

# Vacinação para gripe A (H1N1) em doentes com Lupus Eritematoso Sistémico

## *Influenza A (H1N1) vaccination in Systemic Lupus Erythematosus patients*

Fernando Salvador, Sofia Ribeiro, Cátia Macedo, João Neves, Sofia Teixeira, Fátima Farinha, Isabel Almeida, Carlos Vasconcelos

### Resumo

**Objectivo:** Avaliar retrospectivamente o uso da vacina para a gripe A e os seus efeitos na população de doentes adultos com Lupus Eritematoso Sistémico (LES) seguido na Unidade de Imunologia Clínica do Hospital Santo António – Porto, Portugal.

**Material e Métodos:** Efectuado um questionário telefónico, onde foi averiguado o número de indivíduos com o diagnóstico médico de gripe A. Foram também inquiridos se a vacina lhes havia sido proposta, se a tinham efectuado e se tinham apresentado reacções adversas locais e/ou sistémicas. Nos doentes aos quais foi administrada a vacina, foi avaliada a repercussão na actividade da doença numa escala numérica de 0 (doença não activa) a 10 (muito activa) no mês anterior e posterior à vacinação.

**Resultados:** Dos 318 doentes com LES seguidos na Unidade foram contactados 186 (idade média  $43 \pm 13$ ; 91% do sexo feminino). A vacinação tinha sido proposta a 37% dos doentes (68), tendo sido administrada a 28 doentes (41%). Dos vacinados, 72% apresentaram reacções adversas locais e 31% sistémicas. Em nenhum destes foi diagnosticada gripe. A média da avaliação global da actividade da doença no mês precedente e subsequente à administração da vacina foi de 3. A variação média foi de 0.

**Conclusão:** Apesar das recomendações da Direcção Geral de Saúde, uma significativa parte dos doentes com LES não foram vacinados quer porque, aparentemente, não lhes ter sido proposto, quer pela sua fraca adesão. Apesar de uma importante incidência de efeitos laterais locais e sistémicos, não se verificou alteração da actividade do LES.

**Palavras-chave:** Lupus Eritematoso Sistémico, vírus H1N1, vacinação, segurança.

### Abstract

**Objective:** To evaluate retrospectively the use of Influenza A (H1N1) vaccine and its effects on the Systemic Lupus Erythematosus (SLE) adult patients followed in the Clinical Immunology Unit of Hospital Santo Antonio – Porto, Portugal.

**Material and Methods:** A telephone survey was carried out, asking patients whether they had influenza A medical diagnosis. They were also asked whether the vaccine had been proposed and administered and if any local and/or systemic side effects had emerged. Patients who took the vaccine, were assessed regarding the effect of the disease activity on a numerical scale from 0 (no active disease) to 10 (very active) the month before and after vaccination.

**Results:** Of 318 SLE patients followed in the Unit, 186 (mean age  $43 \pm 13$ ; 91% female) were contacted. Vaccination was offered to 37% of them (68) and was administered to 28 patients (41%). 72% of vaccinated patients had local adverse reactions and 31% systemic. No influenza infection was diagnosed in vaccinated patients. The mean global assessment of disease activity in the month preceding and following the administration of the vaccine was 3. The mean scale variation was 0.

**Conclusion:** Despite the Health Portuguese Department recommendations for H1N1 vaccine, a significant number of SLE patients were not vaccinated either because they had not been proposed to, either by their poor compliance. Although a significant incidence of local and systemic side effects there was no change in SLE activity.

**Keywords:** Systemic Lupus Erythematosus, H1N1 virus, vaccination, safety.

### INTRODUÇÃO

Os doentes com Lupus Eritematoso Sistémico (LES) têm um risco acrescido (aproximadamente duas vezes em relação à população geral) de desenvolverem patologias infecciosas.<sup>1-3</sup> Esta predisposição é também

dependente dos corticosteróides e/ou outros fármacos imunossuppressores utilizados para controlo da doença.<sup>4,5</sup>

As vacinas constituem um modo eficaz e seguro de prevenirem alguns tipos de infecções. Desde a década de 70 que vários autores discutem a problemática da vacinação e da possibilidade de agudização da doença autoimune.<sup>6-10</sup> Recentemente, e após vários anos de discussão, foi demonstrado que a produção de anticorpos após a vacinação pode estar reduzida.<sup>11,12</sup> Po-

Unidade de Imunologia Clínica, Hospital Santo António, Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal

Recebido para publicação a 01.06.11

Aceite para publicação a 20.12.11

**1. Diagnóstico de gripe**

a) Foi-lhe diagnosticado por um médico gripe?

