

Introdução

Com o aumento exponencial da expectativa de vida na Europa no último século estima-se que a percentagem da população com idade superior aos 65 anos passe dos 17,4% verificados em 2010 para os 30% em 2060.¹

Por comparação às restantes faixas etárias o idoso (mais de 64 anos) corresponde a um grupo de indivíduos mais fragilizados em muitos aspetos. As alterações demográficas levarão a um aumento dos encargos com a saúde que, nos padrões atuais, não poderão ser comportados de forma adequada pelo sistema de saúde.

Um dos grandes obstáculos ao bem-estar do idoso é a doença infecciosa.² De uma forma geral estão mais suscetíveis a desenvolver infeções, e apresentam taxas de morbilidade e mortalidade maiores.³

A vacinação poderá desempenhar um papel fulcral na redução do impacto da doença nesta população já que é, por norma, a melhor forma de prevenção de doenças infecciosas.⁴

As estratégias vacinais específicas para o idoso não estão muito desenvolvidas mas, num futuro próximo, poderão representar uma forma fundamental de proteção e ajudar na redução do peso económico e social associados ao estado de doença.¹ É um assunto que tem ganho cada vez mais relevo e tem sido alvo de discussão na área da saúde pública.

Podemos considerar que estamos prestes a entrar numa nova era de vacinação comparável ao aparecimento dos primeiros planos de vacinação para crianças, mas com algumas diferenças fundamentais. A imunidade dos indivíduos em questão é substancialmente diferente dos últimos devido às alterações resultantes da imunossenescência, um processo natural do envelhecimento, que leva a uma resposta vacinal diferente.⁵

A resposta a estas questões motivou a elaboração do seguinte trabalho. As doenças infecciosas aqui desenvolvidas foram escolhidas tendo em conta recomendações elaboradas pela

Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) e Direção Geral de Saúde (DGS).

Material e Métodos

Para a realização deste trabalho, a pesquisa de informação foi efetuada com base na leitura e compilação de informação presente em artigos científicos e guidelines indexados no motor de busca de dados digitais “PubMed”. Para a pesquisa usaram-se os seguintes termos em combinação “geriatric”, “>65 years old”, “vaccine”, “influenza” “pneumococcal”, “pertussis”, “varicella zoster” e “tetanus”. Para cada pesquisa foram definidos filtros de restrição para artigos editados em inglês, com disponibilização de abstract para consulta prévia. O impacto da revista também constitui um importante factor de seriação. Após a leitura do abstract, foi inferida a pertinência da sua inclusão no presente trabalho.

Foram também consultados os portais da Direcção Geral de Saúde, do Serviço Nacional de Saúde.

O objectivo foi conseguir a revisão com o maior rigor possível e aplicabilidade

1. Vacina contra a Gripe

A gripe é uma doença respiratória aguda causada pelo vírus influenza (VI). A síndrome gripal afeta o trato respiratório superior e/ou inferior. Os sinais e sintomas sistêmicos principais são febre, cefaleias, mialgias e fraqueza. A infecção manifesta-se clinicamente após um período de incubação de 1 a 3 dias.⁶

Embora na maioria das pessoas seja uma doença autolimitada podem ocorrer algumas complicações secundárias, geralmente pulmonares. Algumas complicações graves, embora menos frequentes, incluem a miosite, doença cardíaca, síndrome de choque tóxico e doenças do sistema nervoso central como o síndrome Guillain-barré (SGB) e síndrome de Reye.⁷

A gripe permanece uma causa significativa de morbidade e mortalidade a nível global apesar dos esforços preventivos. Estima-se que as infecções sazonais serão responsáveis por 3-5 milhões de casos de doença grave e até 250.000 – 500.000 mortes globalmente.⁸ Os idosos representam a grande maioria das fatalidades⁹ estimando-se que nos Estados Unidos da América (EUA), por exemplo, 90% das vítimas tenham mais de 65 anos.¹⁰

1.1 Vírus Influenza

Os vírus Influenza são membros da família *Orthomyxoviridae* e são compostos por genomas de RNA de cadeias simples.¹¹

Na classificação atual temos 3 géneros distintos de VI, A, B e C, divididos pelas diferenças observadas no antígeno das nucleoproteínas virais e na proteína matriz. O grupo de hospedeiros e níveis de patogenicidade humana variam também.¹²

Atualmente conhecem-se 29 subtipos diferentes de VI A¹² e, embora apenas alguns destes tenham sido reportados como infecções em humanos, todos foram encontrados em

reservatórios naturais (aves marinhas e aquáticas)¹³ e 2 outros subtipos em morcegos com potencial risco de infecção para humanos.¹⁴ Nos últimos 100 anos ocorreram 4 pandemias influenza zoonótica, todas VIA.¹⁵

Os VIB são responsáveis por infecções em humanos e focas (*Phoca vitulina*) e o VIC é responsável por infecções não só em humanos como em porcos.¹⁶

Os VIA e VIB são os responsáveis pelas epidemias anuais, com uma taxa de infecção de 5 a 10% em adultos e 20 a 30% em crianças.⁸ Atualmente dois subtipos de VI A (H1N1 e H3N2) e duas linhagens antigénicas distintas de VIB co-circulam em humanos.¹⁷

Estes vírus sofrem modificações muito facilmente devido à falta de mecanismo de reparação da RNA polimerase o que faz com que as suas interações entre hospedeiros e reservatórios naturais possam sofrer modificações o que associado ao seu período de reprodução curto explica a existência de surtos quase anuais e a grande dificuldade em encontrar uma vacina eficaz.⁸

1.2 Epidemiologia

Embora a qualidade, disponibilidade e uso de vacinas influenza inativadas tenha aumentado substancialmente nos últimos anos, a vacina é muito subutilizada. Na maioria dos países a influenza permanece uma doença descontrolada.¹⁸

Como já referido é uma doença que afeta um grande número de pessoas e a população idosa é particularmente afetada.⁸ É um dos fatores que contribui para que a insuficiência respiratória aguda seja 10 a 30 vezes mais frequente em idosos.⁹

Um outro estudo francês estimou que 11% de todas as causas de morte em idosos durante a época da gripe eram atribuíveis à influenza.¹⁹ Este número desproporcionadamente

alto é explicado em parte pelo número elevado de condições de alto risco para influenza e a resposta imune não ser tão eficaz.²⁰

Nos EUA durante a época de 2013-2014 indivíduos com 65 ou mais anos representavam 55% de todas as hospitalizações evitáveis por vacinação.²¹

1.3 Vacina

A gripe não pode ser erradicada por vários motivos, entre os quais destacam-se a existência do reservatório natural não-humano (aves e outras espécies animais como os suínos), a variabilidade genética e a replicação rápida do vírus que não permitem a produção de uma vacina única que possa ser administrada contínua e massivamente à população.⁸ Apesar das suas limitações a vacinação continua a ser considerada a melhor forma de prevenção e controle da gripe mas exige o recurso de estratégias adequadas.²²

As vacinas utilizadas atualmente focam-se numa proteína viral, a hemaglutinina (HA) que interage com recetores das células do hospedeiro permitindo a entrada do vírus nas células, constituindo uma etapa fundamental do processo infeccioso. A imunidade é alcançada graças à produção de anticorpos contra o antígeno HA. No entanto as mutações frequentes nestes vírus fazem com que facilmente tenhamos diferentes HA e as novas estirpes sofram seleção positiva, levando a novos surtos o que obriga também a uma estratégia vacinal em constante evolução.²³⁻

26

As vacinas estão constantemente a ser reformuladas de forma a poderem acompanhar as alterações antigénicas nas estirpes circulantes. Este processo é feito duas vezes por ano, uma vez por cada hemisfério. Os componentes são escolhidos com base em estudos epidemiológicos que estimam quais as estirpes responsáveis pela próxima época de gripe. As vacinas têm de estar prontas nos 7 a 8 meses anteriores para poderem ser produzidas em quantidades suficientes

e distribuídas a tempo. Normalmente são disponibilizadas um a dois meses antes do Inverno, sendo recomendada a sua vacinação logo que estejam disponíveis. A imunidade gerada não é duradora sendo também por isso recomendado o reforço anual.^{8,24,25,27}

As vacinas ditas “clássicas” contêm três estirpes que representam as variantes antigénicas mais recentes de VI A (H1N1 e H3N2) e uma de VI B mas devido às duas linhagens antigénicas de VI B que co-circularam desde 2004 foram criadas formulações quadrivalentes contendo ambas linhagens VI B, que estão disponíveis desde 2013.¹⁷

O número de doses, bem como a sua quantidade a utilizar dependerá da idade, a presença ou não de co-morbilidades, e das outras condições específicas do indivíduo a ser inoculado.⁸

