

Vacinação na Prevenção das Doenças Respiratórias Infeciosas em Adultos

Autoria: Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

Elaboração Final: 21 de dezembro de 2012

Participantes: Lundgren F, Maranhão B, Martins R, Chatkin JM, Rabahi MF, Corrêa RA, Figueiredo MRF, Andrada NC, Stirbulov R

O Projeto Diretrizes, iniciativa da Associação Médica Brasileira, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Foram realizadas buscas ativas nas bases de dados Pubmed/MEDLINE, Scielo/LILACS e Biblioteca Cochrane utilizando os seguintes termos descritivos (MeSH terms): *Vaccines, Vaccination, Immunization, Immunization Schedule*, Immunization Programs, Mass vaccination, Vaccines, Inactivated; Vaccines Attenuated, Vaccines, Synthetic; Antiviral Agents, Antibodies, Viral; Virus Shedding*, Disease Notification, Disease Outbreaks, Influenza Vaccines, Influenza A Virus, Influenza, Human/prevention & control, Bacterial Vaccines, Vaccines, Acellular; Antibodies, Bacterial; Diphtheria Vaccine, Pertussis Vaccine, Bordetella pertussis*, Diphtheria/prevention & control; Whooping Cough; Vaccines, Combined; DTPP vaccine, Diphtheria-Tetanus-Pertussis Vaccine, Diphtheria Tetanus acellular Pertussis Vaccines, Tetanus, Poliovirus Vaccine, Inactivated; BCG Vaccine, Tuberculin Test, Tuberculosis, Pulmonary/prevention & control, Tuberculosis, Tuberculosis, Pulmonary; Pneumococcal Vaccines, Streptococcal Vaccines, Pneumococcal Infection/prevention & control, 23-valente pneumococcal capsular polysaccharide vaccine, heptavalent pneumococcal conjugate vaccine, Splenectomy, Diabetes Mellitus, Diabetes Complications, Anemia, Sickle Cell, Hemoglobinopathies, Pulmonary Disease, Chronic Obstructive; HIV Infections, HIV Seropositivity, AIDS, Acquired Immunodeficiency Syndrome, Cerebrospinal Fluid Rhinorrhea, cerebrospinal fluid leak (CSF), Smoking, Alcohol-Related Disorders, Alcoholism, complications, bacteremia, Liver Cirrhosis, Alcoholic, Immunosuppression, Dose-Response Relationship, Immunologic, Immunizations Programs, Immunization, Secondary; Patient Participation, Dose-Response Relationship, Immunologic; Risk, administration & dosage*; adverse effects*, mortality, Cost-Benefit Analysis, Injections, Intramuscular; Injections, Intradermal; administration, intranasal; utilization, prevention & control; Immunity, Maternally-Acquired; Pregnancy, Pregnancy Complications, Infectious.*

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:

Apresentar as alternativas de vacinas existentes para prevenção de doenças respiratórias infecciosas em adulto, com suas indicações, efeitos adversos e contraindicações.

CONFLITO DE INTERESSE

Os conflitos de interesse declarados pelos participantes da elaboração desta diretriz estão detalhados na página 14.

INTRODUÇÃO

Há grandes avanços na Saúde Pública decorrentes das imunizações, entretanto, ainda existem mortes ou sequelas causadas por doenças que apresentam prevenção por meio de vacinas.

Vacinação, inicialmente focada exclusivamente para a faixa etária de crianças e adolescentes, foi estendida para todas as idades. O calendário de vacinação de adultos e idosos do Programa Nacional de Imunizações do adulto e idoso do Ministério da Saúde (MS) segue abaixo (Tabela 1) e inclui algumas vacinações, como imunizações para hepatite e febre amarela, que não serão abordadas nesta diretriz, pois o interesse é a prevenção de doenças respiratórias em adultos e idosos.

Tabela 1

Calendário de vacinação do adulto e, do idoso ^{1,2(D)} .			
Idade	Vacina	Dose	Doenças evitadas
20 a 59 anos	Hepatite B (Grupos vulneráveis) Vacina hepatite B (recombinante)	Três doses	Hepatite B
	Dupla tipo adulto (dT) Vacina adsorvida difteria e tétano adulto	Uma dose a cada dez anos	Difteria e tétano
	Febre Amarela Vacina febre amarela (atenuada)	Uma dose a cada dez anos	Febre amarela
	Tríplice viral Vacina sarampo, caxumba e rubéola	Dose única	Sarampo, caxumba e rubéola
60 anos ou mais	Hepatite B (Grupos vulneráveis) Vacina hepatite B (recombinante)	Três doses	Hepatite B
	Febre Amarela Vacina febre amarela (atenuada)	Uma dose a cada dez anos	Febre amarela
	Influenza sazonal Vacina influenza (fracionada, inativada)	Dose única	Influenza sazonal ou gripe
	Pneumocócica 23-valente (Pn23) Vacina pneumocócica 23-valente (Polissacarídica)	Dose anual	Infecções causadas pelo <i>Pneumococo</i>
	Dupla tipo adulto (dT) Vacina adsorvida difteria e tétano adulto	Uma dose a cada dez anos	Difteria e tétano

Nota: Mantida a nomenclatura do Programa Nacional de Imunização e inserida a nomenclatura segundo a Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 61 de 25 de agosto de 2008 – Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA

As vacinas utilizadas em adultos para prevenção de doenças infecciosas incluem quatro doenças com alto grau de invasividade e morbidade, e que contribuem para aumento da mortalidade dos nossos pacientes.

- 1 – Vacina contra o vírus da influenza
- 2 – Vacina contra o pertussis
- 3 – Vacina contra a tuberculose
- 4 – Vacina contra o *Streptococcus pneumoniae*

1. HÁ BENEFÍCIO NA UTILIZAÇÃO DE VACINAS ANTI-INFLUENZA?

Os quadros de gripe são, na maioria das vezes, causados pelo vírus influenza, notadamente os tipos A e B, este último em menor escala.

A alta taxa de mutação da estrutura antigênica do vírus contribui para o aumento da incidência anual da doença em determinadas épocas do ano e também justifica a necessidade de vacinação anual, uma vez que a proteção decorrente da vacina anti-influenza é temporária³(B). Costumam ocorrer em estações do ano de clima frio. Na região norte do Brasil, tal se dá no período chuvoso, o qual coincide com a estação de inverno do hemisfério norte (dezembro a fevereiro). Nas demais regiões do país, os picos de incidência ocorrem entre maio e agosto. Essa variabilidade desafia continuamente o sistema imunológico a realizar seu papel de defesa ante a agressão por parte das novas variantes dos vírus circulantes na comunidade. A incidência de hospitalização por complicações decorrentes da influenza é de 0,8 (IC 95% 0,1-1,15) por 1000 pessoas ano entre 18 e 49 anos e de 1,06 (IC 95% 7,5-13,6) por 1000 pessoas ano nos pacientes acima de 65 anos³(B).

Cientes dessa informação, especialistas coordenados pelo *Centers for Disease Control* (CDC) americano e pela Organização Mundial

da Saúde (OMS) se reúnem para, com base em dados provenientes de laboratórios sentinela espalhados por todo o mundo, decidirem sobre a composição da vacina anti-influenza a ser aplicada de maio a outubro, no hemisfério sul, e de novembro a abril, no hemisfério norte^{1,4-6}(D).

A vacina empregada no Brasil é do tipo trivalente, com partículas virais fragmentadas inativadas⁷(D), sendo recomendada no adulto a aplicação da dose de 0,5 mL via intramuscular, na região do músculo deltoide.

As vacinas inativas para gripe sazonal são utilizadas desde 1940⁸(D). A vacina é inativada pelo formaldeído, apresenta o timsoral como conservante e é produzida por crescimento viral em ovos embrionados de galinha. Considerando-se o maior poder de mutação do tipo A, a composição da vacina costuma conter duas variantes antigênicas do tipo A e uma variante do tipo B. Há benefício na utilização de vacina trivalente inativada em relação à vacina atenuada. A forma inativada leva a maior número de anticorpos séricos e há tendência de menor número de reações vacinais (0,5% *versus* 0,8%), porém sem diferença significativa. Paciente imunizado com vacina inativada e que posteriormente desenvolve quadro gripal tem menor intensidade de febre⁹(B).

