



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO  
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO  
INTEGRADO EM MEDICINA**

**SARA ALEXANDRA ARAÚJO DOS REIS**

## ***A IMPORTÂNCIA DA VACINAÇÃO NO IDOSO***

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE GERIATRIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:  
PROFESSOR DOUTOR MANUEL TEIXEIRA MARQUES VERÍSSIMO**

**MARÇO/2015**

# **A Importância da Vacinação no Idoso**

Artigo de Revisão

Sara Alexandra Araújo dos Reis <sup>1</sup>; Manuel Teixeira Marques Veríssimo <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

<sup>2</sup> Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

Autor: Sara Alexandra Araújo dos Reis

Endereço de correio eletrónico: sara.araujo.reis@gmail.com

## Índice

Resumo.....	2
Abstract .....	4
Lista de abreviaturas.....	6
Introdução.....	9
Materiais e métodos .....	10
Imunosenescência e vacinação.....	11
Vacina contra a gripe.....	16
Vacina antipneumocócica .....	34
Vacina contra o herpes zoster.....	44
Vacinas contra o tétano, difteria, tosse convulsa e encefalite transmitida por carraça .....	49
Vacinas do viajante .....	52
Conclusão .....	56
Bibliografia.....	58

## Resumo

Atualmente assiste-se a um aumento significativo da população idosa, onde se observa uma maior frequência e severidade das doenças infecciosas. A forma mais eficaz de as prevenir é a vacinação. Todavia, a imunosenescência, que condiciona a maior suscetibilidade às infeções, é igualmente responsável pela menor resposta à vacinação evidenciada nos idosos.

Deste modo, este trabalho analisou o panorama atual da vacinação na população idosa, com especial atenção à eficácia, segurança e recomendações das diferentes vacinas, sendo realizada, para isso, uma revisão da literatura dos últimos 10 anos.

As três doenças infecciosas mais frequentes e mais preocupantes no idoso são, então, a gripe, a doença pneumocócica e o herpes zoster, estando recomendada a vacinação dos idosos contra estas na maioria dos países.

A vacina da gripe comumente utilizada é uma vacina trivalente inativada e a sua eficácia tem sido alvo de muita controvérsia. Estudos iniciais demonstraram uma eficácia na população idosa na ordem dos 50%. Contudo, atualmente considera-se que os resultados foram sobrestimados por variáveis de confundimento e estudos mais recentes relatam uma redução da hospitalização por pneumonia e gripe na ordem dos 8,5%.

As duas vacinas antipneumocócicas disponíveis são a vacina polissacárida de 23 valências (PPV23) e a vacina conjugada de 13 valências (PCV13). A PPV23 demonstrou, na maioria dos estudos, eficácia na proteção da doença invasiva, existindo ainda dúvidas da sua eficácia na prevenção da pneumonia pneumocócica. A PCV13 demonstrou uma eficácia de 45% contra pneumonia pneumocócica e 75% contra doença invasiva, mas confere proteção contra menos serotipos.

Existe apenas uma vacina contra o herpes zoster aprovada, que é uma vacina viva atenuada. A eficácia da vacina na prevenção do HZ foi de 51,3% e de 66,5% na prevenção da

nevralgia pós-herpética. Tem a limitação de não poder ser utilizada em indivíduos imunocomprometidos.

Estão a ser desenvolvidas, para estas três vacinas, estratégias que melhorem a sua eficácia nos idosos. Por outro lado, estão a também ser estudadas novas vacinas da gripe e antipneumocócicas que permitam uma proteção independente da estirpe/serotipo.

As vacinas recomendadas para a generalidade dos adultos são a vacina contra o tétano, a difteria e a tosse convulsa, e nalguns locais, a vacina contra a encefalite transmitida por carraça. As repostas imunológicas a estas vacinas já demonstraram ser menores nos idosos e os dados atuais sugerem que talvez os calendários vacinais necessitem de ser ajustados para evitar que estes fiquem por longos períodos sem níveis protetores de anticorpos.

Finalmente, com o aumento do número de idosos a viajar, as vacinas do viajante ganham importância, porém existem poucos dados acerca da sua segurança e eficácia nesta faixa etária.

**Palavras-chave:** Vacinação; Idosos; Imunosenescência; Vacina da gripe; Vacina antipneumocócica; Vacina contra o herpes zoster; Vacina contra a difteria, o tétano e a tosse convulsa; Vacina contra a encefalite transmitida por carraça; Vacinas do viajante.

## **Abstract**

Nowadays a significant increase of the elderly population is occurring, a population in which a higher occurrence and severity of infectious diseases is observed. The most effective method of prevention is vaccination. However, immunosenescence, which determines a higher susceptibility to infections, is also responsible for the lower response to vaccination evidenced in the elderly.

Thus, this paper aims to analyze the status of vaccination in the elderly population, particularly in regard to the efficacy, safety and recommendations of different vaccines, having been conducted, on that account, a review of the literature spanning the last 10 years.

The three most common and worrying infections affecting the elderly are influenza, pneumococcal disease and herpes zoster. As such, vaccination of the elderly against these is recommended in most countries.

The most commonly used influenza vaccine is a trivalent inactivated vaccine and its effectiveness has been the subject of much controversy. Initial studies showed an efficacy regarding the elderly population of approximately 50%. However, it is now thought that the results were overestimated because of confounding variables, and more recent studies report a reduction of hospitalization due to pneumonia and influenza of approximately 8.5%.

The two available pneumococcal vaccines are the 23-valent polysaccharide vaccine (PPV23) and the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13). PPV23 has been shown, in most studies, to be effective regarding the protection of invasive disease, however, doubts remain about its effectiveness in preventing pneumococcal pneumonia. PCV13 has been shown to have an efficacy of 45% against pneumococcal pneumonia and 75% against invasive disease, but provides protection against a lesser number of serotypes.

There is only one approved vaccine against herpes zoster, it being a live attenuated vaccine. Its efficacy in preventing HZ was shown to be of 51.3%, and 66.5% in the prevention

of post-herpetic neuralgia. This vaccine has an important contraindication in immunocompromised individuals.

Strategies to improve the effectiveness of the three aforementioned vaccines in the elderly are being developed. Moreover, new influenza and pneumococcal vaccines that grant protection regardless of strain/serotype are being studied.

The vaccines recommended for the general adult population are those against tetanus, diphtheria and *Bordetella Pertussis*, and in some places, also the one against tick-borne encephalitis. The immune responses to these vaccines have been shown to be lower in the elderly, and current data suggests that the vaccination schedule should be adjusted to prevent these individuals from going for long periods of time without protective levels of antibodies.

Lastly, with the increasing use of travel by the elderly, travel vaccines grow in importance, yet, there is little data on their safety and efficacy in this age group.

**Key Words:** Vaccination; Elderly; Imunosenescence; Influenza vaccine; Pneumococcal vaccine; Herpes zoster vaccine; Tetanus, difteria and pertussis vaccine; Tickborne encephalitis vaccine; Travel vaccines.

## Lista de abreviaturas

ACIP – *Advisory Commitee on Immunization Practices*

ADN – Ácido desoxirribonucleico

APC – Célula apresentadora de antígenos

ARN – Ácido ribonucleico

CDC – *Centers for Disease Control and Prevention*

CMV – Citomegalovírus

CTL – Linfócitos T citotóxicos

DC – Célula dendrítica

DTPa – Vacina trivalente que contém toxoide tetânico, toxoide diftérico e toxoide e subunidades de *Bordetella Pertussis*

ELISA – Ensaio de imunoabsorção enzimática (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*)

EMA – *European Medicines Agency*

ETC – Encefalite transmitida por carraça

EU-27 – 27 estados membros da União Europeia

EUA – Estados Unidos da América

FDA – *US Food and Administration*

HA – Hemaglutinina

HIA – Ensaio de inibição da hemaglutinação (*Hemagglutination Inhibition Assay*)

HZ – Herpes zoster



IgA – Imunoglobulina A

IgG – Imunoglobulina G

ILI – Síndrome gripal (*Influenza-like illness*)

MHC – Complexo major de histocompatibilidade

MO – Medula óssea

MVA – Vírus Vaccinia Ankara Modificado

NA – Neuraminidase

NP – Nucleoproteína

NPH – Nevralgia pós-herpética

NK – *Natural-Killers*

OPA – Atividade opsofagocítica

QIV – Vacina inativada quadrivalente

SP – *Streptococcus Pneumoniae*

PbPV – Vacinas pneumocócicas baseadas em proteínas

PCV7 – Vacina pneumocócica conjugada de 7 valências

PCV13 - Vacina pneumocócica conjugada de 13 valências

PPV23 - Vacina pneumocócica polissacárida de 23 valências

TCR – Recetores de células T

Td - Vacina combinada bivalente, contendo o toxoide tetânico e o toxoide diftérico

TIV – Vacina trivalente inativada

TLR – Recetores *Toll-like*

TMG – Títulos médios geométricos

VZV – Vírus varicela zoster

VZV-CMI – Imunidade mediada por células específica para o vírus varicela zoster

## **Introdução**

A esperança média de vida aumentou de forma drástica no último século, com consequente aumento da população com mais de 65 anos. Só na Europa (EU-27) este crescimento situou-se na ordem dos 4% em apenas 10 anos (1990-2010). [1] Prevê-se que esta tendência se mantenha e que até 2060 esta população corresponda a mais de 30% da população europeia e que, a nível mundial, a população idosa aumente dos atuais 600 milhões para 2 mil milhões. [1,2]

Este envelhecimento da população cria novos desafios no âmbito da medicina, uma vez que será necessário criar e implementar estratégias com objetivo de manter a saúde na velhice. Um destes desafios prende-se com o facto de tanto a incidência como a severidade das doenças infecciosas aumentarem com o avançar da idade, sendo estas uma das principais causas de mortalidade e morbidade nesta faixa etária. Deste modo, vacinação no idoso torna-se particularmente importante, já que constitui a melhor estratégia de prevenção. [1,2]

Contudo, as mesmas alterações da imunidade, inata e adaptativa, relacionadas com a idade, coletivamente designadas como imunosenescência, que são responsáveis pelo aumento da suscetibilidade dos idosos às infeções, são também responsáveis pela já demonstrada diminuição da resposta desta população à vacinação. [1,2]

Assim, o objetivo desta revisão é examinar o impacto que as vacinas existentes atualmente têm na prevenção de doenças nos idosos, bem como as estratégias que estão a ser desenvolvidas de forma a melhorar a resposta vacinal nestes indivíduos, analisando os dados que existem sobre a vacinação nos idosos, com especial foco na sua eficácia, segurança e recomendações mais atuais.

## **Materiais e Métodos**

A pesquisa bibliográfica para esta revisão foi efetuada através da base de dados de artigos médicos *Pubmed*. Utilizaram-se como palavras-chave os termos “vaccination”, “vaccine”, “elderly”, “aged”, “older adults”, “immunosenescence”, “influenza vaccine”, “pneumococcal vaccine”, “herpes zoster vaccine”, “tetanus, difteria and pertussis vaccine”, “travel vaccines” isoladamente e em diferentes associações, mediante a evolução da pesquisa. A pesquisa foi limitada aos artigos publicados nos últimos 10 anos (2004-2014), com maior ênfase nos publicados mais recentemente. Foram ainda consultados livros de especialidade e documentos da Direção Geral de Saúde.

## Imunosenescência e vacinação

A vacinação é um método artificial de imunização ativa, que consiste na inoculação de uma suspensão de microrganismos vivos atenuados ou inativados, ou componentes antigénicos destes, com o objetivo de induzir imunidade e prevenir a doença. [3]

Após a inoculação, o antígeno é captado por células apresentadoras de antígenos (APC) - macrófagos ou células dendríticas (DC) - que são então ativadas e migram para os gânglios linfáticos, onde apresentam o antígeno processado na sua superfície juntamente com as moléculas do complexo major de histocompatibilidade (MHC). Este complexo MHC-antígeno é reconhecido pelos linfócitos T, que são, deste modo, ativados, levando à expansão clonal de células T efectoras e células T de memória. Geralmente, as vacinas inativadas são apresentadas num contexto de moléculas MHC II aos linfócitos T CD4+ (*helper*) e as vacinas atenuadas num contexto de moléculas MHC I aos linfócitos T CD8+ (citotóxicos). Por sua vez, os linfócitos T CD4+ estimulam as células B a diferenciarem-se em linfócitos B de memória e plasmócitos produtores de imunoglobulinas. Assim, a base da vacinação é o aumento do *pool* de células de memória contra um determinado antígeno com o objetivo de num segundo contacto com este, existir uma resposta mais rápida e robusta, pelo facto das células T de memória se expandirem e diferenciarem mais rapidamente em células T efectoras. [4,5]

Relativamente à imunosenescência, esta refere-se ao declínio da função imunitária próprio do envelhecimento e engloba as alterações que ocorrem ao nível da imunidade inata e adaptativa. O termo foi introduzido, em 1969, pelo Dr. Roy Walford. [6]

A imunidade inata tem um papel preponderante na resposta imune, sendo responsável por impedir a entrada de patógenos no organismo, removê-los rapidamente caso estes consigam penetrar e, finalmente, instruir o sistema imune adaptativo a montar as suas respostas. A sua ação é exercida através de diversos componentes celulares como macrófagos, células *Natural-Killer* (NK) e neutrófilos, que são estimuladas pela interação do patógeno com os recetores *toll-*

*like* (TLR). [6] Com o envelhecimento, as células estaminais hematopoiéticas apresentam uma tendência para se comprometer mais para a linhagem mieloide, em detrimento da linhagem linfoide. Deste modo, não há uma diminuição do número das células da imunidade inata, estando, pelo contrário, o número de algumas aumentado, como por exemplo as células NK. Contudo, estas últimas apresentam citotoxicidade diminuída e uma menor produção de citocinas. Por outro lado, tanto os neutrófilos como os monócitos e os macrófagos apresentam uma capacidade fagocítica e uma resposta oxidativa reduzida, bem como uma desregulação da quimiotaxia. [1,4] Para além destas alterações, os fagócitos apresentam defeitos na expressão dos TLR, o que condiciona a sua deficiente ativação. [4,6] Existe, ainda, uma diminuição das células dendríticas, como por exemplo das células de Langerhans da pele, que apresentam também alterações funcionais, como menor capacidade de migrar para os gânglios regionais. [4,7]