Atualmente estão disponíveis as seguintes classes de vacinas: Vacinas da Gripe Inativadas (VGI), Vacinas da Gripe Atenuadas (VGA) e Vacinas da Gripe Recombinadas (VGR)¹⁷. Só a VGI está indicada para indivíduos com mais de 65 anos.¹⁰

Uma vez que todas estas vacinas são manufaturadas a partir de culturas desenvolvidas em ovos é necessário ter especial atenção a algum historial de reações de hipersensibilidade a produtos de ovos, embora seja uma situação rara. Nos casos de hipersensibilidade só as VGR estão recomendadas, embora apenas para indivíduos com menos de 49 anos.¹⁰

1.3.1 Segurança

A segurança das vacinas atualmente disponíveis tem sido amplamente documentada.^{7,18}

Alguns estudos referiram algumas associações adversas como 1976 ao SGB nos EUA,²⁸ não se tendo verificado a mesma associação em estudos posteriores.^{29,30} A ACIP declarou nos anos 90 que os benefícios potenciais da vacina de prevenir doenças severas, hospitalização e morte excediam grandemente os possíveis riscos de SGB.³¹ Um estudo mais recente concluiu

que o risco de SGB reportado nos anos 70 estaria muito provavelmente associado ao próprio síndrome gripal.³²

Outro efeito adverso reportado foi a narcopleisia em crianças durante pandemia de H1N1 na Suécia, Finlândia e Irlanda em indivíduos com idades entre os 4-19 anos. A mesma vacina, ASO3®, foi utilizada noutros países que não reportaram a mesma associação.³³ Este fenómeno foi mais tarde estudado por um grupo finlandês que concluiu que em todos os casos reportados naquele país as crianças que desenvolveram narcopleisia tinham um fator genético associado.³⁴ Uma revisão adicional da segurança da vacina adjuvante MF59® não encontrou nenhuma evidência de uma relação entre narcopleisia e a vacina.³⁵

1.3.2 Vacina no Idoso

Embora a vacina da gripe esteja recomendada a idosos a resposta de anticorpos e a imunização resultante são mais baixas quando comparadas a adultos mais jovens. Acredita-se que estas mudanças são resultado do processo de imunossenescência e da grande frequência de morbilidades nesta faixa etária.¹²

Uma estratégia para contornar esta perda de imunidade poderá ser a utilização de vacinas em alta dose. Há uma maior reação inflamatória local, mas geralmente bem tolerada e os títulos de anticorpos resultantes são também mais elevados.³⁶ Um estudo recente demonstrou taxas de hospitalização também mais baixas com as novas vacinas.³⁷

De uma forma geral a eficácia da vacinação no idoso é difícil de avaliar. Embora a gripe esteja normalmente associada ao excesso de hospitalização e mortalidade no idoso²⁰ só uma pequena parte dessas mortes são atribuídas de facto à influenza,³⁸ por ser um parâmetro relativamente difícil de definir. Com este problema em mente um estudo espanhol observou o número mortes ocorridas em Navarra, Espanha, em indivíduos com mais de 65 anos. Nas

épocas de gripe de 2011/2012 e de 2012/2013 ao compararem a taxa de mortalidade, independentemente das causas, entre seniores vacinados e não vacinados concluíram que no primeiro grupo a taxa de mortalidade geral 16% inferior.³⁹ Estes dados reforçam a ideia de que existe uma eficácia substancial que justifique os esforços em aumentar a cobertura vacinal.

Em termos de benefícios individuais foi demonstrado que a vacina reduz a severidade da doença bem como as suas complicações em cerca de 60% e a mortalidade em 80%.⁴⁰ É também eficaz em prevenir casos de morbidade, hospitalização e mortalidade em idosos com várias comorbilidades como diabetes, doença cardíaca crónica e pacientes com doença renal crónica em estado terminal, em hemodiálise.^{41,42}

1.3.2.1 Recomendações

Há já algum tempo que se concluiu que uma estratégia de vacinação contra a gripe para o idoso é segura e custo-efetiva.^{12,43,44} Não existe um consenso sobre a idade a partir da qual a vacinação deve ser recomendada, mas os 65 anos são considerados uma idade mínima razoável.⁴³ Em 2009, o conselho de ministros da União Europeia declarou a intenção de atingir os 75% de cobertura de vacina contra a gripe em idosos na época de 2014-2015.⁴⁵

Estudos internacionais demonstraram que a aceitação da vacinação contra a gripe está relacionada com diversos fatores como a idade, sexo, estado civil, educação e o peso desses mesmo fatores varia consoante a região e os diferentes grupos raciais/étnicos.⁴⁶⁻⁵⁰

De uma forma geral é recomendada a administração anual de vacinas “de época” contra a gripe, especialmente a indivíduos que têm um elevado risco conhecido para desenvolver complicações sérias. Não há um consenso universal para a vacinação de crianças mas estudos económicos sugerem que há um possível impacto positivo em termos custo benefício na população em geral.¹²

Quase todos os países desenvolvidos recomendam a vacinação de idosos, especialmente se residirem em lares e outras instituições de cuidado prolongado.

Desde 2008 que são feitos inquéritos sobre a vacina contra a gripe, bem como sobre as suas políticas, práticas e cobertura nos 29 países que constituem a União Europeia/ Área Económica Europeia. Todos recomendam vacinação para idosos, mas idades variam: 60 anos (Alemanha, Grécia, Irlanda e os Países baixos), 59 na Eslováquia, 55 (Malta e Polónia), 50 (Áustria e Bélgica), os restantes 20 países, nos quais se inclui Portugal, recomendam a partir dos 65 anos.¹²

É recomendada também a vacinação de indivíduos com doença pulmonar crónica, cardiovascular e renal, bem como todos os imunodeprimidos por doença ou tratamento bem como nos casos de afeção hematológica ou metabólica. Em nove países é recomendada ainda a vacinação de indivíduos obesos (IMC superior a 40 kg/m²). A imunização de indivíduos do mesmo agregado familiar de pessoas com risco aumentado para complicações influenza é recomendada em 14 países na Europa e nos EUA e há alguma evidência da sua efetividade.⁵¹

A DGS recomenda fortemente a vacinação de pessoas com mais de 64 anos, a doentes crónicos e imunodeprimidos (a partir dos 6 meses de idade), grávidas, profissionais de saúde e outros prestadores de cuidados. É recomendada também a indivíduos com idades entre os 60 e os 64 anos. A vacina é gratuita e prontamente disponibilizada em centros de saúde a maiores de 64 anos desde 2012. Em Portugal a vacina encontra-se normalmente disponível a partir de Outubro.⁵²

A cobertura vacinal no país é monitorizada desde 1998 o departamento de epidemiologia do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Os níveis estão longe de dos desejados, mas nota-se uma evolução crescente (Anexo 1).

2. Vacina contra pneumococos

A *Streptococcus pneumoniae* é uma bactéria gram positiva, relativamente comum e pode ser encontrada nasofaringe de pessoas saudáveis, especialmente em crianças jovens e menos frequentemente em adultos.^{53,54} É responsável por série de doenças pneumocócicas invasivas (DIP) e não invasivas (DPNI), algumas com taxas de morbidade e mortalidade elevadas como meningite e septicémia.^{55,56}

A *S. pneumoniae* é uma das causas major de pneumonia sendo responsável por quase metade de todos os casos,⁵⁷ sendo portanto a principal causa de pneumonia bacteriana adquirida na comunidade. Apesar de 80% de todos os casos de pneumonia pneumocócica serem DPNI⁵⁸⁻⁶⁰ em adultos a pneumonia bacteriana é responsável pela maioria dos casos. Em países desenvolvidos a pneumonia ainda representa uma causa major de morbidade em idosos e, juntamente com a influenza, é considerada a principal causa de morte por doenças infecciosas nos EUA.⁶¹

2.1 Doença Pneumocócica Invasiva (DPI)

A incidência de DPI está estimada em 15 por 100.000 pessoas por ano e estima-se que 1,6 milhões de mortes sejam atribuíveis à infecção pneumocócica.⁶² Crianças, idosos são especialmente vulneráveis a doenças pneumocócicas.^{58,63} A DPI continua a ser um problema major de saúde global e as crianças são consideradas o principal reservatório e os principais responsáveis pela transmissão.⁵⁴ Embora a mortalidade seja baixa para crianças e adultos jovens imunocompetentes é mais alta em indivíduos com comorbilidades e idosos.⁶⁴⁻⁶⁶

Dos mais de 90 serotipos identificados de *S. pneumoniae*, distinguidos pelas proteínas

de superfície, 20% são responsáveis por mais de 70% dos casos de DIP.⁵ A prevalência de serotipos causadores de colonização e DPI varia de acordo com diversos fatores como a idade, condições do hospedeiro, antibioticoterapia prévia e a área geográfica.^{54,67-69} A distribuição de serotipos na DPI e PPNI é também distinta, o que nos leva a supor que alguns serotipos tem maior virulência que outros.⁷⁰⁻⁷² Portanto serotipos com potencial de invasão estarão mais abundantemente mais representados na PPNI do que na DPI.

