

Recomendação e segurança da vacinação em pacientes com artrite reumatoide utilizando tratamento imunossupressor

Recommendation and safety of vaccination in patients with rheumatoid arthritis using immunosuppressive treatment

Recomendación de vacunación y seguridad en pacientes con artritis reumatoide que utilizan tratamiento inmunosupresor

Recebido: 24/05/2021 | Revisado: 01/05/2021 | Aceito: 05/06/2021 | Publicado: 20/06/2021

Antônio Mateus Máximo da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4479-2372>

Centro Universitário de Patos, Brasil

E-mail: antoniosilva@med.fiponline.edu.br

Daniele Kelle Lopes de Araújo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5404-4135>

Centro Universitário de Patos, Brasil

E-mail: danieleklaraujo@gmail.com

Milena Nunes Alves de Sousa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8327-9147>

Centro Universitário de Patos, Brasil

E-mail: milenanunes@fiponline.edu.br

Resumo

Introdução: A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune inflamatória frequentemente tratada se utilizando drogas imunossupressoras que estão diretamente relacionadas a ocorrência de manifestações oportunistas. Logo, a vacinação pode ser um meio de proteção, porém deve ser avaliada sua segurança e recomendação. **Objetivo:** Identificar a segurança e a recomendação da vacinação em pacientes tratando AR. **Método:** Revisão integrativa da literatura, desenvolvida a partir de 11 artigos obtidos da base de dados PubMed®, e 3 artigos obtidos na biblioteca BVS em que foram utilizados mesmos descritores em Ciências da Saúde, totalizando 14 trabalhos analisados, foi definido um recorte temporal contemplando artigos dos últimos 5 anos. **Resultados:** Conforme os achados, as principais vacinas recomendadas e seguras são a Pneumocócica, Influenza, Hepatite B, Papiloma Vírus Humano (HPV) e Herpes Zoster. No entanto, deve-se se atentar com a interação entre vacina-medicamento, pois essa relação pode causar prejuízos na performance da vacina ou mesmo prejuízo ao paciente. **Conclusão:** Diante dos estudos analisados, conclui-se que a vacinação é de modo geral recomendada e segura para os indivíduos que possuem artrite reumatoide em tratamento com imunossupressor.

Palavras-chave: Artrite reumatoide; Vacinação; Imunossupressão.

Abstract

Introduction: Rheumatoid arthritis (RA) is an inflammatory autoimmune disease often treated using immunosuppressive drugs that are directly related to the occurrence of opportunistic manifestations. Therefore, vaccination can be a means of protection, but its safety and recommendation must be evaluated. **Objective:** To identify the safety and recommendation of vaccination in patients treating RA. **Method:** Integrative literature review, developed from 11 articles obtained from the PubMed® database, and 3 articles obtained from the BVS library in which the same descriptors were used in Health Sciences, totaling 14 analyzed works, a time frame was defined, covering articles from the last 5 years. **Results:** According to the findings, the main recommended and safe vaccines are Pneumococcal, Influenza, Hepatitis B, Human Papilloma Virus (HPV) and Herpes Zoster. However, attention must be paid to the interaction between vaccine-drug, as this relationship can cause damage to the performance of the vaccine or even harm to the patient. **Conclusion:** Based on the analyzed studies, it is concluded that vaccination is generally recommended and safe for individuals with rheumatoid arthritis undergoing treatment with immunosuppressants.

Keywords: Rheumatoid arthritis; Vaccination; Immunosuppression.

Resumen

Introducción: La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune inflamatoria que a menudo se trata con fármacos inmunosupresores que están directamente relacionados con la aparición de manifestaciones oportunistas. Por

tanto, la vacunación puede ser un medio de protección, pero se debe evaluar su seguridad y recomendación. Objetivo: Identificar la seguridad y recomendación de vacunación en pacientes en tratamiento con AR. Método: Revisión bibliográfica integrativa, desarrollada a partir de 11 artículos obtenidos de la base de datos PubMed®, y 3 artículos obtenidos de la biblioteca BVS en los que se utilizaron los mismos descriptores en Ciencias de la Salud, totalizando 14 trabajos analizados, se definió un marco temporal, contemplando artículos de los últimos 5 años. Resultados: Según los hallazgos, las principales vacunas recomendadas y seguras son el neumococo, la influenza, la hepatitis B, el virus del papiloma humano (VPH) y el herpes zóster. Sin embargo, se debe prestar atención a la interacción entre la vacuna y el fármaco, ya que esta relación puede dañar el rendimiento de la vacuna o incluso dañar al paciente. Conclusión: Con base en los estudios analizados, se concluye que la vacunación es generalmente recomendada y segura para personas con artritis reumatoide en tratamiento con inmunosupresores.

Palabras clave: Artritis reumatoide; Vacunación; Inmunosupresión.

1. Introdução

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune inflamatória simétrica crônica que afeta inicialmente pequenas articulações, depois se transforma em grandes articulações e, eventualmente, afeta a pele, os olhos, o coração, os rins e os pulmões. Normalmente, os ossos e a cartilagem da articulação são destruídos e os tendões e ligamentos são enfraquecidos (Lee, Kim, Cho, & Lee, 2017). Todos esses danos às articulações podem levar a deformidades e erosões ósseas, que, geralmente, são dolorosas para o paciente (McInnes & Schett, 2011).

É sabido que: dor nas articulações danificadas pela AR (articulações meta-falangianas, punho proximal entre os dedos), dificuldade em fechar as mãos pela manhã e rigidez matinal são considerados os sintomas que mais afetam a vida do paciente com AR.. Fadiga, febre, perda de peso, sensibilidade, inchaço, febre nas articulações e nódulos reumatoides sob a pele compõem o quadro. O início da doença geralmente ocorre entre 35 e 60 anos, com remissão e piora. Também pode afetar crianças com menos de 16 anos, chamada de Artrite Reumatoide Juvenil (ARJ), semelhante à Artrite Reumatoide, mas nenhum fator reumatoide foi encontrado (Chaudhari, Rizvi & Syed, 2016; Araujo, Silva, Figueiredo & Novaes, 2020).

