



ARTIGO ESPECIAL

Imunização ativa na adolescência*Active immunization in adolescence***Eugenio Chipkevitch*****Resumo**

Objetivos: O artigo visa a oferecer uma atualização em imunização ativa na adolescência, em vista das modificações no esquema de vacinação universal, ocorridas nos últimos anos.

Métodos: A revisão bibliográfica abrangeu a literatura especializada nacional e internacional. As recomendações seguem aquelas da Academia Americana de Pediatria e do ACIP - Advisory Committee on Immunization Practices (EUA).

Resultados: Desde o início dos anos 90, vacinas novas foram licenciadas (varicela, hepatite A), e vacinas já existentes passaram a ser recomendadas para uso rotineiro (hepatite B), ou como dose de reforço (sarampo/caxumba/rubéola, tuberculose) na adolescência. Este artigo traz uma revisão sobre estas vacinas e as recomendações atuais quanto a seu uso na adolescência. Indicações especiais de algumas outras vacinas (antiinfluenza, antipneumocócica, etc.) também são mencionadas.

Conclusões: As modificações introduzidas nos últimos anos no esquema da vacinação universal na infância repercutem de modo especial na imunização ativa rotineira de adolescentes. Estas considerações devem ser levadas em conta no planejamento e execução de ações básicas de saúde voltadas para esta faixa etária.

J. pediatr. (Rio J.). 1997; 73(1):5-10: adolescência, imunização, imunização ativa, hepatite, varicela.

Abstract

Objective: The purpose of this review is to offer updating on recent changes in the schedule of active immunization routine in adolescence.

Methods: This review covers specialized medical literature between 1985 and 1996, and follows the recommendations of American Academy of Pediatrics and Advisory Committee on Immunization Practices.

Results: Active immunization in adolescents has been changed in the few last years. New vaccines have been licensed (varicella, hepatitis A), while some old ones have been recommended for routine use (hepatitis B) or as a booster dose (MMR, tuberculosis) at adolescence. This paper reviews these vaccines and the last recommendations concerning their use in adolescents. Special indications of some other vaccines (antiinfluenza, antipneumococcus, etc.) are also mentioned.

Conclusions: The most recent modifications in the schedule of pediatric immunization routine must be considered in the planning and execution of a comprehensive adolescent health care delivery.

J. pediatr. (Rio J.). 1997; 73(1):5-10: adolescence, immunization, active immunization, hepatitis, varicella.

Introdução

Desde o início da década de 1990, ocorreram importantes modificações no esquema de imunização ativa rotineira na infância e na adolescência. Vacinas antes recomendadas apenas para grupos de risco, como a Hepatite B, passaram a figurar no calendário de imunização universal. Outras, com apenas uma dose na infância, passaram a ter um reforço na adolescência, como é o caso da MMR (sarampo/caxumba/rubéola) e eventualmente

BCG (anti-tuberculose). Vacinas novas foram licenciadas, sendo algumas delas recomendadas para uso rotineiro: vacinas contra a Varicela e a Hepatite A são os exemplos mais recentes. A tendência que se observa é de recomendar o uso destas vacinas - a partir de agora incluídas no "calendário infantil" - também por crianças maiores, adolescentes e jovens, e - para certas vacinas - ainda por adultos não imunes^{1,2}. A população adolescente tem sido negligenciada pelas campanhas de vacinação em massa, além de ser menos atingida pela atenção primária em saúde, de modo que uma parcela considerável de adolescentes e adultos jovens não tem imunidade para certas doenças endêmicas na comunidade³, algumas das

* Responsável pelo Serviço de Adolescentes do Hospital Infantil Darcy Vargas e Diretor do Instituto Paulista de Adolescência (São Paulo, SP).

quais (p.ex., tuberculose, hepatites virais) apresentam picos de incidência nesta faixa etária^{4,5}.

Este artigo visa a trazer uma atualização em imunização ativa na adolescência. Esta atualização segue as recomendações oficiais da Academia Americana de Pediatria e ACIP - Advisory Committee on Immunization Practices dos EUA, semelhantes às praticadas na maioria dos países do primeiro mundo. Algumas ressalvas serão feitas em função da nossa realidade epidemiológica, assim como o reconhecimento de que este "calendário ideal" de vacinação ainda está longe de ser acessível à maioria da população, devido ao alto custo e à não disponibilidade das novas vacinas na rede pública de saúde.