Sim	Não
-----	-----

b) Quando foi efectuado o diagnóstico?

--	--	--

c) Foram-lhe confirmados resultados positivos para o vírus da gripe A (H1N1)?

Sim	Não
-----	-----

**2. Vacina da gripe A?**

a) Foi-lhe proposto por um médico efectuar a vacina da gripe A?

Sim	Não
-----	-----

b) Foi-lhe administrada a vacina da gripe A?

Sim	Não
-----	-----

**3. Reacções adversas à vacinação para a gripe A**

a) Teve alguma das seguintes reacções adversas locais: inchaço, vermelhidão, calor ou dor?

Sim	Não
-----	-----

b) Teve alguma das seguintes reacções adversas generalizadas: febre, dores musculares, dores articulares ou gânglios aumentados?

Sim	Não
-----	-----

**4. Repercussão na actividade da doença**

a) Como avalia a actividade do Lupus no mês anterior à vacinação?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Melhor possível											Pior possível

b) Como avalia a actividade do Lupus no mês posterior à vacinação?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Melhor possível											Pior possível

Questionário.

**FIG. 1**

rém, a sua segurança e eficácia são mantidas.<sup>13-15</sup> Neste sentido é fortemente recomendada a vacinação contra a gripe nos doentes com patologia autoimune.<sup>16, 17</sup>

No fim de Março de 2009, a infecção por H1N1 colocou a população mundial em alerta. A 11 de Junho de 2009 a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou a primeira pandemia por influenza nos últimos 41 anos. Em Portugal, durante a fase

pandémica, foram registados 192.294 casos, sendo o primeiro na 18ª semana de 2009 e o último na 6ª semana de 2010.<sup>18</sup>

De forma a reduzir a morbi-mortalidade e a velocidade de expansão da doença, pese embora a escassez de estudos, foi proposta pela Direcção Geral de Saúde (DGS) a vacinação às populações de risco, nomeadamente doentes sob imunossupressão ou com

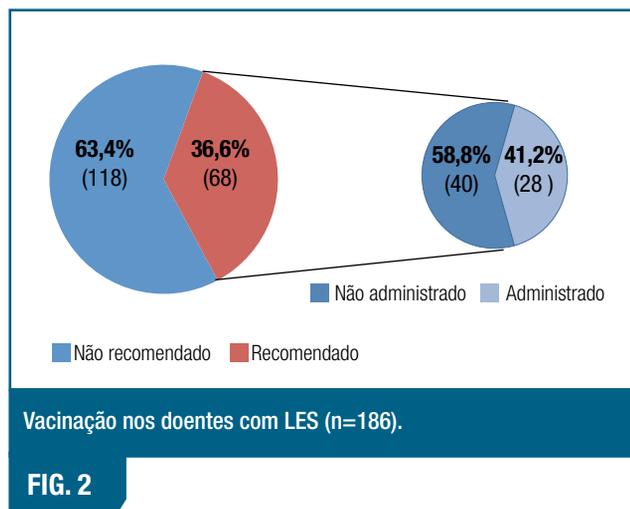


FIG. 2

patologia crónica.<sup>19</sup>

A vacina contra a infecção pelo vírus da gripe A adquirida por Portugal teve a designação comercial de Pandemrix®. Era uma vacina inactivada de viriões fragmentados com adjuvante AS03, composto por esqualeno, DL- $\alpha$ -tocoferol e polissorbato 80. Continha traços residuais de proteínas do ovo, ovalbumina, formaldeído, sulfato de gentamicina e desoxicolato de sódio. A vacina foi administrada numa dose única por via intramuscular no músculo deltóide no braço esquerdo preferencialmente nos cuidados de saúde primários.<sup>19</sup>

No sentido de avaliar a utilização da vacina da gripe A e as suas repercussões numa população portuguesa com LES foi efectuado este estudo.