Outrossim, as doenças reumáticas inflamatórias autoimunes, como artrite reumatoide, artrite psoriática e espondilite anquilosante são frequentemente tratadas utilizando-se drogas imunossupressoras. Os imunossupressores usados para tratá-las incluem corticosteroide convencionais, drogas antirreumáticas modificadores de doenças sintéticas (dmARDs) tais como metotrexato, sulfassalazina, leflunomida e hidroxicloroquina. DMARDs sintéticos direcionados (tsDMARDs), como também os novos agentes orais tofacitinibe ou apremilast e DMARDs biológicos (bDMARDs), como etanercept ou rituximabe (Alten et al., 2017). Entre os medicamentos usados para o alívio da doença, o metotrexato (MTX) é considerado um dos medicamentos mais tolerados. Atualmente, representa o fármaco padrão da monoterapia, além de bloquear a progressão das lesões por radiação, também reduz efetivamente a dose e os sintomas de atividade e melhora o estado funcional (Roland, Lopes, Nascimento Júnior, Nascimento & Leitão, 2020).

Ademais, pacientes com doença reumática têm um risco aumentado de contrair pneumococo, *Haemophilus influenzae* e meningococo. Além disso, em pacientes com reumatismo recebendo tratamento imunossupressor, infecções com vírus da hepatite B (HBV), vírus do sarampo, varicela, vírus do herpes zoster (VZV) e *Mycobacterium tuberculosis* podem causar consequências graves. Por outro lado, é sabido que certos vírus, como o vírus Epstein-Barr, o parvovírus humano B-19 e o vírus da rubéola, causam o aparecimento ou exacerbação do reumatismo (Kobayashi et al., 2014).

A terapia com drogas modificadoras da atividade de doença quando iniciada de modo precoce permite atingir a remissão dessas patologias em um grande número de pacientes (Smolen et al., 2017). No entanto, o tratamento utilizando drogas imunossupressoras está diretamente relacionado a ocorrência de manifestações oportunistas que resultam em aumento da morbidade e da mortalidade. As terapias com dmARD sintéticos ou biológicos, diminuem a resposta imunológica, facilitando a disseminação de patógenos e conseqüentemente a instalação de infecções (Ramiro et al., 2017). Além da terapia

imunossupressora, a própria condição autoimune subjacente, bem como as comorbidades apresentadas pelos pacientes são fatores que também contribuem para a ocorrência aumentada de infecções (Alten et al., 2016).

Na última década e meia, a comunidade reumatológica aumentou muito o interesse na vacinação de pacientes com reumatismo pediátrico (PRD). O pano de fundo para este interesse é que as pessoas estão se tornando mais conscientes do aumento do risco de doenças evitáveis por vacinas nesta categoria de pacientes, e cada vez mais imunossupressores (como agentes biológicos) são usados para controlar PRD e introduzir novos programas de vacinação em muitos países/regiões (por exemplo, vacinas contra o papilomavírus humano (HPV) e varicela-zóster). Existem três problemas principais com a vacinação de pacientes com PRD: o risco de antecipar crises de doença reumática; imprecisão quanto à indução de imunidade adequada, incluindo proteção de período extenso e o risco de infecção transmitida por patógenos de cepas vacinais após vacinas vivas em pacientes imunossuprimidos (Akikusa & Crawford, 2014).

É evidente que as taxas nacionais de vacinação ainda estão abaixo do ideal. A discrepância entre consciência de risco de complicações e as reais taxas de vacinação foram relatadas de vários centros na América e Europa. Falta de recomendações médicas pareciam ser o fator mais importante para o estado não vacinal (Lampropoulos et al., 2015). Assim, enquanto a falta de conhecimento dos pacientes ou atitudes negativas em relação à vacinação desempenham um papel menor. Com o aumento do número de medicamentos imunomoduladores disponíveis capazes de tratar AR, surgiram questões sobre a segurança e eficácia das vacinações em pacientes com AR em tais terapias (Hmamouchi, Winthrop, Launay, & Dougados, 2015).

Desse modo, a prevenção de infecções é imprescindível no manejo de pacientes com artrite reumatoide que estão em uso de imunossupressores. A vacinação é um meio capaz de preveni-las induzindo e/ou aumentando a imunidade protetora, sendo particularmente importante em pacientes com doenças reumáticas inflamatórias autoimunes, tendo em vista que reduz as taxas de internação hospitalar por infecção, visitas ao pronto-socorro e taxa de doenças infecciosas invasivas (Fernandez-Martinez, Cortes, Borrás-Blasco, Gracia-Pérez & Casterá, 2016).

Logo, levando-se em consideração as informações apresentadas acima, o presente estudo teve como objetivo analisar a se há recomendação para vacinação em paciente portadores de doenças reumáticas autoimunes em tratamento com medicações imunossupressoras e, se recomendada, qual o nível de segura dessa imunização nos pacientes. Para isso, serão utilizados recursos de uma Revisão Integrativa da Literatura (RIL). Para justificar a escolha desse tema, pontua-se que é de extrema importância para o manejo clínico do paciente que, se possível, sejam evitadas outras doenças como consequência do tratamento da atual enfermidade, e, para isso, a utilização das vacinas podem ser grandes aliadas nesse processo.

