caso, ponderando o risco de infecção natural *versus* o suposto risco de vacinação. O nível de evidência para essa abordagem ainda é baixo. Precisamos de evidências mais claras sobre a segurança e imunogenicidade de vacinas vivas atenuadas em crianças em uso de medicamentos imunossuppressores.

Vacinação em crianças com doenças imunomediadas

Crianças com doenças imunomediadas, principalmente doenças reumáticas/inflamatórias, incluindo aquelas tratadas com produtos biológicos, têm maior risco de desenvolver infecções graves em decorrência do desencadeamento de processos inflamatórios subjacentes. Em parte, a terapia imunomoduladora contribui para esse quadro de disfunção imune e imunossupressão.¹⁻³

Muitas infecções graves podem ser prevenidas com a vacinação. Vários estudos reportaram o aumento da incidência de infecções, incluindo quadros graves, em pacientes reumáticos pediátricos tratados com terapia biológica ou fármacos sintéticos.^{4,5}

Contudo, a cobertura vacinal em crianças com doenças imunomediadas está longe do ideal e é significativamente menor em comparação à população em geral. Um estudo esloveno observou que cerca de 35% das crianças com doenças reumáticas pediátricas acompanhadas no Hospital Infantil da Universidade de Ljubljana apresentam vacinação incompleta, estando mais suscetíveis a doenças preveníveis por imunização.⁶

Entre as vacinas mais negligenciadas, encontravam-se a da hepatite B (HBV) e a segunda dose de sarampo, caxumba e rubéola (MMR).⁶ Crianças com doenças reumáticas imunomediadas devem receber doses adicionais da vacina pneumocócica, além de serem imunizados contra influenza anualmente. Porém, o estudo esloveno mostrou que a cobertura vacinal para influenza foi de apenas 10% e apenas 4%, para infecções pneumocócicas, em crianças cujos pais responderam ao questionário.⁶ Cabe ressaltar que ambas as vacinas são “não vivas” e recomendadas para todas as crianças com doenças reumatológicas imunomediadas.⁷

No Brasil, o Programa Nacional de Imunizações (PNI) tem história de sucesso em decorrência de várias estratégias em imunizações que ampliam o acesso universal à imunização de toda a população. Dentre essas iniciativas, foram criados os Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais, os centros constituídos de infraestrutura e logística específicas (CRIE), destinados ao atendimento de pessoas com condições clínicas especiais, incluindo as crianças com doenças

imunomediadas imunossuprimidas. Assim, destacam-se algumas vacinas importantes e ofertadas gratuitamente nos Centros de Referência, como as vacinas pneumocócica 23 valente, hepatite A, meningocócica C e difteria, tétano e pertússis acelular.⁸

Recomendações para vacinação de crianças com doenças reumáticas/inflamatórias imunomediadas

As recomendações em relação à vacinação em crianças com doenças imunomediadas estão bem estabelecidas para pacientes pediátricos com doenças reumáticas autoimunes/inflamatórias (pedAIIRD). Recentemente, a European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) publicou uma atualização das recomendações para vacinação de crianças com doenças reumáticas. Essa atualização levou em consideração novos estudos sobre segurança de vacinas vivas atenuadas e imunogenicidade das vacinas em pacientes tratados com novos medicamentos antirreumáticos.⁹ Nela, são abordados três aspectos importantes da segurança das vacinas: ausência de efeitos adversos graves, não agravamento da doença subjacente e não desencadeamento de infecções no caso de vacinas vivas atenuadas.

Nas recomendações, o termo “imunossuprimidos” é utilizado para pacientes pediátricos utilizando os medicamentos imunossuppressores descritos na [tabela 1](#). Além disso, são considerados imunossuprimidos os pedAIIRD que fazem uso de DMARDs (do inglês, *disease-modifying antirheumatic drugs*, ou medicamentos antirreumáticos modificadores da doença) biológicos (bDMARDs) ou alvo-específicos (tsDMARDs). Por fim, os pacientes foram considerados imunossuprimidos também quando em uso de combinação dos medicamentos citados acima e na tabela, em qualquer dose.⁹

Recomendações para vacinas inativadas (“não vivas”)

As vacinas “não vivas” compreendem aquelas inativadas, de subunidades, toxoides, polissacarídeos purificados, polissacarídeos purificados conjugados a proteínas ou fragmentados.

Tabela 1 Medicamentos e dosagens utilizados para classificação dos pacientes pedAIIRD como imunossuprimidos

Classe	Nome	Dosagem
Corticoides	Prednisolona	≥ 0,5 mg/kg/ dia por ≥ 2 semanas
	Ciclosporina	> 2,5 mg/kg/dia
	Azatioprina	≥ 3 mg/kg/dia
	Ciclofosfamida oral	> 2,0 mg/kg/dia
	Leflunomida	≥ 0,5 mg/kg/dia
csDMARDs	Micofenolato de mofetil	≥ 30 mg/kg/dia ou > 1000 mg/dia
	Metotrexato	≥ 15 mg/m ² /semana ou ≥ 25 mg/semana
	Tacrolimus	> 1,5 mg/dia

csDMARDs, *conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs*.