A vacina está formalmente contraindicada para os indivíduos alérgicos ao ovo e seus derivados ou que apresentaram alergia em doses anteriores. No caso de pacientes com antecedente diagnóstico de síndrome de Guillain Barré, a indicação da vacina deve ser cuidadosamente estudada⁸(D). Também existe recusa voluntária do uso da vacinação, mesmo em pacientes considerados de alto risco¹⁰(B).

O emprego da vacina inativada em geral é bem tolerado, sendo poucos os efeitos colaterais descritos. Dor no local da aplicação da vacina é

o efeito adverso mais frequente, podendo chegar a 46% das aplicações. Febre de baixa intensidade e sintomas sistêmicos leves, como fadiga (24%), cefaleia (19%) e mialgia (18%), podem ocorrer entre 8 e 24 horas após a imunização¹¹(A).

A literatura médica tem demonstrado que o emprego sistemático da vacina anti-influenza não diminui a prevalência de quadros clínicos de gripe^{12,13}(D), porém provoca queda significativa de pneumonias, admissões hospitalares e mortes causadas por essa enfermidade. Há queda de 27%¹⁴(B) a 32%¹⁵(B) no número de internações por pneumonia ou gripe e redução de 37%¹⁶(B), 45%¹⁵(B), 48%^{14,17}(B) até 50%¹⁷(B) do risco de morte por qualquer causa no inverno¹⁴(B). Também reduz o número de consultas ambulatoriais (17% por pneumonia ou gripe e 6,4% por visitas por qualquer condição respiratória), além de reduzir em 30,7% os custos de internação hospitalar¹⁵(B). A vacina anti-influenza reduz o risco de hospitalizações por doença cardíaca em 19% ($p < 0,001$) e entre 16% e 23% por doenças cerebrovasculares ($p < 0,018$ e $p < 0,001$, respectivamente)^{17,18}(B), além de diminuir a mortalidade de causas cardíacas em 37% dos casos^{16,18}(B).

Em princípio, qualquer pessoa acima dos 6 meses de idade pode fazer uso anual da vacina, mas em geral como se lida com estoques limitados recomenda-se que a vacina seja administrada preferencialmente aos seguintes grupos de pessoas⁷(D):

1. Indivíduos acima dos 50 anos;
2. Moradores de orfanatos ou de asilos;
3. Pacientes que apresentem doenças crônicas cardiovasculares e pulmonares, incluindo asma;
4. Pacientes com doenças crônicas metabólicas, tais como diabetes mellitus, doenças hepáticas, renais e hematológicas;

5. Pacientes que apresentem imunossupressão;
6. Pacientes com doenças neurológicas ou neuromusculares que possam comprometer as defesas pulmonares;
7. Mulheres em idade fértil ou gestantes;
8. Trabalhadores da área de saúde;
9. Indivíduos da etnia indígena;
10. Indivíduos que apresentem obesidade em graus avançados e
11. Crianças de 6 meses a 5 anos.

Recomendação

A vacina anti-influenza disponível no Brasil é do tipo trivalente, com partículas virais fragmentadas e inativadas, para aplicação intramuscular, anualmente. A utilização da vacina contra influenza é indicada para grupos especiais de adultos^{1,4,7}(D). Não diminui os quadros clínicos da doença, mas permite queda significativas de pneumonias, admissões hospitalares e mortes causadas pela gripe¹⁴(B)^{12,13}(D). É formalmente contraindicada para os indivíduos alérgicos ao ovo e seus derivados ou que tenham apresentado alergia em doses anteriores⁸(D).

2. HÁ BENEFÍCIO NA UTILIZAÇÃO DE VACINAS ANTIPERTUSSIS?

Há três vacinas contra a coqueluche para adultos licenciadas no Brasil^{19,21}(D). Essas vacinas estão disponíveis apenas nos serviços privados²²(D).

A primeira vacina licenciada em 2001 é composta da combinação de três componentes contra difteria, tétano e pertussis acelular (dTpa)¹⁹(D). As outras duas vacinas foram licenciadas em 2011, no Brasil, mas com experiência no cenário mundial desde 2005^{20,21}(D). Ambas as vacinas combinam componentes contra difteria, tétano, pertussis acelular e poliomielite inativada (dTpa-IPV)^{20,21}(D).

Tabela 2

Composições de antígenos entre as vacinas^{19-21(D)}^{23(B)}.

	dTpa19(D)	dTpa-IPV21(D)	dTpa-IPV20(D)
Antígenos			
PT (µg)	8	8	2,5
HAF (µg)	8	8	5
PRN (µg)	2,5	2,5	3
FIM 2+3 (µg)	-	-	5
D (Lf)	2,5	2 (≥ 2 UI)	2 (≥ 2 UI)
T (Lf)	5	5 (≥ 20 UI)	5 (≥ 20 UI)
Pólio (D-Ag-U)			
1	-	40D	40D
2	-	8D	8D
3	-	32D	32D

D= Toxóide diftérico; FIM 2+3= Fimbrias 2 e 3; HAF=Hemaglutinina filamentososa;

Lf= Limites de floculação; Pólio= vacina contra poliovírus 1,2 e 3;

PRN= Pertactina;

PT= Toxina Pertussis; T= Toxóide Tetânico

Todas as vacinas possuem adjuvante de fosfato de alumínio e excipientes de 2-fenoxietanol e polissorbato 80. As vacinas podem conter traços de neomicina, estreptomicina, polimixina B, glutaraldeído e formaldeído^{19-21(D)}. São apresentadas em forma de suspensão, em seringa monodose de 0,5 ml pronta para uso^{19-21(D)}.

É indicada para a vacinação de reforço contra as doenças: difteria, tétano, coqueluche^{19-21(D)}, pois entre as décadas de 1970 e 1980 houve surtos de coqueluche em várias partes do mundo^{24(B)}, decorrentes da baixa presença de anticorpos dessas doenças em indivíduos acima de 40 anos, mesmo em pacientes que finalizaram o esquema vacinal básico completo^{25(B)}. O Brasil, assim como toda a América Latina,

tem mantido o certificado fornecido pela OMS de erradicação do vírus da poliomielite^{1,6(D)}.

A administração deve ser por via intramuscular, preferencialmente no músculo deltoide, a partir dos 11 anos, ou seja, a vacina pode ser administrada em adolescentes, adultos e idosos^{19-22(D)}.

O esquema vacinal recomendado depende de três situações do estado vacinal.

- 1º Esquema de vacinação básico está completo substituir a dose de reforço da dT por dTpa ou dTpa-IPV. Caso já tenha recebido a dose de reforço com a difteria e tétano adulto ou dupla bacteriana adulto (dT), não há necessidade de qualquer intervalo dessa dose com a dTpa ou dTpa-IPV para complementação de reforço para as doenças não contempladas na dT^{26(D)};
- 2º Esquema de vacinação básico incompleto (recebeu, durante a vida, uma ou duas doses do componente tetânico) - completar o esquema de 3 doses, aplicando:
 - Uma dose de dTpa ou dTpa-IPV se possui duas doses anteriores de componente tetânico^{22(D)};
 - Uma dose de dTpa ou dTpa-IPV e, após intervalo mínimo de 2 meses, outra dose de dT, se recebeu uma dose anterior de componente tetânico^{22(D)}.
- 3º Esquema de vacinação não realizado ou desconhecido - realizar a vacinação no intervalo de 0, 2 e 6 meses. Sendo a 1ª dose com dTpa ou dTpa-IPV e as posteriores com dT^{22(D)}.

Em situações especiais, o intervalo entre a 1ª e 2ª dose pode ser diminuído para 1 mês e entre a 2ª e 3ª manter o intervalo de 6 meses até 12 meses^{27(D)}.

A vacinação contra a coqueluche é especialmente indicada em adultos que convivem ou cuidam de lactentes menores de 1 ano, visto serem um dos principais transmissores da *Bordetella pertussis* para esse grupo²²(D). Os profissionais da saúde, principalmente os que atuam em unidades de neonatologia, pediatria, geriatria e oncologia, devem também se vacinar²⁷(D).