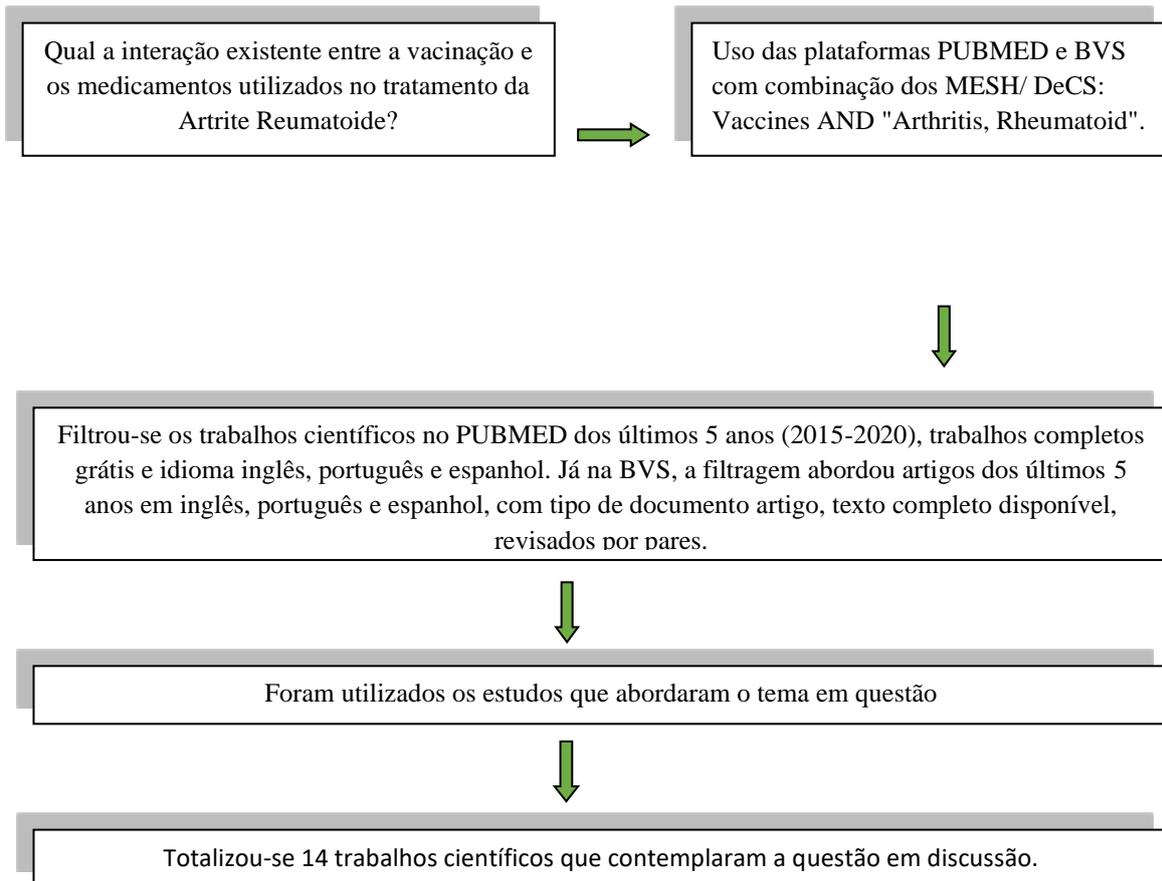
2. Metodologia

Este estudo é uma revisão abrangente da literatura (RIL). Trata-se de um método de obtenção de recursos de informação, utilizado para realizar avaliação crítica e abrangente de evidências sobre um tema específico, a fim de obter informações sobre o tema, poder estabelecer medidas de intervenção de solução e apontar deficiências na pesquisa, com intuito de realizar análises para melhorar possíveis novas pesquisas (Sousa, Marques-Vieira, Severino & Antunes, 2017).

Para execução da RIL, inicialmente foi feita uma pergunta "Qual a interação existente entre a vacinação e os medicamentos utilizados no tratamento da Artrite Reumatoide?". Para obter a resposta a esta questão, utilizou-se a base de dados PubMed®, por meio dos seguintes Medical Subject Heading (MESH): Vaccines AND "Arthritis, Rheumatoid". Por meio desta busca, foram obtidos 584 artigos científicos., foi aplicado um filtro de limite de tempo nos últimos cinco anos e texto completo grátis disponível, resultando em um total de 135 artigos. Em seguida, inseriu-se o filtro de publicações em inglês, português e espanhol e foram obtidos 65 artigos. Após a leitura dos títulos e dos resumos das publicações, somente 11 respondiam à pergunta em questão.

De forma concomitante, utilizou-se, também, da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), com os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Vaccines AND "Arthritis, Rheumatoid". Por meio dessa busca, foram obtidos 285 artigos científicos. Com base nesse número, foi aplicado um filtro de limite de tempo nos últimos cinco anos, texto completo disponível e tipo de documento artigo. Em seguida, inseriu-se o filtro de publicações em inglês, português e espanhol e foram obtidos 45 artigos. Após a leitura das publicações, somente 3 respondiam à pergunta em questão.

Figura 1: Fluxograma de pré-seleção e seleção dos estudos.



Fonte: Autores.

3. Resultados

Dentre as plataformas de pesquisa utilizadas, aproximadamente 84,6% dos trabalhos estavam inclusos na PUBMED. O ano de publicação das publicações se distribuíram da seguinte forma: 2015 (n=3), 2016 (n=1), 2017 (n=3), 2018 (n=2), 2019 (n=2), 2020 (n=2) e 2021 (n=1). Ainda, com relação ao idioma dos artigos, 100% dos trabalhos se encontram na língua inglesa (Quadro 1).

Quadro 1: Caracterização dos estudos selecionados quanto aos autores, ano, bases de dados e idioma. Patos, 2020.

Autores e Ano	Título do Artigo	Base de Dados	Idioma
Singh et al. (2015)	American College of Rheumatology Diretrizes para o tratamento da artrite reumatóide	PUBMED	Inglês
Meroni et al. (2018)	Vaccinations in adults with rheumatoid arthritis in an era of new disease-modifying anti-rheumatic drugs	PUBMED	Inglês
Winthrop et al. (2017)	The Safety and Immunogenicity of Live Zoster Vaccination in Patients With Rheumatoid Arthritis Before Starting Tofacitinib: A Randomized Phase II Trial	PUBMED	Inglês
Park et al. (2018)	Impact of temporary methotrexate discontinuation for 2 weeks on immunogenicity of seasonal influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial	BVS (PUBMED)	Inglês
Winthrop et al. (2015)	The effect of tofacitinib on pneumococcal and influenza vaccine responses in rheumatoid arthritis	PUBMED	Inglês
Alten et al. (2016)	Antibody response to pneumococcal and influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis receiving abatacept.	PUBMED	Inglês
Calabrese et al. (2020)	Live Zoster Vaccine in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Tofacitinib With or Without Methotrexate, or Adalimumab With Methotrexate: A Post Hoc Analysis of Data From a Phase IIIb/IV Randomized Study.	PUBMED	Inglês
Winthrop et al. (2020)	Long-term effectiveness of live herpes zoster vaccine in patients with rheumatoid arthritis subsequently treated with tofacitinib	PUBMED	Inglês
Jain et al. (2017)	Effect of disease-modifying antirheumatic drug therapy on immune response to trivalent influenza vaccine in rheumatoid arthritis	PUBMED	Inglês
Migita et al. (2015)	Effect of abatacept on the immunogenicity of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination (PPSV23) in rheumatoid arthritis patients	PUBMED	Inglês
Izumi et al. (2017)	The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis: a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial	PUBMED	Inglês
Solay et al. (2019)	High dose hepatitis B vaccine is not effective in patients using immunomodulatory drugs: a pilot study	PUBMED	Inglês
Winthrop et al. (2019)	Evaluation of pneumococcal and tetanus vaccine responses in patients with rheumatoid arthritis receiving baricitinib: results from a long-term extension trial substudy	BVS (PUBMED)	Inglês
Geisen et al. (2021)	Immunogenicity and safety of anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients with chronic inflammatory conditions and immunosuppressive therapy in a monocentric cohort	BVS (PUBMED)	Inglês

Fonte: Autores.