Hepatite B

Calcula-se que cerca de 2 milhões de pessoas morram anualmente no mundo em consequência de hepatite B e suas complicações; estima-se em mais de 200 milhões o número de portadores crônicos⁵. Embora o vírus da hepatite B (HBV) seja muito mais resistente e infectante que o vírus da AIDS (HIV), não tem tanta divulgação na mídia, mesmo em face desses impressionantes dados epidemiológicos.

A infecção pelo vírus da hepatite B pode levar à doença aguda benigna, hepatite fatal, hepatopatia crônica, cirrose e carcinoma hepatocelular. A doença é assintomática em cerca de 50% de adolescentes e adultos. Em 5-10% dos infectados há persistência do AgHBs (portadores crônicos)⁵. A doença pode ser transmitida pelo sangue, sêmen, secreção vaginal e provavelmente saliva. Contato sexual é a forma mais comum de transmissão (50%), seguida de uso de drogas injetáveis ou outras formas de contaminação com sangue e seus produtos (p.ex., em profissionais de saúde), contaminação perinatal e contaminação intradomiciliar. Em mais de 30% dos casos não se consegue identificar nenhum destes fatores de risco⁵.

Nos EUA, estima-se em 300.000 o número de pessoas infectadas anualmente; a chance de adquirir a infecção durante toda a vida seria de 5% na população geral. A infecção é endêmica no Brasil, com 1% (região Sul e Centro Oeste) a 8% (região Norte) de adultos portadores crônicos (AgHBs positivos). Na região Sudeste, entre 1 e 3% da população adulta são AgHBs positivos, e mais de 30% têm outros marcadores sorológicos (p.ex., anti-HBs) positivos para hepatite B⁵. A prevalência é maior em grupos de risco como homossexuais masculinos, bissexuais, indivíduos sexualmente promíscuos, portadores de outras doenças sexualmente transmissíveis, prostitutas, pacientes politransfundidos ou em hemodiálise, usuários de drogas injetáveis, familiares do portador crônico, recém-nascidos de mães infectadas, profissionais de saúde. Poucos casos ocorrem durante a infância. A incidência aumenta rapidamente na adolescência e em adultos jovens; calcula-se que mais de 90% dos casos ocorram em adolescentes e adultos, e cerca de 75% se concentram na faixa entre 15 e 39 anos.

A hepatite B é atualmente a única doença sexualmente transmissível que pode ser prevenida através de imunização. A vacina se tornou disponível em 1981/82, mas a recomendação inicial de imunizar apenas indivíduos pertencentes a grupos de risco não levou ao declínio na incidência da doença, de modo que a hepatite B também se tornou a única doença transmissível cuja incidência não foi afetada pelo advento de uma vacina eficaz. Esta situação levou inúmeros países a adotarem a vacinação rotineira contra a hepatite B no intuito de erradicar a doença.

Em 1991, a ACIP - *Advisory Committee on Immunization Practices* - recomendou a vacinação rotineira de todos os recém-nascidos nos EUA. Embora potencialmente eficaz, a imunização universal na infância levaria cerca de 15-30 anos para reduzir os índices epidemiológicos, visto que a maioria dos casos ocorre na adolescência tardia e em jovens. Por este motivo, em 1994 ACIP recomendou expandir a vacinação universal contra hepatite B para a faixa etária adolescente⁶⁻⁸. A recomendação do Comitê é de vacinar a população-alvo de 11-12 anos num "pacote" que inclui também MMR e dT (dupla tipo adulto). A escolha deste segmento etário se baseou em considerações operacionais que facilitassem atingir este grupo populacional pelo sistema público de saúde. Segundo inúmeras autoridades e instituições, a vacinação deveria, sempre que possível, abranger *todos* os adolescentes, e mesmo adultos^{9,10}. Em 1995, SAM - Society for adolescent Medicine - recomendou oficialmente a imunização universal contra hepatite B para *todos* os adolescentes¹¹. No Brasil, a vacina ainda não é disponível na rede pública (o Instituto Butantã está em fase final de produção da vacina nacional), de modo que, neste momento, apenas um pequeno segmento da população adolescente tem acesso à vacina. Enquanto a vacina não se torna mais facilmente disponível para toda a população, a prioridade continua recaindo sobre indivíduos que pertencem a grupos de risco.