Vacina influenza

A imunização com a vacina influenza é fortemente recomendada para todos os pacientes tratados com terapias imunossupressoras.¹⁰ Essa recomendação foi baseada em estudos realizados em pacientes adultos cujos resultados foram extrapolados para embasar a vacinação contra a influenza em pacientes pediátricos em uso de glicocorticosteroides ou DMARDs.^{7,11-13}

A vacina influenza é bem tolerada e induz resposta humoral que protege contra infecções. As taxas de soroproteção observadas em pacientes pedAIIRD não diferiram das observadas em indivíduos saudáveis, exceto naqueles pacientes em uso de altas doses de glicocorticoides¹³ e pacientes com lúpus eritematoso sistêmico de início juvenil (LESj), principalmente em fase ativa exacerbada da doença.¹⁴ Também não foram observadas diferenças de soroproteção entre pacientes tratados com bDMARDs (inibidor do fator de necrose tumoral [TNFi] e anti-IL6) e indivíduos saudáveis. Porém, aqueles em uso de TNF1 apresentaram menor quantidade de anticorpos específicos e soroproteção de declínio rápido.^{14,15}

Portanto, a vacinação contra influenza em pacientes pedAIIRD é segura e imunogênica. Uma vez que esse grupo de pacientes tem risco aumentado de infecções e complicações, a vacinação com a vacina inativada é fortemente recomendada em indivíduos que estejam em tratamento com imunossupressores. Por outro lado, a vacina viva atenuada contra influenza deve ser evitada em crianças imunocomprometidas.

Vacina pneumocócica

Em decorrência da relativamente alta incidência em todas as faixas etárias de infecções ocasionadas pelo *Streptococcus pneumoniae*, e ainda, de alta mortalidade, morbidade e custos de tratamento, a vacinação contra esse patógeno é prioridade da Organização Mundial da Saúde (OMS).¹⁶

De acordo com a EULAR, a vacinação contra esse patógeno, utilizando a vacina pneumocócica conjugada 10 valente (PCV10) ou 13 valente (PCV13), é recomendada em todos os pacientes pedAIIRD não vacinados.⁹

Estudos anteriores, realizados com a vacina pneumocócica conjugada 7 valente (PCV7), comprovaram a eficácia das vacinas pneumocócicas conjugadas em pacientes imunocomprometidos, incluindo AIIRD.^{17,18} As vacinas conjugadas apresentaram boa imunogenicidade e segurança em pedAIIRD, incluindo aqueles em uso de metotrexato (MTX) e glicocorticosteroides. Além disso, crianças em terapia com TNFi apresentaram soroproteção similar ao grupo controle,¹⁹ porém podem apresentar menor concentração de anticorpos específicos.²⁰

Já a vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente (PPSV-23) induz respostas fracas ou ausentes em crianças menores de 2 anos de idade. Desse modo, a indicação para PPSV-23 depende do risco de desenvolvimento de infecções pneumocócicas graves em pedAIIRD, que não sejam cobertas pelas vacinas PCV10/13, especialmente em crianças com mais de 2 anos de idade.

Há escassez de estudos sobre a eficácia da vacina PPSV-23 em prevenir doença pneumocócica invasiva. Dois estudos com coorte pequena comprovaram a segurança dessa vacina em artrite juvenil idiopática (AJI, n = 27)²¹ e LESj (n = 30).²² Nos pacientes AIJ, a vacina apresentou imunogenicidade moderada. A soroproteção observada foi 53% em pacientes em uso de MTX e 30% naqueles em uso associado de MTX e TNFi.²¹ Em LESj, a

soroproteção observada foi 77%, em comparação a 86% em controles saudáveis.²²

Portanto, é recomendada a imunização com PCV10/13 para todas as crianças, incluindo pacientes com pedAIIRD. A vacinação com PPSV-23 é recomendada no calendário brasileiro de acordo com a idade e deve ser considerada em pacientes imunossuprimidos e com LES.⁸ Segundo as orientações da EULAR, o uso da PPSV-23 na síndrome periódica associada à criopirina (CAPS) deve ser evitado por questões de segurança.⁹

Vacina contra o tétano

A vacinação contra o tétano em pedAIIRD deve ser administrada de acordo com as recomendações para a população em geral.⁹

Alguns estudos realizados observaram baixos títulos de anticorpos contra o toxoide tetânico vários anos após a imunização.²³ Assim, reforços devem ser administrados em pacientes pedAIIRD quando necessário. A vacina contra o tétano é segura, e nenhum evento adverso (EA) foi observado após a vacinação.²⁴