Quanto aos periódicos importantes selecionados, não há duplicação. Dos países de origem dos produtos científicos, em 50% das publicações não foi possível a identificação. Dos identificados, o Japão representa a maioria (40%; n=2). Quanto ao Qualis CAPES, 71,4% dos periódicos utilizam Qualis A (Quadro 2).

Quadro 2: Caracterização dos estudos selecionados quanto ao título dos periódicos, Qualis CAPES e país. Patos, 2020.

Autores/Ano	Título do Periódico	Qualis Capes	País
Singh et al. (2015)	Arthritis & Rheumatology	A1	Diversos
Meroni et al. (2018)	Clinical and experimental rheumatology	B1	Diversos
Winthrop et al. (2017)	Arthritis & Rheumatology	A1	Estados Unidos
Park et al. (2018)	Annals of the rheumatic diseases	A1	Coreia do Sul
Winthrop et al. (2015)	Annals of the rheumatic diseases.	A1	Estados Unidos
Alten et al. (2016)	BMC Musculoskeletal Disorders	B1	Não Identificado
Calabrese et al. (2020)	Arthritis Care & Research	A2	Diversos
Winthrop et al. (2020)	Annals Of Rheumatic Diseases	A1	Não Identificado
Jain et al. (2017)	Indian Journal Of Medical Research	B2	Índia
Migita et al. (2015)	Arthritis Research & Therapy	A2	Japão
Izumi et al. (2017)	Arthritis Research & Therapy	A2	Japão
Solay et al. (2019)	Human Vaccines & Immunotherapeutics	B1	Turquia
Winthrop et al. (2019)	Arthritis research & therapy	A2	Não identificado
Geisen et al. (2021)	Annals Of Rheumatic Diseases	A1	Alemanha

Fonte: Autores.

Dos estudos analisados, 14% (n=2) envolveram as revisões sistemáticas de literatura. 57% (n=8) são estudos clínicos, ensaios randomizados, estudos multicêntricos e prospectivo. Dentre os públicos pesquisados nesses estudos, pacientes adultos (acima de 18 anos) representaram a grande maioria do público alvo (Quadro 3).

Quadro 3: Caracterização dos estudos selecionados quanto ao tipo de pesquisa e população-alvo. Patos, 2020.

Autores/Ano	Tipo de pesquisa	População-alvo
Singh et al. (2015)	Revisão Sistemática	Portadores de Artrite Reumatoide
Meroni et al. (2018)	Revisão da Literatura	pacientes adultos com AR
Winthrop et al. (2017)	Ensaio Clínico Randomizado	pacientes com AR ativa que estavam recebendo doses básicas estáveis de MTX
Park et al. (2018)	Ensaio Clínico Randomizado	pacientes com AR em dose estável de MTX
Winthrop et al. (2015)	Ensaio Clínico Randomizado	Estudo A: pacientes virgens de tofacitinibe com AR Estudo B: subgrupo de pacientes com AR que participam de um estudo de tofacitinibe LTE em andamento
Alten et al. (2016)	Estudo Multicêntrico	pacientes que receberam abatacept em dose fixa 125 mg / semana com DMARDs de base
Calabrese et al. (2020)	Ensaio Clínico Randomizado	pacientes elegíveis tinham idade ≥ 18 anos com AR ativa com base nos critérios ACR / EULAR
Winthrop et al. (2020)	Revisão Sistemática	Portadores de Artrite Reumatoide
Jain et al. (2017)	Estudo Prospectivo	Pacientes adultos consecutivos com AR
Migita et al. (2015)	Ensaio Clínico Randomizado	Pacientes com AR diagnosticada clinicamente
Izumi et al. (2017)	Ensaio Clínico Randomizado	Pacientes com AR diagnosticada clinicamente
Solay et al. (2019)	Não identificado	Pacientes em uso de medicamentos imunomoduladores
Winthrop et al. (2019)	Não identificado	Pacientes 18 anos ou mais com AR ativa de moderada a grave
Geisen et al. (2021)	Estudo de Coorte	Pacientes com doença inflamatória crônica em tratamento com imunossupressor

Fonte: Autores.

Quadro 4: Categorização dos achados da RIL. Patos, 2020.

Vacina	Artigo	Resultado	Recomendação
Pneumocócica	Singh et al. (2015)	O CDC recomenda a vacina pneumocócica conjugada (PCV13 ou Prevenar 13) para todas as crianças menores de 5 anos de idade, todos os adultos ≥ 65 anos e pessoas de 6 a 64 anos de idade com certas condições médicas.	Recomendada
	Meroni et al. (2018)	De acordo com os dados da literatura, a vacinação pneumocócica pode ser administrada a pacientes com AR, possivelmente antes de iniciar a terapia de AR	
	Winthrop et al. (2015)	Estudo A: Menos pacientes com tofacitinibe (45,1%) desenvolveram respostas pneumocócicas satisfatórias em comparação ao placebo (68,4%), e os títulos pneumocócicos foram mais baixos com tofacitinibe (particularmente com metotrexato) Estudo B: proporções semelhantes de pacientes contínuos e retirados tiveram respostas satisfatórias ao PPSV-23 (75,0% e 84,6%, respectivamente) e influenza (66,3% e 63,7%, respectivamente)	
	Alten et al. (2016)	A maioria dos pacientes com AR que recebem tratamento com Abatacept SC são capazes de montar uma resposta imune primária ou de reforço apropriada para a vacina pneumocócica	
	Migita et al. (2015)	Os pacientes com AR que recebem ABT ainda se beneficiam de receber a vacinação PPSV23, embora produzam menos IgG em resposta a ela. Os resultados sugerem uma influência do ABT na resposta humoral à vacinação com PPSV23 sob tratamento com MTX; no entanto, são esperadas respostas de opsonina preservadas em pacientes com AR tratados com ABT mais MTX.	
	Izumi et al. (2017)	Dezessete (3,7%) dos 464 pacientes do grupo da vacina e 15 (3,4%) dos 436 pacientes do grupo do placebo desenvolveram pneumonia.	
	Winthrop et al. (2019)	Aproximadamente dois terços dos pacientes em uso de Baricitinibe por longo prazo obtiveram respostas humorais e funcionais satisfatórias à vacinação contra PCV-13, enquanto as respostas de TTV foram menos robustas. A resposta do PCV-13 não diminuiu naqueles que tomaram corticosteroides concomitantes	

Fonte: Autores.