## MATERIAL E MÉTODOS

Estudo retrospectivo da utilização da vacina da gripe A nos doentes com o diagnóstico de LES, segundo os critérios do *American College of Rheumatology (ACR)*,<sup>20</sup> seguidos na Unidade de Imunologia Clínica do Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto – Porto, Portugal. Os dados demográficos foram colhidos com a consulta do processo clínico. Foram excluídos nesta fase os doentes que não tinham contacto telefónico. Posteriormente foi realizado um questionário telefónico, a 15 de Março de 2010, onde foi averiguado o número de indivíduos com o diagnóstico de gripe efectuado por um médico e com resultados confirmatórios de H1N1 no período compreendido entre a semana 18 de 2009 e a semana 6 de 2010. Foram também inquiridos se a vacina lhes havia sido proposta, se a tinham efectuado e se tinham

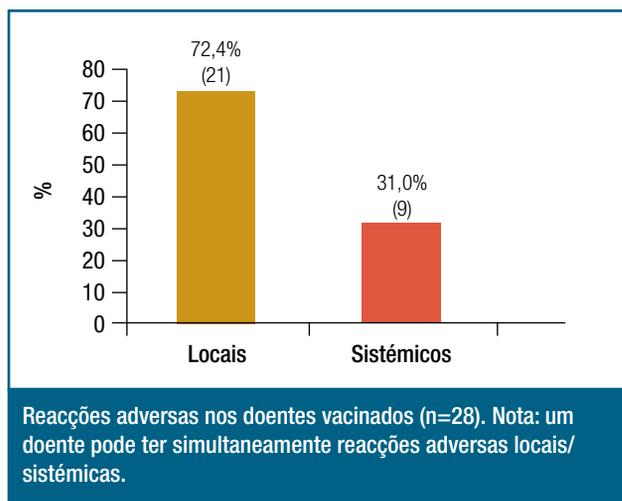


FIG. 3

apresentado reacções adversas locais (edema, rubor, calor e dor) e/ou sistémicas (febre, mialgias, artralgias e adenopatias). Nos doentes aos quais foi administrada a vacina foi avaliada a repercussão na actividade da doença autoimune de acordo com uma pontuação dada pelo doente numa escala numérica de 0 (doença não activa) a 10 pontos (doença muito activa) no mês anterior e posterior à vacinação (Fig. 1).

## RESULTADOS

São seguidos na Unidade de Imunologia Clínica 318 doentes com o diagnóstico de LES. Destes foram excluídos 132, em que 96 não atenderam o telefone e 36 não apresentavam contacto no processo clínico. A idade média dos 186 doentes incluídos no presente estudo foi de  $43 \pm 13$  anos, sendo 91% do sexo feminino.

Constatou-se que foi efectuado o diagnóstico médico de gripe a 17% da amostra, sendo em 4% confirmada laboratorialmente infecção pelo H1N1. Em nenhum destes foi administrada vacina.

Verificou-se que a vacinação tinha sido recomendada a 37% da amostra (68 doentes), tendo sido administrada a 28 doentes (41%) (Fig. 2).

Dos 28 doentes vacinados (15% do total de doentes contactados) 72% apresentaram reacções adversas locais e 31% sistémicas (Fig. 3). Em nenhum foi diagnosticada gripe.

Relativamente à avaliação global da actividade da doença autoimune no mês precedente à vacinação, a maioria dos doentes encontravam-se no número 0 da escala numérica sendo a média 3 (Fig. 4). Na avaliação no mês subsequente, a maioria dos doentes

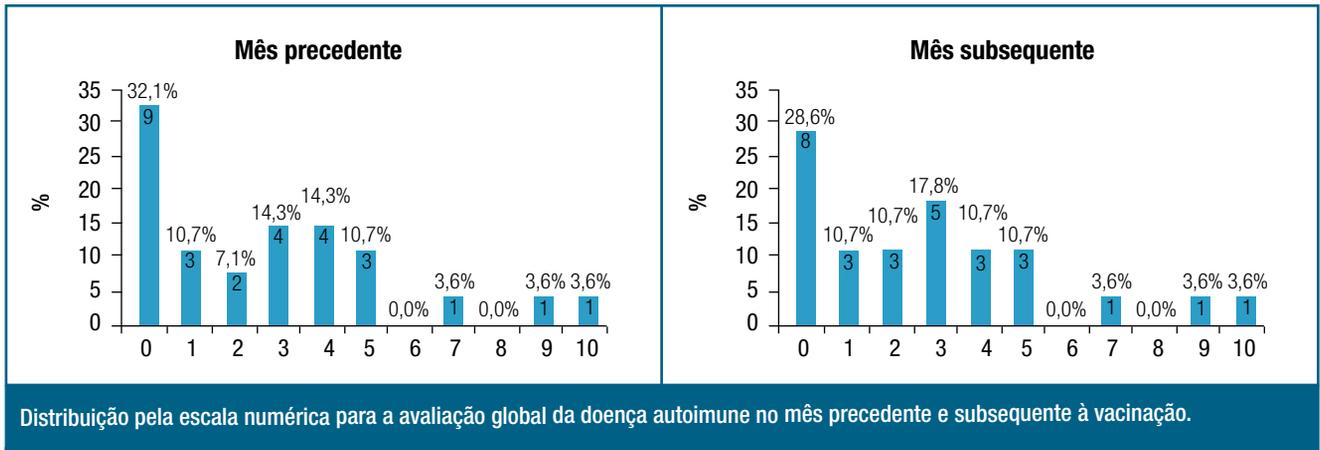


FIG. 4

encontrava-se também no número 0 sendo a média 3 (Fig. 4).