Além disso, na necessidade de imunização contra o tétano, a imunização passiva é recomendada para pacientes que recebem terapia de depleção de células B no últimos seis meses.⁹

Vacina contra o papiloma vírus humano (HPV)

A proteção contra a infecção pelo HPV é especialmente importante em pacientes com LES, uma vez que esses têm maior risco de infecções persistentes por esse vírus. Essas infecções aumentam o risco de lesões intraepiteliais escamosas e câncer do colo do útero.⁹

Vários estudos reportam níveis similares de respostas de anticorpos na maioria dos pacientes pedAIIRD vacinados contra o HPV, quando comparado a indivíduos saudáveis, sendo bem tolerada em crianças e adolescentes.²⁵⁻²⁷

Com base no risco aumentado de infecções persistentes por HPV de alto risco e lesões pré-malignas em pacientes com LES, segurança aceitável e a boa taxa de soro proteção, a vacinação contra o HPV é altamente recomendada em pacientes com LESj não vacinados.⁹

Recomendações para vacinas vivas atenuadas

As vacinas também podem ser produzidas a partir de microrganismos vivos atenuados, apresentando algum risco de desencadear a doença, especialmente em pacientes imunocomprometidos.

No Brasil, as sociedades científicas não recomendam a imunização de pessoas com doenças reumatológicas e autoimunes que apresentem imunossupressão grave para as seguintes vacinas vivas atenuadas: BCG, rotavírus, pólio oral (VOP), febre amarela, SCR, varicela, SCR-V, herpes-zóster atenuada e dengue. Para aqueles indivíduos moderadamente imunocomprometidos, recomenda-se a avaliação de parâmetros clínicos e o risco epidemiológico local para a tomada de decisão sobre vacinar ou não com vacinas vivas atenuadas.⁸

As recomendações da EULAR abordadas a seguir são específicas para vacinas vivas atenuadas sistêmicas administradas por via intramuscular ou subcutânea. Estudos de segurança em pacientes pedAIIRD para vacinas de mucosas (p. ex., influenza e rotavírus) ainda não estão disponíveis.⁹

Vacina sarampo, caxumba e rubéola (SCR)

Há duas recomendações relacionadas a doses de reforço da vacina SCR para pacientes pedAIIRD.

A primeira diz respeito a administrar o reforço com SCR em pacientes em uso de MTX. Em pacientes com AJI, a dose de reforço com o vírus atenuado induziu proteção, sem desencadear a doença. Houve aumento significativo nas concentrações de anticorpos, indicando soroproteção.²⁸

Já a segunda informa que o reforço com a vacina SCR pode ser considerado em pacientes tratados com baixas doses de glicocorticosteroides ou terapias com TNFi, anti-IL1 e anti-IL6. Vários estudos mostraram a segurança da dose de reforço de SCR em pacientes pedAIIRD em uso de bDMARDs, entre eles um estudo multicêntrico (n = 234 pacientes). Não houve desencadeamento de infecção associada à vacina em questão. Foram relatados 13 EA leves (reação cutânea local, febre e dor). Não houve ocorrência de nenhum EA moderado ou grave.^{9,29}

Vacina varicela

Indivíduos imunocomprometidos apresentam maior risco de complicações após infecção pelo vírus *Varicella-zoster* (VZV), entre elas infecção bacteriana secundária das lesões cutâneas, pneumonia, encefalite, hepatite ou complicações hemorrágicas, aumentando o risco de hospitalizações.^{9,30} Crianças pedAIIRD que ainda não tiveram contato com o vírus são muito suscetíveis a infecções.

A vacinação com VZV apresentou boa imunogenicidade e segurança em pacientes pedAIIRD. A resposta humoral foi induzida na maioria dos pacientes, e respostas de células T específicas de VZV foram comparáveis entre pacientes pedAIIRD e controles saudáveis.^{31,32}

A segurança dessa vacina viva atenuada é de extrema importância em pacientes que ainda não tiveram contato com o vírus. Estudos mostraram que a vacinação nesse grupo de pacientes, incluindo aqueles em tratamento com baixas doses de glicocorticosteroides, MTX e bDMARDs (TNFi, anti-IL6 e anti-IL1) não apresentaram infecções complicadas ou disseminadas por varicela. Três pacientes apresentaram erupção cutânea leve e transitória semelhante ao VZV; um foi submetido a tratamento intravenoso com aciclovir por questões de segurança.^{31,32}

Portanto, a vacinação contra o VZV é fortemente recomendada em pacientes que ainda não foram vacinados ou infectados pelo vírus, que estejam em uso MTX. Da mesma maneira, a vacinação pode ser considerada nesses pacientes, quando em tratamento com baixas doses de glicocorticosteroides, TNFi, terapia anti-IL1 e anti-IL6.⁹

Vacina febre amarela (VFA)

Na literatura, não há dados sobre segurança da imunização primária de pacientes pedAIIRD imunossuprimidos com a vacina febre amarela.⁹ De modo geral, a VFA é contraindicada em pessoas imunocomprometidas.