Quadro 5: Categorização dos achados da RIL. Patos, 2020.

Vacina	Artigo	Resultado	Recomendação
Influenza	Park et al. (2018)	A descontinuação temporária do MTX por 2 semanas após a vacinação melhora a imunogenicidade da vacinação contra influenza sazonal em pacientes com AR sem aumentar a atividade da doença de AR	Recomendada
	Winthrop et al. (2015)	Estudo A: Proporções semelhantes de pacientes tratados com tofacitinibe e tratados com placebo desenvolveram respostas satisfatórias à influenza (56,9% e 62,2%, respectivamente) Estudo B: proporções semelhantes de pacientes contínuos e retirados tiveram respostas satisfatórias ao PPSV-23 (75,0% e 84,6%, respectivamente) e influenza (66,3% e 63,7%, respectivamente)	
	Alten et al. (2016)	A maioria dos pacientes com AR que recebem tratamento com Abatacept SC são capazes de montar uma resposta imune primária ou de reforço apropriada para a vacina contra influenza	
	Jain et al. (2017)	A vacinação trivalente contra influenza foi considerada segura e estimulou uma boa resposta de anticorpos em todos os grupos de estudo.	

Fonte: Autores.

Quadro 6: Categorização dos achados da RIL. Patos, 2020.

Vacina	Artigo	Resultado	Recomendação
Hepatite B	Singh et al. (2015)	Recomendada se os fatores de risco da hepatite B estiverem presentes (por exemplo, abuso de drogas intravenosas, múltiplos parceiros sexuais nos 6 meses anteriores, pessoal de saúde)	Recomendada
	Meroni et al. (2018)	A triagem para HBV é recomendada antes do início da imunossupressão, e pacientes sem natu-imunidade induzida por vacina ou os que estão em risco de adquirir HBV deve ser vacinado	
	Solay et al. (2019)	Ao comparar os títulos séricos de anti-HBs após a vacinação contra HBV, a média dos títulos anti-HBs foi $119,2 \pm 265,6$ UI / ml no grupo de vacina de dose padrão e $245,2 \pm 351,7$ UI / ml no grupo de vacina de alta dose. A diferença entre a vacinação de dose padrão e alta foi estatisticamente significativa ($p = 0,039$)	

Fonte: Autores.

Quadro 7: Categorização dos achados da RIL. Patos, 2020.

Vacina	Artigo	Resultado	Recomendação
Herpes Zoster	Singh et al. (2015)	Pacientes com AR que estão atualmente recebendo inibidores do fator de necrose tumoral, vacinas vivas atenuadas como a do herpes zoster não deve ser utilizadas	Recomendada (com exceções)
	Meroni et al. (2018)	O risco de HZ foi significativamente menor em pacientes vacinados em comparação com os não vacinados por 5 anos. A vacinação parece estar muito mais segura 1 mês antes para iniciar um bDMARDs ou tsDMARD, ou 1 mês após a descontinuação de tal terapia	
	Winthrop et al. (2017)	Os pacientes que iniciaram o tratamento com tofacitinibe 2–3 semanas após receberem LZV apresentaram respostas imunológicas humorais e mediadas por células específicas do VZV ao LZV semelhantes às dos pacientes tratados com placebo.	
	Alten et al. (2016)	HZ IRs foram 1,1 (intervalo de confiança de 95% [IC 95%] 0,3–2,9), 2,3 (IC 95% 1,0–4,6) e 1,7 (IC 95% 0,6–3,7) para monoterapia com tofacitinibe, tofacitinibe mais MTX e ADA mais MTX, respectivamente, e foram geralmente semelhantes entre pacientes vacinados e não vacinados.	
	Winthrop et al. (2020)	LZV pode não fornecer proteção adequada a longo prazo, conforme demonstrado anteriormente em indivíduos saudáveis com idade ≥ 60 anos, 3 anos após a vacinação, nos quais o risco de HZ foi reduzido em 51%.	
	Calabrese et al. (2020)	LZV foi bem tolerado e HZ IRs foram geralmente semelhantes entre os grupos de tratamento e pacientes vacinados versus não vacinados. No entanto, a Estratégia ORAL não foi alimentada para comparações entre pacientes vacinados e não vacinados porque $<20\%$ de todos os pacientes foram vacinados. Além disso, o LZV demonstrou ser eficaz apenas em $\sim 50\%$ dos indivíduos.	

Fonte: Autores.

Quadro 8: Categorização dos achados da RIL. Patos, 2020.

Vacina	Artigo	Resultado	Recomendação
Papiloma Vírus Humano	Meroni et al. (2018)	À luz do conhecimento atual, ACR e EULAR recomendam Vacina contra HPV em pacientes selecionados onde a vacina é indicada, independentemente de imunossupressão concomitante	Recomendada

Fonte: Autores.

Quadro 9: Categorização dos achados da RIL. Patos, 2020.

Vacina	Artigo	Resultado	Recomendação
SARS-CoV-2	Geisen et al. (2021)	Os anticorpos anti-SARS-CoV-2, bem como a atividade neutralizante, puderam ser detectados em todos os participantes do estudo. Os títulos de IgG foram significativamente mais baixos nos pacientes em comparação com os controles (2053 unidades de anticorpo de ligação (BAU) / ml \pm 1218 vs 2685 \pm 1102). Os efeitos colaterais foram comparáveis em ambos os grupos. Não foram observados efeitos adversos graves e nenhum paciente apresentou exacerbação da doença.	Recomendada

Fonte: Autores.

4. Discussão

Vacina Pneumocócica

De acordo com Meroni, Zavaglia e Girmenia (2018), os dados da literatura mostram que a vacinação pneumocócica pode ser administrada a pacientes com artrite reumatoide, possivelmente antes de iniciar a terapia de AR. Reações sistêmicas, como diminuição do apetite, distúrbios do sono, febre e irritabilidade foram relatados em 80-85% dos destinatários de ambos os tipos da vacina, embora haja uma maior frequência de fadiga, mialgia, artrite, artralgia e parestesia após a vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente (PPSV-23). Além disso, estudos voltados especificamente para avaliar a segurança das vacinas em indivíduos com doenças autoimunes mostraram que imunização é segura. Segundo Singh et al. (2015), o Colégio Americano de Reumatologia recomenda a vacina pneumocócica conjugada (PCV13 ou Prevenar 13) para todas as crianças menores de 5 anos de idade, todos os adultos ≥ 65 anos e pessoas de 6 a 64 anos de idade com certas condições médicas.