Assim a variação média da escala numérica foi de 0 (Quadro I) e a moda da variação da escala numérica foi também de 0.

## DISCUSSÃO

A distribuição epidemiológica da amostra está de acordo com a conhecida para a doença,<sup>21,22</sup> predominando o sexo feminino (9:1) e as idades jovens.

A vacina da gripe A foi proposta a menos de metade dos doentes (37%), quer pelos médicos hospitalares quer pelos médicos dos cuidados de saúde primários. Tal facto, poder-se-á dever por um lado a algum ceticismo da classe médica relativamente à infecção por H1N1 e por outro à rápida introdução no mercado da vacina, ultrapassando algumas das normas para a sua comercialização.

Do mesmo modo, apenas 41% dos doentes aos quais foi recomendada a vacina a efectuou. A pressão dos meios de comunicação social e a consequente

desinformação veiculada por estes, agravada por períodos de consulta cada vez mais curtos que dificultam a relação médico-doente poderá explicar tal situação.

Os doentes vacinados apresentaram uma elevada percentagem de reacções adversas, quer locais (72%), quer sistémicas (31%), quando comparadas com os números patentes no resumo das características do medicamento. Porém, são semelhantes quando comparadas com um estudo de referência de Greenberg *et al*,<sup>23</sup> que relata 56,3% de reacções adversas locais e 53,8% de sistémicas em indivíduos saudáveis.

Apesar de alguma heterogeneidade na distribuição da escala numérica típica dos doentes com LES, a grande maioria encontra-se com baixa actividade da doença (média 3, moda 0) quer no mês precedente, quer subsequente à administração da vacina. Conforme esperado a sua utilização não condicionou diferença significativa na actividade da doença.

Outros estudos, realizados em períodos semelhantes e que testaram a vacinação contra a gripe A numa população de doentes autoimunes, apresentaram resultados sobreponíveis. Na maior coorte publicada, em 572 doentes com LES não foi detectada alteração na actividade da doença após administração da vacina.<sup>24</sup> Na coorte de Gabay *et al*<sup>25</sup> e na coorte de Elkayam *et al*<sup>26</sup> idênticos resultados foram também reportados.

Neste sentido é reforçada a indicação para a vacinação contra a gripe na população com LES. A vacina trivalente para a época 2011/2012 (portadora da estirpe H1N1) deve ser recomendada à população com Lupus.

Não obstante a concordância e a importância

## QUADRO I

Média, Moda e respectiva variação da escala numérica para avaliação da doença autoimune no mês precedente/subsequente

	Mês precedente	Mês subsequente
Média	3	3
Moda	0	0
Média da variação da escala numérica = 0		
Moda da variação da escala numérica = 0		

dos resultados obtidos optámos por destacar algumas limitações deste estudo. A grande dimensão da amostra e a necessidade de um rápido contacto dada a premência e actualidade do tema conduziu à opção pela realização de um questionário telefónico. Porém, a sua consequente limitação aos doentes com telefone e àqueles que o atenderam, associada à avaliação retrospectiva da actividade da doença após a vacina, condicionou eventualmente a obtenção de alguns resultados no questionário efectuado. Do mesmo modo, a utilização de uma escala de fácil interpretação e aplicabilidade em detrimento de uma escala internacionalmente validada para avaliar a actividade da doença, pode limitar algumas das conclusões obtidas e a sua generalização para a restante população com LES. Por fim, consideramos que a caracterização da amostra relativamente à terapêutica imunossupressora aumentaria o leque de conclusões.

## CONCLUSÃO

Reforça-se com este estudo o conceito que a vacinação nos indivíduos com doenças autoimunes pode revelar-se benéfica, evitando eventuais infecções no futuro e possível agravamento das doenças de base, sem desencadear nenhum distúrbio imunológico após imunização activa.

Conclui-se que apesar das recomendações da DGS, uma significativa parte dos doentes com LES não foram vacinados. Não obstante a incidência de efeitos adversos locais e sistémicos, não se registaram alterações da actividade do LES aquando da vacina H1N1.