Desde a implementação de programas de vacinação em crianças em grande escala em crianças temos assistido a uma diminuição dramática das taxas de DPI e colonização dos serotipos abrangidos pelas vacinas, não só em crianças, mas também em adultos.^{73,74}

2.2 Vacinas

Existem dois grandes tipos de vacinas contra o *Streptococcus Pneumoniae*: Vacina pneumocócica polissacarida (VPP) e pneumocócica polissacarida conjugada (VPPC).

2.2.1 Vacina pneumocócica polissacarida (VPP)

A primeira vacina contra o pneumococo a surgiu há 20 anos. Foi a polissacárida de 23 valências (Pn23), que cobre 95% dos serotipos responsáveis por DPI.⁷⁵ A Pn23 está recomendada a partir dos 2 anos, pois depende da imunidade mediada pelo timo,⁷⁶ têm uma eficácia comprovada de 74% na prevenção de DIP mas sem eficácia conhecida na prevenção da pneumonia em si. Demonstrou também ser eficaz em prevenir DPI tanto em imunocompetentes como imunocomprometidos.^{77,78}

A vacinação e revacinação 5 anos depois, quando recomendado, é geralmente bem tolerada^{63,79} e a resposta imune adequada.^{80,81} Vários estudos vieram a demonstrar que a vacinação com Pn23 em adultos de alto risco e idosos tem um bom ratio em termos de custo-

benefício.^{2,82,83}

Há que acrescentar que embora seja eficaz na prevenção de DPI parece ser menos eficaz contra DPNI.^{84,85} Este facto pode ser explicado pela fraca adesão dos adultos à Pn23 na maioria dos países Europeus, incluindo Portugal.^{82,86}

2.2.2 Vacina pneumocócica polissacarida conjugada (VPPC)

A primeira VPPC surgiu no mercado em 2000, de 7 valências (Pn7). Desde que a Pn7 foi incluída nos planos de vacinação para crianças com menos de 2 anos e houve uma redução da DIP em todas as faixas etárias e uma redução de 87 a 96% de doenças pneumocócicas provocadas pelos agentes cobertos pela vacina.⁸⁷ No entanto tem se verificado um aumento da taxa de infecções por estirpes não abrangidas pelas vacinas.⁵

Em 2010 surgiu no mercado uma nova forma de VPPC de 13 valências a Pn13 disponível para crianças com idade entre as 6 semanas e os 5 anos que veio a substituir a Pn7 no programa nacional de vacinação em crianças nascidas após o dia 1 Janeiro de 2015.⁸⁸

Há a suspeita que a Pn13 possa ter um impacto significativo na proteção direta no idoso.⁷¹ Os serotipos cobertos são responsáveis por 44% dos casos de doença pneumocócica nesta população, embora a Pn23 cubra 66% serotipos responsáveis por DIP.⁸⁷ Com esta dúvida em mente foi realizado um estudo conduzido nos Países Baixos, com cerca de 85,000 participantes com mais de 65 anos verificou uma diminuição de 75% de DIP vacino-específica e 45% dos casos de pneumonia adquirida na comunidade em geral.⁸⁹

A ACIP veio já recomendar a inoculação com Pn13 a todos os indivíduos que façam de 65 anos seguida por Pn23 6 a 12 meses depois.⁹⁰ Nos casos de indivíduos já imunizados com Pn23 antes dos 65 anos recomenda-se que aguardem um período mínimo de 1 ano após a imunização para serem imunizados com Pn13. (Fig.

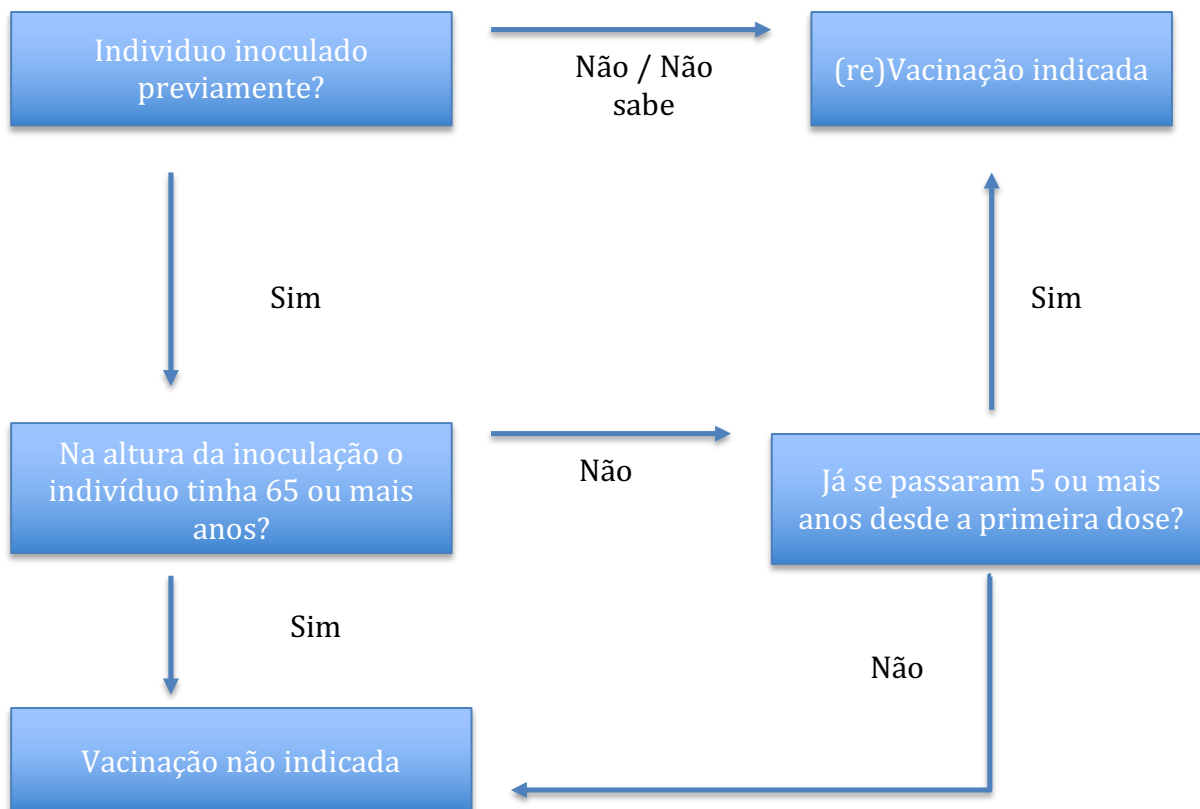


Fig. 1 – Algoritmo para a (re)vacinação em indivíduos com 65 ou mais anos

A direção geral de saúde ainda não tem nenhuma recomendação para a Pn13 específica para o idoso.⁹¹

3. Vacina contra a Herpes Zóster

O vírus *Varicella zoster* (VVZ) encontra-se presente em virtualmente toda a população,⁹² e é responsável pela varicela em crianças e Herpes Zóster (HZ). Espera-se que 23-30% da população europeia desenvolverá HZ,⁵ sendo a incidência maior em idades mais avançadas, facto que muito provavelmente estará relacionado com as alterações de imunidade mediada por células que ocorrem na imunossenescência.⁹³

O VVZ causa uma infeção primária, a varicela. Clinicamente manifesta-se por lesões cutâneas e, posteriormente, o vírus fica num estado latente nas raízes dorsais dos nervos sensitivos e gânglio trigeminal do nervo trigémio.⁹⁴ O vírus pode sofrer uma reativação e causar uma infeção secundária, HZ.⁹⁵

No HZ o VVZ reativado replica-se ao longo dos nervos afetados, causando agressões neuronais e as vesículas características ao longo do dermatomo afetado.⁹² Os indivíduos com HZ têm muitas vezes queixas algicas que numa fase aguda são essencialmente de natureza inflamatória mas que podem progredir para uma dor neuropática persistente devido a lesões nervosas periféricas e centrais bem como devido a sensibilização secundária.⁹² Por norma as queixas algicas e o exantema duram entre duas semanas a um mês. Quando a dor persiste 90 dias após a resolução do exantema estamos perante uma neuralgia pós-herpética (NPH).⁹⁶