Deste modo, a resposta à vacinação fica afetada, uma vez que a reduzida fagocitose condiciona uma diminuição da captação dos antígenos no local da injeção, e os defeitos no processamento e apresentação destes resultam numa fraca ativação e estimulação das células da imunidade adaptativa. [4]

Associadamente, as próprias células responsáveis pela imunidade adaptativa - linfócitos B e T – apresentam-se alteradas nos idosos. A involução do timo e a redução da linfopoiese na medula óssea (MO) são dos eventos centrais responsáveis por estas mudanças, uma vez que condicionam a redução da produção e, portanto, do número de células T e B *naïve* na periferia. [4,5]

As células T *naïve*, para além de diminuídas em número, ficam funcionalmente comprometidas, apresentando telómeros curtos e uma menor diversidade de recetores de células T (TCR). Tanto as células T CD4+, como as CD8+ sofrem estas alterações. No entanto, ao contrário das alterações graduais e com início mais precoce das células T CD8+, o número e

diversidade de linfócitos T CD4+ mantém-se estável durante mais tempo, ocorrendo uma diminuição abrupta na diversidade do seu repertório após os 70 anos. Tudo isto compromete a indução da resposta imune a novos antígenos, o que resulta numa resposta reduzida à vacinação primária. [4,8]

Para além disso, de forma a manter constante o número de células T na periferia, ocorre uma proliferação homeostática das células T de memória, que são células altamente diferenciadas. A contínua replicação destes linfócitos maduros resulta em células com telómeros curtos, com um repertório TCR menor, com diminuída capacidade de migração para os gânglios linfáticos e reduzida capacidade de serem estimuladas pelas APC, consequência da perda de moléculas co-estimuladoras, como o CD28. [4]

A perda do CD28 é predominante nas células CD8+, verificando-se que nos idosos mais de 50% do pool destas células é CD28-, ao contrário do que ocorre nas CD4+, onde apenas 20% ou menos são CD28-. [2] A acumulação de células T CD8+CD28- tem vindo a ser considerada um marcador da imunosenescência. [9]

Um fator promotor da acumulação destas células T CD8+ CD28- é a estimulação antigénica persistente, causada, por exemplo, pela infeção crónica pelo citomegalovírus (CMV). Esta provoca uma expansão oligoclonal de linfócitos T CD28- específicos para CMV, passando estes a dominar o pool de células T periféricas, comprometendo a propagação de outras células T específicas. Deste modo, existe reduzida diversidade dos linfócitos T de memória. Esta influência do CMV demonstra que o envelhecimento imunológico é também moldado pelas infeções prévias. [4,9]

De modo semelhante ao que acontece com os linfócitos T, há uma diminuição das células B *naïve*, com acumulação compensatória de células B de memória. A consequência deste fenómeno é a existência uma população mais homogénea, com menor diversidade na produção de anticorpos. Associadamente, as células B envelhecidas produzem anticorpos mais

fracos e de baixa afinidade, como resultado de defeitos na recombinação e hipermutação somática. Finalmente, defeitos nas APC e nos linfócitos T *helper* também estão relacionados com uma diminuição da resposta imune humoral, uma vez que esta é altamente dependente da interação destas células com os linfócitos B. [4,7]

Posto isso, conclui-se que as estratégias vacinais a implementar nos idosos, serão diferentes das aplicadas nas crianças e adultos jovens, uma vez que terão de ter em conta estas alterações da imunidade decorrentes do envelhecimento. [4]

Neste sentido, tem-se investido no estudo de estratégias que melhorem a resposta do idoso à vacinação, como por exemplo a utilização de vacinas com doses mais altas de antígenos, vacinas com adjuvantes, vias de administração alternativas ou reforço da imunidade de grupo. [7]

A utilização de vacinas com doses mais altas de antígeno tem como objetivo aumentar a quantidade de antígeno captado pelas APC e apresentado por estas às células B, fomentando, deste modo, uma resposta humoral específica maior. [7]

A adição de adjuvantes à vacina permite reter os antígenos no local de injeção e/ou estimular a resposta imune inata, nomeadamente o influxo e ativação das células dendríticas, tendo como consequência uma resposta adaptativa mais consistente e uma maior memória imunológica. [7]

A imunização por via intradérmica poderá resultar numa mais eficiente captação e processamento dos antígenos pelas células de Langerhans e pelas células dendríticas dérmicas, resultando numa melhoria da resposta imune. [5]

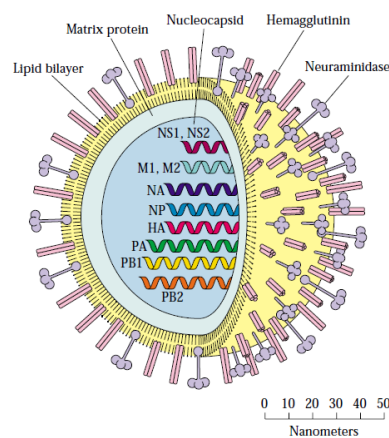
Por fim, sabe-se que muitas das infeções que ocorrem nos idosos são transmitidas pelas crianças ou outros indivíduos que os rodeiam (e.g. profissionais de saúde). Uma estratégia poderia passar pela vacinação destes, com o objetivo de alcançar a imunidade de grupo. Entende-se que a imunidade de grupo foi conseguida quando a percentagem de indivíduos



vacinados é suficientemente elevada para permitir a diminuição da doença até ao ponto de a probabilidade dos indivíduos não vacinados ser infetada ser mínima. Seria, assim, uma forma indireta de proteção da população em maior risco de infeção. [7]

## Vacina contra a gripe

A gripe é uma doença viral aguda causada pelo vírus influenza, um vírus pertencente à família *Orthomyxoviridae*. A partícula viral tem cerca de 90-100 nm, é revestida por um invólucro – bicamada lipídica - adquirida a partir da membrana plasmática da célula infetada. Neste envelope estão inseridas dois tipos de glicoproteínas, a hemaglutinina (HA) e a neuraminidase (NA). As HA são responsáveis pela ligação do vírus à célula e a NA cliva o ácido N-acetilneuramínico das glicoproteínas dos vírus em produção e da membrana citoplasmática das células hospedeiras de forma facilitar a sua libertação da célula. No interior do invólucro encontra-se a proteína da matriz, que por sua vez rodeia os 8 segmentos de ARN hélice simples de sentido negativo, associados com a nucleoproteína (NP). Cada ARN codifica uma ou mais proteínas responsáveis pela transcrição e replicação viral. [3]



**Figura 1** – Representação esquemática da estrutura do vírus influenza  
Adaptado de: Goldsby RA, Kindt TK, Osborne BA and Kuby J (2008) Immunology, 6th Edition, W.H. Freeman and Company, New York. [3]

Existem três serotipos do vírus - A, B e C – contudo apenas o A e o B são os principais responsáveis pela gripe sazonal. O vírus tipo A foi isolado pela primeira vez em 1934 e o tipo B em 1940. [10] Uma diferença entre o vírus influenza A e o B é o fato de o primeiro ser isolado em muitas espécies animais e o segundo ser exclusivo dos humanos. [11]

O vírus influenza A também apresenta maior variabilidade das glicoproteínas de superfície (HA e NA). Consoante o tipo de HA, os vírus A podem ser subdivididos em dois grupos filogenéticos: grupo 1 (H1, H2, H5, H6, H9, H11, H12, H13, H16, H17 e H18) e grupo 2 (H3, H4, H7, H10, H14, H15). Por sua vez, os vírus B são divididos em duas linhagens antigénicas: linhagem Victoria e linhagem Yamataga. [10]

As variações das glicoproteínas de superfície, as chamadas variações antigénicas, são uma característica única dos vírus influenza e são as responsáveis pelas epidemias/pandemias, uma vez que permitem que os vírus escapem à neutralização por anticorpos pré-existentes. Esta é também a razão pela qual é necessário a atualização regular das estirpes presentes na vacina, de modo a que estas correspondam às estirpes circulantes. [10,12]

As variações menores (“drifts”) resultam da acumulação de mutações pontuais que condicionam alterações menores nas HA e NA. Surgem como resultado da imunidade de grupo, que condiciona a seleção de um vírus com modificações que lhe permitem escapar à pressão imunológica e difundir-se. São, portanto, as responsáveis pelos surtos epidémicos sazonais e ocorrem tanto nos vírus tipo A como B. [3,10,11]

As variações maiores (“shift”) surgem apenas no vírus tipo A e pressupõem alterações importantes dos fragmentos genómicos, condicionando a emergência de um novo subtipo de vírus cujas HA e por vezes também as NA são substancialmente diferentes das dos vírus existentes nas epidemias anteriores. Por este motivo têm o potencial de causar pandemias, uma vez que a população não tem defesa imunológica contra estes novos antigénios. Acredita-se que estes surjam por recombinação genética entre estirpes de diferentes espécies hospedeiras e por ressurgimento de um vírus que tenha causado uma epidemia muitos anos antes. [3,10,12] Nos últimos 100 anos existiram quatro pandemias de influenza, em 1928, 1957, 1968 e 2009. [10] Após uma pandemia, muitas vezes o vírus causal substitui umas das estirpes circulantes e continua na população humana como vírus sazonal. [12]

De acordo com a nomenclatura da Organização Mundial de Saúde (OMS) cada estirpe é definida pelo animal hospedeiro de origem, a origem geográfica, número da estirpe, ano de isolamento e a descrição antigénica do HA e NA (e.g. A/Sw/Iowa/15/30 (H1N1)). [3]

A doença é transmitida por secreções respiratórias, tem um período de incubação de aproximadamente dois dias e manifesta-se tipicamente por um quadro de início súbito de febre, tosse, cefaleias, mialgias, artralgias, sensação de mal-estar geral, prostração, anorexia, bem como rinorreia serosa e ardor faríngeo. A maioria das pessoas recupera espontaneamente sem tratamento específico, contudo pessoas de alto risco, como os idosos, tem maior probabilidade de desenvolver complicações – traqueobronquite, pneumonia bacteriana secundária e pneumonia primária por influenza – apresentando também maior taxa de mortalidade e morbidade. [11,13]

A gripe sazonal afeta globalmente 5-10 % dos adultos e 20-30% das crianças e é responsável a nível mundial por três a cinco milhões de hospitalizações, com 250 000 a 50 000 mortes, [13] sendo que mais de 90% da mortalidade ocorre em indivíduos com idade superior a 65 anos. [2] Para além do impacto na mortalidade, a gripe, a pneumonia e as complicações cardiovasculares da gripe estão entre as principais causas de perda ou diminuição da autonomia nessa população. [14]

A vacinação continua a ser o melhor método de prevenção desta doença, tendo a sua eficácia contra a gripe, na proteção da população geral, sido demonstrada pela primeira vez em 1936 e as primeiras vacinas contra a gripe sido introduzidas nos anos 40. [11] Contudo, a sua eficácia na população idosa tem sido alvo de muita controvérsia.

Em Portugal, e na maioria dos países, a vacinação contra a gripe é fortemente recomendada a pessoas com idade igual ou superior a 65 anos, doentes crónicos e imunodeprimidos (a partir dos 6 meses de idade), grávidas, profissionais de saúde e outros prestadores de cuidados (e.g. trabalhadores em lares de idosos). [13,15]

A maioria destas recomendações foi efetuada pela primeira vez em 1960, pelo *US Surgeon General*, como resposta às elevadas taxas de mortalidade e morbidade que ocorreram durante a pandemia de 1957-1958. Contudo, no momento, as recomendações foram dadas sem a existência de evidência da eficácia da vacina nestes grupos de risco. Posteriormente, o *Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)* reafirmou as recomendações, mas fez notar a falta de dados. [16]

Atualmente, as duas vacinas comercializadas são uma vacina inativada e uma vacina de vírus vivo atenuada. [10] A vacina mais utilizada é a vacina trivalente inativada (TIV), introduzida em 1978, que contém 15 µg de HA de cada uma das três estirpes virais que se acredita serem as circulantes para determinada época de gripe. Estas estirpes serão uma do vírus tipo B e duas do vírus tipo A (uma do subtipo H1N1 e outra do subtipo H3N2). Existem 3 tipos de vacinas inativadas: vacinas de vírus inteiros, vacinas de subunidades e vacinas de vírus fracionados, sendo este último o tipo mais utilizado. [2,10] Para determinar as estirpes que a vacina deverá conter para a época de gripe seguinte, a OMS gere um sistema de vigilância global que permite a existência de informação atualizada dos vírus em circulação. [10] Estas recomendações são transmitidas às farmacêuticas que produzem as vacinas até ao mês de fevereiro no hemisfério norte de modo a que a vacina possa estar disponível em setembro, antes do início da época gripal. No hemisfério sul estas recomendações são emitidas em setembro. [11]

As principais reações adversas da vacina subdividem-se em efeitos locais, que incluem eritema, endurecimento e dor local, e efeitos sistêmicos, que englobam febre, mal-estar e mialgias, surgem 6-12 horas após a vacinação e duram 1 a 2 dias. [17]

Como já explicado a vacinação ativa as células T que, através de citocinas, estimulam células B a diferenciarem-se e produzirem anticorpos. No caso do vírus influenza esses anticorpos são específicos para a estirpe. Estes anticorpos ligam-se às HA e NA e promovem

proteção através da neutralização do vírus na mucosa, inibindo a ligação do vírus, através da HA às células epiteliais, prevenindo a infecção. A proteção também é conferida através da citotoxicidade das células NK ou da lise mediada pelo complemento, que são dependentes da ligação dos anticorpos às células infectadas pelos vírus. [14]

Nos últimos tempos tem-se verificado que a imunidade celular tem muita importância na resposta e combate ao vírus influenza, uma vez que apesar dos linfócitos T citotóxicos não prevenirem a infecção, limitam-na e à severidade da doença. Isto é corroborado pelo fato de se ter verificado que idosos com maior acumulação de linfócitos CD8+ CD28- apresentam menor resposta à vacina da gripe. [4,12,14] Para além disso, vários estudos demonstraram que indivíduos vacinados regularmente aparentavam estar mais bem protegidos que aqueles que receberam a vacina pela primeira vez. Isto pode dever-se à estimulação das células T *helper* e dos linfócito T citotóxicos (CTL) por epitopos virais mais conservados entre as diferentes estirpes de influenza, que parecem não se degradar com as variações antigénicas menores. Esta observação consiste em mais um dado a favor do papel importante da imunidade celular na proteção mediada pela vacinação. [14]