No Brasil, diante da situação epidemiológica de alto risco de exposição ao vírus da febre amarela, a vacinação pode ser considerada após avaliação médica em certo grupo de imunocomprometidos reumatológicos. Quando indicada, recomenda-se não aplicar a VFA concomitantemente com outras vacinas de vírus vivos atenuados, considerando intervalo mínimo de 28

dias entre esta vacina e por exemplo, a SCR. Além disso, não há contraindicação da vacina para conviventes de pacientes imunocomprometidos.^{10,33}

O uso de biológicos e imunossupressores contraindica a VFA; no entanto, diante do contexto epidemiológico de risco, a vacina pode ser administrada na dependência da condição imunológica da doença de base, três meses após a suspensão da DMRAD e pelo menos seis a 12 meses após terapêutica com anticorpos anticélulas B (p. ex., rituximabe).¹⁰ A suspensão do fármaco com essa finalidade deverá ser avaliada com cautela pelo especialista, a fim considerar os benefícios da vacinação nessa população e potenciais risco de descompensação da doença pela suspensão do medicamento (tabela 2).³³

Em relação à atividade da doença, a vacina não deve ser realizada caso o indivíduo esteja com a doença de base descompensada ou em alta atividade. Crianças com a doença estável, controladas e com baixa atividade poderão receber a vacina caso haja recomendação.³³

Vacinação em pacientes com doenças reumatológicas e autoimunes no Brasil

A imunização de pessoas com doenças crônicas é assunto de grande complexidade, com diferentes recomendações a depender de cada doença, condição clínica e disponibilidade do imunobiológico nos serviços público e privado. A Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm) publicou recentemente uma atualização do calendário de vacinação para pacientes especiais (Calendário 2021-2022), onde estão listadas as principais

Tabela 2 Intervalo mínimo recomendado entre a suspensão da terapia imunossupressora e a administração da VFA em pacientes com doenças inflamatórias crônicas imunomediadas (Adaptado de Pillegi et al., 2019)³³

Fármaco de tratamento	Intervalo mínimo
Prednisona > 20 mg/dia	1 mês
Pulso de metilprednisolona	1 mês
Hidroxiquina, sulfasalazina, acitretina, metotrexato ≤ 20 mg/semana	Considerar vacinação sem intervalo
Leflunomida, 20 mg/dia*	Considerar vacinação sem intervalo
Metotrexato > 20 mg/semana	1 mês
Azatioprina, mofetil micofenolato, micofenolato sódico, ciclosporina, tacrolimo ou ciclofosfamida	3 meses
Tofacitinibe	2 semanas
Anticitocinas e inibidor de coestimulação	4 a 5 meias-vidas**
Depletors de linfócitos B	6 a 12 meses

* Fica a critério médico realizar o protocolo para eliminação do medicamento antes de recomendar a vacinação.

** Com base na meia-vida do fármaco (exceção para depletors de linfócitos B).

recomendações para a imunização de pacientes com doenças reumatológicas e autoimunes (tabela 3).⁸

Vacinas COVID-19 em crianças com doenças reumáticas imunomediadas

No decorrer da pandemia, em que pese o fato de crianças e adolescentes desenvolverem mais frequentemente formas assintomáticas e oligossintomáticas da COVID-19, o que levaria a menor identificação e conseqüentemente testagem, observou-se que crianças e adolescentes apresentaram menor número e gravidade dos sintomas de infecção pelo SARS-CoV-2 comparativamente aos adultos, e mostraram-se também menos propensos que os adultos a desenvolver COVID-19 grave.³⁴

Embora a apresentação clínica da COVID-19 seja mais branda em crianças quando comparada aos adultos e idosos, condições médicas subjacentes podem contribuir para o risco de doença grave em comparação com crianças sem doenças de base.³⁴

O vírus SARS-CoV-2 pode desencadear manifestação tardia da doença, conhecida síndrome inflamatória multissistêmica em crianças. Esse quadro é caracterizado por febre alta e persistente, com manifestações gastrointestinais, dermatocutâneas e circulatórias, entre outras.³⁵

Além de doença grave, as crianças e os adolescentes podem apresentar sintomas clínicos prolongados (conhecidos como “COVID-19 longa”, doença pós-COVID-19 ou sequelas pós-agudas de infecção por SARS-CoV-2); a frequência e as características dessas doenças ainda estão sob investigação. Um estudo no Reino Unido demonstrou que 7%-8% das crianças que tiveram COVID-19 permanecem com alguns sintomas por mais de 12 semanas da doença, incluindo fadiga, insônia, dor muscular, tosse e dificuldade de concentração. Tais alterações impactam diretamente na qualidade de vida, incluindo o convívio social e escolar.³⁶