Recombivax HB[®] e *Engerix-B*[®] são as duas vacinas contra hepatite B licenciadas nos EUA; elas são produzidas pela engenharia genética. A *Engerix-B*[®], fabricada pela SmithKline Beecham na Bélgica, é a mais disponível em nosso meio. O esquema atualmente recomendado para a *Engerix-B*[®] é de 3 doses (0, 1 e 6 meses). A dose é de 10 µg (0,5 ml), em aplicação intramuscular na região deltóide. Indivíduos com mais de 19 anos devem receber 20 µg (1 ml)^{9,10}. Pacientes imunodeprimidos ou em diálise devem receber o dobro desta dose. A injeção não deve ser feita em região glútea. Os efeitos colaterais são raros e benignos: eventualmente dor no local da aplicação; a febre é muito rara. Não há necessidade de repetir a dose quando um dos reforços é feito com atraso. Após a terceira dose, mais de 95% de adolescentes estarão imunizados. Na prática, não se recomenda o teste sorológico pré ou pós-vacinal¹². A imunidade conferida pela vacina se mantém após 9-13 anos e, talvez, por algumas décadas. Neste

momento não tem sido recomendado reforço após a série inicial de 3 doses. Adolescentes que deixaram de fazer apenas a terceira dose podem ter se imunizado, embora em proporção menor (81%, segundo um estudo).

Varicela

Embora doença geralmente benigna e autolimitada em crianças saudáveis, a varicela pode se complicar com infecção bacteriana secundária de pele, linfonodos e pulmão, sendo a encefalite e a síndrome de Reye as complicações mais raras e temidas. O vírus permanece em estado latente no organismo, e sua eventual reativação leva ao herpes zoster, mais comum em idosos ou em situações de imunodepressão¹³.

A doença acomete principalmente crianças pequenas. Um levantamento recente realizado em São Paulo mostrou que aos 5 anos de idade 2/3 das crianças já eram soropositivas e, entre as crianças de 8 anos, somente 10% ainda eram suscetíveis. As manifestações clínicas são mais severas em adolescentes e adultos.

Em março de 1995, a vacina de vírus vivo atenuado contra a varicela (*Varivax*®), produzida pela Merck, foi aprovada nos EUA. Obtida inicialmente em 1974 (cepa Oka), a vacina já foi administrada a 3 milhões de indivíduos, comprovando sua segurança e imunogenicidade^{14,15}. Em mais de 11 mil indivíduos vacinados, não foi observada nenhuma complicação séria decorrente da vacina. No Japão, 20% da população infantil já foram vacinados. Várias vacinas provenientes da cepa Oka foram produzidas por diferentes laboratórios e licenciadas em vários países. A Academia Americana de Pediatria recentemente recomendou a imunização universal contra varicela de todas as crianças hígidas¹³. A vacina já está disponível em alguns Serviços Privados em nosso meio, mas um número inexpressivo de adolescentes brasileiros foi vacinado até agora.

A vacina é aplicada em dose única, entre 12 meses e 12 anos de idade, em crianças que não tenham tido varicela. Em adolescentes mais velhos (13 anos completos ou mais) é indicada uma dose de reforço após 1 mês^{1,13}. A vacina não foi liberada para uso em pacientes imunodeficientes. Aconselha-se evitar administração de ácido acetil-salicílico por 6 semanas após a vacina, devido ao risco teórico da síndrome de Reye.

Os efeitos colaterais mais comuns após a administração da *Varivax*® são dor local (19%), febre (15%), e erupção variceliforme no local da aplicação 2 dias após, ou erupção generalizada 1-3 semanas após (6%). A eficácia da vacina supera 90%, embora a proteção seja parcial em alguns indivíduos. Vinte por cento de crianças e 27% de adolescentes vacinados apresentam doença atenuada após exposição domiciliar, comparados ao risco de 87%

de indivíduos não imunizados de contrair a doença na mesma situação.

Hepatite A

A hepatite A é uma doença endêmica no Brasil⁵. Um estudo feito em São Paulo, na década de 1980, mostrou que aos 11 anos de idade praticamente 100% das crianças de classes baixas já possuíam anticorpos anti-HAV, comparadas a cerca de 40% de soropositivos em crianças de classe média¹⁶. Em extratos sociais mais altos, vivendo em melhores condições de saneamento básico, a epidemiologia da hepatite A se assemelha àquela observada em países desenvolvidos, ou seja, baixa incidência da infecção, sobretudo durante a infância, com índices crescentes na adolescência e idade adulta.