A NPH é a complicação mais comum de HZ e pode se manifestar durante longos períodos de tempo (de semanas a anos) e podem ser de grande intensidade pelo que o seu impacto na qualidade de vida pode ser devastador. Outras complicações menos comuns são: infecções bacterianas secundárias, alterações oftálmicas e parésias segmentais.⁹² A oftalmopatia por HZ ocorre em 10-20% dos casos de HZ e ocorre quando há replicação viral no primeiro ramo do nervo trigémio, e chega a ser assintomática na maioria dos casos.⁹²

3.1 Epidemiologia

Cerca de 25% das pessoas desenvolveram HZ durante a vida⁹⁷. Dois terços dos indivíduos atingidos têm mais de 50 anos, 10-20% desenvolveram NPH e destes 25-50% terão mais de 50 anos.⁹⁷ A incidência de NPH aumenta substancialmente com a idade, podendo-se observar em 50% dos indivíduos com HZ com mais de 80 anos.⁹³

3.2 Tratamento da Herpes Zóster e Neuralgia Pós-Herpética

Geralmente utilizam-se antivirais e analgésicos que geralmente ajudam a controlar as formas agudas (exantema e dor) e podem prevenir algumas das complicações. O valaciclovir e famciclovir são dos mais utilizados pois permitem níveis constantes de concentração de aciclovir no sangue com tomas mais convenientes.⁹⁸

Na NPH o tratamento anterior é muitas das vezes é insuficiente. Temos várias opções terapêuticas, cuja escolha vai depender das queixas e do próprio doente. O Paracetamol, isolado ou combinado com um opioide fraco, pode ser utilizado para o alívio das queixas álgicas. Podemos optar por abordar diretamente a dor neuropática através do uso de antidepressivos tricíclico, amitriptilina, ligantes α -2- δ como a gabapentina ou pregabalina isolados ou em associação a opioides fortes como a oxicodona no caso de as queixas álgicas permanecerem, tendo sempre em atenção os efeitos adversos e ter especial cuidado com adultos mais velhos. No entanto as drogas sistémicas demonstram ser pouco eficazes no tratamento de NPH (na melhor das hipóteses há uma diminuição de queixas álgicas em 50% dos doentes). O recurso da aplicação tópica de lidocaína e tratamento com capsaicina 8% pode ser eficaz em alguns doentes, evitando efeitos adversos sistémicos.⁹⁸

3.3 Vacina

A primeira vacina para o VVZ foi desenvolvida nos anos 70. A Varivax ® é amplamente utilizada nos EUA como forma de prevenção contra a varicela e crianças, uma medida seguida por poucos países.⁹⁹

Na UE para a prevenção de HZ e NPH em indivíduos com mais de 50 anos utiliza-se Zostavax®, no mercado desde 2006, que tem uma potência consideravelmente maior à Varivax ®.⁹⁴ Trata-se uma vacina viva atenuada VZV desenvolvida especificamente para a prevenção de HZ e NPH em indivíduos com idade superior a 50 anos. Foi comprovado que aumenta a imunidade mediada por células VVZ-específica, mas a sua eficácia é maior entre 50-60 anos. Demonstrou ser eficaz na redução da incidência de HZ em 51% e de NPH em 60%.⁹⁶ Embora a eficácia na prevenção de Herpes diminua com idade ficou demonstrado que o impacto na diminuição da neuralgia pós-herpética mantém-se a mesma em todas as faixas etárias.¹⁰⁰

3.3.1 Impacto na saúde pública

A imunização rotineira em indivíduos com 60 ou mais anos é recomendada pela ACIP desde 2008⁵ mas não existe ainda um plano estratégico para implementar uma cobertura vacinal abrangente.

Estima-se que mais de 95% dos indivíduos com mais de 50 anos imunocompetentes serão seropositivos para VZV⁹² o que, tendo em conta os dados discutidos anteriormente, permite-nos deduzir que a NPH tem um impacto significativo na saúde pública.

Em Portugal foi realizado um estudo em que avaliou os internamentos hospitalares por HZ no país entre 2000 e 2010. A incidência de hospitalização de HZ, como diagnóstico primário, em Portugal foi de 1,9/100.000 habitantes e o tempo médio de internamento de 9,3

dias. De notar que durante o tempo decorrido não havia nenhuma vacina para VVZ disponível em Portugal.⁹⁷

Um outro estudo desenvolvido por M. Uhart, utilizando o Modelo Europeu de Markov adaptado ao sistema de saúde português, foi estimado que em termos custo-benefício, com uma comparticipação de 37% da vacina, para adultos com mais de 50 anos resultava num ganho de 19.625€ por anos de vida de qualidade ajustada.¹⁰¹

4. Vacina contra o Tétano, Difteria e Tosse convulsa

Tétano e Difteria são duas doenças infecciosas sérias provocadas por endotoxinas produzidas pelas bactérias *Clostridium tetani* e *Corynebacterium diphtheriae*, respetivamente. A Tosse Convulsa é uma doença respiratória, altamente contagiosa, causada pela *Bordetella pertussis*.¹⁰²

4.1.1 Tosse Convulsa

A tosse convulsa é provocada por um cocobacilo gram-negativo, a *Bordetella Pertussi*. Trata-se um patogénio exclusivo da espécie humana que se encontra disseminado globalmente. A transmissão de faz-se por via aérea e, como já referido anteriormente, trata-se de uma doença altamente contagiosa com elevadas taxas de infeções múltiplas nos agregados familiares afetados.¹⁰³ O período de incubação varia entre os 5 e os 21 dias.¹⁰⁴

Inicialmente a doença é indistinguível da gripe com tosse moderada, algum catarro, febre baixa e mal-estar. Após 1 a 2 semanas os episódios de tosse passam a ser mais frequentes, intensos e espásmicos, por vezes acompanhados por vómitos mucosos. Entre a segunda e a quarta semana os episódios vão se atenuando, passando depois a uma fase convalescente que pode durar entre 1 a 3 meses, nos quais há uma redução gradual dos episódios de tosse até a uma resolução sintomática.¹⁰²

A tosse convulsa é uma causa major de tosse persistente global e, apesar de afetar principalmente crianças jovens, afeta também adultos. Em adultos os sintomas podem ser muito vagos e sem os paroxismos clássicos (tosse e vómitos). Os prestadores de saúde não estão sensibilizados para a detetar pelo que esta doença em adultos está subdiagnosticada e subreportada¹⁰⁵ e possivelmente associada a uma morbidade considerável.¹⁰⁴

Desde o início do século temos assistido a um aumento do número de casos de tosse convulsa tanto em crianças como em adultos.^{5,106} Pensa-se que este fenómeno esteja associada a uma diminuição da taxa de vacinação em crianças (correspondendo à grande maioria dos casos¹⁰⁶) e pela mudança do tipo vacina utilizado que, apesar de ter menos reações adversas, parece ser menos eficaz.^{104,107} Por estas razões a ACIP em 2012 recomendou um reforço único de TDPa .

4.1.2 Tétano

O tétano é provocado pelo *Clostridium tetani*, uma bactéria anaeróbica gram-positiva, cujos esporos encontram-se amplamente disseminados no solo, meio ambiente, trato intestinal de animais e em muitos outros meios.¹⁰²

O tétano ocorre quando os esporos penetram, através de feridas contaminadas como lacerações. As toxinas disseminam-se pela corrente sanguínea e linfáticos e interferem com a libertação de neurotransmissores.¹⁰⁸ Clinicamente é caracterizado pela rigidez generalizada, espasmos convulsivos da musculatura esquelética e por disfunções do sistema nervoso autónomico, depois de um período de incubação de 7 dias.¹⁰² A taxa de mortalidade varia entre os 10-90%.¹⁰⁹

O tétano é infeccioso, mas não contagioso e a infeção natural não confere imunidade vitalícia mas as elevadas taxas de vacinação são capazes de conferir uma imunidade de grupo considerável. Por ser tão comum no ambiente os indivíduos não imunizados de forma adequada encontram-se em risco de vir a desenvolver a doença.¹¹⁰

4.1.3 Difteria

A difteria é provocada pela *Corynebacterium diphtheriae*, que é também uma bactéria gram-positiva, bacilar não capsulada que se transmite principalmente por aerossóis.¹⁰²

Humanos não sintomáticos são a principal fonte de infeção, por contacto ou inalação. Os sintomas geralmente incluem uma resposta febril e dores de garganta, dificuldades respiratórias e em alguns casos o aparecimento de uma membrana na mucosa nasal ou faríngea.¹⁰²

4.2 Vacinas

Desde 1940 que tem vindo a ser recomendada a vacinação pediátrica com toxinas de *C. diphtheriae* e *C. tetani*, e células de *B. pertussis* (DTP). A vacina, de uma forma geral, contribuiu para uma redução abrupta da incidência destas doenças (95% no caso do tétano).¹⁰ No entanto a imunidade resultante não é vitalícia sendo necessárias várias vacinas de reforço ao longo da vida. Como já referido nenhuma destas doenças pode ser erradicada de forma eficaz pelo que a vacinação continua a ser a única forma de controlar as doenças.¹⁰

Esta vacina tem sofrido modificações ao longo dos anos tanto ao nível da sua composição como das recomendações. Durante os anos 90 optou-se por uma componente de *B. pertussis* acelular que apresentava menos reações adversas (como quadros febris elevados) originando a DTPa,¹¹¹ com reforço de 10 em 10 anos de DT.