Com o objetivo de nortear os profissionais de saúde acerca da segurança e eficácia das vacinas COVID-19 em crianças com doenças reumatológicas, a Sociedade Brasileira de Reumatologia realizou uma força-tarefa para chegar a um consenso sobre a vacinação nesse grupo de pacientes. O documento salienta que as recomendações não visam substituir o julgamento clínico, e a decisão de vacinação deve ser individualizada e compartilhada entre pacientes e reumatologistas.³⁷

Entre as recomendações, salienta-se que, em decorrência do risco de contrair COVID-19, os pacientes devem ser incentivados a se imunizar, com base em uma decisão compartilhada. O melhor momento para se vacinar deve ser individualizado, considerando-se a idade do paciente, o tipo de doença reumática do qual é portador e seu tratamento, otimizando, assim, a resposta vacinal. Cabe ressaltar ainda que a vacina contra a COVID-19 pode ser administrada simultaneamente com outras vacinas nesse grupo de pacientes.³⁷

Idealmente, a vacinação contra COVID-19 deve ocorrer com a doença estabilizada e ausência ou baixo grau de imunossupressão. Os pacientes devem ser informados sobre a possibilidade de a imunização falhar em caso de tratamento imunossupressor.³⁷

Além disso, o tratamento imunomodulador não deve ser descontinuado antes ou após a vacinação, exceto para os agentes que levam à depleção de células B. Nesse caso, idealmente a imunização deve ocorrer pelo menos seis meses após

Tabela 3 Vacinas recomendadas para pacientes com doenças reumatológicas e autoimunes (adaptado de SBIm, 2021)⁸

Vacina	Recomendação
Influenza	- 4V ou 3V. Preferencialmente 4V - A partir dos 6 meses de idade (seguir o calendário para a faixa etária)
VPC10 ou VPC13*	- Preferencialmente VPC13 - Crianças: a partir dos 2 meses de idade (o número de doses varia de acordo com a idade de início da vacinação) - Crianças que receberam somente VPC10 entre 12 e 71 meses: duas doses de VPC13 (intervalo de dois meses) - Crianças a partir de 6 anos, adolescentes, adultos e idosos não vacinados com VPC13: uma dose de VPC13
VPP23*	> 2 anos de idade: duas doses (intervalo de cinco anos). Segunda dose aplicada < 60 anos: terceira dose recomendada após essa idade, com intervalo mínimo de cinco anos da última dose
MenC ou MenACWY	- Preferencialmente ACWY - Crianças e adolescentes: de acordo com o calendário para cada faixa etária - Para adultos nunca vacinados: uma dose - Crianças > 1 ano, adolescentes e adultos não vacinados, se imunodeprimidos: duas doses (dois meses de intervalo) Em tratamento imunossupressor: uma dose de reforço a cada cinco anos, enquanto durar a imunossupressão
MenB	- Crianças e adolescentes: de acordo com o calendário para cada faixa etária - Adultos até 50 anos: duas doses (intervalo de um a dois meses)
Hepatite A	- Imunização de acordo com a recomendação para a faixa etária
Hepatite B	- Imunocompetentes: três doses: 0 - 1 - 6 meses

Tabela 3 (Continuação)

Vacina	Recomendação
	<ul style="list-style-type: none"> - Imunodeprimidos: quatro doses: 0 - 1 - 2 - 6 meses (administrar o dobro do volume recomendado para a faixa etária) - Fazer sorologia anti-HBs um a dois meses após completar o esquema vacinal. Soroconversão: ≥ 10 mUI/mL. Se sorologia negativa, repetir o esquema vacinal recomendado acima uma única vez
HPV	<ul style="list-style-type: none"> - Três doses: 0 - 1 a 2 - 6 meses (três doses são obrigatórias para imunossuprimidos, mesmo entre 9 e 14 anos)
Haemophilus influenzae B	<ul style="list-style-type: none"> - < 1 ano: de acordo com o calendário - Pessoas vacinadas na infância, mas que não receberam dose de reforço após os 12 meses de idade: uma dose. Se imunodeprimidas, duas doses (dois meses de intervalo) - > 1 ano e adolescentes não vacinados anteriormente: duas doses (dois meses de intervalo)

* Iniciar esquema de imunização com VPC13, seguido de VPP23, respeitando o intervalo mínimo de dois meses entre elas. Para indivíduos já imunizados com VPP23 (e não VPC13), recomenda-se intervalo de 12 meses para a aplicação de VPC13 e de cinco anos para a aplicação da segunda dose da VPP23, com intervalo mínimo de dois meses entre VPC13 e VPP23.