Além disso, um ensaio clínico randomizado mostrou que, em um estudo, menos pacientes com tofacitinibe (45,1%) desenvolveram respostas pneumocócicas satisfatórias em comparação ao placebo (68,4%), e os títulos pneumocócicos foram mais baixos com tofacitinibe (particularmente com metotrexato) em comparação a outro estudo, no qual as proporções semelhantes de pacientes contínuos e retirados tiveram respostas satisfatórias à PPSV-23 (75,0% e 84,6%, respectivamente) e influenza (66,3% e 63,7%, respectivamente). Logo, entre os pacientes que faziam uso do tofacitinibe, houve diminuição em resposta a PPSV-23, especialmente nos que associaram ao metotrexato. Entre os pacientes que utilizam tofacitinibe, a parada temporária do medicamento teve efeito limitado sobre as respostas da vacina contra influenza ou PPSV-23 (Winthrop et al., 2015).

A maioria dos pacientes com artrite reumatoide que recebem tratamento com Abatacept (ABT) são capazes de montar uma resposta imune primária ou de reforço apropriada, ou seja, ainda se beneficiam de receber a vacinação PPSV23, embora produzam menos IgG em resposta a ela. Um estudo multicêntrico e um randomizado, no qual mais de 1000 pacientes foram conduzidos afim de mostrar a segurança da vacinação quando o paciente faz tratamento para AR com o ABT. Fatores como idade, comorbidade, pré-disposição a vacinação pode estar relacionados a uma menor eficiência da vacina. No entanto, segundo os estudos, de forma geral, há benefício. Os resultados sugerem uma influência do ABT na resposta humoral à vacinação com PPSV23 sob tratamento com metotrexato. A porcentagem de pacientes com uma resposta de anticorpos positiva, para pacientes no grupo ABT foram significativamente reduzidas em comparação com aquelas para pacientes nos grupos de controle ou apenas com metotrexato. Ou seja, associação metotrexato e ABT diminui a eficácia da vacinação, porém não contraindica (Migita et al., 2015; Alten et al., 2016).

Falando-se, ainda, em associação vacina-medicação, segundo Winthrop et al. (2019), aproximadamente dois terços dos pacientes em uso de Baricitinibe por longo prazo obtiveram respostas humorais e funcionais satisfatórias à vacinação contra PCV-13, enquanto as respostas da antitetânica foram menos robustas. A resposta do PCV-13 não diminuiu naqueles que tomaram corticosteroides concomitantes.

Em contrapartida, segundo Izumi et al. (2017), após estudo prospectivo, multicêntrico, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo realizado no Japão, dezessete (3,7%) dos 464 pacientes do grupo da vacina pneumocócica e 15 (3,4%) dos 436 pacientes do grupo do placebo desenvolveram pneumonia. O estudo chegou a conclusões que a vacina, para aquele grupo, não performou de forma satisfatória. Fatores como idade avançada e presença de pneumonia intersticial foram fatores preditivos de pneumonia. A dificuldade fundamental em se obter a causa patológica definitiva da pneumonia também pode estar relacionada a esses dados negativos.

Vacina contra Influenza

A vacinação trivalente contra influenza foi considerada segura e estimulou uma boa resposta de anticorpos em todos os grupos de estudo. Chegou-se a essa conclusão através de um estudo com cinquenta e um pacientes com AR em terapia estável com metotrexato (MTX) (≥ 15 mg/sem), 51 pacientes com AR virgens de DMARD recém-diagnosticados e 45 controles saudáveis receberam uma dose única de vacina trivalente sazonal inativada contra influenza. A vacinação trivalente contra influenza mostrou segurança uma boa resposta de anticorpos nos grupos avaliados. Não existiu impacto da idade, sexo ou terapia com metotrexato na resposta à vacinação, com exceção de um tipo específico de cepa chamada Yamagata, na qual controles saudáveis performaram resposta imune positiva maior. A atividade da doença não foi influenciada pela vacinação (Jain et al., 2017).

Através de um estudo randomizado realizado com 312 pacientes com artrite reumatoide ao longo de 3 meses, foi possível observar que a descontinuação temporária do metotrexato por 2 semanas após a vacinação, melhora a imunogenicidade contra influenza sazonal em pacientes com AR sem aumentar a atividade da doença. Isso porque a maioria de pacientes do grupo de não utilização do metotrexato alcançou resposta adequada à vacina, apresentando aumento maior ou igual a quatro vezes no título de anticorpos HI em $\geq 2 / 4$ antígenos de influenza, se comparado com o grupo de continuação de metotrexato (75,5% vs 54,5%, $p < 0,001$; diferença 21,0%, IC 95% 10,6% a 31,7%) (Park et al., 2018).

De forma concomitante à vacina pneumocócica, através dos estudos randomizados e multicêntricos, a maioria dos pacientes com AR que recebem tratamento com Abatacept são capazes de montar uma resposta imune primária ou de reforço apropriada para a vacina contra influenza (Winthrop et al., 2015). Estudos com dois perfis de grupo, sendo ele A, no qual os pacientes foram tratados com tofacitinibe e com placebo, mostraram respostas adequadas para vacina contra influenza. O estudo B demonstra proporções parecidas entre pacientes que permaneceram em uso contínuo o tofacitinibe e que retiraram (Alten et al., 2016).

Vacina contra Hepatite B

Segundo Meroni et al. (2018), a triagem para realização da vacina contra a hepatite B (HBV) é recomendada antes do início do tratamento com imunossupressão. Dados mostram que pacientes com artrite reumatoide que portam o vírus da hepatite B podem reativa-lo em consequência do tratamento utilizando a imunossupressão, principalmente nos indivíduos que estão em uso de inibidor do fator de necrose tumoral e rituximabe. De acordo com Singh et al. (2015), deve-se ficar atento a recomendação da vacina se os fatores de risco da hepatite B estiverem presentes (por exemplo, abuso de drogas intravenosas, múltiplos parceiros sexuais nos 6 meses anteriores, antecedente pessoal de saúde). Os resultados mostraram que, quando atrelado a esses fatores, a recomendação da vacina se torna de grande importância.

Ao comparar os títulos séricos de anti-HBs após a vacinação contra HBV, a média dos títulos anti-HBs foi $119,2 \pm 265,6$ UI/ml no grupo de vacina de dose padrão e $245,2 \pm 351,7$ UI/ml no grupo de vacina de alta dose. A diferença entre a vacinação de dose padrão e alta foi estatisticamente significativa ($p = 0,039$). Dessa forma, segundo Solay e Eser (2019), uma alta dose da vacina é benéfica ao paciente que está tratando artrite reumatoide, já que dados estatísticos mostram sua relevância nos títulos de anti-HBs.