Hepatite A quase sempre é uma doença benigna, mas a severidade do quadro clínico é proporcional à idade. Em crianças a infecção é mais branda, freqüentemente assintomática, enquanto em adolescentes e adultos a doença é geralmente sintomática e os sintomas mais protraídos e intensos. A letalidade estimada é de 0,1% até 14 anos de idade, 0,4% entre 15 e 39 anos, e 1,1% em indivíduos com mais de 40 anos.

Em fevereiro de 1995, a vacina contra hepatite A, produzida pela SmithKline Beecham com o nome comercial de *Havrix*®, foi licenciada nos EUA¹⁷. A vacina contém uma cepa viral, cultivada em células diplóides humanas inativas pelo formaldeído e é apresentada em doses individuais de 360 ou 720 EU (unidades ELISA), respectivamente 0,5ml e 1,0 ml. A aplicação deve ser exclusivamente intramuscular, na região deltóide. A vacina foi aprovada nos EUA para uso em indivíduos com mais de 24 meses de idade, já está licenciada em mais de 40 países e, em muitos deles, tem sido aplicada em crianças após 12 meses de idade.

A vacina é altamente imunogênica: estima-se que 94% de crianças, adolescentes ou adultos estão protegidos após 2 doses da vacina, e virtualmente 100% se imunizam com a série completa de 3 doses. A terceira dose é importante para manter elevados níveis de anticorpos e garantir a persistência da imunidade. Acredita-se que a imunidade persista por pelo menos 20 anos. O esquema recomendado é de uma série inicial de 2 doses com intervalo de 1 mês, seguida de um reforço 6 a 12 meses depois. Crianças e adolescentes até 18 anos recebem 0,5 ml (360 EU). Acima desta idade, a dose é dobrada (1 ml = 720 EU), podendo também se optar pela administração de apenas duas doses de 1440 EU, com intervalo de 6 meses^{1,17}. Os efeitos colaterais da vacina são poucos e bem tolerados, semelhantes aos observados com a vacina da hepatite B, embora a incidência de reações locais (até 40%) e fadiga e cefaléia (até 30%) tendam a ser mais freqüentes. Estes sintomas, todavia, desaparecem em 1 ou 2 dias.

O ACIP recomenda o uso da vacina por todas as pessoas suscetíveis que viajarem para - ou habitem - as

regiões onde a Hepatite A é endêmica (todos os países com exceção de Canadá, EUA, Austrália, Nova Zelândia, Japão e Europa Ocidental)^{17,18}. Adaptando esta indicação à nossa realidade, a vacina deveria ser aplicada rotineiramente em todos os lactentes aos 24 (talvez 12?) meses de idade. Certamente esta situação ideal é bastante utópica neste momento, devido ao alto custo da vacina. Como a vacina se tornou disponível em alguns serviços particulares em nosso meio, é lógico que se ofereça a opção de imunização para as famílias que disponham de meios para isso. A vacinação seria especialmente oportuna no início da adolescência, visto o incremento da incidência da doença nesta faixa etária, nos extratos sociais mais altos.

Outras vacinas de uso rotineiro

Continua sendo indicado o reforço de difteria e tétano (Td = dupla tipo adulta), 10 anos após a última dose. Como atualmente a última dose da vacina tríplice (DPT) tem sido aplicada entre 4 e 6 anos de idade, este reforço seria feito aos 14-16 anos. Deve-se lembrar, no entanto, que, há poucos anos atrás, o esquema vigente em muitos Estados aplicava a última DPT entre 3 e 4 anos, e uma dupla aos 7 anos. Esta foi recentemente abolida, de modo que muitos adolescentes de hoje não recebem nenhuma dose de difteria e tétano desde os 3 anos de idade, devendo, portanto, receber o reforço aos 13. Aqueles, por sua vez, que tomaram a dupla aos 7 anos, podem receber o reforço somente aos 17. Nos EUA, o ACIP acaba de recomendar a inclusão da Td no "pacote" dos 11-12 anos (Hepatite B + MMR + Td). Esta antecipação teria o objetivo de alcançar mais facilmente a maioria dos pré-adolescentes, aproveitando uma visita rotineira ao médico, pois em idades posteriores isto se torna operacionalmente mais difícil naquele país. Também em nosso meio não seria um erro uma eventual antecipação do reforço da Td, no sentido de "aproveitar" a presença do adolescente no consultório ou posto de saúde para garantir sua vacinação.