a última dose de rituximabe e quatro semanas antes da próxima, considerando o calendário de vacinação completo. Essa recomendação deve ser seguida ao menos para a primeira dose da vacina.³⁷

Uma dose adicional da vacina COVID-19 deve ser considerada em pacientes imunocomprometidos; recomenda-se que essa dose seja realizada com a mesma plataforma do esquema primário. Além disso, uma dose de reforço está recomendada, preferencialmente com a plataforma de mRNA (Pfizer-BioNTech), para todas as pessoas com mais de 12 anos de idade.³⁸ A interrupção temporária das terapias imunomoduladoras (incluindo rituximabe) não está recomendada durante a realização do esquema vacinal, sob o risco de o indivíduo entrar em crise ou descompensar sua doença de base.³⁷

O esquema de imunização para vacinas COVID-19 atualmente recomendado pelo PNI para crianças e adolescentes é o seguinte:

- (i) Crianças de 6 meses a menores de 3 anos de idade **com comorbidades**, incluindo imunocomprometidas: três doses da vacina mRNA (Pfizer-BioNTech pediátrica) com intervalos de quatro semanas entre as duas primeiras doses e de oito semanas entre a segunda e a terceira doses;³⁹
- (ii) Crianças imunocomprometidas de 3 e 4 anos de idade: duas doses da vacina CoronaVac com intervalo de quatro semanas entre as doses;⁴⁰
- (iii) Crianças imunocomprometidas de 5 a 11 anos: duas doses da vacina mRNA (Pfizer-BioNTech pediátrica) com intervalo de oito semanas entre a primeira e a segunda dose;⁴¹
- (iv) Adolescentes imunocomprometidos de 12 a 17 anos: três doses para vacinação primária e quarta dose de reforço, quatro meses após completar o esquema de vacinação primária, sempre utilizando o imunizante Pfizer.⁴²

Em soma a essas recomendações, a EULAR publicou duas recomendações a respeito da vacinação contra COVID-19 em pacientes com doenças reumáticas e musculoesqueléticas.⁴³

A primeira salienta que nos pacientes que ainda não estão em tratamento com imunomodulador ou imunossupressor a vacinação contra SARS-CoV-2 deve preceder o início do tratamento, se clinicamente viável. Já a segunda corrobora as recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia e salienta que nos pacientes em uso de rituximabe ou de outra terapia de depleção de células B, a imunização contra SARS-CoV-2 deve ser programada de modo a otimizar a imunogenicidade da vacina.⁴³

Vacinação de conviventes

A vacinação de pessoas que convivem com crianças e adolescentes com doenças imunomediadas em uso de imunossuppressores e/ou imunobiológicos é fortemente recomendada e deve seguir os calendários de vacinação para cada faixa etária. Os CRIE disponibilizam as vacinas influenza, varicela e SCR para conviventes suscetíveis de pacientes imunocomprometidos.

A VOP está contraindicada para conviventes de pessoas imunodeprimidas e, quando recomendada, orienta-se que a vacina utilizada seja a pólio inativada (VIP).⁸

Considerações

Os estudos realizados ao longo da última década forneceram novos dados em relação à segurança e imunogenicidade de vacinas em crianças com doenças reumáticas imunomediadas. Tal fato permitiu a atualização das recomendações sobre a segurança da imunização desse grupo de pacientes, principalmente com vacinas vivas atenuadas, além de avaliar a segurança e imunogenicidade em pacientes em tratamento com imunossuppressores e terapias imunomoduladoras.

Ainda há escassez de dados sobre a segurança e a eficácia das vacinas contra COVID-19 em pacientes, principalmente pediátricos, com doenças reumáticas. Espera-se que a conclusão dos estudos em andamento contribua para direcionar as recomendações sobre vacinas COVID-19 em pacientes pediátricos.

Conflitos de interesse

O autor declara não haver conflitos de interesse.