A divulgação dos resultados obtidos e um maior esclarecimento da população com Lupus pode melhorar a implementação e adesão à vacina contra a gripe. ■

## Bibliografia

- Glück T, Muller-Ladner U. Vaccination in Patients with Chronic Rheumatic or Autoimmune Diseases. *Clinical Infectious Diseases* 2008;46:1459-1465.
- Alarcon GS. Infections in systemic connective tissue diseases: systemic lupus erythematosus, scleroderma, and polymyositis/dermatomyositis. *Infect Dis Clin North Am* 2006;20:849-875.
- Bouza E, Moya JG, Muñoz P. Infections in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Infect Dis Clin North Am* 2001;15:335-361.
- Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of serious infections in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1157-1160.
- Glück T, Kiefmann B, Grohmann M, Falk W, Straub RH, Scölmerich J. Immune status and risk for infection in patients receiving chronic immunosuppressive therapy. *J Rheumatol* 2005;32:1473-1480.
- Ristow SC, Douglas RG Jr., Condeemi JJ. Influenza vaccination of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1978;88:786-789.
- Louie JS, Nies KM, Shoji KT, et al. Clinical and antibody responses after influenza immunization in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1978;88:790-792.
- Brodman R, Gilfillan R, Glass D, Shur PH. Influenza vaccine response in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1978;88:735-740.
- Williams GW, Steinberg AD, Reinertsen JL, Klassen LW, Decker JL, Dolin R. Influenza immunization in systemic lupus erythematosus. A double-blind trial. *Ann Intern Med* 1978;88:729-734.
- Herron A, Dettliff G, Hixon B et al. Influenza vaccination in patients with rheumatic diseases. Safety and efficacy. *JAMA* 1979;242:53-56.
- Holvast A, Huckriede A, Wilschut J et al. Safety and efficacy of influenza vaccination in systemic lupus erythematosus patients with quiescent disease. *Ann Rheum Dis* 2006;65:913-918.
- Abu-Shakra M, Press J, Varsano N, et al. Specific antibody response after influenza immunization in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2003;30:2295-2296.
- Wallin L, Quintilio W, Locatelli F, Cassel A, Silva MB, Skare TL. Safety and efficiency of influenza vaccination in systemic lupus erythematosus patients. *Acta Reumatol Port* 2009;34:498-502.
- Stojanovich L. Influenza vaccination of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and rheumatoid arthritis (RA). *Clinical and Developmental Immunology* 2006;13:373-375.
- Mercado U, Acosta H, Avendaño L. Influenza vaccination of patients with systemic lupus erythematosus. *Rev Invest Clin* 2004;56:16-20.
- Van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(3):414-422.
- Van Assen S, Elkayam O, Agmon-Levin N et al. Vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: a systemic literature review for the European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2011; 10(6):341-352.
- Gripe – Informação estatística. Direcção-Geral da Saúde 2010 <http://www.portaldasaude.pt/NR/rdonlyres/E1F27E5D-3A2D-43DE-950A-26FE-C84F6816/0/dadosestat%C3%ADsticosGripeA.pdf>. Acedido em 29 Outubro de 2011.
- Campanha de vacinação contra o vírus da gripe pandémica H1N1 (2009). Circular Normativa n.º17. Direcção-Geral da Saúde. 14 de Outubro de 2009 <http://www.dgs.pt>. Acedido em 29 de Outubro de 2011.
- Classification and Response Criteria for Rheumatic Diseases. American College of Rheumatology. 1997 <http://www.rheumatology.org/practice/clinical/classification/index.asp>. Acedido em 23 de Outubro de 2010.
- Wallace JD. Dubois' Lupus Erythematosus. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007:34-44
- Vasconcelos C. Epidemiologia Clínica do Lúpus Eritematoso Sistémico no Norte de Portugal. 2007:71-73.
- Greenber ME, Lai HM, Hartel GF et al. Response to a Monovalent 2009 Influenza A (H1N1) Vaccine. *N Eng J Med* 2009; 361:2405-2413.
- Saad CG, Borba EF, Aikawa NE et al. Immunogenicity and safety of the 2009 non-adjuvanted influenza A/H1N1 vaccine in a large cohort of autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(6):1068-1073.
- Gabay C, Bel M, Combescure C et al. Impact of synthetic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs on antibody responses to the A/03-09 pandemic influenza vaccine: a prospective, open-label, parallel-cohort, single-center study. *Arthritis Rheum* 2011; 63(6):1486-1496.
- Elkayam O, Amir S, Mendelson E et al. Efficacy and safety of vaccination against pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus among patients with rheumatic diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63(7):1062-1067.