Somente em setembro de 2012 houve liberação do uso de vacina antipertussis para pacientes acima de 65 anos pelo *U.S. Food and Drug Administration* (FDA)²⁷(D), bem como em pacientes com condições clínicas especiais, como pneumopatia crônica, cardiopatia, diabetes, HIV ou outras condições de imunodeficiência, hepatopatia crônica, alcoolismo crônico, asplenia, falência renal. Sabe-se que a morbidade da doença é maior nesses grupos²⁶⁻²⁸(D). O reforço com dTpa ou dTpa-IPV induz resposta imunológica melhor entre adultos de 55 a 64 anos do que em pessoas acima de 65 anos, sendo ainda necessários maior população e maior tempo de seguimento para avaliar os resultados nessa última população²⁹(B).

Alguns estudos estão avaliando a segurança e a importância da vacinação em gestantes. A Associação Brasileira de Imunizações (SBIIm) e o Comitê de Aconselhamento em Práticas de Imunização nos EUA (ACIP) sugerem que a vacina seja realizada após a 20ª semana de gestação ou logo no pós-parto caso a mãe não tenha sido vacinada previamente, enquanto não houver liberação nas bulas das vacinas para esse grupo específico^{30,31}(D).

As vacinas são eficazes e imunogênicas, apresentando em vários estudos resposta de produção de anticorpos satisfatória na dose de

reforço. Esses dados podem ser correlacionados com uma resposta de proteção clínica efetiva contra a coqueluche³²(A)²⁵(B).

Em 2004, algumas províncias do Canadá introduziram a dTpa com um quinto componente (*Haemophilus influenzae* tipo B) em adolescentes entre 14 a 16 anos e observou-se redução importante de 84% da doença nessa faixa etária, bem como em grupos de menor faixa etária, devido ao efeito provável da imunidade de rebanho³³(B).

No mesmo ano, a Austrália introduziu um reforço para adolescentes entre 15 a 17 anos com dTpa. Entretanto, devido à elevada incidência da doença em adolescentes, alguns estados, como New South Wales, ampliaram a faixa etária do programa de imunização para 12 a 17 anos e observaram efetividade de 78% (IC 95% 60,7-87,6)³³(B), ou seja, a doença foi reduzida de 124 para 40,4/100.000³⁴(B). Evidenciou-se que a dose de reforço pode ser utilizada como ferramenta efetiva para o controle da doença³²(A)³³⁻³⁵(B).

Sobre os efeitos adversos das vacinas antipertussis para adultos encontra-se um perfil de segurança muito semelhante ao observado na vacina dT, que é amplamente utilizada no Programa Nacional de Imunização²(D). Os efeitos adversos mais comuns são os de reações locais, como dor (61 a 69,2%), edema (17,6 a 25,6%) e eritema (21,1 a 27,1%)³⁵(B). Os efeitos adversos sistêmicos também podem ocorrer como cefaleia (30 a 31%), temperatura >37,5°C (5,5 a 8%), fadiga (28,1 a 28,9%) e sintomas gastrointestinais (15,9 a 17,5%)³⁶(B).

As vacinas são contraindicadas em histórico de antecedente alérgico de caráter anafilático à vacinação anterior ou em qualquer componente da

vacina³⁷(D). Pessoas com antecedente de encefalopatia sem causa identificável, no período de 7 dias após dose anterior de vacinas contendo componente pertussis, devem receber apenas a dT³⁷(D).

Recomendação

As vacinas antipertussis disponíveis no Brasil são do tipo acelular e apresentam componentes contra difteria, tétano e coqueluche (dTpa)¹⁹(D) ou componentes contra difteria, tétano, coqueluche e poliomielite inativada (dTpa-IPV)^{20,21}(D). O reforço da vacinação depende da situação do estado vacinal básico da infância^{22,27}(D) e está indicado, pois os anticorpos dessas doenças são baixos em indivíduos acima de 40 anos²⁴(B). Devem receber um único reforço os adultos que convivem ou trabalham com lactentes ou menores de 1 ano de idade²³(B)^{22,27}(D). Esse recurso terapêutico foi liberado para idosos com doenças crônicas somente em setembro de 2011^{26,28}(D) e resultados preliminares demonstram melhor resposta imunológica para adultos entre 55 e 64 anos²⁹(B). Deve-se lembrar que o Brasil tem mantido erradicado o vírus da poliomielite há anos^{1,6}(D) e, como a proteção clínica efetiva das vacinas antipertussis é contra a coqueluche³²(A)²⁵(B), recomenda-se utilização de dTpa¹⁹(D), pois não haverá maior benefício com o uso de vacina combinada com poliomielite inativada (dTpa-IPV)^{20,21}(D). São contraindicadas em histórico de antecedente alérgico de caráter anafilático à vacinação anterior ou em qualquer componente da vacina³⁷(D).

3. HÁ BENEFÍCIO NA UTILIZAÇÃO DE VACINAS BCG?

A vacina BCG (bacilo de Calmette-Guérin) é originária de cepas atenuadas, avirulentas do *Mycobacterium bovis*, que por meio de propriedades imunogênicas consegue a estimulação

para proteção de formas graves de infecção e adocimento pelo *Mycobacterium tuberculosis*, como a meningite tuberculosa e tuberculose miliar. Tem sido usada desde 1921³⁸(B).

A recomendação existente é para recém-nascidos até o primeiro mês de vida. A perda do efeito protetor da vacinação com BCG ao longo do tempo levou alguns países a adotar a revacinação^{39,40}(B). No Brasil, o MS recomendou a revacinação BCG, na população de 6 a 14 anos, em 1994. No entanto, estudos sobre revacinação BCG (inclusive no Brasil) não demonstraram proteção conferida pela segunda dose de BCG contra a TB nos adolescentes revacinados^{38,41-44}(B)⁴⁵(C).

A revacinação de BCG foi estudada tanto em população com efeito protetor persistente quanto daqueles onde o efeito protetor foi perdido, sem diferenças entre os grupos. A incidência de tuberculose foi de 16,5 e 12,9 por 100.000 pessoas ano em pessoas vacinadas e revacinadas, respectivamente, sem diferença significativa, pois a redução do risco com a revacinação teve RR=1,28 com IC 95% 0,92-1,77³⁹(B). Em nosso país, a incidência de tuberculose entre vacinados pelo calendário habitual e os revacinados é maior sem o reforço, mas mantém a ausência de benefício, com 29,3 versus 30,2 por 100.000 pessoas ano, com RR=0,94 com IC 95% 0,76-1,28⁴¹(B). Seria necessário fazer imunizações em 4963 pessoas para evitar o desenvolvimento de um caso de tuberculose, portanto, sem relação custo-benefício adequado⁴⁰(B).

Assim, em 2006, o MS recomendou a suspensão da revacinação BCG. Também não é recomendado revacinar a população indígena. Dessa forma, em adultos, somente os contactantes de

hanseníase deverão ser revacinados, e apenas uma única vez¹(D). Portanto, a única indicação, atualmente no Brasil, em adultos refere-se a contatos intradomiciliares de doentes com hanseníase³⁸(B).

Ainda está em avaliação a possibilidade de fazer prevenção secundária com vacinação BCG para portadores de HIV, sem benefícios até agora^{42,44}(B).

A dose e a frequência de aplicação na vacina é de duas doses de 0,1 ml cada, com intervalo de 6 meses.

Cada dose de 0,1 ml de vacina BCG intradérmica reconstituída contém:

Bacilo Calmette-Guérin ----- 0,1 mg
Glutamato de sódio-----0,52 mg
Solução fisiológica a 0,9% (q.s.p)----0,1 ml

Os efeitos adversos à aplicação da vacina BCG são raros, e geralmente por aplicação incorreta, por vezes profunda ou com dose excessiva do imunobiológico. Em até 10% dos vacinados, ocorre formação de uma lesão ulcerada de lenta cicatrização, podendo levar até meses para completa resolução, outras apresentações, como abscesso no local da aplicação e gânglios flutuantes e fistulizados, osteíte, osteomielite e infecção generalizada, eventualmente podem ocorrer. As reações alérgicas graves (anafilaxia) são raras.