Vários fatores influenciam a eficácia da vacinação, como por exemplo, a idade e comorbilidades dos indivíduos, bem como a concordância antigénica entre as estirpes presentes na vacina e as estirpes circulantes. [10]

Diversos parâmetros têm vindo a ser utilizados para tentar aferir a eficácia da vacinação. Alguns estudos focam-se em parâmetros menos específicos como a redução da mortalidade por qualquer causa ou a redução do número de casos de síndrome gripal (*Influenza-like illness - ILI*), que é definida pela clínica de febre e tosse e/ou ardor faríngeo (*Centers for Disease Control and Prevention - CDC*). Como se pode perceber, a baixa especificidade deste último parâmetro deve-se ao fato de que o que muitas vezes é diagnosticado como ILI é causado por outro vírus que não o vírus influenza. [18]

Outros trabalhos analisam a redução da hospitalização como consequência da gripe ou a redução das mortes relacionadas com a gripe. A mortalidade relacionada com a gripe é normalmente estimada a partir de um método indireto, que consiste na atribuição ao vírus influenza o excesso de mortes que ocorre acima de uma linha de base das mortes esperadas no Inverno. [18]

Outros estudos utilizam parâmetros mais específicos como a confirmação laboratorial da presença de doença, através do isolamento do vírus ou detecção deste por *Polimerase Chain Reaction* (PCR). [19]

Finalmente, alguns baseiam-se na quantificação da imunogenicidade avaliada através das concentrações dos anticorpos inibidores da hemaglutinação causada pelo vírus. Desta forma, o ensaio da inibição da hemaglutinação (HIA) mede a eficácia da vacinação quantificando os anticorpos IgG contra as HA da cápsula viral, sendo este considerado o *gold standard*. [1] Assim, a resposta vacinal à vacina da gripe é avaliada utilizando os seguintes critérios: taxa de seroproteção (proporção de indivíduos com título de inibição da hemaglutinação  $\geq 1:40$ ), taxa de seroconversão (proporção de indivíduos que eram seronegativos antes da vacinação e que obtiveram um título protetor após a vacinação  $\geq 1:40$ , ou que eram seropositivos antes da vacinação e que obtiveram um aumento de 4 vezes do título) e títulos médios geométricos (determinação do antilog da média dos logaritmos dos títulos de anti-HA, antes e após a vacinação). [20]

Contudo, está documentada a infecção de indivíduos com níveis protetores de anticorpos (e.g. HIA  $\geq 1:640$ ), o que se justifica, como já mencionado, por alterações da imunidade celular, que é também importante na resposta à vacinação e à infecção. Assim, hoje em dia já não se tem considerado suficiente a utilização de apenas os títulos de anticorpos para o estudo da eficácia à vacinação. [1,14,19]

Estas diferenças na metodologia, bem como a heterogeneidade das populações e as variações epidemiológicas na prevalência e virulência das estipes circulantes, dificultam a comparação dos diferentes estudos. Apesar disto, vários esforços tem sido realizados de forma a estimar a eficácia da vacinação nos idosos com os dados existentes. [1]

Como já referido, a vacinação nos idosos tem-se vindo a demonstrar menos eficaz, em comparação com os adultos jovens, em que a vacinação com a TIV tem uma eficácia comprovada de 70-90 %. [7]

Segundo Janet E. McElhaney, a forma mais correta de estimar a eficácia da vacinação nos idosos seria através da realização de um estudo randomizado e controlado com placebo que documentasse a presença do vírus laboratorialmente. [4] Existe apenas um estudo realizado com estas características por Govaert et al, na Holanda, durante a época de 91-92. O estudo contou com a participação de 1830 voluntários com pelo menos 60 anos, aos quais foram aleatoriamente administrados o placebo ou a TIV, cujas estirpes eram concordantes com as que se encontravam em circulação. O estudo descreveu uma eficácia de cerca de 50%, na redução da gripe confirmada laboratorialmente. Contudo, após a estratificação por idade, verificou-se uma redução da eficácia, de 57% nos indivíduos entre 60-69 anos para 23% nos indivíduos com 70 ou mais anos, o que sugere que a eficácia diminui com a idade. [14,18,19] Adicionalmente, não se verificou um benefício da vacina na diminuição da ILI em nenhuma faixa etária. Porém, como já mencionado, este é um marcador com baixa especificidade. [18] Uma vez que já é recomendada a vacinação a todas as pessoas com mais de 65 anos, este tipo de estudo já não é considerado ético. [14]

Atualmente, a base de evidência consiste em estudos observacionais que comparam a mortalidade em grupos vacinados auto-selecionados e não vacinados, de forma a determinar até que ponto as vacinas previnem complicações da ILI, sendo que na maioria dos casos a doença não é confirmada por cultura ou PCR. [14,18]



A eficácia das vacinas inativadas na prevenção da gripe em adultos não idosos foi declarada como sendo cerca de 66-86% quando as estirpes são concordantes e uma meta-análise de 2011 estimou a eficácia das vacinas inativadas na prevenção da gripe, confirmada laboratorialmente, em 70% nos adultos. [10] Nos anos 90 a eficácia da vacina nos adultos mais velhos foi estimada em 30-40%. [14]

Todavia, nos idosos, a eficácia têm-se demonstrado menor. Uma meta-análise realizada por DiazGarnados et al calculou a eficácia da vacina contra ILI em 39% e a eficácia média contra a gripe, confirmada laboratorialmente, em 49%. [10] A vacinação foi ainda associada a uma diminuição de cerca de 30-40% nas taxas de hospitalização dos idosos e Vu et al afirmam que a eficácia da vacinação na redução da mortalidade por qualquer causa é de 50% nos idosos. [10]

Estes resultados começaram a ser postos em causa em 2005 devido ao surgimento de relatórios que demonstravam que o aumento da cobertura vacinal na população com 65 anos ou mais não resultou numa diminuição significativa da mortalidade. [19]

Desde a pandemia de 1968, o vírus influenza foi responsável por cerca de 5% das 600 000 mortes anuais entre os idosos dos Estados Unidos da América (EUA), o que corresponde a uma pequena proporção das mortes no Inverno. E, portanto, de acordo com Simonsen et al, a vacinação não pode fazer mais que eliminar este excedente de mortes, pelo que se considera implausível que vacinação previna 10 vezes mais mortes que as causadas pela doença. [18]

Do mesmo modo, Simonsen et al apontam como dados que corroboram a sua ideia de que a eficácia da vacina da gripe nos idosos tem vindo a ser sobrestimada o facto do excesso de mortalidade nos idosos ter aumentado durante 1980 e 1990, apesar do aumento da cobertura vacinal desde 1980 de 15% para 65%, e o fato de não ter havido documentação do aumento do número de mortes por gripe na época de 97-98, na qual os componentes da vacina não eram concordantes com as estirpes circulantes. [18]

Simosen et al explicam essa sobrestimação com base em dois fatores. O primeiro é o viés de seleção: uma amostra pequena de idosos frágeis e não vacinados contribuem para uma proporção substancial das mortes totais no inverno. Assim, se o fato de não serem vacinados for uma consequência direta do mau estado de saúde destes indivíduos, este seria uma fonte importante de viés. O segundo fator é a utilização parâmetros altamente inespecíficos, como por exemplo a mortalidade por qualquer causa, que aumenta o grau de enviesamento da eficácia da vacina. [18]

Estudos mais recentes realizados na Califórnia já tiveram em conta essas variáveis de confundimento e relatam que a vacina da gripe diminui a mortalidade por qualquer causa em 4,6% em idosos  $\geq 65$  anos e que diminui a hospitalização por pneumonia e gripe em 8,5%. [16]

Michael et al referem ainda que em alguns estudos a sobrestimação poderá estar associada à utilização da serologia para confirmação da doença, uma vez que a vacinação, ao condicionar um aumento dos títulos de anticorpos, dificulta a detecção do aumento de 4 vezes do título de anticorpos contra a HA necessário para confirmar a infecção. [16]

Deste modo, a base de evidência em relação à eficácia da vacinação com a TIV nos idosos necessita de ser melhorada, contudo, apesar disso e tendo em conta o peso da gripe na mortalidade e morbidade nesta população, mantém-se a recomendação da sua utilização, uma vez que uma vacina parcialmente eficaz é melhor que nenhuma vacinação. [18]

No sentido de melhorar a resposta imune à vacinação têm vindo a ser estudadas diferentes estratégias. No caso particular da vacina da gripe estas estratégias passaram pela criação de uma vacina com uma dose mais alta de antígenos, vacinas adjuvadas, de uma vacina intradérmica, uma vacina quadrivalente, entre outras. [10]

A vacina de alta dose contém uma dose de antígenos quatro vezes superior à dose *standard*, ou seja, 60  $\mu\text{g}$  de HA de cada uma das estirpes. Em 2009, a *US Food and Administration* (FDA) aprovou a sua utilização nos EUA em pessoas com 65 anos ou mais. [10]

Vários estudos de fase I e II demonstraram que a vacina induz uma imunogenicidade maior nos idosos que a dose *standard*. Um estudo randomizado, duplamente cego e controlado de fase III documentou um aumento significativo nas taxas de seroconversão e dos títulos de inibição da hemaglutinina, tendo também demonstrado uma melhoria da imunogenicidade em indivíduos  $\geq 75$  anos e em indivíduos com doença cardiopulmonar. Neste mesmo estudo, e em outros, observou-se uma maior taxa de reações locais nos indivíduos que receberam a vacina de alta dose, sendo estas normalmente ligeiras ou moderadas e com resolução rápida. Por outro lado, a taxa de complicações sistêmicas foi comparável à da dose *standard*. [21] Em contrapartida, uma meta-análise da segurança da vacina nos idosos calculou um aumento de 5% das reações sistêmicas e 10% das reações locais, especialmente dor, com a utilização da vacina de alta dose, sendo os sintomas geralmente ligeiros ou moderados. [22]

Contudo, como a imunogenicidade tem as suas limitações na sua correlação com a proteção contra a gripe, DiazGranados et al realizaram um estudo multicêntrico, randomizado, duplamente cego e controlado que, para além de avaliar a imunogenicidade, também avaliou a eficácia da vacina de alta dose na proteção contra a gripe, confirmada laboratorialmente, em comparação com a dose *standard* da vacina em adultos com 65 anos ou mais. Este estudo concluiu que a utilização da vacina de alta dose aumenta a proteção contra a gripe confirmada laboratorialmente, sendo a eficácia de 24,3%. Esta eficácia indica que um quarto dos casos de gripe poderiam ser prevenidos se fosse utilizada a vacina de alta dose em vez da dose *standard*. [23] Contudo, ainda não foi determinado se a vacina de alta dose em adultos mais velhos pode induzir respostas semelhantes às induzidas pela TIV em adultos mais jovens. [24]

A primeira vacina intradérmica para a gripe foi licenciada, em 2009, na Europa, numa dose de 9  $\mu\text{g}$  HA por estirpe para adultos dos 18-59 anos, e numa dose de 15  $\mu\text{g}$  HA por estirpe para adultos com  $\geq 60$  anos. [10]

A utilização da via intradérmica em adultos e pacientes com comorbidades permite a obtenção de respostas imunológicas semelhantes à vacinação convencional, com doses antigénicas menores (9 µg). Nos idosos a utilização da via intradérmica, com a dose *standard* de antigénios, tem demonstrado maior imunogenicidade em comparação com a TIV convencional administrada por via intramuscular, não havendo um aumento significativo na incidência de reações sistémicas, mas com aumento da taxa de reações locais. [10,24]

Os efeitos locais da vacina intradérmica incluem eritema, edema e dor no local de injeção, com um pico máximo um dia após a vacinação. Contudo, a via intradérmica é menos dolorosa que a via intramuscular, o que poderá apelar às pessoas com aversão às agulhas. [22]

Um estudo realizado para avaliar a imunogenicidade e segurança da utilização da vacina intradérmica, da TIV e da vacina de alta dose em adultos com  $\geq 65$  anos concluiu que os títulos médios geométricos eram superiores com a vacina intradérmica em comparação com a TIV para as estirpes A/H1N1 e A/H3N2 e a taxa de seroconversão era superior para as estirpes A/H1N1 e B. Este estudo comparou ainda duas doses diferentes de vacina intradérmica, 15 µg e 21 µg, não tendo evidenciado diferenças significativas entre as duas. Para além disso, a vacina de alta dose demonstrou taxas de seroproteção, taxas de seroconversão e títulos geométricos médios significativamente superiores aos observados nos indivíduos que receberam a vacina intradérmica e a TIV, bem como resposta imunológica comparável à resposta de adultos jovens à TIV. Em contrapartida, recentemente foi relatada uma possível vantagem da vacina intradérmica, que consiste nesta aparentemente conseguir induzir proteção contra estirpes A/H3N2 não contidas na vacina, de forma mais eficaz que a vacina de alta dose. Em relação aos efeitos adversos, estes foram mais comuns com a vacinação intradérmica, no entanto foram todos bem tolerados. [24]

Outro método para melhorar a eficácia da TIV em adultos é a sua associação a adjuvantes, que são moléculas que induzem o recrutamento e ativação das APC no local de

injeção, estimulando a resposta imune inata, sendo esta responsável pela resposta imune adaptativa. [19] As primeiras vacinas da gripe adjuvadas surgiram em 1950, contudo, apesar de se verificar uma resposta imune mais sustentada, verificava-se também uma elevada taxa de reações locais, como quistos e abscessos estéreis. [10]

Em 1997 foi licenciada na Europa uma TIV contendo uma emulsão óleo-em-água, MF59, que contém esqualeno. O MF59 estimula o influxo de células inflamatórias e estabelece um ambiente imunoestimulatório local. [10] Para além disso, acredita-se que este adjuvante, apesar de induzir uma resposta inflamatória, consegue limitá-la e terminá-la de forma eficiente. [19]