Embora a proteção para estas doenças seja alta em crianças o mesmo já não se verifica nos adultos devido à perda de imunidade.^{112,113} A tosse convulsa é única doença prevenível por vacinação a aumentar nos EUA¹¹⁴ e na Europa¹¹⁵, o que levou a ACIP em 2012 a recomendar uma vacina de reforço única de TDPa a adultos com menos de 64 anos, e a todos os indivíduos

com mais de 65 anos que não tenham sido inoculados.¹¹⁶ Outra proposta que tem vindo a ser discutido é a de aumentar a quantidade do componente Pa na vacina, já que apesar da sua taxa estar entre os 66-78% a proteção é de pouca duração.^{117,118}

4.2.1 Vacinação no Idoso

Os idosos mesmo vacinados corretamente estão mais vulneráveis ao desenvolvimento destas doenças devido diminuição dos títulos de anticorpos específicos.¹¹⁹

Embora a vacinação resulte quase sempre em níveis suficientes de anticorpos um estudo revelou que esses níveis ao fim de 5 anos mantêm-se eficazes em apenas 90% dos casos para o tétano e 55% para a difteria. Mas vacinas de reforço foram eficazes em restaurar a proteção em virtualmente todos os casos.¹¹⁹ No entanto o aumento de 68% de incidência de tosse convulsa em indivíduos com mais de 65 anos,¹²⁰ é justificado pela baixa adesão às vacinas de reforço.

Conclusão

Todas as vacinas aqui discutidas têm já uma eficácia comprovada, atuam em doenças que afetam grandes segmentos da população e o ganho em termos de saúde pública parece ser inquestionável.

A vacina contra a gripe, apesar de levar já um grande avanço, está longe de ser implementada nos níveis desejados. Este exemplo demonstra a grande complexidade do processo de vacinação que envolve não só escolha da doença-alvo e do desenvolvimento da respectiva vacina, mas também na estratégia de implementação.

Por outro lado, a vacina contra o VVZ é bastante promissora e poderá ter um grande impacto na saúde pública, podendo representar um grande passo na criação de um plano nacional de vacinação para o idoso.

A vacinação promete ser uma peça chave na salvaguarda da saúde do idoso, mas existe ainda um longo caminho a percorrer. É claramente uma área que carece de uma investigação mais aprofundada e de estratégias de implementação de forma a que o seu benefício seja máximo.

Bibliografia

1. Weinberger B, Grubeck-Loebenstien B. Vaccines for the elderly. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:100-108. doi:10.1111/j.1469-0691.2012.03944.x.
2. Jiang Y, Gauthier A, Annemans L, van der Linden M, Nicolas-Spony L, Bresse X. Cost-effectiveness of vaccinating adults with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) in Germany. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2012;12(5):645-660. doi:10.1586/erp.12.54.
3. Report MW. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Recommended Immunization Schedules for Persons Aged 0 Through 18 Years and Adults Aged 19. *MMWR Surveill Summ.* 2013;62 Suppl 1:1.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23364301>
<http://www.cdc.gov/MMWR/preview/mmwrhtml/mm62e0128a1.htm>.
4. Lefebvre JS, Haynes L. Vaccine strategies to enhance immune responses in the aged. *Curr Opin Immunol.* 2013;25(4):523-528. doi:10.1016/j.coi.2013.05.014.
5. Eilers R, Krabbe PF, van Essen TG, Suijkerbuijk A, van Lier A, de Melker HE. Assessment of vaccine candidates for persons aged 50 and older: a review. *BMC Geriatr.* 2013;13(1):32. doi:10.1186/1471-2318-13-32.
6. Z. Cohen Y, Dolin R. Influenza. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine - 19th Edition.* Vol ; 2015:1209-1214.
7. Treanor J. Influenza (including avian influenza and swine influenza). In: Bennet J, Dolin R, Blaser M, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* Vol 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015:2000-2029.
8. WHO | Influenza (Seasonal).
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/#.Vr9hfWeMKVI.mendeley>.
Accessed February 13, 2016.

9. Ortiz JR, Neuzil KM, Rue TC, et al. Population-based incidence estimates of influenza-associated respiratory failure hospitalizations, 2003 to 2009. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(6):710-715. doi:10.1164/rccm.201212-2341OC.
10. Pilkinton MA, Talbot HK. Update on Vaccination Guidelines for Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63(3):584-588. doi:10.1111/jgs.13375.
11. Houser K, Subbarao K. Influenza Vaccines: Challenges and Solutions. *Cell Host Microbe.* 2015;17(3):295-300. doi:10.1016/j.chom.2015.02.012.
12. Domínguez A, Godoy P, Torner N. The Effectiveness of Influenza Vaccination in Different Groups. *Expert Rev Vaccines.* 2016;0584(January):1-14. doi:10.1586/14760584.2016.1142878.
13. Sun-Woo Yoon RJW and RGW. Evolution and Ecology of Influenza A Viruses. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2014;385. doi:10.1007/82_2014_396.
14. Tong S, Li Y, Rivaller P, et al. A distinct lineage of influenza A virus from bats. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(11):4269-4274. doi:10.1073/pnas.1116200109.
15. Taubenberger JK, Kash JC. Influenza virus evolution, host adaptation, and pandemic formation. *Cell.* 2011;7(6):440-451. doi:10.1016/j.chom.2010.05.009.Influenza.
16. Osterhaus ADME, Rimmelzwaan GF, Martina BEE, Bestebroer TM, Fouchier RAM. Influenza B Virus in Seals. *Science (80-).* 2000;288(5468):1051-1053. doi:10.1126/science.288.5468.1051.
17. Grohskopf LA, Olsen SJ, Sokolow LZ, et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) — United States, 2014–15 Influenza Season Lisa. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014;63(32):691-697. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25121710>.
18. Fiore A, Bridges C, Katz J, Cox N. Inactivated influenza vaccines. In: Plotkin S,

- Orenstein W, Offit P, eds. *Vaccines*. Vol 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2013:257-293.
19. Bonmarin I, Belchior E, Lévy-Bruhl D. Impact of influenza vaccination on mortality in the French elderly population during the 2000-2009 period. *Vaccine*. 2015;33(9):1099-1101. doi:10.1016/j.vaccine.2015.01.023.
 20. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Cox N, Anderson LJ. Mortality Associated With Influenza and Respiratory Syncytial Virus in the United States. 2003;289(2):179-186.
 21. Reed C, Kim Inkyu K, Singleton JA, et al. *Estimated Influenza Illnesses and Hospitalizations Averted by Vaccination — United States, 2013–14 Influenza Season*. *Carrie*. Vol 63. 2014. doi:10.1037/e601292007-001.
 22. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Vaccine-preventable diseases - Invasive bacterial diseases, 2014. *Ecdc*. 2015:33.
 23. Chiatti C, Barbadoro P, Lamura G, et al. Influenza vaccine uptake among community-dwelling Italian elderly: results from a large cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2011;11(1):207. doi:10.1186/1471-2458-11-207.
 24. Qingxia Chen, Marie R. Griffin, Hui Nian, Yuwei Zhu, John V. Williams, Kathryn M. Edwards HKT. Influenza Vaccine Prevents Medically-Attended Influenza-Associated Acute Respiratory Illness in Adults 50 Years or Older. *J Infect Dis*. 2014.
 25. McIntyre A, Zecevic A, Diachun L. Influenza Vaccinations: Older Adults' Decision-Making Process. *Can J Aging / La Rev Can du Vieil*. 2014;33(01):92-98. doi:10.1017/S0714980813000640.
 26. Newall AT, Dehollain JP. The cost-effectiveness of influenza vaccination in elderly Australians: An exploratory analysis of the vaccine efficacy required. *Vaccine*. 2014;32(12):1323-1325. doi:10.1016/j.vaccine.2014.01.017.
 27. Dyda A, MacIntyre CR, McIntyre P, et al. Factors associated with influenza