Recomendações

- A recomendação de vacina BCG é para recém-nascidos até o primeiro mês de vida, em duas doses de 0,1 ml cada, a cada 6 meses.
- A vacina BCG tem poucos efeitos adversos e, geralmente, decorrentes de aplicação incorreta. Para adultos, a única indicação, atualmente no Brasil,

refere-se a contatos intradomiciliares de doentes com hanseníase³⁸(B).

4. QUAIS SÃO AS VACINAS ANTIPNEUMOCÓCICAS DISPONÍVEIS NO BRASIL?

Atualmente, dispõe-se de dois tipos de vacinas, que empregam tecnologias distintas. O primeiro tipo é a vacina polissacarídica 23-valente (VPPS-23), uma formulação não conjugada a carreadores, que possui antígenos da parede de 23 sorotipos. Esses são responsáveis por cerca de 90% das cepas implicadas na doença pneumocócica invasiva (DPI). Essa vacina foi desenvolvida primariamente para uso em adultos⁴⁶(D).

O segundo tipo de vacina disponível utiliza um carreador proteico conjugado aos antígenos polissacarídeos vacinais, sendo, por isso, denominada vacina conjugada. Essa combinação aumenta o efeito imunogênico e a duração da memória imunológica, conferindo proteção mais duradoura. Recentemente, duas novas formulações conjugadas com antígenos de 10 (PCV10)⁴⁷(D) e 13 (PCV13)⁴⁸(D) sorotipos foram aprovadas no Brasil, para a prevenção da DPI em crianças até dois anos (PCV10) e crianças com idade entre dois meses e seis anos (PCV13). A PCV13 já recebeu aprovação para uso em adultos na comunidade europeia e alguns países da América Latina, foi liberada em setembro de 2011 pelo FDA e aguarda liberação pela ANVISA no Brasil.

A vacina polissacarídica é amplamente utilizada em adultos e idosos, produz resposta imune curta, com baixa permanência de produção de anticorpos, principalmente após os 65 anos de idade^{49,50}(B). Tentou-se, em algumas populações específicas, a revacinação após cinco anos da primeira dose, sem resultados satisfatórios, pois a melhora do nível de anticorpos é

transitória^{51,52}(B). Já as vacinas conjugadas são utilizadas, habitualmente, em crianças menores de 2 anos, podendo também ser usadas em adultos e estimulam a resposta imune, com produção de anticorpos com melhor efeito de memória.

Recomendação

No Brasil, existem dois tipos de vacina antipneumocócica, a vacina polissacarídea⁴⁶(D), e as vacinas conjugadas^{47,48}(D). Para adultos apenas a polissacarídea se encontra liberada pela ANVISA²(D).

5. QUAL É A IMPORTÂNCIA DO *S. PNEUMONIAE* COMO CAUSADOR DE DOENÇA RESPIRATÓRIA GRAVE?

O *S. pneumoniae* ou pneumococo é uma bactéria Gram-positiva, geralmente capsulada, que se apresenta em pares ou em cadeias curtas com a forma de lança. Apresenta 90 sorotipos imunologicamente distintos e capazes de levar a várias doenças. Dentre esses 90 sorotipos, 20 são responsáveis por 75% das infecções invasivas.

A infecção pneumocócica é classificada como estado de portador, *doença não invasiva* (DPNI) - infecção purulenta localizada como ocorre na sinusite, otite média, conjuntivite e pneumonia não-bacterêmica – e *doença pneumocócica invasiva* (DPI) - pneumonia com bacteremia, bacteremia, meningite e endocardite, que constituem as formas de apresentação também em adultos e idosos⁵³(B).

O *S. pneumoniae* é o agente mais frequente da pneumonia adquirida da comunidade (PAC), variando entre 35% e 50% dos casos, à frente do *H. influenzae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Legionella sp*, vírus respiratórios e enterobactérias. Como em outras partes do mundo, o *S.*

pneumoniae é também o agente mais comum da PAC na América Latina (35%). A taxa de letalidade por PAC aumenta progressivamente a partir dos 60 anos, atingindo níveis 10 vezes superior ao das crianças pequenas (menores de um ano) entre aqueles com mais de 80 anos⁵⁴(D).

A DPI tem grande morbidade e alta taxa de mortalidade. Mesmo com vacinação antipneumocócica administrada em idosos, há casos de pneumonia, algumas complicadas com empiema, bacteremia sem foco definido, meningite, peritonite bacteriana espontânea, artrite séptica, endocardite e osteomielite. Existe possibilidade de o paciente ter associação dessas condições acima citadas. A mortalidade em 30 dias é de 16% e independe da vacinação ou não⁵⁵(B).

A taxa de DPI mudou significativamente após a utilização de vacina conjugada 7 (PCV7) em crianças menores de 5 anos, caindo de 252 casos por 100.000 pessoas-ano (1991-1997) para 87 casos por 100.000 pessoas-ano (2001-2006)⁵⁶(B) ou de 19-29,9 casos por 100.000 pessoas-anos (1998-1999) para 11,2-18 casos por 100.000 pessoas-ano⁵⁷(B). Entretanto, o mesmo fato não ocorreu com a utilização da vacina antipneumocócica (VPPS-23) em adultos, mantendo 60 casos por 100.000 pessoas-anos, no primeiro período, e 78,9 casos por 100.000 pessoas-ano, no segundo período⁵⁰(B).

A taxa de DPI em idosos acima de 65 anos é estimada em 23 casos por 100.000 pessoas-ano; entretanto, aumenta para 460 casos por 100.000 pessoas-ano se este idoso tiver como comorbidade neoplasias⁵⁰(B).

Considerando-se a morbidade substancial e alta taxa de mortalidade precoce da DPI em adultos

trabalhos avaliando a vacinação antipneumocócica a definem como custo-efetiva^{58,59}(B).

Recomendação

O *S. pneumoniae* provoca doenças no trato respiratório, como infecções altas (sinusite e otite) e pneumonia. Também pode levar a meningite, bacteremia e sepse. A sua capacidade de invasividade produz a DPI, que tem alta morbi-mortalidade^{55,58,59}(B).

6. QUAIS SÃO AS INDICAÇÕES DA VACINA ANTIPNEUMOCÓICA?

No Brasil, o Programa Nacional de Vacinação recomenda a vacinação antipneumocócica com a VPPS-23 para pacientes idosos asilados⁶⁰(D).

As indicações atuais para a vacinação antipneumocócica são^{61,62}(D):

- Todos os adultos com idade igual ou superior a 65 anos;
- Qualquer pessoa entre 2 e 64 anos de idade que sejam portadores de doença crônica, podendo ser cardíaca, pulmonar, drepanocitose, diabetes, alcoolismo, cirrose hepática, fistulas cerebrospiniais ou implantes cocleares;
- Qualquer pessoa entre 2 e 64 anos de idade, que seja portadora de doença ou condição imunossupressora, como doença de Hodgkin, linfoma ou leucemia, insuficiência renal, mieloma múltiplo, síndrome nefrótica, infecção pelo HIV ou SIDA, doença esplênica ou asplenia e transplante de órgãos;
- Qualquer pessoa entre 2 e 64 anos de idade que utilize drogas imunossupressoras como corticoterapia de longa

duração, drogas utilizadas no tratamento do câncer e radioterapia;

- Adultos entre 19 e 64 anos tabagistas ou portadores de asma;
- Residentes em casas de saúde e asilos de longa permanência.

No Brasil, assim como em outros locais do mundo, a cobertura vacinal contra pneumococo ainda é pouco utilizada na prática clínica⁶³⁻⁶⁸(B). A utilização de um lembrete eletrônico para todo paciente acima de 65 anos consegue aumentar a prescrição da vacina antipneumocócica de 13,1% para 19,5%⁶⁹(B). Outra forma de aumentar a prescrição da vacina antipneumocócica é não perder a oportunidade de vacinar pacientes internados por doenças crônicas⁶⁴(B).

Recomendação

As vacinas antipneumocócicas são indicadas para prevenção de doenças pneumocócicas, especialmente a DPI, em grupos especiais de adultos^{61,62}(D). São necessários programas que esclareçam a importância da utilização desse recurso terapêutico para aumentar a cobertura vacinal da população com indicação da utilização^{64,69}(B).