Num estudo prospetivo de caso-controlo, realizado com o objetivo de comparar a eficácia da TIV com a TIV adjuvada com MF59 na prevenção da gripe confirmada laboratorialmente em idosos  $\geq 65$  anos, a vacina adjuvada apresentou uma eficácia de 60%, enquanto que a TIV foi ineficaz. [25]

Diversos estudos também já demonstraram que a vacina adjuvada com MF59 é mais imunogénica e fornece proteção maior contra vacinas de estirpes diferentes das contidas na vacina. [25]

Um estudo realizado em Itália durante três épocas de gripe demonstrou que o risco de hospitalização por gripe ou pneumonia era 25% menor nos indivíduos imunizados com a vacina adjuvada relativamente aos indivíduos vacinados com a TIV. [25]

Foi realizado, ainda, um estudo de comparação entre a vacina adjuvada com MF59, a vacina inativada administrada por via intradérmica e a vacina inativada de subunidades. Os resultados deste estudo demonstraram que a vacina adjuvada é mais imunogénica contra os vírus tipo A que a vacina inativada, com taxas superiores de seroproteção e títulos geométricos médios mais altos no 21º dia após vacinação. Para além disso, títulos  $\geq 160$  foram observados com maior frequência nos indivíduos que receberam a vacina adjuvada. Neste mesmo estudo

as taxas de seroproteção e títulos geométricos médios foram semelhantes entre a vacina intradérmica e a vacina inativada no que diz respeito às estirpes H1N1 e H3N2. Em termos de efeitos adversos a vacina intradérmica condicionou uma maior taxa de eritema local e a vacina adjuvada uma maior taxa de dor local, sendo que a vacina inativada foi a que provocou menor frequência de reações locais. Neste trabalho é salientar o facto de a população consistir em indivíduos com história de vacinação atual, o que como se sabe, limita a capacidade da resposta medida serologicamente. Contudo, como em muitos países a maioria dos idosos já recebe a vacina anualmente, este trabalho também pretendeu verificar a resposta vacinal neste grupo populacional. Finalmente, os autores salientam que a vacina inativada utilizada foi a de subunidades, que poderá ser menos imunogénica que a vacina fracionada mais comumente utilizada. [22]

Outro adjuvante que também tem vindo a ser utilizado é o AS03, que é uma emulsão óleo-em-água, contendo  $\alpha$ -tocoferol e polisorbato 80. Um estudo de fase III randomizado comparando esta vacina adjuvada com a não adjuvada demonstrou que a primeira tinha uma eficácia superior à segunda no que diz respeito ao vírus A/H3N2. [10]

Os agonistas dos TLR são outras substâncias que estão a ser investigadas como possíveis adjuvantes, uma vez que a sua ativação induz a produção de citocinas pelas APC e também promove a produção de anticorpos. Os agonistas dos TLR que conseguem estimular a resposta inflamatória/inata e induzir os interferões tipo 1, e que portanto são bons candidatos a adjuvantes de vacinas contra vírus, são aqueles que atuam no TLR 2, 3, 7, 8 e 9. [19]

Até ao momento, esses adjuvantes têm apresentado resultados encorajadores nos estudos em modelos animais com ratos. Foi observado ainda um aumento na resposta celular citotóxica após a estimulação com agonistas TLR *in vitro*. Em humanos, mais particularmente nos idosos, um estudo utilizando uma vacina recombinante com fusão HA-flagelina (VAX-125), demonstrou um aumento dose-dependente dos títulos de HIA. [19]

A TIV utilizada só possui uma linhagem do vírus B e não existe proteção cruzada entre as duas linhagens existentes, pelo que haverá uma eficácia menor da vacina quando a estirpe B circulante não for concordante com a da vacina. Na Europa, de 2003 a 2011, isto ocorreu em 4 das 8 épocas de gripe. [10] Deste modo, já foi também ponderada a utilização de uma vacina quadrivalente (QIV) que contenha ambas as linhagens do vírus B, tendo a OMS recomendado a inclusão da segunda estirpe do vírus B para as épocas de 2013-2014 e 2014-2015. [13] Estudos demonstraram que a QIV fornece uma imunogenicidade não inferior à TIV, sendo também igualmente segura. [10]

A vacina viva atenuada, a outra vacina para a gripe atualmente comercializada, é administrada por via nasal, de forma que os vírus replicam-se nas células epiteliais da nasofaringe e induzem a produção de IgA específicas, que conferem proteção contra o vírus influenza. Esta vacina demonstrou eficácia maior nas crianças que nos adultos entre os 17-49 anos, onde a eficácia se verificou semelhante à TIV. Assim, atualmente a utilização da vacina viva atenuada está apenas aprovada para indivíduos saudáveis entre os 2 e 49 anos, estando contraindicada nos idosos, devido ao risco acrescido de efeitos adversos. [4,10]

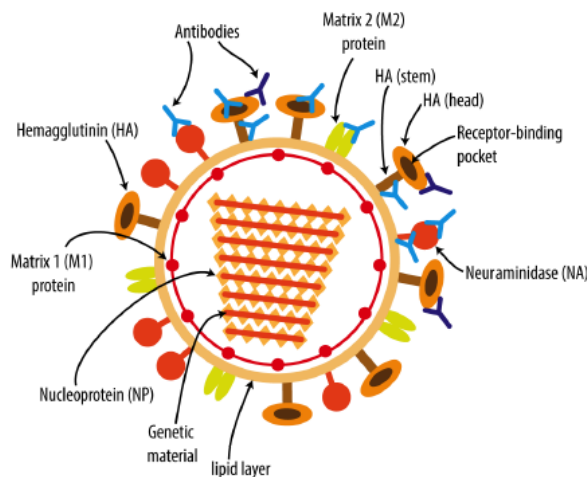
Uma outra estratégia utilizada e recomendada em Portugal e em mais de 40 países, para reduzir a mortalidade e morbidade relacionada com a gripe, é a vacinação dos profissionais de saúde com a TIV, de forma a reduzir a transmissão do vírus destes para a população debilitada, nomeadamente os idosos. [26] Contudo, este é também um ponto de alguma controvérsia. De duas revisões sistemáticas mais recentes acerca do assunto, uma conclui que esta estratégia confere proteção aos pacientes residentes em instituições de cuidados a longo prazo, e a outra falhou em demonstrar evidência de proteção. [26] Em 2014, outra revisão sistemática considera que a vacinação dos profissionais de saúde melhora a segurança dos pacientes, com maior expressão na mortalidade que noutras vertentes. Estudos indicam que esta estratégia tem menor eficácia nos pacientes em meio hospitalar que nos institucionalizados, o

que se poderá justificar pela existência mais significativa de outras fontes de transmissão como visitantes e novos pacientes. Apesar disso, como se espera que as taxas de ataque sejam maiores em ambiente hospitalar, a redução do risco absoluto poderá ser maior nessa população. [26]

A maioria das vacinas até aqui referidas tem como objetivo estimular a produção de anticorpos neutralizadores que têm como alvo as regiões variáveis da HA, originando por tanto uma proteção altamente específica e de curta duração. Isto tem como consequência a necessidade da vacina ser atualizada regularmente e a sua eficácia diminuir quando as estirpes presentes na vacina são diferentes das estirpes circulantes. [12]

Deste modo, têm vindo a ser realizados esforços no sentido de produzir uma vacina universal, ou seja, uma vacina que permita proteção contra todas as estirpes do vírus influenza. As estratégias desenvolvidas nesse sentido têm-se baseado na produção de anticorpos direcionados para proteínas mais conservadas e nas respostas imunes celulares direcionadas para epítomos mais conservados. [12]

As três principais estratégias que se tem investigado estão relacionadas com os anticorpos anti-M2e, a resposta das células T à NP e M1 e os anticorpos contra a haste da HA. [27]



**Figura 2** – Principais epítomos do vírus influenza A  
Adaptado de: Reperant LA, Rimmelzwaan GF, Osterhaus ADME. Advances in influenza vaccination. F1000Prime Rep [Internet]. 2014 Jan [cited 2014 Nov 3];6:47.



As proteínas M2 formam um canal iônico com uma função importante na morfogênese e montagem do vírus. É um antígeno conservado, uma vez que dos seus 96 aminoácidos, apenas cinco apresentam polimorfismo significativo. Esta proteína é pouco abundante na superfície viral, mas é expressa na superfície das células infectadas em quantidades duas vezes superiores à HA. Desta forma, os anticorpos anti-M2e não neutralizam o vírus, acreditando-se que atuam através de mecanismos citotóxicos celulares mediados por anticorpos ou através de mecanismos citotóxicos mediados pelo complemento, limitando desta forma a severidade da doença. Estes anticorpos podem ser induzidos pela vacinação, apesar de não serem normalmente produzidos após a infecção, uma vez que não são parte da resposta ao vírus influenza A nos humanos. [12,27]

Já se realizaram estudos utilizando a vacina ACAM-FLU-A (vacina recombinante com a região M2e da proteína M2 fundida ao antígeno core da hepatite B), que foi bem tolerada, sem efeitos colaterais graves, tendo induzindo a produção de anticorpos na maioria dos indivíduos. Uma vacina consistindo na M2e fundida à flagelina também demonstrou imunogenicidade, com aumento das IgG específicas para a M2e detectado em 96% dos indivíduos após a segunda dose. Recentemente, foi demonstrado que a seroprevalência destes anticorpos aumenta com a idade. Assim, até ao momento os estudos efetuados são promissores, contudo a sua eficácia em termos clínicos ainda não foi estudada. [12,27]

Os antígenos internos são altamente conservados entre os diferentes subtipos e estirpes do vírus A, sendo a NP e a M1 expressas abundantemente na superfície das células infectadas. A proteção cruzada conferida por esses antígenos é mediada pelas células T CD4+ e/ou CD8+. As células T efetoras reconhecem os péptidos derivados desses antígenos apresentados pelas moléculas do MHC na superfície das células infectadas, condicionando a sua morte e, conseqüentemente, a propagação da infecção, limitando a severidade da doença. Esta resposta pode também ser responsável pela ocorrência de infecções assintomáticas e pelo aparente menor

risco de infecção por vírus pandêmicos apresentado entre os indivíduos que tinham sido recentemente infetados com vírus sazonais. [27]

Resumindo, o alto grau de conservação destes antigénios, permite que células T estimuladas por um subtipo de vírus sejam capazes de reconhecer e destruir células infetadas por outros subtipos de vírus. Contudo, a semivida desta resposta celular T foi calculada como sendo de apenas 2-3 anos. [27]

Tendo em conta os aspetos mencionados anteriormente, algumas vacinas têm vindo a ser desenvolvidas. A primeira foi uma que utiliza como vetor de replicação o vírus Vaccinia Ankara Modificado (MVA) para expressar o NP e M1 - MVA – NP+M1- que são derivadas do vírus H3N2. Este vetor já demonstrou segurança em todas as idades, de crianças a idosos, e é muito eficiente em estimular a resposta das células T. Em estudos de fase IIa observou-se uma diminuição da excreção viral no grupo de indivíduos vacinados, bem como uma redução do número de indivíduos sintomáticos. A segurança e a imunogenicidade também já foi testada em adultos mais velhos, tendo-se observado uma imunogenicidade elevada mesmo em indivíduos com mais de 70 anos, como um aumento significativo do número de células T capazes de reconhecer a NP e M1, após uma única dose da vacina. Outras vacinas com objetivo de estimular as células T estão em desenvolvimento, também com bons resultados. [7,27]

Mais uma vez, apesar dos resultados positivos até ao momento, ainda falta avaliar certos aspetos, como a duração da imunidade induzida pela vacinação, uma vez que se sabe que esta é curta quando adquirida de forma natural através de infecção. [27]

Finalmente, outros anticorpos que oferecem proteção cruzada entre diferentes subtipos e linhagens do vírus influenza são os anticorpos direcionados para epitópos da haste do HA. Em 2009, Ekiert et al isolaram o anticorpo CR6261, que reconhece regiões altamente conservadas da haste da HA e consegue neutralizar o vírus, uma vez que impede a fusão membranar. Este é capaz de se ligar à maioria das HA do grupo 1. Existem, então, anticorpos

capazes de reconhecer vírus pertencentes ao primeiro grupo filogenético do vírus tipo A e são produzidos em indivíduos que foram infetados ou vacinados, contudo estes anticorpos são tipicamente subdominantes. Esta subdominância pode resultar do facto de ser mais difícil aceder à haste. [12,27]

Anticorpos capazes de reconhecer vírus pertencentes ao segundo grupo filogenético aparecem mais raramente em humanos. Um exemplo é o CR8020. [12,27]

Recentemente também já foram documentados anticorpos que reconhecem a haste dos dois grupos filogenéticos do vírus A e outros que reconhecem a haste dos dois grupos filogenéticos do vírus A e do vírus B. [12,27]

Não obstante já terem sido isolados, estes são um componente menor da resposta imune ao vírus influenza. Contudo, acredita-se que seja possível projetar uma vacina capaz de induzir níveis protetores destes anticorpos. [27]

A maioria das vacinas formuladas para eliciar esta resposta imunológica tem apresentado resultados encorajadores nos estudos animais, tendo a abordagem de vacinação primária com uma vacina de ADN, seguida de um reforço utilizando uma vacina inativada monovalente H5 (MIV) sido testada em estudos clínicos e demonstrado induzir a produção de anticorpos contra a haste da HA, que nalguns casos foram capazes de neutralizar vírus H5 e H9. [27]

Porém, é necessário salientar que a ainda não é certo que seja possível induzir, em todos os humanos, através da vacinação, anticorpos neutralizantes suficientemente abrangentes ou títulos suficientes destes anticorpos. Para além disso, existe evidência que sugere que estes anticorpos são produzidos após múltiplas exposições ao antigénio e que, portanto, seria necessário um protocolo de vacinação complexo de forma a atingir-se uma proteção ampla. [27]

## **Vacina antipneumocócica**

*Streptococcus pneumoniae* (SP) é uma bactéria gram-positiva, rodeada por uma cápsula de polissacáridos. As diferenças nesta cápsula é que definem a existência de diferentes serotipos (> 90). [28]