Vacina contra Papiloma Vírus Humano (HPV)

A carga do papiloma vírus humano (HPV) em pessoas portadoras de artrite reumatoide não está bem estabelecido. Poucos dados estão disponíveis para vacina de HPV e sua imunogenicidade para a AR. Uma revisão sistemática dos dados existentes em lúpus eritematoso sistêmico (LES), artrite juvenil idiopática (AJI) e doença inflamatória intestinal (DII) concluía que a vacina é bem tolerada e eficaz na maioria desses pacientes, embora estudos maiores que avaliem especificamente o efeito

dos medicamentos sobre imunogenicidade são necessárias. À luz do conhecimento atual, o American College of Rheumatology (ACR) e o European League Against Rheumatism (EULAR) recomendam a vacina contra HPV em pacientes selecionados onde a vacina é indicada, independentemente de imunossupressão concomitante (Meroni et al., 2018).

Vacina contra Herpes Zoster

A infecção por herpes é mais frequente em pacientes com um sistema imunológico afetado, ou seja, quando houver alguma condição causando uma diminuição da imunidade celular mediada, tais como envelhecimento, imunossupressão e ou pacientes com artrite reumatoide que possuem um elevado risco em relação a população em geral. Pacientes com AR que estão atualmente recebendo inibidores do fator de necrose tumoral, vacinas vivas atenuadas como a do herpes zoster não deve ser utilizadas. A vacinação parece estar mais segura um mês antes para iniciar bDMARDs ou tsDMARD, ou um mês após a descontinuação de tal terapia (Singh et al., 2015; Meroni et al., 2018). Isso foi observado pois os pacientes que iniciaram o tratamento com tofacitinibe 2–3 semanas após receberem vacina varicela zoster (LZV) apresentaram respostas imunológicas humorais e mediadas por células específicas do vírus varicela zoster (VZV) a LZV semelhantes às dos pacientes tratados com placebo (Winthrop et al., 2017).

LZV foi bem tolerado, porém pode não fornecer proteção adequada a longo prazo. Conforme estudos analisados, demonstrou-se que indivíduos saudáveis com idade ≥ 60 anos, 3 anos após a vacinação, houve a redução de risco de herpes zoster foi reduzido em 51%, ou seja, diminuiu com o passar dos anos (Winthrop et al., 2020; Calabrese et al., 2020)

No entanto, devido às limitações da análise, conclusões definitivas sobre a eficácia da vacina não podem ser extraídas desses dados. Mais estudos são necessários para comparar totalmente a eficácia das vacinas existentes em pacientes com AR em relação à população em geral e para identificar potenciais fatores modificáveis, como medicamentos concomitantes, para atingir a prevenção máxima de diversas doenças. Além disso, a eficácia e a segurança das novas vacinas devem ser investigadas em pacientes com AR, pois, de forma frequente, também surgem novas medicações para tratamento da AR no mercado, onde a interação com as vacinas ainda é desconhecida.

Vacina contra SARS-CoV-2

Geralmente, os pacientes que recebem terapia imunossupressora são considerados com risco aumentado de infecção. No entanto, os dados de registro parecem indicar que, no contexto da SARS-CoV-2, nem todos os pacientes imunossuprimidos apresentam um risco aumentado de COVID-19 grave. Na verdade, as terapias biológicas foram determinadas para reduzir o risco de hospitalização para pacientes com reumatismo, doença inflamatória intestinal crônica e psoríase devido a COVID-19. Após a segunda vacinação, anticorpos neutralizantes e anti-SARS-CoV-2 IgG foram detectados em todos os pacientes com doenças inflamatórias crônicas (DIC) e controles saudáveis. Nenhum não respondedor foi detectado em qualquer grupo. Antes da primeira vacinação, nenhum dos participantes tinha um título alto de anticorpos, o que indica que eles não foram infectados antes. (Geisen et al., 2021).

De fato, os efeitos colaterais registrados na pesquisa online foram comparáveis nos dois grupos. Em comparação com controles saudáveis, efeitos colaterais sistêmicos leves (como fadiga e mialgia) são mais comuns na coorte de pacientes com DIC. Os dados provam, pela primeira vez, que os pacientes com DIC que escolhem a terapia imunossupressora podem produzir uma resposta imune eficaz após a vacinação de mRNA da SARS-CoV-2 sem efeitos colaterais significativos ou deterioração. Portanto, é recomendada fortemente que os pacientes imunossuprimidos continuem a vacinar. No entanto, esses pacientes devem ser monitorados para anticorpos anti-SARS-CoV-2 após a vacinação, porque atualmente não se pode determinar a persistência dos títulos de anticorpos. Se o título de anticorpos de pacientes imunossuprimidos diminuir mais rapidamente do que em pessoas saudáveis, uma imunização de reforço (semelhante à vacinação contra hepatite B) pode ser necessária. O monitoramento

contínuo de grupos de pacientes vulneráveis é essencial para o sucesso da vacinação de longo prazo contra a SARS-CoV-2. (Geisen et al., 2021)

5. Considerações Finais

Diante dos resultados obtidos, infere-se que a vacinação, de um modo geral, é segura e recomendada para os pacientes em tratamento da artrite reumatoide com imunossuppressores. De fato, níveis insatisfatórios das taxas de vacinação são capazes de trazer malefícios ao paciente.

É importante salientar que existem oscilações quanto a segurança e eficiência de algumas vacinas quando o paciente faz uso de medicações específicas. Porém, notam-se efeitos negativos mais acentuados quando o indivíduo está em uso de inibidores do fator de necrose tumoral, especialmente na vacina contra Herpes Zoster, já que é do tipo viva. Por outro lado, tomando por base os estudos analisados na RIL, outras medicações como Abatacept, não interferiram de forma significativa na performance das vacinas pneumocócica, influenza, herpes zoster, hepatite B e HPV.

Pode-se, portanto, pontuar que o conhecimento médico sobre tais vacinações, atrelado a sua real recomendação, baseado na sua segurança, é imprescindível para a manutenção da saúde dos pacientes que possuem artrite reumatoide e estão em tratamento.