7. EXISTEM DIFERENÇAS ENTRE AS VACINAS ANTIPNEUMOCÓICAS POLISSACARÍDEAS E CONJUGADAS?

A vacina polissacarídica 23-valente (VPPS-23) apresenta baixa imunogenicidade em crianças menores de dois anos, não induzindo memória imunológica em função da não sensibilização da célula T (ação T-independente)⁷⁰(D). As vacinas conjugadas, por incluírem polissacarídeos conjugados a um carreador proteico, têm maior efeito imunogênico e maior duração da memória imunológica, e conferindo proteção mais duradoura; entretanto, ter usado vacina po-

lissacarídica previamente diminuiu os benefícios atingidos com a vacina conjugada⁷¹(B). Como exemplo, o uso da vacina PCV7, a partir de 2000 em crianças menores de nove anos, resultou em redução significativa da DPI entre os vacinados (efeito direto) e entre os não vacinados de todas as idades e, particularmente, entre os pacientes com mais de 65 anos. Duas novas formulações conjugadas com antígenos de 10 (PCV10) e 13 (PCV13) sorotipos foram recentemente aprovadas nos EUA e no Brasil, para a prevenção da DPI em crianças até dois anos (PCV10) e crianças com idade entre dois meses e seis anos (PCV13)⁷⁰(D).

A eficácia geral da VPPS-23 é de 74% (IC 95%, 56%-85%), segundo estudos randomizados, e de 52% (IC 95%, 39%-63%), de acordo com estudos observacionais⁷²(D). Entretanto, sua eficácia em idosos é inferior à observada em adultos saudáveis⁷³(B). Permite redução significativa da DPI (OR=0,26 com IC 95% 0,15-0,46)⁷⁴(A).

A eficácia contra pneumonia de todas as causas não foi, ainda, demonstrada⁷⁴(A)⁷⁵(B) e o uso da VPPS-23 não se associou a menor mortalidade no grupo vacinado (OR=0,87 com IC 95% 0,69-1,10)⁷⁴(A). A duração da resposta imune à VPPS-23 declina com o tempo e com a idade (superior a 65 anos), sendo que os níveis de anticorpos alcançam os valores pré-vacinação quatro a sete anos depois^{51,52}(B). O benefício da revacinação não foi demonstrado em adultos com menos de 65 anos, podendo ocorrer indução de tolerância ou hiporresponsividade^{51,52,76}(B).

Ainda necessitamos de ensaios clínicos robustos que definam os benefícios das novas vacinas conjugadas para adultos e idosos^{72,77}(D).

A vacinação antipneumocócica em adultos é segura, com poucos relatos de eventos adversos

associados à aplicação (dor transitória e vermelhidão) e leves sintomas sistêmicos, como febre e mialgia, que persistem por menos de 48 horas. Não é recomendada para gestantes⁵⁰(B).

Recomendação

Existem diferenças entre as vacinas antipneumocócicas polissacarídeas e conjugadas. As vacinas conjugadas produzem uma resposta imunológica mais duradoura e mais intensa que as não conjugadas⁷¹(B). A VPPS-23 reduz significativamente a DPI, mas até o momento não demonstrou redução do número de pneumonias ou mortalidade⁷⁴(A)⁷⁵(B), tendo menores benefícios em pacientes acima de 65 anos^{72,77}(D). Não há benefício na revacinação em adultos com menos de 65 anos, podendo ocorrer indução de tolerância ou hiporresponsividade; existindo controvérsias sobre a indicação para pacientes com redução da imunidade^{51,52,75}(B). A vacinação antipneumocócica em adultos é segura, com poucos relatos de eventos adversos e não é recomendada para gestantes⁵⁰(B).

8. QUAL É A DOSE E O MODO DE APLICAÇÃO DA VACINA ANTIPNEUMOCÓCICA?

A vacina polissacarídea deve ser aplicada em dose única de 0,5 ml, via intramuscular ou subcutânea⁴⁶(D). Reforço após cinco anos é sugerido em pacientes com redução da imunidade, mas existem controvérsias quanto a essa indicação, pois estudos demonstram menor efeito antigênico após o uso da dose de reforço.

A vacina conjugada PCV13 deve ser aplicada em dose única de 0,5 ml, por via intramuscular⁴⁸(D).

9. HÁ BENEFÍCIO DE VACINAÇÕES COMBINADAS PARA PREVENÇÃO DAS DOENÇAS RESPIRATÓRIAS INFECCIOSAS EM ADULTOS?

Em pacientes portadores de doenças crônicas são comuns estudos com o uso conjunto das vacinações anti-influenza e antipneumocócica.

As vacinações anti-influenza e antipneumocócica são recomendadas nas diretrizes brasileiras e mundiais de insuficiência cardíaca⁷⁸⁻⁸⁰(D), pois as infecções respiratórias são a terceira principal causa de hospitalização por insuficiência cardíaca descompensada^{78,79}(D) e existe associação de infecções respiratórias e aumento do risco de isquemia cardíaca^{81,82}(B) e acidente vascular cerebral⁸³(B). Essas duas vacinações reduzem as infecções respiratórias, as hospitalizações, os eventos agudos cardiovasculares⁶⁴(B). Indicação de utilização de vacinações anti-influenza e pneumococo em decorrência de doenças cardiovasculares e respiratórias corresponde a 15,3% dos casos das solicitações das vacinas em Teresópolis, das quais 77,7% são solicitações de serviços públicos e 19,6%, de serviços privados. Pacientes ambulatoriais com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) acima de 60 anos relatam que estão vacinados para influenza (INF) e pneumococo (PNM) em 23,1% e 24,6% dos casos, respectivamente, e em pacientes com ICC descompensada avaliados em serviços de emergência 35,8% confirmam que estão vacinados para INF e somente 2,5% para PNM⁶³(B).

Para avaliar o benefício da vacina anti-pneumocócica 23 polivalente em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), foram avaliados o número de exacerbações e de pneumonias, além da mortalidade. Não houve diferença significativa no número de exacerbações entre os vacinados e não-vacinados (OR= 0,58 com IC 95% 0,30-1,13); assim como no número de pneumonias (OR=0,72 com IC 95% 0,51-1,01). A avaliação de mortalidade de qualquer causa até 48 meses após a vacinação ou mortalidade de causa cardiorrespiratória também não apresentou diferença significativa (OR=0,94 com IC 95%

0,67-1,33 e OR=1,07 com IC 95% 0,69-1,66 respectivamente)⁸⁴(A). A vacina antipneumocócica 23 polivalente não modifica o quadro de bronquiectasia em adultos⁸⁵(B). Asmáticos apresentam menor quantidade de anticorpos específicos após a vacinação em relação aos não-asmáticos, o que os mantém em alto risco de desenvolvimento de DPI, principalmente se dependentes de corticoides⁸⁶(B). Utilizar vacina anti-influenza em pacientes com DPOC não causa reações adversas, não induz a exacerbação, não piora a função pulmonar, sintomas de dispneia ou restrição a exercícios, independente de qualquer grau de obstrução do fluxo aéreo⁸⁷(B). Pacientes com DPOC devem receber vacina contra influenza⁸⁸⁻⁹⁰(B), que reduz a mortalidade em 41% dos casos⁹⁰(B). Há benefício no uso combinado das vacinas anti-influenza e anti-pneumocócica, com redução de hospitalizações, pneumonia e mortalidade⁹¹⁻⁹³(B), mas a redução da mortalidade é mais influenciada pela proteção da vacina anti-influenza^{90,94}(B).

A utilização de PCV7 levou à queda da taxa de DPI em crianças < 5 anos portadoras de anemia falciforme, com redução das DPI em 93,4% dos casos, pois antes dessa vacina (1995 -1999) havia 2044 casos por 100.000 pessoas-ano e após (2001-2004) passou a ter somente 134 casos por 100.000 pessoas-ano. Esse benefício não foi encontrado para outra faixa etária além da descrita, pois não há diferença significativa na taxa de DPI em pacientes maiores de 5 anos após o uso de vacina conjugada (161 para 99 casos em 100.000 pessoas-ano, com $p=0,36$)⁹⁵(B).