O SP é um importante agente bacteriano que faz parte da flora normal do aparelho respiratório superior, sendo o reservatório principal a nasofaringe. Os possíveis desfechos após ocorrência da colonização são: a sua eliminação do organismo, persistência assintomática no organismo por diversos meses (estado de portador) ou causar doença. Durante a doença, o SP pode disseminar para as mucosas adjacentes, causando otite, sinusite ou pneumonia, ou pode invadir a corrente sanguínea, provocando doença invasiva (bacteriemia, septicemia ou meningite). [29,30]

Os principais fatores de risco relacionados com a infecção pneumocócica nos adultos são a doença pulmonar obstrutiva crônica, cardiopatia, tabaco, alcoolismo, doença hepática, nefropatia, diabetes *mellitus* e estados imunossupressores. Assim, tendo em conta a presença de imunosenescência e a prevalência destas doenças crônicas nos idosos, estes são um grupo com alto risco de contrair doença pneumocócica, sendo esta, portanto, uma importante causa de mortalidade e morbidade nesta população. [31]

A pneumonia é a forma mais comum de apresentação da doença pneumocócica nos adultos. As infecções com SP são responsáveis por 25-35% das pneumonias bacterianas que necessitam de hospitalização e cerca de 15-30% dos casos de pneumonia estão associados a doença pneumocócica invasiva. [1,4,31] Na Europa a incidência média da doença invasiva é de 9,8 casos por 100 000 entre os adultos com mais de 65 anos e esta deve-se a pneumonia pneumocócica bacteriémica em 80-90% de todos os casos. [31] A doença invasiva causa uma taxa de mortalidade de até 40% em indivíduos com  $\geq 85$  anos. [4]

Atualmente são comercializadas dois tipos de vacinas pneumocócicas: vacinas polissacarídeas (recomendadas para adultos de alto risco e idosos) e vacinas conjugadas (recomendadas para crianças e recentemente aprovadas para adultos com mais de 50 anos). [31]

A utilização global das vacinas polissacáridas deveu-se, inicialmente, a resultados promissores de estudos sobre a prevenção da pneumonia bacteriémica, que foram realizados com vacinas contendo 13 e 14 serotipos com 50 µg de cada antígeno capsular. Em 1977, estes resultados levaram à comercialização de uma vacina pneumocócica com 14 valências que mais tarde foi substituída pela atual vacina de 23 valências. [32]

A atual vacina pneumocócica polissacárida de 23 valências (PPV23) foi licenciada em 1983 e está recomendada para todos os indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos e para aqueles entre os 18-64 anos com risco acrescido de doença pneumocócica. A vacina incorpora antígenos da cápsula polissacárida dos 23 serotipos mais comuns, o que abrangia 90% de todos os serotipos responsáveis pela doença invasiva na época em que a vacina foi licenciada. Esta vacina também está recomendada para os adultos e idosos, pelo fato de estes serem infectados por uma variedade maior de estirpes que as crianças. [2,31]

A produção dos anticorpos como resposta à PPV, por ser polissacarídea e não ter uma proteína transportadora, é induzida por uma resposta independente dos linfócitos T. [2] Esta resposta aumenta a opsonização e a fagocitose, permitindo a eliminação das bactérias. Contudo, como os antígenos não induzem uma resposta imune dependente de células T, não existem células B de memória, ou seja, a vacina não confere memória imunológica, o que limita o tempo de proteção da vacina. Estima-se que os níveis de anticorpos regressem aos níveis pré-vacinação em cerca de 5-10 anos após a primeira dose. [31] Para além disso, esta não promove imunidade de grupo, nem produz uma imunidade robusta na mucosa, e portanto não condiciona uma diminuição da colonização. [7]

A imunogenicidade da vacina é avaliada medindo a atividade funcional dos anticorpos através da atividade opsonofagocítica (OPA) ou pela ligação dos anticorpos IgG mensurada por ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*). [31]

Os critérios da OMS para avaliação de novas vacinas pneumocócicas recomendam que seja utilizado um limiar de concentração de IgG de 0,35 µg/ml como medida primária na comparação de respostas imunes seroespecíficas a novas vacinas conjugadas ou a novos serotipos adicionados à PPV23. Contudo, este limiar não se traduz necessariamente em proteção, pelo que um título de OPA 1:8 é também importante e pode complementar a medição da concentração de anticorpos por ELISA. [31]

Apesar disto, os níveis de anticorpos que se correlacionam com a proteção contra a doença pneumocócica ainda não estão claramente definidos, o que dificulta a capacidade dos estudos laboratoriais estimarem a eficácia da vacina. [31]

Nos adultos imunocompetentes, a resposta imunitária é geralmente satisfatória com um aumento de 2 vezes dos anticorpos em 2-3 semanas após a vacinação. Crianças com menos de 2 anos, pessoas imunocomprometidas e idosos geralmente tem uma resposta inferior. [31]

Ademais, a resposta à revacinação é controversa. No geral, observa-se um aumento dos níveis de anticorpos, mas inferior ao que ocorre após a primeira dose (“hiporresponsividade”). Estudos recentes indicam que esta “hiporresponsividade” verifica-se apenas quando a revacinação ocorre num curto espaço após a primeira dose, sendo que se esta ocorrer 5-10 anos depois induz uma resposta semelhante à induzida após a primeira vacinação. Deste modo, recomenda-se atualmente a revacinação daqueles que receberam a vacina antes dos 65 anos. [31]

A recomendação inicial da PPV23 nos idosos foi baseada em estudos clínicos e epidemiológicos que demonstravam eficácia da vacina contra a doença invasiva. Depois disso, investigações clínicas demonstraram uma diminuição do risco de morte por pneumonia em

adultos mais jovens e idosos institucionalizados, mas não demonstraram esse efeito na mortalidade de forma consistente em pacientes de alto risco ou idosos não institucionalizados. [33] No total foram realizados oito estudos clínicos que avaliaram a eficácia da vacina contra todas as causas de pneumonia na população idosa e apenas dois demonstraram redução do risco de pneumonia no grupo que recebeu a PPV23. Ambos os estudos foram realizados em idosos institucionalizados, tendo um deles como limitações o facto de não incluir um grupo placebo e não ter sido um estudo cego. [33]

Muitas meta-análises têm vindo a ser realizadas ao longo dos anos e, de acordo com a maioria, a PPV23 parece ser eficaz na prevenção da doença invasiva, mas por outro lado ainda é incerto o seu efeito na doença não invasiva. [31] Sendo a pneumonia uma manifestação comum da doença e uma causa de mortalidade mais frequente que a doença invasiva nos idosos, a eficácia da vacinação contra a doença não invasiva é uma preocupação importante e um ponto-chave na comparação custo-eficácia entre diversas estratégias vacinais. [4,29]

É importante realçar que as meta-análises acerca da eficácia da vacinação são complicadas pela heterogeneidade da população de estudo, tal como pelos parâmetros utilizados, que são variados (pneumonia pneumocócica, pneumonia de todas as causas, hospitalização devida a pneumonia). [1]

Um estudo prospetivo de coorte, o estudo EVAN-65, foi conduzido entre janeiro de 2002 a abril de 2005 em indivíduos com 65 anos ou mais, e mostrou uma redução significativa do risco de hospitalização por pneumonia e da taxa global de pneumonia na população vacinada. A eficácia na prevenção da pneumonia pneumocócica foi de cerca de 45% e verificou-se uma redução de 59% no risco de morte por pneumonia entre os indivíduos vacinados. Contudo, sendo este um estudo observacional, apesar de terem sido feitos ajustamentos para possíveis variáveis de confundimento, não se pode excluir a existência de variáveis de confundimento residuais. Finalmente, neste estudo o número de casos de doença

invasiva não permitiu que se tirassem conclusões estatisticamente significativas do papel da vacinação nesta situação. [34]

Mais recentemente um estudo randomizado e controlado realizado por Maryama et al em lares de idosos no Japão relatou uma redução significativa na incidência de todas as causas de pneumonia, pneumonia pneumocócica e morte por pneumonia. [31,33]

Nos últimos 5 anos foram publicadas duas meta-análises com resultados discordantes. A meta-análise de Morbeley et al demonstrou que a vacina é eficaz contra a doença invasiva em adultos e idosos imunocompetentes com 55 anos ou mais, não tendo aparentado haver diminuição da incidência de pneumonia ou morte em adultos ou idosos. Por outro lado, os resultados da meta-análise realizada por Hussel et al e financiada pela OMS sugeriram que a vacina não será eficaz, nem contra pneumonia, nem contra a doença invasiva. [31,33]

Vários estudos efetuados na América do Norte e na Europa concluíram que a utilização da PPV23 em idosos é custo-efetiva, apesar de a vacina poder ser apenas eficaz na prevenção da doença invasiva. [31]

Posto isto, atualmente parece que a PPV23 fornece uma proteção incompleta e, portanto, é necessário o desenvolvimento de estratégias de vacinação antipneumocócicas mais eficazes. [31]

De forma a melhorar a imunogenicidade foram criadas as vacinas pneumocócicas conjugadas (PVC), que consistem na combinação de polissacarídeos selecionados ligados a proteínas transportadoras, o que permite estimular a resposta dependente de células T e induzir memória imunológica. A primeira vacina pneumocócica conjugada, a PCV7, foi aprovada nos EUA em 2000 e na Europa em 2001 para o uso em crianças e continha os 7 principais serotipos (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F) responsáveis por doença invasiva nesta população. Esta vacina, para além de ter reduzido a doença invasiva nas crianças, reduziu indiretamente a doença



pneumocócica na restante população, presumivelmente pelo fato de reduzir a presença destes serotipos na nasofaringe, impedindo a sua transmissão. Nos EUA, a doença invasiva entre a população com idade igual ou superior a 50 anos diminuiu em 28%. Em 2010, pelo fato de terem surgido novos serotipos, foi licenciada uma vacina conjugada, a PCV13, que adicionalmente aos serotipos presentes na PCV7, possui mais seis (1, 3, 5, 6A, 7F e 19A), para substituir a utilização da PCV7 em crianças. [31,32]

Em Portugal, a vacina pneumocócica só faz parte do Plano Nacional de Vacinação (PNV) para crianças e adolescentes pertencentes a grupos de risco (e.g. drepanocitose, infecção por HIV, etc.), pelo que o efeito indireto nos idosos pode ainda não ser pronunciado. [35] Porém, como exceção à regra, na Região Autónoma dos Açores, a vacina pneumocócica faz parte do Plano Regional de Vacinação (PRV), sendo portanto participada e aplicável às crianças até 5 anos. [36]

A PCV13 foi recentemente aprovada para utilização em adultos  $\geq 50$  anos pela EMA e FDA. [31]

Teoricamente, a utilização de uma vacina conjugada nos idosos seria benéfica uma vez que induz uma resposta imunitária dependente das células T, contudo ainda não existem dados que suportem claramente a superioridade das PCV em relação à PPV23. Alguns estudos individuais demonstraram superioridade em termos de OPA e TMG para alguns serotipos comuns, mas outros não. [31]

Revisões recentes comparando a imunogenicidade das vacinas conjugadas com a polissacárida na população adulta concluíram que as primeiras são pelo menos tão eficazes para as estirpes que cobrem como as segundas, mas ainda não foi demonstrada de forma definitiva a superioridade das primeiras. [31]

Considerando especificamente a PCV13, a imunogenicidade tanto em adultos nunca vacinados com uma vacina antipneumocócica como nos previamente vacinados com a PPV23

parece boa. Num estudo randomizado realizado para comparar a imunogenicidade da PCV13 com a PPV23, verificou-se que em adultos entre 50-64 anos, um mês após a administração da dose da vacina, a PCV13 induzia, para os 12 serotipos comparáveis em ambas as vacinas, níveis de OPA e TMG semelhantes ou superiores que aqueles induzidos pela PPV23. Isto também sucedeu após a vacinação com a PCV13 entre os idosos de 70 ou mais anos que já tinham sido previamente vacinados com PPV23 pelo menos 5 anos antes. Também se observou que após um ano os níveis OPA desciam de forma semelhante em ambos os grupos de indivíduos. [31,33]

Alguns estudos comparando a imunogenicidade de esquemas combinados de PCV7 e PPV23 em adultos levantaram a possibilidade de que a administração da PPV23 antes da PCV7 originasse “hiporresponsividade”. Do mesmo modo, uma avaliação das respostas a seguir à administração de uma segunda dose com PCV13, após uma primeira com PCV13 ou PPV23, mostrou que no primeiro caso a PCV13 usualmente induzia níveis de OPA semelhantes aos obtidos após a primeira dose, ao contrário do que ocorreu com aqueles que receberam a PPV23 na primeira dose, que apresentaram títulos inferiores. Isto parece dever-se ao facto de que a imunização primária com a PPV23 resulta num menor número de células B e, portanto, quando uma vacina conjugada é administrada após a PPV23, a resposta das células B é atenuada. [31,33]

Contudo, como já mencionado, ainda não está definido o nível de anticorpos que confere proteção contra a doença pneumocócica. Assim, a avaliação da eficácia da vacina contra a pneumonia é de especial importância. Para além disso, a FDA quando aprovou a utilização da PCV13 em adultos baseou-se no fato de que, pelos dados existentes, a vacina provavelmente teria benefício clínico, mas reconheceu que ainda seria preciso demonstrar a sua eficácia em adultos  $\geq 65$  anos. Com este intuito de avaliar a eficácia clínica da PCV13 nos idosos, decorreu na Holanda um estudo randomizado e controlado, com 85 000 indivíduos  $\geq 65$  anos que nunca receberam a PPV23, designado como CAPITA (*Community Acquired Pneumonia*

*Immunization Trials on Adults*). Os resultados deste estudo demonstraram uma eficácia de 45% contra pneumonia pneumocócica e de 75% contra doença invasiva. Contudo, como o estudo se iniciou antes da vacinação com PCV13 ser recomendada nas crianças, não poderá esclarecer se a vacina deverá ser utilizada rotineiramente em adultos num país em que a PCV13 é utilizada largamente nas crianças. Será importante avaliar este facto uma vez que dado o efeito indireto da vacinação nas crianças, a utilização da PCV13 em adultos poderá ter um impacto menor ao desejado nestas condições. [31,33,37]

A segurança da PCV13 foi avaliada em indivíduos com  $\geq 50$  anos que nunca tinham sido vacinados e em indivíduos que já tinham sido vacinados com a PPV23 e no geral a incidência de efeitos adversos graves um mês após a vacinação foi semelhante para a PCV13 e PPV23. As reações adversas mais comuns foram dor, eritema e induração do local da injeção, bem como limitação da mobilidade do braço, fadiga, cefaleias, arrepios, anorexia, dor muscular generalizada e artralguas. Essas reações são semelhantes às observadas nos adultos que receberam PPV23. [37]

Tal como a PPV23, os estudos publicados demonstram que a PCV13 é custo-eficaz para adultos de alto risco e adultos mais velhos. [31]

Com base em todos os dados apresentados, atualmente as recomendações do ACIP para adultos  $\geq 65$  anos são as seguintes: [37]

1. Pessoas que não receberam nenhuma vacina antipneumocócica: Devem receber primeiro uma dose da PCV13, seguida de uma dose de PPV23 6-12 meses depois.
2. Pessoas que já foram previamente vacinadas com PPV23: Devem receber uma dose de PCV13  $\geq 1$  ano após a última dose de PPV23. Naqueles em que estiver indicada uma dose adicional de PPV23, esta deve ser administrada 6-12 meses após a PCV13 ou  $\geq 5$  anos após a PPV23.