Faz-se necessário que mais estudos de cunho clínico randomizado sejam estimulados no meio científico em relação ao tema vacinação em doenças reumáticas. Não obstante, devem-se ser feitos estudos que mostrem o quanto a prática da não recomendação, por parte dos médicos, atrelada à falta de instrução e conhecimento sobre vacinas, pode afetar o manejo das doenças reumatológicas que cursam com tratamento através de imunossuppressores.

Referências

- Akikusa, J. D., & Crawford, N. W. (2014). Vaccination in Paediatric Rheumatology. *Current Rheumatology Reports*, 16(8), 425-432.
- Alten, R., et al. (2016). Antibody response to pneumococcal and influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis receiving abatacept. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 17(1), 221-231.
- Araujo, J. C. de S., Silva, A. M. B. F. da, Figueiredo, N. M. A. de, & Novaes, C. de O. (2020). Impacto da dor e da fadiga no desempenho ocupacional de clientes com artrite reumatoide na Atenção Básica no Rio de Janeiro. *Research, Society and Development*, 9(7), e605974243.
- Calabrese, L. H., et al. (2020). Live Zoster Vaccine in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Tofacitinib With or Without Methotrexate, or Adalimumab With Methotrexate: a post hoc analysis of data from a phase iiiib/iv randomized study. *Arthritis Care & Research*, 72(3), 353-359.
- Chaudhari, K., Rizvi, S., & Syed, B. A. (2016). Rheumatoid arthritis: current and future trends. *Nature(9 Reviews Drug Discovery)*, 15(5), 305-306.
- Fernandez-Martinez, S., Cortes, X., Borrás-Blasco, J., Gracia-Pérez, A., & Casterá, M. E., (2016). Effectiveness of a systematic vaccination program in patients with autoimmune inflammatory disease treated with anti-TNF alpha drugs. *Expert Opinion On Biological Therapy*, 16(11), 1317-1322.
- Geisen, U. M., Berner, D. K., Tran, F., Sümbül, M., Vullriede, L., Ciripoi, M., Reid, H. M., Schaffarzyk, A., Longardt, A. C., Franzenburg, J., Hoff, P., Schirmer, J. H., Zeuner, R., Friedrichs, A., Steinbach, A., Knies, C., Markewitz, R. D., Morrison, PJ, Gerdes, S., Schreiber, S., & Hoyer, B. F. (2021). Imunogenicidade e segurança de vacinas de mRNA anti-SARS-CoV-2 em pacientes com doenças inflamatórias crônicas e terapia imunossupressora em uma coorte monocêntrica. *Anais das doenças reumáticas*, annrheumdis-2021-220272.
- Hmamouchi, I., Winthrop, K., Launay, O., & Dougados, M. (2015). Low rate of influenza and pneumococcal vaccine coverage in rheumatoid arthritis: data from the international comora cohort. *Vaccine*, 33(12), 1446-1452.
- Izumi, Y., et al. (2017). The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis: a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Research & Therapy*, 19(1), 140-149.
- Jain, V. K., et al. (2017). Effect of disease-modifying antirheumatic drug therapy on immune response to trivalent influenza vaccine in rheumatoid arthritis. *The Indian journal of medical research*, 145(4), 464-470.
- Kobayashi, I., et al. (2014). Pediatric Rheumatology Association of Japan recommendation for vaccination in pediatric rheumatic diseases. *Modern Rheumatology*, 25(3), 335-343.
- Lampropoulos, C. E., et al. (2015). Adverse events and infections in patients with rheumatoid arthritis treated with conventional drugs or biologic agents: a real world study. *Clinical and experimental rheumatology*, 33(2), 216-224.

- Lee, J., Kim, I. J., Cho, M., & Lee, J. (2017). A Case of Rheumatoid Vasculitis Involving Hepatic Artery in Early Rheumatoid Arthritis. *Journal Of Korean Medical Science*, 32(7), 1207-1210.
- McInnes, I. B., & Schett, G. (2011). The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *New England Journal Of Medicine*, 365(23), 2205-2219.
- Meroni, P. L., Zavaglia, D., & Girmenia, C. (2018). Vaccinations in adults with rheumatoid arthritis in an era of new disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Clinical and experimental rheumatology*, 36(2), 317-328.
- Migita, K., et al. (2015). Effect of abatacept on the immunogenicity of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination (PPSV23) in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Research & Therapy*, 17(1), 1-7.
- Park, J. K., et al. (2018). Impact of temporary methotrexate discontinuation for 2 weeks on immunogenicity of seasonal influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial. *Annals Of The Rheumatic Diseases*, 77(6), 898-904.
- Ramiro S., et al. (2017). Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the eular recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Annals Of The Rheumatic Diseases*, 76(6), 1101-1136.
- Roland, S., Lopes, R. de P., Nascimento Júnior, W. do, Nascimento, W. L. do, & Leitão, J. M. S. de R. (2020). Alterações Bioquímicas em Usuários de Metotrexato em Associação ao Leflunomida Para a Artrite Reumatóide. *Research, Society and Development*, 9(10), e8709109150.
- Singh, J. A., et al. (2015). American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology*, 68(1), 1-26.
- Smolen J. S., et al. (2016). EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Annals Of The Rheumatic Diseases*, 76(6), 960-977.
- Solay, A. H., & Eser, F. (2019). High dose hepatitis B vaccine is not effective in patients using immunomodulatory drugs: a pilot study. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 15(5), 1177-1182.
- Sousa, L. M. M., Marques-Vieira, C. M. A., Severino, S. S. P., & Antunes, A. V. (2017). Metodologia de Revisão Integrativa da Literatura em Enfermagem. *Revista Investigação em Enfermagem*, 2(21), 17-26.
- Winthrop, K. L., et al. (2015) The effect of tofacitinib on pneumococcal and influenza vaccine responses in rheumatoid arthritis. *Annals Of The Rheumatic Diseases*, 75(4), 687-695.
- Winthrop, K. L., et al (2017). The Safety and Immunogenicity of Live Zoster Vaccination in Patients With Rheumatoid Arthritis Before Starting Tofacitinib: a randomized phase ii trial. *Arthritis & Rheumatology*, 69(10), 1969-1977.
- Winthrop, K. L., et al. (2019). Evaluation of pneumococcal and tetanus vaccine responses in patients with rheumatoid arthritis receiving baricitinib: results from a long-term extension trial substudy. *Arthritis Research & Therapy*, 21(1), 1-10.
- Winthrop, K. L., et al. (2020). Long-term effectiveness of live herpes zoster vaccine in patients with rheumatoid arthritis subsequently treated with tofacitinib. *Annals Of The Rheumatic Diseases*, 79(5), 669-671.