Em 1990, a Academia Americana de Pediatria recomendou um reforço contra sarampo, caxumba e rubéola (MMR[®] da MerckSharp ou Trimovax[®] da Pasteur Merieux) no início da adolescência (11-12 anos)¹⁹. A decisão foi motivada pela ocorrência de surtos de sarampo que ocorreram nos EUA durante a década de 1980, provavelmente em virtude do aumento numérico da população de crianças e adolescentes que não se imunizaram com uma dose de vacina feita aos 12-15 meses de idade. Embora a vacina seja altamente imunogênica, alguns poucos por cento de indivíduos não imunizados constituiriam, após alguns anos, uma população suficiente para permitir a eclosão de surto epidêmico. A maioria dos países europeus também aplica duas doses de MMR, embora em alguns a época do reforço seja 4-6 anos de idade.

Devido à situação epidemiológica da tuberculose no Brasil, e em que pesem as controvérsias sobre a eficácia da vacina contra tuberculose (BCG intradérmica)²⁰, o Ministério da Saúde recomendou recentemente um reforço desta vacina, sem teste tuberculínico (PPD) prévio, em todas as crianças brasileiras, 5-6 anos após a primeira dose (normalmente feita no 1º mês de vida), mas esta rotina não foi implantada em todos os Estados. Apesar do ceticismo quanto ao valor do PPD na avaliação da imunidade²⁰, no plano individual pode ser mais racional a realização prévia do teste, e a não revacinação de indivíduos reatores. Quanto à idade ideal para a revacinação, o início da adolescência pode ser um momento mais oportuno (apesar de uma certa rejeição da vacina pelos adolescentes, devido à ferida vacinal que demora para cicatrizar), visto o incremento na incidência da doença durante os anos de puberdade⁴.

Imunização em situações especiais

Inúmeras outras vacinas existentes no mercado não têm, no momento, indicação de uso rotineiro em adolescentes, sendo reservadas para situações especiais. Assim, por exemplo, a vacina antipneumocócica é indicada em casos de asplenia anatômica ou funcional e situações de imunodepressão, a vacina contra febre amarela é realizada antes de uma viagem para regiões altamente endêmicas, a vacina antimeningocócica tem seu uso reservado a situações epidêmicas e casos de asplenia, etc. Pacientes asplênicos e imunocomprometidos também devem receber a vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo B. A vacina antiinfluenza ("anti-gripe") deve ser aplicada anualmente em adolescentes com doença cardiovascular crônica, pneumopatias (incluindo asma moderada ou grave), condições de imunodepressão e algumas outras doenças crônicas como diabetes mellitus e hemoglobinopatias²¹. O ACIP sugere que estudantes em geral podem se beneficiar com a vacina antiinfluenza, considerada a morbidade importante da doença e a perda considerável de dias de estudo ou trabalho. A indicação pode ser especialmente oportuna em adolescentes que compartilham dormitórios (p.ex., internatos, serviço militar) para prevenção de surtos epidêmicos nestes ambientes²².

Adolescentes grávidas podem receber qualquer vacina, com exceção das vacinas de vírus vivo atenuado. Vacinas antipólio e antifebre amarela, no entanto, podem ser aplicadas se o risco de exposição for alto. Adolescentes infectados com HIV não devem receber a BCG; em casos mais severos, a MMR também deve ser evitada. Estes pacientes também devem receber a vacina antipólio inativada (Salk) em vez da Sabin. Já pacientes oncológicos não devem receber vacinas de vírus vivo atenuado durante a terapêutica de imunossupressão²¹.

O Quadro 1 ilustra as informações descritas no texto.