As duas vacinas não devem ser coadministradas e a recomendação para o uso de rotina da PCV13 nesta população será revisto em 2018. [37]

Em suma, a principal vantagem da PCV13 é ser, possivelmente, mais eficaz contra a pneumonia, bem como induzir memória imunológica. [31] Apesar disso, os dados mais recentes dos EUA indicam que aproximadamente 15% da doença invasiva ocorre devido a 10 estirpes incluídas na PPV23, mas não na PCV13, o que poderá limitar a sua eficácia na prevenção desta. [33] A desvantagem da PPV23 prende-se com o facto de poder ser menos efetiva contra infeções causadas por serotipos contidos na vacina e o facto de não elicitar uma resposta imune duradoura, nem ter efeito *booster* após revacinação. A vantagem é que pode conferir proteção contra mais serotipos e aparentar ser eficaz na prevenção da doença invasiva. [31]

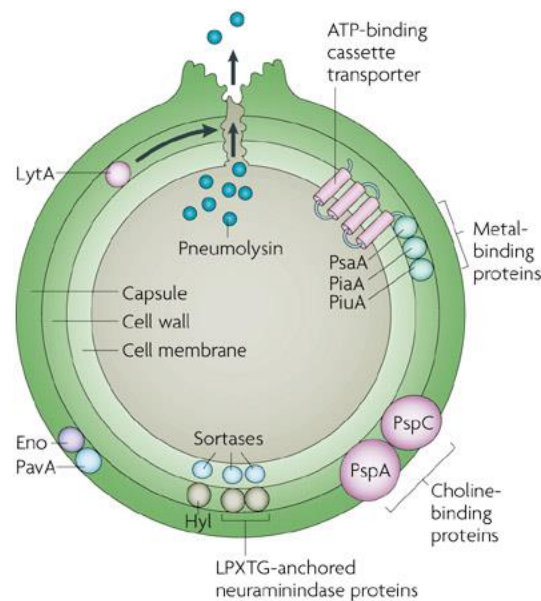
Um aspeto negativo de ambas as vacinas é o facto de produzirem anticorpos apenas contra os serotipos contidos nelas. [31]

Tendo em conta estas limitações, têm vindo a ser propostas novas estratégias. Uma dessas é a utilização de PCV com mais serotipos. Porém cada conjugado de proteína-polissacarídeo é preparado separadamente, pelo que o aumento de serotipos na vacina aumenta o seu custo. [31,33]

No sentido de desenvolver vacinas que confirmam proteção contra todos os serotipos algumas hipóteses foram sugeridas. Uma consiste na utilização de vacinas de SP inteiros inativados. A evidência até ao momento mostra que este tipo de vacina induz proteção robusta contra a colonização da nasofaringe e contra a doença invasiva. Apresenta ainda como possíveis vantagens um baixo custo de produção e um mecanismo de proteção independente do serotipo. [33] Outra possibilidade que tem vindo a ser estudada são as vacinas designadas de vacinas pneumocócicas baseadas em proteínas (PbPV) e são compostas por proteínas não capsulares ou fatores de virulência. Os potenciais alvos incluem proteínas de superfície envolvidas nos processos patogénicos de adesão, colonização, transposição das barreiras e evasão do sistema

imune. Várias proteínas estão a ser investigadas, mas as principais incluem a proteína de superfície pneumocócica A (PspA), a adesina pneumocócica de superfície A (PaaA), proteína tríade de histidina pneumocócica (Pht), proteína ligadora de colina (PspC) e pneumolisina. Foi também verificado que a combinação de várias proteínas com diferentes funções pode aumentar a capacidade de proteção da vacina. As vantagens potenciais destas vacinas, para além da proteção independente de serotipos, são a possibilidade de uma administração por via oral ou intranasal, um processo de produção menos complexo e um custo inferior ao das vacinas conjugadas. Até ao momento estas novas vacinas mostraram resultados promissores em estudos animais. [31,33]

Porém, pensa-se que estas proteínas não conferem proteção suficiente se forem o componente único de uma vacina. Assim, elas poderão ser utilizadas como proteínas transportadoras para as vacinas conjugadas ou como componentes suplementares das vacinas polissacáridas. [31]



**Figura 3** – Representação esquemática do *Streptococcus Pneumoniae*

Adaptado de: 38. Kadioglu A, Weiser JN, Paton JC, Andrew PW. The role of *Streptococcus pneumoniae* virulence factors in host respiratory colonization and disease. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2008 Apr [cited 2014 Dec 29];6(4):288–301. [38]

### **Vacina contra o herpes zoster**

O vírus varicela zoster (VZV) ou herpes vírus 3, um vírus de ADN, causa duas patologias, a varicela e o herpes zoster (HZ) ou zona. Durante a infância causa maioritariamente varicela e, após causar as lesões vesiculares, o vírus migra para a raiz dorsal dos nervos espinhais ou para os gânglios dos nervos cranianos, onde permanece latente durante a maior parte da vida, principalmente devido à imunidade mediada por células. Com o envelhecimento ocorrem alterações no sistema imunitário, podendo ocorrer uma reativação do vírus, que é o que origina o chamado HZ. [39] O papel determinante da imunidade celular é suportado por diversos estudos e pelo fato de os níveis de anticorpos contra o VZV se manterem relativamente constantes com a idade. [40]

Tipicamente, o HZ manifesta-se como uma erupção vesicular, precedida por parestesias ou prurido. Existem várias complicações, como sobreinfecção bacteriana, paralisia motora, perda da audição ou visão, mas a mais frequente é a nevralgia pós-herpética (NPH). [39]

A incidência e a severidade do HZ aumenta com a idade, sendo que 2/3 das pessoas que desenvolvem HZ tem mais de 60 anos e ocorrem complicações em cerca de metade dos indivíduos mais velhos. A NPH ocorre em cerca de 10-18% dos doentes, aumentando também a sua frequência e gravidade com a idade. [39,40] Deste modo, um método que permita prevenir tanto o HZ como a NPH nesta população terá benefícios na sua qualidade de vida. É, portanto, com esse objetivo que surgem as vacinas contra o herpes zoster. [39,40]

Em 2006, a FDA e a EMA aprovaram uma vacina viva atenuada para a prevenção do HZ em indivíduos  $\geq 60$  anos. A vacina é pelo menos 14 vezes mais concentrada que a atual vacina contra a varicela utilizada nas crianças e é administrada numa dose única por via subcutânea. [39] A estirpe utilizada nestas vacinas é designada de Oka e foi isolada numa criança japonesa com varicela e atenuada através de várias passagens por cultura celular. Estas

vacinas consistem numa mistura de genótipos distintos do VZV, com vários nucleótidos diferentes, que permitem a sua distinção das estirpes selvagens. [41]

Ao contrário da maioria das vacinas que são administradas antes da exposição ao agente causador de doença, de forma a impedir a infeção primária, a vacina contra o HZ é administrada em pessoas cujo contato primário com o agente infeccioso já ocorreu e a prevenção da doença exige, portanto, alterar fatores relacionados com a relação vírus-hospedeiro. [41]

A vacina contra o HZ estimula a imunidade mediada pelas células T específica para o VZV pré-existente, nomeadamente as células de memória, reduzindo desta forma a frequência e severidade da doença causada pela reativação e multiplicação do vírus endógeno latente. Deste modo, não é esperado que estas vacinas possuam uma eficácia próxima de 95%, nem que induzam imunidade de grupo. [5,41]

Um dos principais estudos que foi realizado de forma a avaliar se vacinação conferia proteção contra o HZ e a NPH foi denominado *The Shingles Prevention Study (SPS)* e consistiu num estudo randomizado e controlado que acompanhou, durante cerca 4,9 anos, 38 546 indivíduos com  $\geq 60$  anos, que nunca tinham desenvolvido HZ, mas que tinham história de varicela ou tinham vivido pelo menos 30 anos nos EUA. [40,42] Neste, a eficácia da vacina na prevenção do HZ foi de 51,3% e de 66,5% na prevenção da NPH, tendo reduzido também significativamente a dor e o desconforto entre os indivíduos que desenvolveram HZ. A eficácia na prevenção da NPH não diferiu de forma significativa entre as diferentes idades, mas a eficácia na redução da incidência de HZ foi mais significativa nos pacientes com  $\geq 70$  anos. Foi também avaliada a segurança da vacina num subgrupo através da vigilância de efeitos adversos durante 42 dias após a vacinação. A taxa de efeitos adversos severos e sistémicos foi baixa, mas mais frequente no grupo que recebeu a vacina. As reações adversas locais também foram mais frequentes neste grupo, sendo as mais comuns o eritema, edema, dor/desconforto e prurido. Outro ponto que se deve salientar é o fato de não ter sido detetado ADN do vírus da vacina nos

indivíduos que desenvolveram HZ, o que indica que a vacina não causou nem induziu o HZ. [40]

Um estudo derivado do anterior, *The Short-Term Persistence Substudy (STPS)*, acompanhou 14 270 indivíduos (dos 38 546 que participaram no SPS) durante 4-7 anos após a vacinação, de forma a avaliar a persistência da eficácia da vacina. A eficácia da vacina na prevenção do HZ foi de 39,6% e de 60,1% na prevenção da NPH. [43]

Dos resultados combinados de ambos os estudos estimou-se uma redução da eficácia na prevenção do HZ de 62% para 42%, 5 anos após a vacinação. A duração da proteção depois de 5 anos não é clara, desconhecendo-se, por este motivo, se há necessidade de revacinação. [42]

No que toca aos parâmetros imunológicos relacionados com a eficácia da vacina, os resultados de um subestudo imunológico derivado do SPS indicam que níveis superiores de VZV-CMI (imunidade mediada por células específica para o VZV) conferem proteção contra HZ e estão associados a doença menos grave e a menor probabilidade de desenvolver NPH. Por sua vez, níveis mais altos de anticorpos não conferem proteção contra o HZ, estando mesmo associados a doença mais severa e a um maior risco de desenvolver NPH. Pensa-se que isto ocorre porque, provavelmente, os níveis aumentados de anticorpos refletem uma replicação mais intensa do vírus. [41]

Com intuito de verificar a segurança da vacina nos indivíduos com antecedentes de HZ foram acompanhados nos 28 dias após a vacinação com a vacina contra o HZ, 13 681 indivíduos do grupo placebo do SPS, incluindo os 420 que desenvolveram HZ. A taxa de efeitos adversos severos não foi significativamente diferente entre os indivíduos com e sem história de HZ, pelo que os resultados deste estudo suportam a hipótese de que a segurança da vacina não é alterada pela existência de episódios prévios de HZ. [44] Porém, não está ainda evidenciada a eficácia da vacina em pacientes com antecedentes de HZ e desconhece-se se a vacina prevenirá episódios subsequentes nestes indivíduos. [39]



Outro aspeto ainda não esclarecido é o efeito da vacina contra a varicela na incidência do HZ e da NPH. Um estudo realizado no Canadá mostrou uma diminuição moderada da incidência de HZ em crianças <9 anos que tinham recebido a vacina contra a varicela. Se assumirmos que este efeito pode durar até à adolescência ou idade adulta, eventualmente poderia haver uma redução do número de casos de HZ e, portanto, da necessidade da vacina contra o HZ. Contudo, ainda é necessário estudar os efeitos a longo prazo da vacina contra a varicela, pelo que o CDC não recomenda a utilização da vacina contra o HZ em pessoas de qualquer idade que já tenham recebido a vacina contra a varicela. [40,45]

Em termos económicos, numa revisão sistemática que inclui 11 estudos tanto da América do Norte como da Europa, todos exceto um consideram a vacinação contra o HZ como sendo custo-efetiva no que toca ao ganho de Anos de Vida Ajustados por Qualidade de Vida, quando a vacina foi administrada entre os 65-70 anos. É preciso ter em conta que a maioria dos estudos foi realizado em países de alto rendimento, não havendo ainda dados relativos aos países de médio e baixo rendimento. [46]

Em Março de 2011, a FDA aprovou também a utilização da vacina em adultos entre os 50-59 anos, com base num estudo com cerca de 22 000 indivíduos em que a vacina reduziu o risco de HZ em 69,8% nesta faixa etária. [47]

Em Portugal, a vacina está disponível desde Maio de 2014, para utilização em adultos com 50 ou mais anos. [48]

Como a generalidade das vacinas vivas atenuadas, a vacina contra o HZ está contraindicada em adultos com doenças imunossupressoras. Os estudos da segurança da vacinação nesta população ainda são escassos. De forma a contornar esta problemática têm-se estudado outras estratégias vacinais. [41]

Uma delas é a utilização de vacinas inativadas, que foram testadas em indivíduos que realizaram transplantes autólogos de medula óssea. A vacina foi segura e acelerou a recuperação

dos níveis de VZV-CMI e reduziu a incidência de HZ. Com base nestes resultados, vários grupos estão a desenvolver vacinas inativadas com e sem adjuvantes, que permitam a imunização de indivíduos imunocomprometidos. [41]

Está também em desenvolvimento uma vacina recombinante de subunidades que utiliza a glicoproteína E (gE). A gE é a glicoproteína mais abundante na superfície das partículas virais e das células infetadas pelo VZV, sendo essencial na replicação viral e transmissão do vírus de célula para célula. Adicionalmente, a gE é um dos principais alvos da imunidade mediada por células. Nos humanos acredita-se que seja necessário a associação a um adjuvante de modo a estimular a resposta imune a esta molécula. Um estudo randomizado mostrou que uma vacina de subunidades, consistindo na associação de gE e o adjuvante AS01<sub>B</sub> induziu uma resposta imune mais forte, em termos de VZV-CMI, que a vacina atenuada. A vacina foi bem tolerada, mas provocou mais frequentemente reações no local de injeção. [49]

Enquanto estas vacinas não são autorizadas, é recomendado a vacinação com a vacina atenuada dos adultos mais velhos imunocompetentes que tenham contato com indivíduos imunodeprimidos ou grávidas, uma vez que vacina também está contraindicada nestas. [41]

Em suma, a atual e única vacina licenciada contra o HZ está autorizada, na maioria dos países, para administração em adultos com  $\geq 50$  anos. Esta vacina têm-se revelado eficaz e espera-se que a sua utilização a nível global reduza não só o número de casos de HZ como a incidência de NPH, melhorando desta forma a qualidade de vida de muitos idosos.