Referências

- Aygun D, Sahin S, Adrovic A, Barut K, Cokugras H, Camcioglu Y, et al. The frequency of infections in patients with juvenile idiopathic arthritis on biologic agents: 1-year prospective study. *Clin Rheumatol*. 2019;38:1025-30.
- Beukelman T, Xie F, Chen L, Baddley JW, Delzell E, Grijalva CG, et al. Rates of hospitalized bacterial infection associated with juvenile idiopathic arthritis and its treatment. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2773-80.
- Beukelman T, Xie F, Braddley JW, Chen L, Delzell E, Grijalva CG, et al. Brief report: incidence of selected opportunistic infections among children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2013;65:1384-9.
- Swart J, Giancane G, Horneff G, Magnusson B, Hofer M, Alexeva E, et al. Pharmacovigilance in juvenile idiopathic arthritis patients treated with biologic or synthetic drugs: combined data of more than 15,000 patients from Pharmachild and national registries. *Arthritis Res Ther*. 2018;20:285.
- Leuvenink R, Aeschlimann F, Baer W, Berthet G, Cannizzaro E, Hofer M, et al. Clinical course and therapeutic approach to varicella zoster virus infection in children with rheumatic autoimmune diseases under immunosuppression. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016;14:34.
- Bizjak M, Blazina Š, Zajc Avramovič M, Markelj G, Avčin T, Toplak N. Vaccination coverage in children with rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38:164-70.
- Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M, Borrow R, van der Klis F, Kone-Paut I, et al. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1704-12.
- Sociedade Brasileira de Imunizações - SBIm. Calendários de vacinação SBIm pacientes especiais - 2021-2022. SBIm 2021. [cited 2022 Nov 1. Available from: <https://sbim.org.br/noticias/1445-lancada-edicao-2021-2022-dos-calendarios-de-vacinacao-sbim-pacientes-especiais>.
- Jansen MHA, Rondaan C, Legger GE, Minden K, Uziel Y, Toplak N, et al. EULAR/PRES recommendations for vaccination of paediatric patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: update 2021. *Ann Rheum Dis*. 2022;annrheumdis-2022-222574.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais. 5.ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2019.
- Hak E, Nordin J, Wei F, Mullooly J, Poblete S, Strikas R, et al. Influence of high-risk medical conditions on the effectiveness of influenza vaccination among elderly members of 3 large managed-care organizations. *Clin Infect Dis*. 2002;35:370-7.
- Blumentals WA, Arreglado A, Napalkov P, Toovey S. Rheumatoid arthritis and the incidence of influenza and influenza-related complications: a retrospective cohort study. *BMC Musculoskeletal Disord*. 2012;13:158.
- Aikawa N, Goldenstein-Schainberg C, Vendramini M, Campos L, Saad C, Moraes J, et al. PRoS-FINAL-2177: safety and lack of autoantibody production following influenza H1N1 vaccination in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Pediatr Rheumatol* 2013;11:O12.
- Shinoki T, Hara R, Kaneko U, Miyamae T, Imagawa T, Mori M, et al. Safety and response to influenza vaccine in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis receiving tocilizumab. *Mod Rheumatol*. 2012;22:871-6.
- Dell'Era L, Corona F, Daleno C, Scala A, Principi N, Esposito S. Immunogenicity, safety and tolerability of MF59-adjuvanted seasonal influenza vaccine in children with juvenile idiopathic arthritis. *Vaccine*. 2012;30:936-40.
- World Health Organization (WHO). Pneumococcal conjugate vaccines in infants and children under 5 years of age: who position paper - February 2019.
- Nagel J, Geborek P, Saxne T, Jönsson G, Englund M, Petersson IF, et al. The risk of pneumococcal infections after immunization with pneumococcal conjugate vaccine compared to non-vaccinated inflammatory arthritis patients. *Scand J Rheumatol*. 2015;44:271-9.
- Shigayeva A, Rudnick W, Green K, Chen DK, Demczuk W, Gold WL, et al; Toronto Invasive Bacterial Diseases Network. Invasive pneumococcal disease among immunocompromised persons: implications for vaccination programs. *Clin Infect Dis*. 2016;62:139-47.
- Banaszkiewicz A, Targońska B, Kowalska-Duplaga K, Karolewska-Bochenek K, Sieczkowska A, Gawrońska A, et al. Immunogenicity of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:1607-14.
- Farmaki E, Kanakoudi-Tsakalidou F, Spoulou V, Trachana M, Pratsidou-Gertsis P, Tritsoni M, 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*. 2010;28:5109-13.
- Alyasin S, Adab M, Hosseinpour A, Amin R, Babaei M. Immunogenicity of 23-valent pneumococcal vaccine in children with systemic lupus erythematosus. *Iran J Immunol*. 2016;13:204-19.
- Aikawa NE, França IL, Ribeiro AC, Sallum AM, Bonfa E, Silva CA. Short and long-term immunogenicity and safety following the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in juvenile idiopathic arthritis patients under conventional DMARDs with or without anti-TNF therapy. *Vaccine*. 2015;33:604-9.
- Embree J, Law B, Voloshen T, Tomovici A. Immunogenicity, safety, and antibody persistence at 3, 5, and 10 years postvaccination in adolescents randomized to booster immunization with a combined tetanus, diphtheria, 5-component acellular pertussis, and inactivated poliomyelitis vaccine administered with a hepatitis B virus vaccine concurrently or 1 month apart. *Clin Vaccine Immunol*. 2015;22:282-90.
- Brunner HI, Tzaribachev N, Cornejo GV, Joos R, Gervais E, Cimaz R, et al. Maintenance of antibody response to diphtheria/tetanus vaccine in patients aged 2-5 years with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis receiving subcutaneous abatacept. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2020;18:19.
- Heijstek MW, Scherpenisse M, Groot N, Tacke C, Schepp RM, Buisman AM, et al. Immunogenicity and safety of the bivalent HPV vaccine in female patients with juvenile idiopathic arthritis: a prospective controlled observational cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1500-7.
- Soybilgic A, Onel KB, Utset T, Alexander K, Wagner-Weiner L. Safety and immunogenicity of the quadrivalent HPV vaccine in female Systemic Lupus Erythematosus patients aged 12 to 26 years. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2013;11:29.
- Esposito S, Corona F, Barzon L, Cuoco F, Squarzon L, Marcati G, et al. Immunogenicity, safety and tolerability of a bivalent human papillomavirus vaccine in adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Expert Rev Vaccines*. 2014;13:1387-93.
- Shinefield HR, Black SB, Staehle BO, Matthews H, Adelman T, Enzor K, et al. Vaccination with measles, mumps and rubella vaccine and varicella vaccine: safety, tolerability, immunogenicity, persistence of antibody and duration of protection against varicella in healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:555-61.
- Uziel Y, Moshe V, Onozo B, Kulcsár A, Tróbert-Sipos D, Akikusa JD, et al. Live attenuated MMR/V booster vaccines in children with rheumatic diseases on immunosuppressive therapy are safe: multicenter, retrospective data collection. *Vaccine*. 2020;38:2198-201.