Pacientes portadores de asplenia ou esplenectomia devem receber vacinas para *Haemophilus influenzae* B e antipneumocócica pelo risco aumentado de infecções por microorganismos encapsulados, particularmente o *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo B e a *Neisseria meningitidis*. É necessário cuidado especial nessa população, pois

a cobertura vacinal pode não chegar a 50% dos casos devidos⁹⁶(B). Adultos esplenectomizados com idade média por 29,6 anos já vacinados com vacina polissacarídica 23 polivalente tiveram 5% menos de casos de DPI no seguimento clínico, sem benefícios clínicos ao acrescentar uma nova vacinação conjugada PCV7, embora com aumento de resposta imunogênica⁹⁷(B). Esplenectomizados por neoplasias hematológicas respondem pior à vacina antipneumocócica polissacarídica em relação à esplenectomizados por trauma e necessitam de acompanhamento mais de perto⁹⁸(B).

Já que o fumo é associado ao aumento do risco de infecções respiratórias, populações de fumantes, ex-fumantes ou não-fumantes foram estudadas para avaliar a aderência à utilização de vacinas anti-influenza e antipneumocócica. Ex-fumantes têm 17% maior de chance de usar vacinas para influenza do que não-fumantes (OR=1,17 com IC 95% 1,12-1,22) e 32% de usar vacinas para pneumococo do que não-fumantes (OR=1,32 com IC 95% 1,24-1,41). Fumantes atuais utilizam menos esses recursos terapêuticos (OR=0,75 com IC 95% 0,71-0,80), mas devem ser estimulados a receber a prevenção das vacinas e a realizar a cessação do tabagismo⁹⁹(B).

Ainda é desconhecido o real benefício do uso de vacina antipneumocócica em portadores de SIDA¹⁰⁰(B), pois o único ensaio clínico randomizado demonstrou que não há aumento dos anticorpos após a vacinação, seja polissacarídica ou conjugada¹⁰¹(A). Da mesma forma, há controvérsias quanto ao uso da vacina em etilistas, pois há relato de caso de morte por sepse estreptocócica após a vacinação^{102,103}(C).

Não há estudos em adultos utilizando vacinação antipneumocócica em portadores de fístula liquórica, somente em crianças¹⁰⁴(B).

Recomendação

Há benefício na utilização de vacinas combinadas, pois a utilização das vacinas anti-influenza e antipneumocócica reduz hospitalizações, infecções respiratórias e eventos cardiovasculares, em pacientes portadores de cardiopatias⁶⁴(B), e hospitalizações, pneumonias e mortalidade, em portadores de DPOC⁹¹⁻⁹³(B). Já a associação das vacinas para *Haemophilus influenzae* B e antipneumocócica reduz em 5% dos casos de DPI em pacientes com asplenia ou esplenectomizados de qualquer causa⁹⁷(B), com pior resposta para os esplenectomizados por neoplasias hematológicas⁹⁸(B). A redução de 93,4% dos casos de DPI em crianças menores de 5 anos e portadoras de anemia falciforme não se confirmou em população de adultos e idosos⁹⁵(B).

CONFLITO DE INTERESSE

Lundgren F: recebeu honorários para apresentações em palestras patrocinadas pela empresa Pfizer. Recebeu honorários por consultoria médica patrocinada pela empresa Pfizer.

Chatkin JM: recebeu reembolso por comparecimento a congressos patrocinados pelas empresas Wyeth e Pfizer. Recebeu honorários por apresentação de palestras patrocinadas pelas empresas Wyeth e Pfizer.

Corrêa RA: recebeu reembolso por comparecimento a congressos patrocinados pela Pfizer. Recebeu honorários por apresentação de palestras e consultoria médica patrocinadas pela empresa Pfizer.

Stirbulov R: recebeu reembolso por participação em congressos patrocinados pelas empresas GSK, Boehrering-Ingelheim e Aché. Recebeu honorários por apresentações em Simpósios patrocinados pelas empresas Takeda, Pfizer, GSK e Boehrering-Ingelheim. Recebeu honorários por consultorias médicas patrocinadas pelas empresas Boehrering-Ingelheim, GSK, Novartis e Aché. Recebeu honorários por Pesquisa Clínica patrocinada pelas empresas Takeda e Novartis.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Calendário de Vacinação do Adulto e do Idoso. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm? Idtxt=21464. Acessado em 05/11/2011
2. www.anvisa.gov.br. Acesso em 16.12.2011.
3. Neuzil KM, Maynard C, Griffin MR, Heagerty P. Winter respiratory viruses and health care use: a population-based study in the northwest United States. *Clin Infect Dis* 2003;37:201-7.
4. Gershon AA, Gardner P, Peter G, Nichols K, Orenstein W. Quality standards for immunization. Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 1997;25:782-6.
5. www.cdc.gov Acesso em 16.12.2011.
6. www.who.int/in Acesso em 16.12.2011.
7. Hurley LP, Wortley P, Allison MA, O'Leary S, Daley MF, Babbel C, et al. Seasonal influenza vaccination in adults: practice and attitudes about collaborative delivery with community vaccinators. *Vaccine* 2011;29:8649-55.
8. Fiore AE, Bridges CB, Cox NJ. Seasonal influenza vaccines. *Curr Top Microbiol Immunol* 2009;333:43-82.
9. Lai H, Aronow WS, Gutwein AH. Prevalence of influenza vaccination and pneumococcal vaccination in elderly and high-risk patients seen in a university general medicine clinic. *Am J Ther* 2008;15:528-30.
10. Forrest BD, Steele AD, Hiemstra L, Rappaport R, Ambrose CS, Gruber WC. A prospective, randomized, open-label trial comparing the safety and efficacy of trivalent live attenuated and inactivated influenza vaccines in adults 60 years of age and older. *Vaccine* 2011;29:3633-9.
11. Song JY, Cheong HJ, Woo HJ, Wie SH, Lee JS, Chung MH, et al. Immunogenicity and safety of trivalent inactivated influenza vaccine: a randomized, double-blind, multi-center, phase 3 clinical trial in a vaccine-limited country. *J Korean Med Sci* 2011;26:191-5.
12. www.eswi.org Acesso em 16.12.2011.
13. www.nih.gov Acesso em 16.12.2011.
14. Thompson DL, Jungk J, Hancock E, Smelser C, Landen M, Nichols M, et al. Risk factors for 2009 pandemic influenza A (H1N1)-related hospitalization and death among racial/ethnic groups in New Mexico. *Am J Public Health* 2011;101:1776-84.
15. Nichol KL, Margolis KL, Wouremna J, von Sternberg T. Effectiveness of influenza vaccine in the elderly. *Gerontology* 1996;42:274-9.
16. de Diego C, Vila-Córcoles A, Ochoa O, Rodriguez-Blanco T, Salsench E, Hospital I, et al. Effects of annual influenza vaccination on winter mortality in elderly people with chronic heart disease. *Eur Heart J* 2009;30:209-16.

17. Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, Lask R, Fillbrandt K, Iwane M. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Engl J Med* 2003;348:1322-32.
18. Sandoval C, Walter SD, Krueger P, Smieja M, Smith A, Yusuf S, et al. Risk of hospitalization during influenza season among a cohort of patients with congestive heart failure. *Epidemiol Infect* 2007;135:574-82.
19. Bula da vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular) reforço internacionalmente conhecida como Refortrix®
20. Bula da vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular) e poliomielite I, II e III (inativada) internacionalmente conhecida como Adacel Quadra®
21. Bula da vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular) e poliomielite I, II e III (inativada) reforço internacionalmente conhecida como Refortrix-IPV®
22. Associação Brasileira de Imunizações. Calendário de Vacinação do Adulto e Idoso 2011. Disponível em: http://www.sbm.org.br/sbm_calendarios_2011_adulto.pdf. Acessado em 05/11/2011.
23. de Carvalho AP, Pereira EM. Acellular pertussis vaccine for adolescents. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(3 Suppl):S15-24.
24. Quinn HE, McIntyre PB. The impact of adolescent pertussis immunization, 2004-2009: lessons from Australia. *Bull World Health Organ* 2011;89:666-74.
25. Grimprel E, von Sonnenburg F, Sanger R, , Abitbol V, Wolter JM, Schuerman LM, et al. Combined reduced-antigen content diphtheria-tetanus-acellular pertussis and polio vaccine (dTpa-IPV) for booster vaccination of adults. *Vaccine* 2005;23:3657-67.
26. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis (Tdap) vaccine from the Advisory Committee on Immunization Practices, 2010. *MMWR* 2011;60:13-15.
27. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommended adult immunization schedule – United States, 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60:1-4.
28. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). FDA approval of expanded age indication for a tetanus toxoid reduced diphtheria and acellular pertussis vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60:1279-80.
29. Van Damme P, McIntyre P, Grimprel E, Kuriyakose S, Jacquet JM, Hardt K, Messier M, Van Der Meeren O. Immunogenicity of the reduced-antigen-content dTpa vaccine (Boostrix®) in adults 55 years of age and over: a sub-analysis of four trials. *Vaccine* 2011;29:5932-9.
30. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women and persons