### **Vacinas contra difteria, tétano, tosse convulsa e encefalite transmitida por carraça**

Existem vacinas que não estão aconselhadas especificamente para idosos, mas que são recomendadas a todos os adultos, como por exemplo a vacina contra o tétano, a difteria e a tosse convulsa. [1] Em muitos países, como em Portugal, é recomendada a vacinação cada 10 anos com a vacina combinada bivalente (Td), contendo o toxoide tetânico e o toxoide diftérico, que faz, portanto, parte do PNV. Em áreas endémicas de encefalite transmitida por carraça (ETC), que incluem regiões dos países da União Europeia, está recomendada também a vacinação contra a ETC e revacinação cada 5 anos com uma vacina inativada. Para quem vive fora destas áreas, a vacina também poderá ser importante como vacina do viajante. [1]

Um estudo realizado na Turquia mostrou que 69%, 65% e 90 % dos pacientes adultos não apresentavam níveis protetores de anticorpos contra o tétano, difteria e tosse convulsa, respetivamente. Da população em estudo apenas 1,3% tinha anticorpos protetores contra os 3 componentes da vacina. [50]

Os títulos de anticorpos contra o tétano e a ETC são influenciados pelo tempo desde a última vacinação e pela idade, sendo inferiores nos idosos quando comparados com adultos jovens e inversamente relacionados com o tempo da última vacinação. [51] Estas conclusões foram retiradas de um estudo em que se verificou, no caso do tétano, a existência de concentrações de anticorpos abaixo do nível de proteção em 16% dos indivíduos com mais de 60 anos quando a última vacinação tinha ocorrido há 1-5 anos, e em 20% quando a vacinação tinha ocorrido 6-10 anos antes. Em contrapartida, concentrações abaixo dos níveis de proteção foram raras nos indivíduos com menos de 60 anos. [51] Do mesmo modo, também as concentrações de anticorpos contra a ETC abaixo do nível de proteção ocorreram mais frequentemente na população com mais de 60 anos. [51]

Adicionalmente, verifica-se que os títulos de anticorpos contra o tétano, a difteria e a ETC pré-vacinação correlacionarem-se positivamente com os níveis de anticorpos pós-

revacinação, aspecto que sugere a importância das células B memória e dos plasmócitos. [1] Estes dados suportam a importância da revacinação para se atingir proteção de longa duração e indicam que o seu sucesso depende de uma exposição prévia à vacina, ou seja, a vacinação primária deve ser realizada em idades mais jovens de forma a se obter uma boa resposta vacinal com as doses de reforço. [19]

Um trabalho realizado com o objetivo de avaliar os níveis de proteção contra o tétano e a difteria na população idosa e a resposta imune a duas doses administradas com um intervalo de 5 anos conclui que após a vacinação a maioria dos indivíduos desenvolvia concentrações protetoras de anticorpos. Porém, passados 5 anos verificou-se que 10% da população tinha níveis de anticorpos contra o tétano abaixo do considerado protetor e que metade da população já não apresentava níveis protetores de anticorpos contra a difteria. Deste modo, infere-se que talvez os intervalos entre as doses de reforço de algumas vacinas possam não estar adequados à população mais idosa, havendo necessidade de ajustá-los para que estes indivíduos não fiquem longos períodos de tempo sem níveis de anticorpos protetores. [52]

A acrescentar à problemática da diminuição da resposta imune, verifica-se que a revacinação contra o tétano e a difteria não é realizada regularmente entre a população mais idosa. Portanto, apesar de o tétano neonatal ter virtualmente desaparecido, ainda ocorrem entre 100 a 200 casos de tétano por ano na Europa, a maioria em adultos  $\geq 50$  anos. [52]

Nos últimos anos, tem-se observado um aumento do número de casos de infeção por *Bordetella pertussis* nos adultos mais velhos, sendo que as taxas de hospitalização e morte por esta doença aumentam com a idade e a frequência de hospitalizações por pneumonia são superiores nos idosos  $\geq 65$  anos. [53]

A imunização não estava recomendada em adultos, exceto em novos pais, adultos que trabalhassem com crianças e profissionais de saúde. [54] Contudo, atualmente, de forma a aumentar a cobertura vacinal e controlar a tosse convulsa, a ACIP já recomenda a administração

de uma dose única de DTPa (vacina trivalente que contém toxoide tetânico, toxoide diftérico e toxoide e subunidades de *Bordetella Pertussis*) em indivíduos entre os 11-18 anos que completaram a vacinação da infância e em adultos entre os 19-64 anos. [55] A utilização da DTPa como reforço, para substituir a Td, na população entre os 11-64 anos foi aprovada pela FDA, em 2005. [53]

Em Outubro de 2010, a ACIP atualizou as recomendações acrescentando a indicação de utilização da DTPa em adultos  $\geq 65$ anos. Naqueles que têm contato com crianças com menos de 12 meses ou que não a receberam previamente, a vacina deve ser administrada em dose única para proteger contra a *B. pertussis* e reduzir a sua transmissão. Nos restantes, pode ser administrada uma dose de DTPa em vez da Td, continuando estes posteriormente a receber as doses de reforço de rotina com a Td. [55]

A União Europeia também já reconheceu a necessidade de intervenção nos indivíduos com mais de 60 anos, de forma a controlar a infeção, e recomenda a vacinação de rotina contra a *B. pertussis* a cada 10 anos. [54]

A imunogenicidade e segurança da DTPa na população idosa já foi estudada. Dois ensaios clínicos demonstraram que esta vacina é imunogénica, tendo-se observado percentagens de indivíduos com níveis protetores de anticorpos contra o tétano e a difteria não inferiores aos obtidos com a Td. As respostas imunes aos antígenos da *B. pertussis* foram não inferiores às observadas com vacinação primária com 3 doses em crianças, pelo que se considera que esta será efetiva na prevenção da doença nos indivíduos  $\geq 65$  anos. [53] A DTPa foi bem tolerada nesta população, sendo os efeitos adversos mais comuns as reações no local de injeção. [56]

Sumariamente, as vantagens da implementação desses regimes vacinais nos idosos seriam diminuir o risco de transmissão da *B. pertussis* dos idosos para as crianças e diminuir a morbidade e mortalidade devida a infeção por *B. pertussis* na própria população idosa. [54]

## Vacinas do viajante

Uma das consequências do envelhecimento demográfico é que uma proporção dos viajantes para áreas tropicais são idosos. Por exemplo, nos EUA esta proporção é de 14%. Assim, as vacinas do viajante são um problema emergente dentro do panorama da vacinação dos idosos. [1]

As recomendações das vacinas do viajante para idosos baseiam-se em dados de estudos com adultos jovens e, portanto, as recomendações para idosos saudáveis não variam muito das recomendações do adulto jovem. [1,57] As vacinas recomendadas encontram-se listadas na tabela 1.

<i>Categoria</i>	<i>Vacina</i>
<i>1. Vacinação de rotina</i>	Difteria, tétano e pertussis
	Hepatite B
	Haemophilus influenza tipo B
	Papiloma Vírus
	Influenza
	Sarampo, parotidite e rubéola
	Poliomielite
	Rotavírus
	Tuberculose (BCG)
	Varicela
<i>2. Vacinas selecionadas para viajantes para áreas de risco</i>	Cólera
	Hepatite A
	Encefalite Japonesa
	Meningocócica

3. Vacinas obrigatórias em determinados países

Raiva
ETC
Febre Tifóide
Febre amarela
Febre amarela
Meningocócica (contra os serotipos A, C, Y e W135)
Poliomielite

**Tabela 1** - Vacinas do viajante

Adaptado de: 57. WHO: Vaccine-preventable diseases and vaccines. 2015 [cited 2015 Jan 8]. Available from: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241580397\\_6\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241580397_6_eng.pdf). [57]

Antes da viagem está recomendada a vacinação ou revacinação de acordo com o calendário vacinal. Esta recomendação é uma forma de precaução, uma vez que muitos idosos não foram vacinados com as vacinas utilizadas atualmente para a vacinação de crianças ou descaram as revacinações recomendadas, o que poderá ter como consequência uma maior suscetibilidade a doenças, como o tétano, difteria e poliomielite. [57]

Se a vacina da gripe for diferente entre os dois hemisférios, os idosos que viajem de um para outro devem ser imunizados com a vacina apropriada antes da viagem ou pouco depois da chegada ao destino. [57]

Viajantes, idosos ou não, com doenças crônicas associadas a alterações da imunidade, como cancro, diabetes *mellitus*, infecção com VIH e tratamento com imunossuppressores, têm risco aumentado de complicações severas após a vacinação com vacinas vivas, pelo que é aconselhado que estes viajantes evitem as vacinas contra o sarampo, poliomielite, febre amarela, varicela e a vacina do BCG. Para viagens a países que exijam a vacinação contra a febre amarela é necessário que seja emitida uma carta de dispensa médica. [57]

A vacinação contra a febre tifóide, febre amarela, raiva ou encefalite japonesa serão o primeiro contato de muitos idosos com esses antigénios. Isto também poderá ser verdadeiro para muitos idosos que recebam a vacina contra a hepatite A, hepatite B e ETC. Como já explicado, os idosos apresentam um menor número de células B e T *naïve* e, portanto, não irão responder de forma completa a estes novos antigénios introduzidos através da vacinação. [1]

Já foi demonstrado que nos adultos mais velhos após a vacinação contra a hepatite A os títulos de anticorpos e a taxa de seroconversão são menores, bem como a rapidez da resposta imune humoral. Porém, não existem dados suficientes no que toca à eficácia e à imunogenicidade desta vacina em indivíduos com  $\geq 60$  anos. Por conseguinte, é necessário que a vacinação seja efetuada com antecedência suficiente para que se desenvolvam os níveis de anticorpos adequados para a proteção. [1]

A imunização contra a hepatite B deve ser considerada em todos os indivíduos não imunes que viajem para áreas com risco moderado a elevado de infeção. [57] No caso dos idosos também já se verificou que os anticorpos contra o antigénio de superfície (Anti-Hbs) são menores e que a percentagem de indivíduos sem concentrações protetoras de anticorpos aumenta com a idade. De forma a melhorar a vacina nos idosos, várias estratégias têm vindo a ser propostas, como a utilização de vias alternativas de vacinação, doses mais elevadas, alteração no calendário vacinal ou a utilização de mais doses, mas nenhuma delas foi ainda analisada suficientemente em estudos randomizados. Também estão em estudo novos adjuvantes para substituir o sal de alumínio utilizado atualmente, cujos resultados em adultos foram positivos, porém não foram ainda testados em idosos. [1]

No que toca à vacina da febre amarela, apesar de estar documentada uma elevada taxa de conversão em adultos jovens, existe pouca informação no que se refere às taxas de seroconversão, títulos de anticorpos, tempo da resposta imune e eficácia clínica na população



idosa. Contudo, está documentada uma maior frequência de efeitos adversos graves, como hospitalização e morte. [1]

Relativamente à vacinação de idosos contra a febre tifóide e a encefalite japonesa, os dados existentes são poucos. Existe uma vacina polissacarídea parenteral e uma vacina atenuada oral contra a *Salmonella Typhi*. Atualmente, para além da vacina tradicional contra a encefalite japonesa, está licenciada uma vacina inativada derivada de culturas celulares. A maioria dos estudos de eficácia que foram efetuados foram realizados com indivíduos de áreas endémicas, de modo que os dados destes não podem ser extrapolados para populações *naïve* de viajantes. Isto porque a vacinação nas áreas endémicas provavelmente induz uma resposta *booster* de uma imunidade já existente por contato natural. [1]

Assim, verifica-se que, no geral, os dados acerca da eficácia e segurança das vacinas do viajante na população idosa são escassos.

## Conclusão

Uma das consequências do envelhecimento é o aumento da incidência e da severidade das doenças infecciosas. Estas comportam, ainda, um risco muito elevado de mortalidade e morbidade, como perda da autonomia, na população idosa. Assim, é importante estabelecer estratégias que permitam reduzir o peso destas doenças nessa população, permitindo um envelhecimento saudável. Uma delas, e a mais eficaz, é a vacinação.

As três principais vacinas recomendadas nos idosos são a vacina contra a gripe, a vacina antipneumocócica e a vacina contra o herpes zoster. Contudo, as vacinas existentes são menos imunogénicas nos idosos devido à imunosenescência. Deste modo, estão em desenvolvimento várias estratégias para otimizar a eficácia das vacinas nesta população. Estas estratégias passam pela utilização de vacinas com doses superiores ou com adjuvantes, utilização de vias de administração alternativas e criação de novas vacinas com antígenos diferentes dos comumente utilizados.

Outras vacinas que são recomendadas aos idosos, são aquelas que são recomendadas à população em geral periodicamente, como a vacina contra o tétano, a difteria, a tosse convulsa e, em áreas endémicas, a vacina contra a encefalite transmitida por carraça. De forma a otimizar a proteção conferida por algumas dessas vacinas, poderá vir a ser necessário ajustar alguns calendários vacinais. Para além disso, como muitos idosos não recebem os reforços vacinais recomendados, é necessário fomentar campanhas que alertem a sua importância e aumentem a cobertura vacinal nesta população, tendo os cuidados de saúde primários um papel fulcral.