Quadro 1 - Calendário de imunização de rotina na adolescência

Vacina contra	Nome comercial	Doses (intervalos)	Volume (via)	Idade
Sarampo / Caxumba / Rubéola	MMR, Trimovax	1 dose	0,5ml (SC)	10-12 anos
Tuberculose	BCG	1 dose	0,1ml (ID)	10-12 anos se PPD não-reator
Difteria/Tétano	Td (dupla tipo adulto)	1 dose	0,5ml (IM)	10 anos após a última dose de Td ou DPT
Hepatite B	Engerix-B	3 doses (0,1,6 meses)	0-18 anos: 10mg (0,5ml, IM) ≥ 19 anos: 20mg (1,0ml, IM)	qualquer idade
Hepatite A	Havrix	3 doses (0,1,6 meses)	0-18 anos: 360 EU (0,5ml, IM) ≥ 19 anos: 720 EU (1,0ml, IM)	qualquer idade
Varicela	Varivax	até 13 anos: 1 dose após 13 anos: 2 doses (0,1 mês)	0,5 ml (SC)	qualquer idade

Agradecimento

Agradeço ao Dr. Gabriel Oselka pela orientação, e aos membros do Comitê de Adolescência da Sociedade de Pediatria de São Paulo pela leitura crítica do manuscrito.

Referências bibliográficas

- Gardner P, Eickhoff T, Poland GA et al. Adult immunizations. *Ann Intern Med* 1996; 124:35-40.
- Gardner P, Schaffner W. Immunization of adults. *New Engl J Med* 1993; 328:1252-8.
- Chipkevitch E. Puberdade & Adolescência: Aspectos biológicos, clínicos e psicossociais. São Paulo: Roca, 1995.
- Nemir RL. Perspectives in adolescent tuberculosis: Three decades of experience. *Pediatrics* 1986; 78:399-405.
- Baldy JLS. Hepatite por virus. In: Amato Neto V, Baldy JLS, eds. *Doenças Transmissíveis*. 3º ed. São Paulo: Sarvier, 1989:467-508.
- Reece SM. Immunization strategies for the elimination of Hepatitis B. *Nurse Pract* 1993; 18:42-50.
- Centers for Disease Control and Prevention. Update: Recommendations to prevent Hepatitis B virus transmission - United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1995; 44:574-5.
- Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis B vaccination of adolescents - California, Louisiana, and Oregon, 1992-1994. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1994; 43:605-9.
- Brookman RR, Koff RS, Schaffner W et al. Critical issues surrounding Hepatitis B vaccination for adolescents: A roundtable. *J Adolesc Health* 1995; 17:208-33.
- Lawrence MH, Goldstein MA. Hepatitis B immunization in adolescents. *J Adolesc Health* 1995; 17:234-43.
- Society for Adolescent Medicine. Position statement on Hepatitis B immunization. *J Adolesc Health* 1995; 17:256.
- Kwan-Gett TSC, Whitaker RC, Kemper KJ. A cost-effectiveness analysis of prevaccination testing for Hepatitis B in adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 148:915-20.
- Committee on Infectious Diseases - American Academy of Pediatrics. Recommendations for the use of live attenuated varicella vaccine. *Pediatrics* 1995; 95:791-6.
- Krause PR, Klinman DM. Efficacy, immunogenicity, safety, and use of live attenuated chickenpox vaccine. *J Pediatr* 1995; 127:518-25.
- Huse DM, Meissner HC, Lacey MJ et al. Childhood vaccination against chickenpox: An analysis of benefits and costs. *J Pediatr* 1994; 124:869-74.
- Pannuti CS. Hepatitis A antibodies in two socioeconomically distinct populations of São Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1985; 27:162-4.
- Centers for Disease Control and Prevention. Licensure of inactivated Hepatitis A Vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1995; 44:559-60.
- Hollinger FB. Who should receive hepatitis A vaccine? A strategy for controlling Hepatitis A in the United States. *J Infect Dis* 1995; 117(Suppl 1): 73-7.
- Markowitz LE, Orenstein WA. Measles vaccines. *Pediatr Clin North Am* 1990; 37:603-25.
- Dunlap NE, Briles DE. Immunology of tuberculosis. *Med Clin North Am* 1993; 77:1235-51.

21. Israele V, Brunell PA. Immunizations. In: Friedman SB, Fisher M, Schonberg SK, eds. Comprehensive Adolescent Health Care. St. Louis: Quality Medical Publishing, 1992:496-512.
22. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. Prevention and control of Influenza: Part 1, Vaccines. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1993; 42:1-14.

Endereço para correspondência:

Dr. Eugenio Chipkevitch

Instituto Paulista de Adolescência - Rua Nebraska, 97

São Paulo - SP - CEP 04560-010

Fones (011) 533.3305 / 5561.1052

Fax (011) 5561.0623 / 543.5477