- who have or anticipate having close contact with an infant aged <12 months --- Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011.MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2011;60:1424-6.
31. Associação Brasileira de Imunizações. Calendário de Vacinação da Mulher 2011. Disponível em: http://www.sbim.org.br/sbim_calendarios_2011_mulher.pdf. Acessado em 05/11/2011.
 32. Halperin SA, Smith B, Russel M, Scheifele D, Mills E, Hasselbach P, et al. Adult formulation of a five component acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids and inactivated poliovirus vaccine is safe and immunogenic in adolescents and adults. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:276-83.
 33. Greemberg DP, Doemland M, Bettinger JA, Scheifele DW, Halperin SA; IMPACT Investigators, et al. Epidemiology of pertussis and Haemophilus influenzae type b disease in Canada with exclusive use of a diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type b pediatric combination vaccine and an adolescent-adult tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine: implications for disease prevention in the United States. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:521-8.
 34. Rank C, Quinn HE, McIntyre PB. Pertussis vaccine effectiveness after mass immunization of high school students in Australia. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:152-3.
 35. Viney KA, McAnulty JM, Campbell-Lloyd S. Pertussis in New South Wales, 1993-2005: the impact of vaccination policy on pertussis epidemiology. *N S W Public Health Bulletin* 2007;18:55-61.
 36. Blatter M, Friedland LR, Weston WM, Li P, Howe B. Immunogenicity and safety of a tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and three-component acellular pertussis vaccine in adults 19-64 years of age. *Vaccine* 2009;27:765-72.
 37. Bricks LF, Coqueluche. In: Neto VA, editor. *Atualizações, orientações e sugestões sobre Imunizações*. 1ª Ed. São Paulo: Segmento Farma, 2011. p. 167-75.
 38. Barreto ML, Pereira SM, Ferreira AA. BCG vaccine: efficacy and indications for vaccination and revaccination. *J Pediatr (Rio J)* 2006;82(3 Suppl):S45-54.
 39. Leung CC, Tam CM, Chan SL, Chan-Yeung M, Chan CK, Chang KC. Efficacy of the BCG revaccination programme in a cohort given BCG vaccination at birth in Hong Kong. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5:717-23.
 40. Rahman M, Sekimoto M, Hira K, Koyama H, Imanaka Y, Fukui T. Is Bacillus Calmette-Guerin revaccination necessary for Japanese children? *Prev Med* 2002;35:70-7.
 41. Rodrigues LC, Pereira SM, Cunha SS, Genser B, Ichihara MY, de Brito SC, et al. Effect of BCG revaccination on incidence of tuberculosis in school-aged children in Brazil: the BCG-REVAC cluster-randomised trial. *Lancet* 2005;366:1290-5.

42. Barreto ML, Pereira SM, Pilger D, Cruz AA, Cunha SS, Sant'Anna C, et al. Evidence of an effect of BCG revaccination on incidence of tuberculosis in school-aged children in Brazil: second report of the BCG-REVAC cluster-randomised trial. *Vaccine* 2011;29:4875-7.
43. Roth AE, Benn CS, Ravn H, Rodrigues A, Lisse IM, Yazdanbakhsh M, et al. Effect of revaccination with BCG in early childhood on mortality: randomised trial in Guinea-Bissau. *BMJ* 2010;340:c671.
44. von Reyn CF, Mtei L, Arbeit RD, Waddell R, Cole B, Mackenzie T, et al. Prevention of tuberculosis in Bacille Calmette-Guérin-primed, HIV-infected adults boosted with an inactivated whole-cell mycobacterial vaccine. *AIDS* 2010;24:675-85.
45. Dantas OM, Ximenes RA, de Albuquerque M de F, da Silva NL, Montarroyos UR, de Souza WV, et al. A case-control study of protection against tuberculosis by BCG revaccination in Recife, Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:536-41.
46. Bula da vacina antipneumocócica polissacarídea Pneumovax – Merck http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/p/pneumovax_23/pneumova_pi.pdf
47. Bula da vacina antipneumocócica conjugada – Sinforix – GSK - http://www.dromayor.com.co/diccionario/PLM/productos/31020_392.htm
48. Bula da vacina antipneumocócica conjugada – Prevenar13 – Pfizer. www.pfizer.com.br/arquivoPDF.aspx?200,pdf
49. Park S, Nahm MH. Older adults have a low capacity to opsonize pneumococci due to low IgM antibody response to pneumococcal vaccinations. *Infect Immun* 2011;79:314-20.
50. Ripoll ME, Valenzuela B MT, Vergara FR, Abarca V K, Muñoz MA, Jiménez de la Jara J, et al. 23-valent pneumococcal vaccine. Statement of the Consultative Committee of Immunizations on behalf of the Chilean Infectious Diseases Society: February 2010. *Rev Chilena Infectol* 2010;27:133-7.
51. Jackson LA, Baxter R, Naleway AL, Belongia EA, Baggs J. Patterns of pneumococcal vaccination and revaccination in elderly and non-elderly adults: a Vaccine Safety Data-link study. *BMC Infect Dis* 2009;9:37.
52. Crum-Cianflone NF, Huppeler Hullsiek K, Roediger M, Ganesan A, Patel S, Landrum ML, et al. A randomized clinical trial comparing revaccination with pneumococcal conjugate vaccine to polysaccharide vaccine among HIV-infected adults. *J Infect Dis* 2010;202:1114-25.
53. Center for Disease Control and Prevention. Pneumococcal disease. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. The pink book: coursetextbook. 11. ed. Atkinson W, Wolfe S, Hamborsky J, McIntyre L, editores. Washington DC: Public Health Foundation; 2009. p. 217-30.7.
54. Corrêa R de A, Lundgren FL, Pereira-Silva JL, Frare e Silva RL, Cardoso AP, Lemos AC, et al. Brazilian guidelines for community-acquired pneumonia in immunocompetent adults - 2009. *J Bras Pneumol* 2009;35:574-601.

55. Rueda AM, Serpa JA, Matloobi M, Mushtaq M, Musher DM. The spectrum of invasive pneumococcal disease at an adult tertiary care hospital in the early 21st century. *Medicine (Baltimore)* 2010;89:331-6.
56. Lacapa R, Bliss SJ, Larzelere-Hinton F, Eagle KJ, McGinty DJ, Parkinson AJ, et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among White Mountain Apache persons in the era of the pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis* 2008;47:476-84.
57. Rosen JB, Thomas AR, Lexau CA, Reingold A, Hadler JL, Harrison LH, Bennett NM, Schaffner W, Farley MM, Beall BW, Moore MR; CDC Emerging Infections Program Network. Geographic variation in invasive pneumococcal disease following pneumococcal conjugate vaccine introduction in the United States. *Clin Infect Dis* 2011;53:137-43.
58. Ogilvie I, Khoury AE, Cui Y, Dashbach E, Grabenstein JD, Goetghebuer M. Cost-effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccination in adults: a systematic review of conclusions and assumptions. *Vaccine* 2009;27:4891-904.
59. Smith KJ, Zimmerman RK, Lin CJ, Nowalk MP, Ko FS, McEllistrem MC, et al. Alternative strategies for adult pneumococcal polysaccharide vaccination: a cost-effectiveness analysis. *Vaccine* 2008;26:1420-31.
60. Programa Nacional de Imunização - <http://si-pni.datasus.gov.br/calendario-vacinacao/adultoidosoacessoem> 19 dezembro de 2011
61. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2008;83:373-84.
62. Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices. Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010;59:1102-6.
63. Martins W de A, Ribeiro MD, Oliveira LB, Barros L da S, Jorge AC, Santos CM, et al. Influenza and pneumococcal vaccination in heart failure: a little applied recommendation. *Arq Bras Cardiol* 2011;96:240-5.
64. Bratzler DW, Houck PM, Jiang H, Nsa W, Shook C, Moore L, et al. Failure to vaccinate Medicare inpatients: a missed opportunity. *Arch Intern Med* 2002;162:2349-56.
65. Jones LG, Zhang Y, Ahmed MI, Ekundayo OJ, Akhter S, Sawyer P, et al. Understanding the reasons for the underuse of pneumococcal vaccination by community-dwelling older African Americans. *J Am Geriatr Soc* 2010;58:2323-8.
66. Jacups SP, Cheng A. The epidemiology of community acquired bacteremic pneumonia, due to *Streptococcus pneumoniae*, in the Top End of the Northern Territory, Australia--over 22 years. *Vaccine* 2011;29:5386-92.
67. Martinelli D, Tafuri S, Caputi G, Fortunato F, Reggio P, Germinario C, et al. Eight years of active proposal of pneumococcal 23-valent polysaccharide vaccine: survey on coverage rate among elderly and chronic patients. *Am J Infect Control* 2010;38:e8-e15.