30. Edmunds WJ, Brisson M. The effect of vaccination on the epidemiology of varicella zoster virus. *J Infect.* 2002;44:211-9.
31. Barbosa CM, Terreri MT, Rosário PO, de Moraes-Pinto MI, Silva CA, Hilário MO. Immune response and tolerability of varicella vaccine in children and adolescents with systemic lupus erythematosus previously exposed to varicella-zoster virus. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30:791-8.
32. Groot N, Pileggi G, Sandoval CB, Grein I, Berbers G, Ferriani VPL, et al. Varicella vaccination elicits a humoral and cellular response in children with rheumatic diseases using immune suppressive treatment. *Vaccine.* 2017;35:2818-22.
33. Pileggi GS, Da Mota LMH, Kakehasi AM, De Souza AW, Rocha A, de Melo AKG, et al. Brazilian recommendations on the safety and effectiveness of the yellow fever vaccination in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases. *Adv Rheumatol.* 2019;59:17.
34. World Health Organization (WHO). COVID-19 disease in children and adolescents: Scientific brief, 29 September 2021. [Cited 2022 Nov 15]. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Children_and_adolescents-2021.1.
35. Kabeerdoss J, Piloni RK, Karkhele R, Kumar TS, Danda D, Singh S. Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management. *Rheumatol Int.* 2021;41:19-32.
36. Office for National Statistics' website. Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK. Retrieved on September 17, 2021. [Cited 2022 Nov 15]. Available from: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases>.
37. Tavares AC, de Melo AK, Cruz VA, de Souza VA, de Carvalho JS, Machado LL, et al. Guidelines on COVID-19 vaccination in patients with immune-mediated rheumatic diseases: a Brazilian Society of Rheumatology task force. *Adv Rheumatol.* 2022;62:3.
38. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações NOTA TÉCNICA Nº 221/2022-CGPNI/DEIDT/SVS/MS. [Cited 2022 Nov 15]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/notas-tecnicas/2022/nota-tecnica-221-2022-cgpnideidt-svs-ms/view>.
39. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações NOTA TÉCNICA Nº 114/2022-CGPNI/DEIDT/SVS/MS. [Cited 2022 Nov 15]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/notas-tecnicas/2022/nota-tecnica-no-114-2022-deidt-svs-ms/view>.
40. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. Nota técnica nº 213/2022-CGPNI/DEIDT/SVS/MS. [Cited 2022 Nov 15]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/notas-tecnicas/2022/nota-tecnica-213-2022-cgpnideidt-svs-ms/view>.
41. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. Nota técnica Nº 02/2022-CGPNI/DEIDT/SVS/MS. [Cited 2022 Nov 15]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/notas-tecnicas/2022/nota-tecnica-no-2-2022-secovid-gab-se-covid-ms/view>.
42. Tavares AC, de Melo AK, Cruz VA, Valadares LD, Xavier RM, de Souza VA, et al. Update to “guidelines on COVID-19 vaccination in patients with immune-mediated rheumatic diseases: a Brazilian Society of Rheumatology task force”. *Adv Rheumatol.* 2022;62:29.
43. Landewé RB, Kroon FP, Alunno A, Najm A, Bijlsma JW, Burmester GR, et al. EULAR recommendations for the management and vaccination of people with rheumatic and musculoskeletal diseases in the context of SARS-CoV-2: the November 2021 update. *Ann Rheum Dis.* 2022;23:annrheumdis-2021-222006.