- vaccination in middle and older aged Australian adults according to eligibility for the national vaccination program. *Vaccine*. 2015;33(29):3299-3305.
doi:10.1016/j.vaccine.2015.05.046.
28. Schonberger LB, Bregman DJ, Sullivan-Bolsay JZ, et al. Guillain-Barre syndrome following vaccination in the national influenza immunization program, United States, 1976-1977. *Am J Epidemiol*. 1979;110(2):105-123.
<http://aje.oxfordjournals.org/content/110/2/105.abstract>.
29. Vellozzi C, Broder KR, Haber P, et al. Adverse events following influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccines reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System, United States, October 1, 2009-January 31, 2010. *Vaccine*. 2010;28(45):7248-7255.
doi:10.1016/j.vaccine.2010.09.021.
30. Haber P, Moro PL, Cano M, Lewis P, Stewart B, Shimabukuro TT. Post-licensure surveillance of quadrivalent live attenuated influenza vaccine United States, Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), July 2013-June 2014. *Vaccine*. 2015;33(16):1987-1992. doi:10.1016/j.vaccine.2015.01.080.
31. E. Fiore A, M. Uyeki T, Broder K, et al. *Morbidity and Mortality Weekly Report Prevention and Control of Influenza with Vaccines Recommendations of the Advisory Committee on*. Vol 59. 2010.
32. Grimaldi-Bensouda L, Alperovitch A, Besson G, et al. Guillain-barré syndrome, influenzalike illnesses, and influenza vaccination during seasons with and without circulating A/H1N1 viruses. *Am J Epidemiol*. 2011;174(3):326-335.
doi:10.1093/aje/kwr072.
33. Nohynek H, Jokinen J, Partinen M, et al. AS03 adjuvanted AH1N1 vaccine associated with an abrupt increase in the incidence of childhood narcolepsy in Finland. *PLoS One*. 2012;7(3). doi:10.1371/journal.pone.0033536.

34. Vaarala O, Vuorela A, Partinen M, et al. Antigenic differences between AS03 adjuvanted influenza A (H1N1) pandemic vaccines: Implications for pandemrix-associated narcolepsy risk. *PLoS One*. 2014;9(12):1-23.
doi:10.1371/journal.pone.0114361.
35. Tsai TF, Crucitti A, Nacci P, et al. Explorations of clinical trials and pharmacovigilance databases of MF59®-adjuvanted influenza vaccines for associated cases of narcolepsy. *Scand J Infect Dis*. 2011;43(9):702-706.
doi:10.3109/00365548.2011.580777.
36. DiazGranados CA, Dunning AJ, Kimmel M, et al. Efficacy of High-Dose versus Standard-Dose Influenza Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*. 2014;371(7):635-645. doi:10.1056/NEJMoa1315727.
37. DiazGranados CA, Dunning AJ, Robertson CA, Talbot HK, Landolfi V, Greenberg DP. Efficacy and immunogenicity of high-dose influenza vaccine in older adults by age, comorbidities, and frailty. *Vaccine*. 2015;33(36):4565-4571.
doi:10.1016/j.vaccine.2015.07.003.
38. Reichert TA, Simonsen L, Sharma A, Pardo SA, Fedson DS, Miller MA. Influenza and the winter increase in mortality in the United States, 1959-1999. *Am J Epidemiol*. 2004;160(5):492-502. doi:10.1093/aje/kwh227.
39. Castilla J, Guevara M, Martínez-Baz I, et al. Enhanced Estimates of the Influenza Vaccination Effect in Preventing Mortality: A Prospective Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(30):e1240. doi:10.1097/MD.0000000000001240.
40. WHO / Europe recommendations on influenza vaccination during the 2012 / 2013 winter season. 2013;(September 2012):2012-2013.
www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/recommendations_2011_12north/en/index.html.

41. Worasathit R, Wattana W, Okanurak K, Songthap A, Dhitavat J, Pitisuttithum P. Health education and factors influencing acceptance of and willingness to pay for influenza vaccination among older adults. *BMC Geriatr.* 2015;15(1):136. doi:10.1186/s12877-015-0137-6.
42. Wang I-K, Lin C-L, Chang Y-C, et al. Effectiveness of influenza vaccination in elderly diabetic patients: a retrospective cohort study. *Vaccine.* 2013;31(4):718-724. doi:10.1016/j.vaccine.2012.11.017.
43. Maciosek M V., Solberg LI, Coffield AB, Edwards NM, Goodman MJ. Influenza Vaccination. Health Impact and Cost Effectiveness Among Adults Aged 50 to 64 and 65 and Older. *Am J Prev Med.* 2006;31(1):72-79. doi:10.1016/j.amepre.2006.03.008.
44. Nichol K., Nordin J, Mullooly J, Lask R. Influenza vaccination of the elderly is associated with direct medical care cost savings. *Int Congr Ser.* 2004;1263:658-660. doi:10.1016/j.ics.2004.02.037.
45. Seasonal influenza vaccination rates across Europe. *Eur Cent Dis Prev Control.* http://ecdc.europa.eu/en/press/news/_layouts/forms/News_DisForm.aspx?List=8db7286c-fe2d-476c-9133-18ff4cb1b568&ID=937.
46. Lindley MC, Wortley PM, Winston CA, Bardenheier BH. The Role of Attitudes in Understanding Disparities in Adult Influenza Vaccination. *Am J Prev Med.* 2006;31(4):281-285. doi:10.1016/j.amepre.2006.06.025.
47. Lee K-C, Han K, Kim JY, et al. Socioeconomic Status and Other Related Factors of Seasonal Influenza Vaccination in the South Korean Adult Population Based on a Nationwide Cross-Sectional Study. *PLoS One.* 2015;10(2):e0117305. doi:10.1371/journal.pone.0117305.
48. Peña-Rey I, Pérez-Farinós N, Sarría-Santamera A. Factors associated with influenza vaccination among elderly Spanish women. *Public Health.* 2004;118(8):582-587.

- doi:10.1016/j.puhe.2004.04.010.
49. Damiani G, Federico B, Visca M, Agostini F, Ricciardi W. The impact of socioeconomic level on influenza vaccination among Italian adults and elderly: A cross-sectional study. *Prev Med (Baltim)*. 2007;45(5):373-379.
doi:10.1016/j.ypmed.2007.07.007.
 50. Abramson ZH, Cohen-Naor V. Factors associated with performance of influenza immunization among the elderly. *Isr Med Assoc J*. 2000;2(12):902-907.
 51. Charu V, Viboud C, Simonsen L, et al. Influenza-related mortality trends in Japanese and American seniors: Evidence for the indirect mortality benefits of vaccinating schoolchildren. *PLoS One*. 2011;6(11). doi:10.1371/journal.pone.0026282.
 52. George M. *Vacinação Contra a Gripe 2015 / 2016.*; 2016.
 53. Regev-Yochay G, Raz M, Dagan R, et al. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* by adults and children in community and family settings. *Clin Infect Dis*. 2004;38(1537-6591 (Electronic)):632-639. C:\Karsten\PDFs\Bakteriologie-PDFs\Bakt-2004\Regev-Yochay et al.-Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* by adults and children in community and family settings.pdf.
 54. Bogaert D, De Groot R, Hermans PWM. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: The key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis*. 2004;4(3):144-154.
doi:10.1016/S1473-3099(04)00938-7.
 55. Grau I, Ardanuy C, Calatayud L, et al. Invasive Pneumococcal disease in healthy adults: Increase of Empyema associated with the clonal-type Sweden1-ST306. *PLoS One*. 2012;7(8):1-8. doi:10.1371/journal.pone.0042595.
 56. Horácio AN, Lopes JP, Ramirez M, Melo-Cristino J. Non-invasive pneumococcal pneumonia in Portugal - Serotype distribution and antimicrobial resistance. *PLoS One*. 2014;9(7):1-9. doi:10.1371/journal.pone.0103092.