68. Lu PJ, Nuorti JP. Pneumococcal polysaccharide vaccination among adults aged 65 years and older, U.S., 1989-2008. *Am J Prev Med* 2010;39:287-95.
69. Loo TS, Davis RB, Lipsitz LA, Irish J, Bates CK, Agarwal K, et al. Electronic medical record reminders and panel management to improve primary care of elderly patients. *Arch Intern Med* 2011;171:1552-8.
70. O'Brien KL, Hochman M, Goldblatt D. Combined schedules of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines: is hyporesponsiveness an issue? *Lancet Infect Dis* 2007;7:597-606.
71. Lazarus R, Clutterbuck E, Yu LM, Bowman J, Bateman EA, Diggle L, et al. A randomized study comparing combined pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccination schedules in adults. *Clin Infect Dis* 2011;52:736-42.
72. Jackson LA, Janoff EN. Pneumococcal vaccination of elderly adults: new paradigms for protection. *Clin Infect Dis* 2008;47:1328-38.
73. Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis* 2010;201:32-41.
74. Moberley SA, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD000422.
75. Huss A, Scott P, Stuck AE, Trotter C, Egger M. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis. *CMAJ* 2009;180:48-58.
76. Töröling J, Hedlund J, Konradsen HB, Örtqvist A. Revaccination with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in middle-aged and elderly persons previously treated for pneumonia. *Vaccine* 2003;22:96-103.
77. Musher DM, Sampath R, Rodriguez-Barradas MC. The potential role for protein-conjugate pneumococcal vaccine in adults: what is the supporting evidence? *Clin Infect Dis* 2011;52:633-40.
78. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Ayub-Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica. *Arq Bras Cardiol* 2009;92(6 supl 1):1-71.
79. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 Focused Update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults. *Circulation* 2009;119:1977-2016.
80. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur Heart J* 2008;29:2388-442.
81. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk

- of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med* 2004;351:2611-8.
82. Spodick DH, Flessas AP, Johnson MM. Association of acute respiratory symptoms with onset of acute myocardial infarction: prospective investigation of 150 consecutive patients and matched control patients. *Am J Cardiol* 1984;53:481-2.
83. Hung IF, Leung AY, Chu DW, Leung D, Cheung T, Chan CK, et al. Prevention of acute myocardial infarction and stroke among elderly persons by dual pneumococcal and influenza vaccination: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2010;51:1007-16.
84. Walters JA, Smith S, Poole P, Granger RH, Wood-Baker R. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(11):CD001390.
85. Chang CC, Singleton RJ, Morris PS, Chang AB. Pneumococcal vaccines for children and adults with bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(2):CD006316.
86. Jung JA, Kita H, Dhillon R, Jacobson RM, Nahm MH, Park M, et al. Influence of asthma status on serotype-specific pneumococcal antibody levels. *Postgrad Med* 2010;122:116-24.
87. Wongsurakiat P, Maranetra KN, Gulprastudilong P, Aksornint M, Srilum W, Ruenjam C, et al. Adverse effects associated with influenza vaccination in patients with COPD: a randomized controlled study. *Respirology* 2004;9:550-6.
88. Vu T, Farish S, Jenkins M, Kelly H. A meta-analysis of effectiveness of influenza vaccine in persons aged 65 years and over living in the community. *Vaccine* 2002;20:1831-6.
89. Mullooly JP, Bennett MD, Hornbrook MC, Barker WH, Williams WW, Patriarca PA, et al. Influenza vaccination programs for elderly persons: cost-effectiveness in a health maintenance organization. *Ann Intern Med* 1994;121:947-52.
90. Schembri S, Morant S, Winter JH, MacDonald TM. Influenza but not pneumococcal vaccination protects against all-cause mortality in patients with COPD. *Thorax* 2009;64:567-72.
91. Nichol KL. The additive benefits of influenza and pneumococcal vaccinations during influenza seasons among elderly persons with chronic lung disease. *Vaccine* 1999;17 Suppl 1:S91-3.
92. Nichol KL, Baken L, Wuorenma J, Nelson A. The health and economic benefits associated with pneumococcal vaccination of elderly persons with chronic lung disease. *Arch Intern Med* 1999;159:2437-42.
93. Furumoto A, Ohkusa Y, Chen M, Kawakami K, Masaki H, Sueyasu Y, Iwanaga T, Aizawa H, Nagatake T, Oishi K. Additive effect of pneumococcal vaccine and influenza vaccine on acute exacerbation in patients with chronic lung disease. *Vaccine* 2008;26:4284-9.

94. Dear K, Holden J, Andrews R, Tatham D. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD000422.
95. Halasa NB, Shankar SM, Talbot TR, Arbogast PG, Mitchel EF, Wang WC, et al. Incidence of invasive pneumococcal disease among individuals with sickle cell disease before and after the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis* 2007;44:1428-33.
96. Fuentes-Ferrer ME, Cano-Escudero S, Mato-Chaín G, Mariano-Lázaro A, Fereres-Castiel J. Vaccination coverage against *Streptococcus pneumoniae* in splenectomized patients in a fourth-level hospital (1999-2004). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008;26:194-8.
97. Stanford E, Print F, Falconer M, Lamden K, Ghebrehewet S, Phin N, et al. Immune response to pneumococcal conjugate vaccination in asplenic individuals. *Hum Vaccin* 2009;5:85-91.
98. Eigenberger K, Sillaber C, Greitbauer M, Herkner H, Wolf H, Graninger W, Gattringer R, Burgmann H. Antibody responses to pneumococcal and hemophilus vaccinations in splenectomized patients with hematological malignancies or trauma. *Wien Klin Wochenschr* 2007;119:228-34.
99. Pearson WS, Dube SR, Ford ES, Mokdad AH. Influenza and pneumococcal vaccination rates among smokers: data from the 2006 Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Prev Med* 2009;48:180-3.
100. Pedersen RH, Lohse N, Østergaard L, Søgård OS. The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccination in HIV-infected adults: a systematic review. *HIV Med* 2011;12:323-33.
101. Peñaranda M, Payeras A, Cambra A, Mila J, Riera M; Majorcan Pneumococcal Study Group. Conjugate and polysaccharide pneumococcal vaccines do not improve initial response of the polysaccharide vaccine in HIV-infected adults. *AIDS* 2010;24:1226-8.
102. McMahon BJ, Parkinson AJ, Rudolph K, Davidson M, Grabman J. Sepsis due to *Streptococcus pneumoniae* in a patient with alcoholism who received pneumococcal vaccine. *Clin Infect Dis* 1999;28:1162-3.
103. Hanna JN, Wenck DJ, Murphy DN. Three fatal pneumococcal polysaccharide vaccine failures. *Med J Aust* 2000;173:305-7.
104. Shurtleff DB, Loeser JD, Avellino AM, Duguay S, Englund JA, Marcuse EK, et al. *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae* infections in children with cerebrospinal fluid shunts. *Pediatr Neurosurg*. 2009;45:276-80.