Finalmente, as vacinas do viajante têm vindo a apresentar importância crescente, uma vez que o número de idosos que viajam também tem vindo a aumentar. A problemática prende-se com o fato de que para muitos idosos a vacinação será o primeiro contato que terão com os antígenos e com o fato de não haver dados acerca de eficácia e segurança da maioria destas vacinas nesta população.

Assim, conclui-se que apesar de eficácia da maioria das vacinas ainda não ser a ideal, a vacinação permite uma redução da morbidade e mortalidade de algumas das doenças infecciosas que mais frequentemente afetam os idosos, com pouco risco de reações adversas. Portanto, a vacinação dos idosos com as vacinas comercializadas atualmente é melhor que nenhuma vacinação.

Não obstante, apesar de muito trabalho ter sido realizado na última década no sentido de perceber e melhorar a resposta imunológica dos idosos à vacinação, é necessário continuar os esforços para produzir vacinas mais eficazes, que permitam reduzir de forma mais significativa a morbidade e mortalidade nesta população, permitindo-lhes usufruir de uma melhor qualidade de vida.

## **Bibliografia**

1. Weinberger B, Grubeck-Loebenstien B. Vaccines for the elderly. *Clin Microbiol Infect*. 2012/08/07 ed. 2012;18 Suppl 5:100–8.
2. Chen WH, Kozlovsky BF, Effros RB, Grubeck-Loebenstien B, Edelman R, Szein MB. Vaccination in the elderly: an immunological perspective. *Trends Immunol*. 2009/06/23 ed. 2009;30(7):351–9.
3. Goldsby RA, Kindt TK, Osborne BA and Kuby J (2008) *Immunology*, 6th Edition, W.H. Freeman and Company, New York.
4. Weinberger B, Herndler-Brandstetter D, Schwanninger A, Weiskopf D, Grubeck-Loebenstien B. Biology of immune responses to vaccines in elderly persons. *Clin Infect Dis*. 2008/05/01 ed. 2008;46(7):1078–84.
5. Oviedo-Orta E, Li CK, Rappuoli R. Perspectives on vaccine development for the elderly. *Curr Opin Immunol*. 2013/09/05 ed. 2013;25(4):529–34.
6. Aspinall R, Del Giudice G, Effros RB, Grubeck-Loebenstien B, Sambhara S. Challenges for vaccination in the elderly. *Immun Ageing*. 2007/12/13 ed. 2007;4:9.
7. Dorrington MG, Bowdish DME. Immunosenescence and novel vaccination strategies for the elderly. *Front Immunol [Internet]*. 2013 Jan [cited 2014 Nov 20];4:171. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3695377&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
8. Arnold CR, Wolf J, Brunner S, Herndler-Brandstetter D, Grubeck-Loebenstien B. Gain and loss of T cell subsets in old age--age-related reshaping of the T cell repertoire. *J Clin Immunol [Internet]*. 2011 Apr [cited 2014 Nov 20];31(2):137–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21243520>.
9. Lord JM. The effect of ageing of the immune system on vaccination responses. *Hum Vaccin Immunother [Internet]*. 2013 Jun [cited 2014 Nov 3];9(6):1364–7. Available from:

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3901832&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.

10. Noh JY, Kim WJ. Influenza vaccines: unmet needs and recent developments. *Infect Chemother* [Internet]. 2013 Dec [cited 2014 Nov 3];45(4):375–86. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3902815&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
11. George, Francisco. História da Gripe. [cited 2014 Nov 3]. Available from: <http://www.dgs.pt/ficheiros-de-upload-2013/publicacoes-de-francisco-george-historia-da-gripe-pdf.aspx>.
12. Reperant LA, Rimmelzwaan GF, Osterhaus ADME. Advances in influenza vaccination. *F1000Prime Rep* [Internet]. 2014 Jan [cited 2014 Nov 3];6:47. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4047948&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
13. WHO. Vaccine: Influenza. 2014 [cited 2014 Dec 3]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>.
14. McElhaney JE. Influenza vaccine responses in older adults. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2011 Jul [cited 2014 Dec 6];10(3):379–88. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3061971&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
15. Comunicado do Diretor Geral de Saúde nº C83\_01\_v1 de 30/09/2014.
16. Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2012 Jan [cited 2014 Jul 13];12(1):36–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22032844>.
17. Circular Informativa nº59/DT de 01/10/2004 da Direção Geral de Saúde.

18. Simonsen L, Taylor RJ, Viboud C, Miller MA, Jackson LA. Mortality benefits of influenza vaccination in elderly people: an ongoing controversy. *Lancet Infect Dis*. 2007/09/28 ed. 2007;7(10):658–66.
19. Boraschi D, Italiani P. Immunosenescence and vaccine failure in the elderly: Strategies for improving response. *Immunol Lett* [Internet]. 2014 Jun 21 [cited 2014 Nov 4]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24960535>.
20. Nauta JJP, Beyer WEP, Osterhaus ADME. On the relationship between mean antibody level, seroprotection and clinical protection from influenza. *Biologicals* [Internet]. 2009 Aug [cited 2015 Jan 27];37(4):216–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19268607>.
21. Falsey AR, Treanor JJ, Tornieporth N, Capellan J, Gorse GJ. Randomized, double-blind controlled phase 3 trial comparing the immunogenicity of high-dose and standard-dose influenza vaccine in adults 65 years of age and older. *J Infect Dis* [Internet]. 2009 Jul 15 [cited 2014 Dec 6];200(2):172–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19508159>.
22. Scheifele DW, McNeil SA, Ward BJ, Dionne M, Cooper C, Coleman B, et al. Safety, immunogenicity, and tolerability of three influenza vaccines in older adults: results of a randomized, controlled comparison. *Hum Vaccin Immunother* [Internet]. 2013 Nov [cited 2014 Nov 3];9(11):2460–73. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3981857&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
23. DiazGranados CA, Dunning AJ, Kimmel M, Kirby D, Treanor J, Collins A, et al. Efficacy of High-Dose versus Standard-Dose Influenza Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Aug 14 [cited 2014 Aug 14];371(7):635–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25119609>.

24. Tsang P, Gorse GJ, Strout CB, Sperling M, Greenberg DP, Ozol-Godfrey A, et al. Immunogenicity and safety of Fluzone(®) intradermal and high-dose influenza vaccines in older adults  $\geq 65$  years of age: a randomized, controlled, phase II trial. *Vaccine* [Internet]. 2014 May 1 [cited 2014 Dec 6];32(21):2507–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24120672>.
25. Van Buynder PG, Konrad S, Van Buynder JL, Brodtkin E, Krajden M, Ramler G, et al. The comparative effectiveness of adjuvanted and unadjuvanted trivalent inactivated influenza vaccine (TIV) in the elderly. *Vaccine*. 2013/08/13 ed. 2013;31(51):6122–8.
26. Thomas RE, Jefferson T, Lasserson TJ. Influenza vaccination for healthcare workers who care for people aged 60 or older living in long-term care institutions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013/07/25 ed. 2013;7:Cd005187.
27. Gilbert SC. Advances in the development of universal influenza vaccines. *Influenza Other Respi Viruses* [Internet]. 2013 Sep [cited 2014 Dec 6];7(5):750–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22998622>.
28. Vila-Córcoles A. Advances in pneumococcal vaccines: what are the advantages for the elderly? *Drugs Aging* [Internet]. 2007 Jan [cited 2014 Dec 10];24(10):791–800. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17896829>.
29. Melegaro A, Edmunds WJ. The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Part I. Efficacy of PPV in the elderly: a comparison of meta-analyses. *Eur J Epidemiol* [Internet]. 2004 Jan [cited 2014 Dec 10];19(4):353–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15180106>.
30. Melegaro A, Edmunds WJ. The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Part II. A cost-effectiveness analysis for invasive disease in the elderly in England and Wales. *Eur J Epidemiol* [Internet]. 2004 Jan [cited 2014 Dec 10];19(4):365–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15180107>.

31. Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O. Preventing pneumococcal disease in the elderly: recent advances in vaccines and implications for clinical practice. *Drugs Aging* [Internet]. 2013 May [cited 2014 Nov 3];30(5):263–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23420119>.
32. Icardi G, Sticchi L, Bagnasco A, Iudici R, Durando P. Pneumococcal vaccination in adults: rationale, state of the art and perspectives. *J Prev Med Hyg* [Internet]. 2012 Jun [cited 2014 Nov 3];53(2):78–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23240164>.
33. Assaad U, El-Masri I, Porhomayon J, El-Solh AA. Pneumonia immunization in older adults: review of vaccine effectiveness and strategies. *Clin Interv Aging* [Internet]. 2012 Jan [cited 2014 Nov 3];7:453–61. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3496196&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
34. Vila-Córcoles A, Ochoa-Gondar O, Hospital I, Ansa X, Vilanova A, Rodríguez T, et al. Protective effects of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in the elderly population: the EVAN-65 study. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2006 Oct 1 [cited 2014 Dec 23];43(7):860–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16941367>.
35. Circular Normativa nº12/DSPCD de 09/06/2010 da Direção Geral de Saúde.
36. Portaria N.º 68/2014 de 20 de Outubro.
37. Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C, Gierke R, Moore MR, Whitney CG, et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged  $\geq 65$  years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2014 Sep 19 [cited 2014 Dec 19];63(37):822–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25233284>.



38. Kadioglu A, Weiser JN, Paton JC, Andrew PW. The role of *Streptococcus pneumoniae* virulence factors in host respiratory colonization and disease. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2008 Apr [cited 2014 Dec 29];6(4):288–301. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18340341>.
39. Adams EN, Parnapy S, Bautista P. Herpes zoster and vaccination: a clinical review. *Am J Heal Syst Pharm*. 2010/04/23 ed. 2010;67(9):724–7.
40. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* [Internet]. 2005 Jun 2 [cited 2014 Dec 29];352(22):2271–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15930418>.
41. Oxman MN. Zoster vaccine: current status and future prospects. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2010 Jul 15 [cited 2014 Dec 30];51(2):197–213. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20550454>.
42. Hales CM, Harpaz R, Ortega-Sanchez I, Bialek SR. Update on recommendations for use of herpes zoster vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2014 Aug 22 [cited 2014 Dec 28];63(33):729–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25144544>.
43. Schmader KE, Oxman MN, Levin MJ, Johnson G, Zhang JH, Betts R, et al. Persistence of the efficacy of zoster vaccine in the shingles prevention study and the short-term persistence substudy. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2012 Nov 15 [cited 2014 Dec 22];55(10):1320–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22828595>.
44. Morrison VA, Oxman MN, Levin MJ, Schmader KE, Guatelli JC, Betts RF, et al. Safety of zoster vaccine in elderly adults following documented herpes zoster. *J Infect Dis* [Internet]. 2013 Aug 15 [cited 2014 Dec 29];208(4):559–63. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3719896&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.

45. Li HT, Lu S, Liu JM. Herpes zoster vaccination in people aged 50-59 years. *Clin Infect Dis*. 2012/02/01 ed. 2012;54(7):929–30.
46. Szucs TD, Pfeil AM. A systematic review of the cost effectiveness of herpes zoster vaccination. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 2013 Mar [cited 2014 Oct 31];31(2):125–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23335045>.
47. Update on herpes zoster vaccine: licensure for persons aged 50 through 59 years. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2011 Nov 11 [cited 2014 Dec 11];60(44):1528. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22071592>.
48. Sanofi Pasteur MSD Portugal - A primeira vacina contra a Zona (herpes zoster) chega a Portugal. 2015 [cited 2015 Jan 2]. Available from: <http://news.cision.com/pt/sanofi-pasteur-msd-portugal/r/a-primeira-vacina-contr-a-zona--herpes-zoster--chega-a-portugal,c635369637530000000>.
49. Leroux-Roels I, Leroux-Roels G, Clement F, Vandepapelière P, Vassilev V, Ledent E, et al. A phase 1/2 clinical trial evaluating safety and immunogenicity of a varicella zoster glycoprotein e subunit vaccine candidate in young and older adults. *J Infect Dis* [Internet]. 2012 Oct [cited 2014 Dec 30];206(8):1280–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22872734>.
50. Tanriover MD, Soyler C, Ascioğlu S, Cankurtaran M, Unal S. Low seroprevalance of diphtheria, tetanus and pertussis in ambulatory adult patients: the need for lifelong vaccination. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2014 Jul [cited 2014 Dec 28];25(6):528–32. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0953620514001204>.
51. Hainz U, Jenewein B, Asch E, Pfeiffer KP, Berger P, Grubeck-Loebenstien B. Insufficient protection for healthy elderly adults by tetanus and TBE vaccines. *Vaccine*. 2005/04/20 ed. 2005;23(25):3232–5.

52. Weinberger B, Schirmer M, Matteucci Gothe R, Siebert U, Fuchs D, Grubeck-Loebenstein B. Recall responses to tetanus and diphtheria vaccination are frequently insufficient in elderly persons. *PLoS One*. 2013/12/19 ed. 2013;8(12):e82967.
53. Weston WM, Friedland LR, Wu X, Howe B. Vaccination of adults 65 years of age and older with tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine (Boostrix(®)): results of two randomized trials. *Vaccine* [Internet]. 2012 Feb 21 [cited 2014 Dec 28];30(9):1721–8. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X11019906>.
54. Ridda I, Yin JK, King C, Raina MacIntyre C, McIntyre P. The importance of pertussis in older adults: a growing case for reviewing vaccination strategy in the elderly. *Vaccine*. 2012/09/18 ed. 2012;30(48):6745–52.
55. Updated Recommendations for Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis (Tdap) Vaccine from the Advisory Committee on Immunization Practices, 2010. [cited 2015 Jan 11]; Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6001a4.htm>.
56. Moro PL, Yue X, Lewis P, Haber P, Broder K. Adverse events after tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis (Tdap) vaccine administered to adults 65 years of age and older reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 2005-2010. *Vaccine* [Internet]. Elsevier Ltd; 2011 Nov 21 [cited 2015 Jan 8];29(50):9404–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21920404>.
57. WHO: Vaccine-preventable diseases and vaccines. 2015 [cited 2015 Jan 8]. Available from: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241580397\\_6\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241580397_6_eng.pdf).