57. Polverino E, Torres A, Menendez R, et al. Microbial aetiology of healthcare associated pneumonia in Spain: a prospective, multicentre, case-control study. *Thorax*. 2013;68(11):1007-1014. doi:10.1136/thoraxjnl-2013-203828.
58. Lynch JP, Zhanell GG, Ph D. Streptococcus pneumoniae : Epidemiology , Risk Factors , and Strategies for Prevention. *Semin Respir Crit Care Med*. 2009;30(212):189-209. doi:10.1055/s-0029-1202938.
59. Said MA, Johnson HL, Nonyane BAS, Deloria-Knoll M, OBrien KL. Estimating the Burden of Pneumococcal Pneumonia among Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Techniques. *PLoS One*. 2013;8(4). doi:10.1371/journal.pone.0060273.
60. Rodrigo C, Bewick T, Sheppard C, et al. Pneumococcal serotypes in adult non-invasive and invasive pneumonia in relation to child contact and child vaccination status. *Thorax*. 2014;69(2):168-173. doi:10.1136/thoraxjnl-2013-203987.
61. Heron M. Deaths: leading causes for 2010. *Natl Vital Stat Rep*. 2013;62(6):1-97. <http://www.cdc.gov/nchs/fastats/lcod.htm> \n <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24364902>.
62. Musher MD. Streptococcus Pneumoniae. In: *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Vol 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2010:2623-2642.
63. (Who) WHO. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec*. 2008;(42):373-384. <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:23-valent+pneumococcal+polysaccharide+vaccine:+WHO+position+paper#0>.
64. Kyaw MH, Rose Jr. CE, Fry a M, et al. The influence of chronic illnesses on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults. *J Infect Dis*. 2005;192(3):377-

386. doi:10.1086/431521.
65. Trampuz A, Widmer AF, Fluckiger U, Haenggi M, Frei R, Zimmerli W. Changes in the epidemiology of pneumococcal bacteremia in a Swiss university hospital during a 15-year period, 1986-2000. *Mayo Clin Proc.* 2004;79(5):604-612. doi:10.1016/S0025-6196(11)62281-7.
 66. Pallares R, Liñares J, Vadillo M, et al. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. *N Engl J Med.* 1995;333(8):474-480. doi:10.1056/NEJM199508243330802.
 67. Brueggemann AB, Griffiths DT, Meats E, Peto T, Crook DW, Spratt BG. Clonal relationships between invasive and carriage *Streptococcus pneumoniae* and serotype- and clone-specific differences in invasive disease potential. *J Infect Dis.* 2003;187(9):1424-1432. doi:10.1086/374624.
 68. Sjöström K, Spindler C, Ortqvist a, et al. Clonal and capsular types decide whether pneumococci will act as a primary or opportunistic pathogen. *Clin Infect Dis.* 2006;42:451-459. doi:10.1086/499242.
 69. Hausdorff WP, Felkin DR, Klugman KP. Epidemiological differences among pneumococcal serotypes. *Lancet Infect Dis.* 2005;5(2):83-93.
 70. Benfield T, Skovgaard M, Sch??nheyder HC, et al. Serotype Distribution in Non-Bacteremic Pneumococcal Pneumonia: Association with Disease Severity and Implications for Pneumococcal Conjugate Vaccines. *PLoS One.* 2013;8(8):6-13. doi:10.1371/journal.pone.0072743.
 71. Sherwin RL, Gray S, Alexander R, et al. Distribution of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine streptococcus pneumoniae serotypes in us adults aged ???50 years with community-acquired pneumonia. *J Infect Dis.* 2013;208(11):1813-1820. doi:10.1093/infdis/jit506.

72. Sá-Leao R, Pinto F, Aguiar S, et al. Analysis of invasiveness of pneumococcal serotypes and clones circulating in Portugal before widespread use of conjugate vaccines reveals heterogeneous behavior of clones expressing the same serotype. *J Clin Microbiol.* 2011;49(4):1369-1375. doi:10.1128/JCM.01763-10.
73. Regev-Yochay G, Rahav G, RiesenberG K, et al. Initial effects of the national PCV7 childhood immunization program on adult invasive pneumococcal disease in Israel. *PLoS One.* 2014;9(2):7-14. doi:10.1371/journal.pone.0088406.
74. Steens A, Bergsaker MAR, Aaberge IS, Rønning K, Vestheim DF. Prompt effect of replacing the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine with the 13-valent vaccine on the epidemiology of invasive pneumococcal disease in Norway. *Vaccine.* 2013;31(52):6232-6238. doi:10.1016/j.vaccine.2013.10.032.
75. Jiang Y, Gauthier A, Keeping S, Carroll S. Cost – effectiveness of vaccinating the elderly and at-risk adults with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine or 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in the UK. *BMJ.* 2010:913-927. doi:10.1136/bmj.c1004.
76. European Medicines Agency. Summary of product characteristics: Pneumovax II (2011). <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/1446>. Accessed February 18, 2016.
77. Moberley S, Holden J, Tatham D, Andrews R. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(1):81. doi:10.1002/14651858.CD000422.pub3.
78. Kawakami K, Ohkusa Y, Kuroki R, et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumonia and cost analysis for the elderly who receive seasonal influenza vaccine in Japan. *Vaccine.* 2010;28(43):7063-7069. doi:10.1016/j.vaccine.2010.08.010.

79. Fedson DS, Guppy MJ. Pneumococcal vaccination of older adults: Conjugate or polysaccharide? *Hum Vaccines Immunother.* 2013;9(6):1382-1384.
doi:10.4161/hv.24692.
80. Butler JC. Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Efficacy. *Jama.* 1993;270(15):1826.
doi:10.1001/jama.1993.03510150060030.
81. Shapiro E, Berg A, Austrian R, et al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med.* 1991:1453-1460.
82. Fedson DS, Nicolas-Spony L, Klemets P, et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination for adults: new perspectives for Europe. *Expert Rev Vaccines.* 2011;10(8):1143-1167. doi:10.1586/erv.11.99.
83. Ament a, Fedson DS, Christie P. Pneumococcal vaccination and pneumonia: even a low level of clinical effectiveness is highly cost-effective. *Clin Infect Dis.* 2001;33(12):2078-2079. doi:10.1086/324356.
84. Plotkin S, Grabenstein JD. Effectiveness and serotype coverage: Key criteria for pneumococcal vaccines for adults. *Clin Infect Dis.* 2012;55(2):255-258.
doi:10.1093/cid/cis354.
85. Trück O, Lazarus R, Jonsdottir I, Klugman KP, Pollard AJ. Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Efficacy and Routine Use of Conjugate Vaccines in Infants: There Is No Need for a Vaccine Program in Older Adults at Present. *Clin Infect Dis.* 2012;55:1577-1579. doi:10.1093/cid/ciu637.
86. Horácio AN, Diamantino-Miranda J, Aguiar SI, Ramirez M, Melo-Cristino J. Serotype changes in adult invasive pneumococcal infections in Portugal did not reduce the high fraction of potentially vaccine preventable infections. *Vaccine.* 2012;30(2):218-224.
doi:10.1016/j.vaccine.2011.11.022.
87. Schneeberg A, Bettinger JA, McNeil S, et al. Knowledge, attitudes, beliefs and

- behaviours of older adults about pneumococcal immunization, a Public Health Agency of Canada/Canadian Institutes of Health Research Influenza Research Network (PCIRN) investigation. *BMC Public Health*. 2014;14(1):442. doi:10.1186/1471-2458-14-442.
88. Direccção Geral de Saúde. Programa Nacional de Vacinação 2015. 2015;2:1.
 89. Bonten MJM, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide Conjugate Vaccine against Pneumococcal Pneumonia in Adults. *N Engl J Med*. 2015;372(12):1114-1125. doi:10.1056/NEJMoa1408544.
 90. Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C, et al. Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Among Adults Aged ≥ 65 Years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014;63(37):822-825. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25233282>.
 91. Direccção-Geral da Saúde. Programa Nacional de Vacinação. Introdução da vacina conjugada de 13 valências contra infeções por *Streptococcus pneumoniae* (Pn13). *Norma da Direccção-Geral da Saúde*. 2015;2015(Quadro I):1-8.
 92. Johnson RW, Alvarez-Pasquin M-J, Bijl M, et al. Herpes zoster epidemiology, management, and disease and economic burden in Europe: a multidisciplinary perspective. *Ther Adv vaccines*. 2015;3(4):109-120. doi:10.1177/2051013615599151.
 93. Préaud E, Uhart M, Böhm K, et al. Cost-effectiveness analysis of a vaccination program for the prevention of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in adults aged 50 and over in Germany. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(4):884-896. doi:10.1080/21645515.2015.1011561.
 94. Vesikari T, Hardt R, Rümke HC, et al. Immunogenicity and safety of a live attenuated shingles (herpes zoster) vaccine (Zostavax ®) in individuals aged ≥ 70 years A

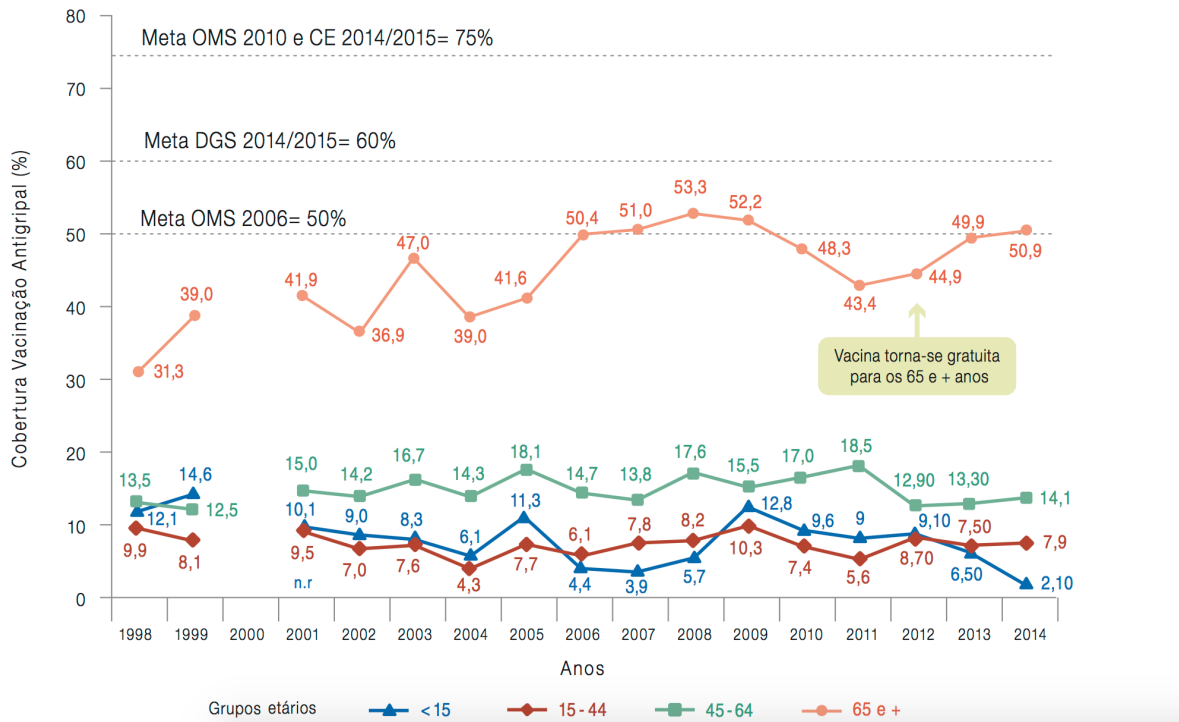
- randomized study of a single dose vs . two different two-dose schedules.
2013;9(4):858-864.
95. Bilcke J, Marais C, Ogunjimi B, Willem L, Hens N, Beutels P. Cost-effectiveness of vaccination against herpes zoster in adults aged over 60 years in Belgium. *Vaccine*. 2012;30(3):675-684. doi:10.1016/j.vaccine.2011.10.036.
 96. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al. A Vaccine to Prevent Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia in Older Adults. *N Engl J Med*. 2005;352(1):9-19.
 97. Mesquita M, Froes F. Hospital admissions for herpes zoster in Portugal between 2000 and 2010. *Acta Med Port*. 2013;26(5):531-536.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24192092>.
 98. Jang YH, Lee JS, Kim SL, et al. Do Interventional Pain Management Procedures during the Acute Phase of Herpes Zoster Prevent Postherpetic Neuralgia in the Elderly?: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. 2015;27(6):771-774.
 99. Szucs TD, Pfeil AM. A systematic review of the cost effectiveness of herpes zoster vaccination. *Pharmacoeconomics*. 2013;31(2):125-136. doi:10.1007/s40273-012-0020-7.
 100. de Boer PT, Pouwels KB, Cox JM, Hak E, Wilschut JC, Postma MJ. Cost-effectiveness of vaccination of the elderly against herpes zoster in The Netherlands. *Vaccine*. 2013;31(9):1276-1283. doi:10.1016/j.vaccine.2012.12.067.
 101. Uhart M, Préaud E, Brandao A, Silva A, Vandewalle B, Félix J. Herpes Zoster and Post-Herpetic Neuralgia Vaccination- Cost-Effectiveness Analysis In Portugal. *Value Heal*. 2015;18(7):A584. doi:10.1016/j.jval.2015.09.1960.
 102. Bishai WR, Murphy JR. Diphtheria and Other Corynebacterial Infections. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine - 19th Edition*. Vol ; 2015:977-981.
 103. Crowcroft NS, Stein C, Duclos P, Birmingham M. How best to estimate the global

- burden of pertussis? *Lancet Infect Dis*. 2003;3(7):413-418. doi:10.1016/S1473-3099(03)00669-8.
104. Crowcroft NS, Pebody RG. Recent developments in pertussis. *Lancet*. 2006;367(9526):1926-1936. doi:10.1016/S0140-6736(06)68848-X.
105. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and Recommendation of ACIP, supported by the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) for U of TAH-CP. *Preventing Tetanus, Diphtheria, and Pertussis Among Adults: Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine.*; 2006.
<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5517a1.htm>.
106. Ward JI, Cherry JD, Chang S-J, et al. Bordetella pertussis infections in vaccinated and unvaccinated adolescents and adults, as assessed in a national prospective randomized Acellular Pertussis Vaccine Trial (APERT). *Clin Infect Dis*. 2006;43(2):151-157. doi:10.1086/504803.
107. Wang K, Fry NK, Campbell H, et al. Whooping cough in school age children presenting with persistent cough in UK primary care after introduction of the preschool pertussis booster vaccination: prospective cohort study. *BMJ*. 2014;348(jun24_18):g3668. doi:10.1136/bmj.g3668.
108. Centers for Disease Control and Prevention. Tetanus. In: *The Pink Book: Course Textbook - Chapter 21, 13th Edition (2015)*. Vol ; 2015.
109. Castro L, Gonçalves G, Catarino J. Caracterização epidemiológica dos casos declarados de tétano. *Acta Med Port*. 2004;(17):225-229.
110. Filia A, Bella A, von Hunolstein C, et al. Tetanus in Italy 2001-2010: A continuing threat in older adults. *Vaccine*. 2014;32(6):639-644. doi:10.1016/j.vaccine.2013.12.012.

111. Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis Vaccination: Use of Acellular Pertussis Vaccines Among Infants and Young Children Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).
<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00048610.htm>. Accessed February 24, 2016.
112. Mcquillan GM, Kruszon-moran D, Deforest A, Chu SY. Serologic Immunity to Diphtheria and Tetanus in the United States. *Ann Intern Med*. 2002;136(9):660-666.
113. Centers for Disease Control and Prevention. *Tetanus Surveillance — United States, 2001–2008*. Vol 60. 2011.
114. Panhuis WG van, Grefenstette J, Jung SY, et al. Contagious Diseases in the United States from 1888 to the Present Willem. *N Engl J Med*. 2013. doi:10.3892/ijo.
115. Zepp F, Heininger U, Mertsola J, et al. Rationale for pertussis booster vaccination throughout life in Europe. *Lancet Infect Dis*. 2011;11(7):557-570. doi:10.1016/S1473-3099(11)70007-X.
116. Updated Recommendations for Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid, and Acellular Pertussis (Tdap) Vaccine in Adults Aged 65 Years and Older — Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61(25):468-470. doi:22739775.
117. Acosta AM, DeBolt C, Tasslimi AA, et al. Tdap vaccine effectiveness in adolescents during the 2012 Washington State pertussis epidemic. *Pediatrics*. 2015;135(6):981-989. doi:10.1542/peds.2014-3358.
118. Koepke R, Eickhoff JC, Ayele RA, et al. Estimating the effectiveness of tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine (Tdap) for preventing pertussis: Evidence of rapidly waning immunity and difference in effectiveness by Tdap brand. *J Infect Dis*. 2014;210(6):942-953. doi:10.1093/infdis/jiu322.

119. Weinberger B, Schirmer M, Gothe RM, Siebert U, Fuchs D, Grubeck-Loebenstein B. Recall responses to tetanus and diphtheria vaccination are frequently insufficient in elderly persons. *PLoS One*. 2013;8(12):1-12. doi:10.1371/journal.pone.0082967.
120. McGarry LJ, Krishnarajah G, Hill G, et al. Cost-effectiveness of Tdap vaccination of adults aged ≥ 65 years in the prevention of pertussis in the US: A dynamic model of disease transmission. *PLoS One*. 2014;9(1). doi:10.1371/journal.pone.0072723.

Anexos



Anexo 1 - Evolução da cobertura da vacina contra a gripe em Portugal. Fonte: Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge