



Revisão

A importância da vacinação dos adultos com diabetes tipo 2 na prevenção da doença invasiva pneumocócica



Susana Castro Marques^{a,*}, Ana Maia^b e Luís Veloso^c

^a Pfizer Vaccines Medical Cluster Lead - Portugal, Nordics & Baltics, Pfizer Vaccines Medical - Pfizer Biofarmacêutica Sociedade Unipessoal, Lda., Porto Salvo, Portugal

^b Vaccines Medical & Scientific Relations, Pfizer Vaccines Medical - Pfizer Biofarmacêutica Sociedade Unipessoal, Lda., Porto Salvo, Portugal

^c Clinical Data Unit, Eurotrials, Consultores Científicos SA, Lisboa, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 16 de maio de 2014

Aceite a 23 de novembro de 2015

On-line a 12 de dezembro de 2015

Palavras-chave:

Diabetes mellitus

Streptococcus pneumoniae

Doença invasiva pneumocócica

Vacina pneumocócica

Adultos

R E S U M O

Introdução e objetivos: A diabetes mellitus (DM) está associada a um maior risco de diversos tipos de infeção, sendo umas das comorbilidades mais comuns nos adultos com doença invasiva pneumocócica (DIP). Segundo a Organização Mundial de Saúde, a DIP é a principal causa de morte prevenível pela vacinação, pelo que a adoção de medidas que visem atenuar o impacto dos respetivos fatores de risco constitui uma preocupação das autoridades de saúde. Este artigo revê a DIP nos adultos com DM tipo 2, com especial destaque para as estratégias de prevenção nesta população.

Métodos: Pesquisa de publicações originais e de revisão recentes, relatórios epidemiológicos sobre DM e DIP e recomendações sobre vacinação pneumocócica pelas principais entidades de saúde pública e sociedades médicas nacionais e internacionais.

Conclusões: As vacinas pneumocócicas, e em particular as vacinas de tecnologia conjugada, representaram um avanço muito relevante na prevenção da DIP. Assim, no âmbito da infeção pneumocócica em pessoas com doenças crónicas como a DM, a vacinação pneumocócica pode revelar-se como uma importante medida de prevenção. Atualmente, a cobertura da vacinação pneumocócica nos doentes com DM é baixa, tornando-se essencial o papel das sociedades médicas e das autoridades de saúde no delineamento de estratégias que visem a imunização mais abrangente desta população.

© 2015 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

The importance of immunization in the prevention of invasive pneumococcal disease among adults with type 2 Diabetes

A B S T R A C T

Introduction and Objectives: Diabetes mellitus (DM) is associated with increased risk of several types of infection and is one of the most common comorbidities in the adult population with Invasive Pneumococcal Disease (IPD). According to the World Health Organization (WHO), IPD is the leading cause of vaccine-preventable deaths, making the implementation of measures to minimize the impact of this disease's underlying risk factors, a concern for health authorities. In the present work, we review IPD among adults with type 2 DM, with emphasis in the immunization strategies in this population.

Methods: Search for recent research and review papers, epidemiological reports related to DM and DIP and recommendations regarding pneumococcal immunization from national and international public health entities and medical societies.

Keywords:

Diabetes mellitus

Streptococcus pneumoniae

Invasive pneumococcal disease

Pneumococcal vaccine

Adults

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: susana.marques@pfizer.com (S.C. Marques).

Conclusions: Pneumococcal vaccines, particularly the conjugated ones, represent a marked progress in the prevention of IPD. Therefore, in individuals with chronic diseases such as DM, pneumococcal vaccination can constitute an important preventive measure. However, currently pneumococcal vaccination coverage in this specific population is low, hence, the role of medical societies and health authorities is essential to the adoption of broader immunization strategies.

© 2015 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A diabetes mellitus (DM) está associada a um maior risco de vários tipos de infeção, sendo umas das comorbilidades mais frequentes nos adultos com doença pneumocócica¹. A DM está também associada a um risco aumentado de hospitalizações e mortalidade por infeção pneumocócica^{2,3}.

Em 2013, a prevalência estimada da DM em Portugal no grupo etário entre 20–79 anos foi de 13,0%. As patologias respiratórias foram responsáveis por 12,0% dos internamentos nos doentes com DM e por 16,2% da letalidade intra-hospitalar registada⁴.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a doença invasiva pneumocócica (DIP) constitui a principal causa de morte prevenível pela vacinação. Deste modo, a adoção de medidas de saúde pública com vista a atenuar o impacto dos fatores de risco de DIP é uma preocupação das autoridades de saúde em todo mundo⁵.

Este trabalho consiste numa revisão bibliográfica sobre a DIP na população adulta com DM tipo 2, com especial destaque para as estratégias de prevenção da doença.

Métodos

Este trabalho teve por base publicações originais e de revisão recentes sobre o tema. Foram ainda pesquisados relatórios com dados epidemiológicos sobre DM e DIP, recomendações sobre vacinação pneumocócica das principais entidades de saúde pública e sociedades médicas nacionais e internacionais, bem como documentos da OMS, da Agência Europeia do Medicamento (EMA) e da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED, I.P.).

A diabetes mellitus e as doenças infecciosas

O aumento da prevalência da DM constitui uma preocupação de saúde pública. Estima-se que atualmente existam cerca de 371 milhões de pessoas com DM, correspondendo a 8,3% da população mundial, projetando-se que este número atinja os 552 milhões em 2030^{6,7}.

As doenças infecciosas são, de uma forma geral, mais frequentes e/ou mais graves nos doentes com DM, situação que potencia a morbilidade e mortalidade nesta população^{8,9}. Esta maior suscetibilidade dos doentes com DM inclui não apenas as infeções em geral, mas também infeções consideradas exclusivas da DM, como por exemplo a mucormicose rinocerebral^{8,10}.

A maior prevalência de infeções na DM é evidenciada por alguns estudos populacionais¹¹. Um estudo canadense, no qual foram incluídos indivíduos com DM diagnosticada até 1999, mostrou que cerca de metade dessa população notificou, pelo menos, uma doença infecciosa ou hospitalização por esse motivo. O risco de hospitalização e mortalidade devido a infeções foi aproximadamente 2 vezes superior nos doentes com DM, comparativamente a uma coorte de indivíduos sem DM¹. Um estudo prospetivo conduzido na Holanda, entre 2000–2002, em indivíduos com DM tipo 1 e 2, mostrou que este grupo apresenta um risco médio aumentado de cerca de 30 a 40% para o desenvolvimento de infeções do

trato respiratório inferior, trato urinário, pele e mucosas, quando comparado com uma coorte controlo de hipertensos sem DM³.

Diversos mecanismos fisiopatológicos podem explicar a maior suscetibilidade dos doentes com diabetes à infeção, nomeadamente o ambiente hiperglicémico que propicia alterações no sistema imunitário (ex. alterações funcionais dos neutrófilos, depressão do sistema antioxidante e disfunção da imunidade humoral), micro e macro-angiopatias, neuropatia, diminuição da atividade antibacteriana na urina, dismotilidade gastrointestinal e urinária, bem como um maior número de intervenções médicas⁸.

A diabetes mellitus e as infeções respiratórias

A DM constitui, por si só, um fator de risco para o desenvolvimento de infeções do trato respiratório¹².

Globalmente, as infeções do trato respiratório mais frequentes nos doentes com DM são as infeções por *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), pelo vírus *influenza A*, vírus H1N1¹³ e a tuberculose^{14,15} constituindo-se, as 2 primeiras, como as infeções com maior incidência nesta população^{16,17}.

Existem poucos estudos que descrevam taxas de morbilidade e mortalidade resultantes de infeções por *S. pneumoniae* e pelo vírus *influenza* em doentes com DM. Geralmente, esses estudos reportam simultaneamente resultados sobre estes 2 tipos de infeção. Para além disso, os estudos observacionais disponíveis apresentam uma grande heterogeneidade entre si na população e *outcomes* analisados, facto que dificulta a síntese dos dados através de meta-análises. Fatores de enviesamento, como a idade e a presença de doenças cardiopulmonares, também dificultam a avaliação do impacto da DM neste tipo de infeções respiratórias⁹.

A evidência disponível permite concluir que algumas doenças crónicas, incluindo a DM, aumentam o risco de morbilidade, hospitalização e mortalidade devido a infeção por *S. pneumoniae* e vírus *influenza*^{2,11}. Valdez et al.¹⁸ avaliaram o impacto da DM na mortalidade por pneumonia e *influenza* entre 1987–1989, utilizando a base de dados de vigilância norte-americana. Os autores observaram que a morbilidade e mortalidade foram significativamente mais elevadas na população com DM durante os surtos epidémicos destas infeções. Este risco foi particularmente elevado nas mulheres e no grupo etário dos 25 aos 64 anos. Estudos que caracterizaram a epidemiologia da doença pneumocócica em diversos países mostraram que a DM é uma das comorbilidades mais comuns neste tipo de infeção^{19–24}.

A diabetes mellitus como fator de risco da doença invasiva pneumocócica

A DIP é definida pelo isolamento do *S. pneumoniae* no sangue, líquido céfalo-raquidiano, líquido pleural ou peritoneal, ou noutro local do organismo habitualmente estéril^{25–27}. O espectro clínico da DIP engloba diversas patologias, tais como bacteriemia, meningite, pneumonia complicada (com bacteriemia, com derrame pleural e/ou empiema) ou, mais raramente, endocardite e peritonite, entre outras infeções causadas pelo *S. pneumoniae*. Na população adulta total ou com mais de 65 anos de idade, respetivamente 75 a 80%

Tabela 1
Principais fatores de risco de doença invasiva pneumocócica na população adulta

Idade	Fatores intrínsecos		Fatores externos	Estilos de vida
	Indivíduos Imunocompetentes	Indivíduos Imunocomprometidos		
≥ 65 anos	<ul style="list-style-type: none"> • Doença cardíaca crónica • Doença pulmonar crónica^a • Asplenia anatómica ou funcional • Diabetes mellitus • Doença hepática crónica • Fistula do líquido céfalo-raquidiano 	<ul style="list-style-type: none"> • Infecção por VIH • Insuficiência renal crónica, síndrome nefrótica • Neoplasia (de órgão sólido ou hematológica) • Transplante de órgão sólido • Doença autoimune • Terapêutica imunossupressora • Imunodeficiência primária 	Socioeconómicos Ambientais: <ul style="list-style-type: none"> • Infecção viral das vias respiratórias prévia (ex: <i>influenza</i>) • Residência em lares ou unidades de cuidados continuados 	<ul style="list-style-type: none"> • Tabagismo • Alcoolismo

^a Inclui doença pulmonar obstrutiva crónica, enfisema e asma.

dos casos de DIP correspondem a quadros de pneumonia com bacteriemia^{28,29}.

O *S. pneumoniae* é a principal causa de pneumonia em todo o mundo, estimando-se que seja responsável por cerca de 30 a 50% dos casos de pneumonia adquirida na comunidade (PAC) com necessidade de hospitalização³⁰⁻³².

Froes et al.³³, num estudo retrospectivo promovido pela Sociedade Portuguesa de Pneumologia, estimaram a incidência de internamentos por PAC na população adulta em Portugal Continental entre 2000-2009. Este estudo demonstrou que as hospitalizações por PAC corresponderam a 3,7% do total de hospitalizações registadas na base de dados da Administração Central do Sistema de Saúde (ACSS) nesse período. Observou-se uma incidência anual de hospitalização por PAC de 3,61 casos por 1.000 habitantes. Comparando as faixas etárias <50 e ≥ 50 anos, esta incidência aumentou de 0,66 para 7,49 casos por 1.000 habitantes, tendo atingido 13,4 casos por 1.000 habitantes no grupo etário acima dos 65 anos. Entre 2005-2009 a taxa anual de internamentos por PAC aumentou 28,2% comparativamente aos 5 anos anteriores. A letalidade intra-hospitalar média no período total em estudo foi de 20,4%³⁴.

Os principais fatores de risco de DIP incluem a idade, doenças crónicas, imunossupressão e fatores socioeconómicos, ambientais e relacionados com estilos de vida³⁵⁻⁴⁰ (tabela 1).

Kyaw et al.²¹ observaram que a incidência de DIP na população adulta nos Estados Unidos da América (EUA), entre 1999-2000, foi superior nos indivíduos com comorbilidades específicas comparativamente à população saudável (definida pelos autores). A taxa de incidência de DIP por 100.000 habitantes variou entre 8,8 casos na população saudável e 503,1 casos em indivíduos com neoplasias hematológicas (risco relativo [RR] ajustado 38,3; IC95% 15,5-92,2). A incidência de DIP associada a DM foi de 51,4 casos por 100.000 habitantes (RR ajustado 3,4; IC95% 1,8-6,4).

Num estudo populacional conduzido em Inglaterra, van Hoek et al.⁴¹ avaliaram indivíduos hospitalizados por DIP entre 2002-2009 e estabeleceram o aumento de risco desta entidade em determinadas comorbilidades relativamente ao da população em geral, considerada saudável. Quer a incidência de DIP, quer a mortalidade associada aumentaram consideravelmente nos indivíduos com comorbilidades, em especial nos doentes imunocomprometidos, com doença respiratória crónica ou com doença hepática. Também no grupo de indivíduos com DM, o risco de hospitalização por DIP foi superior ao da população em geral, sendo mais acentuado no grupo etário entre 16-64 anos de idade (*odds ratio* [OR] 4,6; IC95% 4,2-5,0).

Tendo por base dados populacionais e laboratoriais relativos a casos de DIP observados no ano de 2009 em adultos nos EUA, Muhammad et al.²⁸ observaram que a infeção por VIH/SIDA,

alcoolismo e DM foram as comorbilidades mais frequentes no grupo etário entre 18-49 anos, sendo a DM a comorbilidade mais frequente no grupo etário dos 50 aos 64 anos. As comorbilidades mais prevalentes no grupo acima dos 65 anos foram as doenças cardíacas, doença pulmonar obstrutiva crónica e DM. Apesar da prevalência dos fatores de risco analisados ter variado em função do grupo etário, a DM foi único fator que apresentou uma frequência elevada em todos os grupos etários analisados.

Outros estudos confirmaram que a DM é uma comorbilidade frequente em adultos hospitalizados por PAC⁴²⁻⁴⁴ e pneumonia com bacteriemia^{45,46}, constituindo-se também como um fator de risco independente deste tipo de infeções⁴⁷.

Vários estudos avaliaram a mortalidade da DIP em doentes com fatores de risco⁴⁸⁻⁵⁰. Fekin et al.⁴⁸ reportaram as taxas de mortalidade nos doentes internados por DIP nos EUA, entre 1995-1997, em função das comorbilidades. A cirrose hepática, insuficiência cardíaca congestiva e insuficiência renal foram as comorbilidades que mais significativamente aumentaram o risco de mortalidade nesta população. A DM foi identificada em cerca de 17% dos casos de mortalidade nos doentes internados por DIP (RR 2,9; IC95% 2,0-4,3) (tabela 2).

Van Hoek et al.⁴¹ mostraram que o risco de mortalidade por DIP nos indivíduos com pelo menos um fator de risco foi mais elevado em todos os grupos etários analisados, sendo mais notório no grupo dos 16 aos 64 anos de idade (OR 3,9; IC95% 3,4-4,4). O risco de mortalidade nos indivíduos com DM foi mais acentuado no grupo etário entre 16-64 anos (OR 4,6; IC95% 4,2-5,0).

O diagnóstico laboratorial da DIP é estabelecido através de cultura e/ou outras técnicas laboratoriais que permitam a identificação do *S. pneumoniae*. É provável que, para uma parte significativa das populações analisadas nesses estudos, não tenham sido obtidas amostras para confirmação do agente infeccioso ou que o microrganismo não tenha sido identificado. Outras limitações dos estudos disponíveis incluem o número de indivíduos analisados em alguns grupos populacionais, as técnicas de amostragem e a identificação do grupo de controlo⁹. No entanto, o risco acrescido de incidência e mortalidade por DIP nos doentes com DM constitui a base para o potencial benefício da utilização de vacinas, com o objetivo de prevenir a infeção por *S. pneumoniae*.

Tipos de vacinas pneumocócicas e sua efetividade

Atualmente estão disponíveis 2 tipos de vacinas pneumocócicas: a vacina pneumocócica polissacárida 23-valente (VPP23) e as vacinas pneumocócicas polissacáridas conjugadas com um número progressivamente crescente, ao longo dos últimos anos, de polissacáridos capsulares de diferentes serotipos: 7-valente (VPC7), 10-valente (VPC10) e 13-valente (VPC13)²⁵.

Tabela 2Estratificação por comorbilidade da taxa de mortalidade em doentes internados por doença invasiva pneumocócica nos Estados Unidos da América entre 1995-1997⁴⁸

Comorbilidade	Nº de óbitos/total(Taxa de mortalidade não ajustada)	Risco relativo (IC95%)
Nenhuma	44/757 (6)	Referência
Cirrose hepática	20/59 (34)	5,8 (3,7-9,2)
Insuficiência cardíaca	70/255 (27)	4,7 (3,3-6,7)
Insuficiência renal	40/164 (24)	4,2 (2,8-6,2)
Neoplasia de órgão sólido	45/210 (21)	3,7 (2,5-5,4)
Doença cardíaca isquémica	29/156 (19)	3,2 (2,1-5,0)
Asplenia	3/16 (19)	3,2 (1,1-9,3)
Diabetes mellitus	42/254 (17)	2,9 (2,0-4,3)
Doença pulmonar obstrutiva crónica	60/372 (16)	2,8 (1,9-4,0)
Terapêutica imunossupressora	23/157 (15)	2,5 (1,6-4,1)
SIDA	28/207 (14)	2,3 (1,5-3,6)
Neoplasia hematológica	10/77 (13)	2,2 (1,2-4,3)
Asma	12/159 (8)	1,3 (0,7-2,4)
Infeção por VIH (sem SIDA)	13/206 (6)	1,1 (0,6-2,0)

Tabela 3Epidemiologia da doença invasiva pneumocócica na população adulta ≥ 65 anos de idade antes (1998-1999) e após (2004) a introdução da vacina pneumocócica conjugada 7-valente na população pediátrica em 2000 (adaptado de Jackson et al.⁵⁶)

Serotipos pneumocócicos	1998-1999		2004	
	Nº de casos de DIP/100.000 habitantes	Todos os casos de DIP (%)	Nº de casos de DIP/100.000 habitantes	Todos os casos de DIP (%)
Todos	61,5	100	38,0	100
7 serotipos (também incluídos na VPP23)	34,5	56	8,2	22
16 serotipos da VPP23 (não incluídos na VPC7)	17,2	28	18,7	49
23 serotipos da VPP23	51,7	84	26,9	71
Serotipos não incluídos na VPP23	9,8	16	11,1	29

DIP: doença invasiva pneumocócica; VPC13: vacinas pneumocócicas conjugadas; VPP23: vacina pneumocócica polissacárida 23-valente.

A VPP23 contém polissacáridos capsulares de 23 serotipos de *S. pneumoniae* e está disponível em Portugal desde 1996, com indicação para a imunização ativa em indivíduos de alto risco a partir dos 2 anos de idade^{51,52}. No entanto, a proporção de serotipos incluídos na VPP23 causadores de DIP na população adulta tem-se mantido estável e acima dos 80% desde a introdução desta vacina⁵³. Dois fatores poderão explicar esta situação: a reduzida utilização desta vacina na população portuguesa⁵⁴ e a sua efetividade modesta⁵⁵. Nos EUA, um país com uma taxa de cobertura de VPP23 superior a Portugal, comparando 2 períodos de tempo (1998-1999 e 2004) em que a utilização da VPP23 em idades acima dos 65 anos aumentou de 54 para 65%, a incidência da DIP nessa população reduziu de forma significativa após a introdução da VPC7 na população pediátrica. No entanto, a incidência devido aos serotipos exclusivos da VPP23 aumentou de 17,2/100.000 habitantes para 18,7/100.000 habitantes⁵⁶ (tabela 3).

Relativamente à efetividade da VPP23, uma revisão sistemática mostrou um efeito protetor desta vacina na prevenção da DIP e pneumonia por todas as causas em adultos saudáveis. Contudo, em adultos com risco acrescido de DIP esta vacina não tem demonstrado de forma consistente um efeito protetor⁵⁵.

Os polissacáridos pneumocócicos *per se* são antigénios T-independentes, traduzindo-se num envolvimento limitado dos linfócitos T, na geração de anticorpos essencialmente do tipo IgM na resposta imunitária primária, e na baixa produção de linfócitos B de memória, o que resulta na baixa persistência de memória imunológica^{25,55,57,58}. Nos 2 primeiros anos de vida, altura em que o risco de infeção por *S. pneumoniae* é muito elevado, uma baixa resposta imunitária aos antigénios polissacáridos simples contraindica a utilização deste tipo de vacina⁵.

A tecnologia conjugada consiste na ligação química dos polissacáridos isolados das cápsulas dos vários serotipos a uma proteína transportadora, o que possibilita a ativação e envolvimento dos

linfócitos T na resposta imunitária, na geração de anticorpos essencialmente do tipo IgG na resposta imunitária primária e na formação de linfócitos B de memória. As vacinas conjugadas permitem uma proteção mais prolongada, comparativamente às vacinas polissacáridas simples, e conferem uma resposta anamnésica à revacinação^{59,60}. Para além disso, as vacinas conjugadas, por modificarem o estado de portador nasofaríngeo, potencialmente possibilitam uma proteção indireta de indivíduos não vacinados de outros grupos etários⁶¹.

A tabela 4 resume as características das vacinas pneumocócicas autorizadas em Portugal.

A VPC7 foi introduzida em Portugal em 2001, tendo sido utilizada até ao início de 2010 com indicação para a imunização de crianças a partir dos 2 meses até aos 5 anos de idade^{58,65}. Em virtude da comprovada eficácia, efetividade e segurança da VPC7, a OMS passou a recomendar a sua inclusão nos programas de imunização de rotina, sobretudo nos países com mortalidade elevada no grupo etário abaixo dos 5 anos^{25,66}.

Após a introdução da VPC7 no programa de imunização de rotina dos EUA, foi possível observar um decréscimo acentuado da incidência de DIP, não apenas na população pediátrica alvo, mas também na população não imunizada com esta vacina. Em 2007, a redução do número de casos de DIP causados pelos serotipos da VPC7 foi de 94% em todos os grupos etários e de 100% nas crianças com idade inferior a 5 anos, comparativamente a valores registados entre 1998-1999. Foi também observada uma redução da incidência da DIP pelos 7 serotipos incluídos na vacina na população adulta não imunizada, sugerindo que as crianças constituem um veículo importante de transmissão desta bactéria na população em geral^{56,67-69}. Reduções acentuadas na incidência de DIP foram igualmente observadas na Europa após a introdução da VPC7, sobretudo nos países que introduziram esta vacina nos programas de imunização de rotina^{25,70-72}.

Tabela 4
Principais características das vacinas pneumocócicas autorizadas em Portugal^{52,62–64}

	VPP23 (Pneumo23)	VPC7 (Prevenar)	VPC10 (Synflorix)	VPC13 (Prevenar 13)
Data da autorização de introdução no mercado	9 de novembro de 1996 [†]	2 de fevereiro de 2001 [*]	30 de março de 2009	9 de dezembro de 2009
Composição qualitativa e quantitativa (polissacáridos capsulares purificados de <i>Streptococcus pneumoniae</i> por cada dose de 0,5 ml)	1, 2, 3, 4, 5, 6 B, 7 F, 8, 9 N, 9 V, 10 A, 11 A, 12 F, 14, 15 B, 17 F, 18 C, 19 A, 19 F, 20, 22 F, 23 F e 33 F (25 µg/serotipo)	4, 6 B, 9 V, 14, 18 C, 19 F e 23 F (2 µg/serotipo, exceto 4 µg de 6 B)	1, 4, 5, 6 B, 7 F, 9 V, 14, 18 C, 19 F e 23 F (1 µg/serotipo, exceto 3 µg de 4, 18 C e 19 F)	1, 3, 4, 5, 6 A, 6 B, 7 F 9 V, 14, 18 C, 19 A, 19 F e 23 F (2 µg/serotipo, exceto 4,4 µg de 6 B)
Proteína transportadora	—	CRM ₁₉₇	Proteína D, toxoide do tétano, toxoide da difteria	CRM ₁₉₇
Grupos etários	Indivíduos de alto risco a partir dos 2 anos de idade	2 meses até 5 anos de idade	6 semanas até 5 anos de idade	Desde as 6 semanas de idade (sem limite superior de idade)
Doenças preveníveis	Pneumonias e infeções pneumocócicas sistêmicas provocadas pelos serotipos vacinais	Doença (incluindo septicemia, meningite, pneumonia, bacteriemia e otite média aguda) causada pelos serotipos vacinais	Doença pneumocócica invasiva, pneumonia e a otite média aguda causada pelos serotipos vacinais	Doença invasiva, pneumonia e otite média aguda causada pelos serotipos vacinais, em lactentes, crianças e adolescentes desde as 6 semanas até aos 17 anos de idade. Doença invasiva causada pelos serotipos vacinais em adultos de idade igual ou superior a 18 anos e em idosos.

[†] Autorização revogada em 24 de janeiro de 2003.
^{*} Vacina autorizada, mas já não é comercializada em Portugal. VPP23: vacina pneumocócica polissacárida 23-valente; VPC7: vacina pneumocócica conjugada 7-valente; VPC10: vacina pneumocócica conjugada 10-valente; VPC13: vacina pneumocócica conjugada 13-valente.

Em Portugal, estudos conduzidos na população pediátrica permitem traçar a evolução epidemiológica da DIP, desde a introdução da VPC7 em 2001, tendo-se observado um decréscimo da incidência de DIP em cerca de 40% nas crianças abaixo dos 2 anos de idade^{73–75}.

Em 2009, foram aprovadas pela EMA duas vacinas pneumocócicas conjugadas. A VPC10, que contém os 7 serotipos de VPC7 e os serotipos 1, 5 e 7F. A VPC13 foi aprovada para utilização em lactentes e crianças pequenas (até aos 5 anos de idade, inclusive). Esta vacina foi desenvolvida com base na VPC7, tendo sido incluídos 6 serotipos adicionais (1, 3, 5, 6A, 7F e 19A). Estima-se que os 13 serotipos incluídos na VPC13 sejam responsáveis por 73 a 100% dos casos de DIP na população pediátrica na Europa⁶⁵; em Portugal causaram cerca de 76,7% dos casos em crianças de idade inferior a 2 anos e 86,9% nas crianças entre 2-5 anos de idade, no período de 2006 a 2008⁷³.

A efetividade da VPC13 na população pediátrica foi demonstrada nos EUA, tendo sido observada entre 2004–2012 uma redução de 88% da incidência de DIP pelos serotipos vacinais 1, 3, 5, 7F e 19A⁷⁶. Esta efetividade também foi demonstrada na Europa, onde a incidência de DIP em crianças <12 meses de idade pelos 13 serotipos incluídos na VPC13 diminuiu em cerca de 75% em Inglaterra, País de Gales e Irlanda do Norte, desde a introdução desta vacina em 2010 nestes países⁷⁷. Na Noruega, a diminuição da incidência de DIP pelos serotipos vacinais em crianças <2 anos de idade atingiu 100% em 2012, comparativamente a 2010⁷⁸.

Em dezembro de 2011, a EMA aprovou a extensão da indicação da VPC13 para a prevenção da DIP por *S. pneumoniae*, em adultos com idade igual ou superior a 50 anos^{65,79}. Estima-se que na Europa os serotipos incluídos na VPC13 sejam responsáveis por 50–76% dos casos de DIP em adultos acima dos 50 anos^{79,80}. Em Portugal, estes 13 serotipos causaram 70,2% dos casos de DIP em toda a população adulta, em 2008⁵³.

Em dezembro de 2012, a indicação terapêutica da VPC13 foi estendida para o grupo etário dos 6 aos 17 anos inclusive e posteriormente para o grupo dos 18 aos 49 anos, sendo que, em Portugal, a concordância de serotipos para estas faixas etárias é de 87,9 e 68%, respetivamente^{53,64,73}.

Recentemente, um ensaio clínico para avaliar a eficácia da VPC13 (CAPiTA, Community-Acquired Pneumonia Immunization Trials

in Adults), conduzido na Holanda entre 2008–2013, envolvendo 84.496 residentes na comunidade com idade igual ou superior a 65 anos, mostrou uma redução estatisticamente significativa de 45,6% dos primeiros episódios de PAC pneumocócica e uma redução de 75,0% de primeiros episódios de DIP, pelos serotipos vacinais, em indivíduos que receberam esta vacina comparativamente ao placebo⁸¹. Os resultados deste estudo sustentaram a indicação da VPC13 para a prevenção da pneumonia pneumocócica para a população adulta (≥ 18 anos) na União Europeia.

Situação atual da vacinação pneumocócica na população adulta em Portugal

O grupo de trabalho da Comissão de Infecçologia Respiratória da Sociedade Portuguesa de Pneumologia, no recente Documento de Consenso para a Prevenção das Infeções Respiratórias no Adulto, recomenda a vacinação pneumocócica em todas as pessoas com idade igual ou superior a 65 anos, a vacinação dos adultos com patologias crónicas com idade igual ou superior a 50 anos e ainda a vacinação dos indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos, caso se enquadrem num dos grupos de risco definidos na [tabela 5](#)⁸².

São igualmente propostos neste documento esquemas de administração sequencial entre as vacinas pneumocócicas, recomendando-se nos adultos não previamente vacinados, administrar primeiro a VPC13, seguida de uma dose de VPP23 pelo menos 8 semanas mais tarde⁸².

O grupo de trabalho recomenda a vacinação pneumocócica em condições específicas em indivíduos não vacinados ([tabela 6](#)).

Recentemente, a Direcção-Geral da Saúde (DGS) emitiu recomendações para a vacinação pneumocócica (VPC13 e VPP23) em adultos (≥ 18 anos de idade) com risco acrescido para DIP, no qual se incluem doentes com DM requerendo tratamento farmacológico ([tabela 7](#))⁸³.

De entre os grupos de risco, a vacinação pneumocócica passou a ser gratuita em adultos com determinadas patologias, enunciadas na [tabela 8](#).

Foram igualmente propostos esquemas de vacinação, de acordo com o *status* vacinal prévio destes doentes⁸³. Para adultos sem qualquer dose prévia de VPC13 ou VPP23, é recomendada uma

Tabela 5Recomendações de vacinação antipneumocócica no adulto de acordo com o risco de doença invasiva pneumocócica (adaptado de Froes e colegas⁸²)

Idade	Grupos de risco para doença invasiva pneumocócica	VPC13	VPP23	
		Vacinação	Vacinação	Revacinação (5 anos após)
≥ 18 anos	Imunocomprometidos: Imunodeficiência congénita ou adquirida Infeção VIH/SIDA Insuficiência renal crónica Síndrome nefrótica Doenças neoplásicas (ex: neoplasias hematológicas, linfomas, mieloma múltiplo) Imunossupressão iatrogénica (ex: corticoterapia sistémica de longa duração, quimioterapia e radioterapia) Transplante de órgão sólido	Recomendado	Recomendado	Recomendado
	Asplenia anatómica ou funcional (ex: anemia de células falciformes e outras hemoglobinopatias, asplenia congénita ou adquirida)	Recomendado	Recomendado	Recomendado
	Fugas de líquido cefalorraquidiano	Recomendado	Recomendado	Recomendado
	Implantes cocleares	Recomendado	Recomendado	Recomendado
≥ 50 anos	Comorbilidades crónicas: Doenças respiratórias crónicas (inclui asma sob corticoterapia inalada crónica) Doenças cardíacas crónicas (exclui hipertensão arterial isolada) Doenças hepáticas crónicas (ex: cirrose) Diabetes mellitus (exclui doentes controlados só com dieta)	Recomendado	Recomendado	Recomendado
	Indivíduos com idade ≥ 65 anos	Recomendado	Recomendado	Não Recomendado

VPC13: vacina pneumocócicas conjugadas; VPP23: vacina pneumocócica polissacárida 23-valente.

Tabela 6Recomendações de vacinação antipneumocócica em condições específicas (adaptado de Froes et al.⁸²)

Condição	Recomendação de vacinação (indivíduos não vacinados)
Infeção VIH/SIDA	- precocemente, preferencialmente com linfócitos TCD4 ⁺ ≥ 200/mm ³ ; se TCD4 ⁺ < 200/mm ³ , vacinar sem necessidade de aguardar reconstituição imunitária e considerar revacinação após TCD4 ⁺ ≥ 200/mm ³ ;
Esplenectomia cirúrgica	- na cirurgia eletiva, pelo menos 2 semanas antes da cirurgia; - na cirurgia não-programada, vacinar 2 semanas após a cirurgia;
Doenças autoimunes	- precocemente e antes do início da terapêutica imunossupressora
Em espera para transplante de órgão sólido	- precocemente, no mínimo 2 a 4 semanas antes do transplante
Transplante de órgão sólido	- iniciar vacinação 6 meses após o transplante
Transplante de células hematopoiéticas	- iniciar vacinação 3 a 6 meses após o transplante
Doenças neoplásicas em quimioterapia e/ou radioterapia	- 10 a 14 dias antes do tratamento ou 3 meses após conclusão da quimioterapia ou radioterapia. Se a vacina for administrada no decurso da quimioterapia, ponderar revacinar 3 meses após conclusão do tratamento

dose de VPC13, seguida de uma dose de VPP23 após 6-12 meses (com um intervalo mínimo de 8 semanas). São descritos os grupos em que é recomendada a revacinação com VPP23 5 anos após a 1ª dose desta vacina. Na população adulta previamente vacinada com pelo menos uma dose de VPP23, é recomendada uma dose de VPC13 12 meses após a última dose de VPP23 e são enunciados os grupos em que se aconselha a revacinação com VPP23.

Adicionalmente, na população pediátrica, a VPC13 passou a integrar o Programa Nacional de Vacinação para crianças nascidas a partir de 1 de janeiro de 2015, sendo ainda recomendada e gratuita na idade pediátrica (< 18 anos de idade) em certas situações com risco acrescido de DIP, incluindo DM⁸⁴.

Apesar do comprovado benefício da vacinação pneumocócica e das recomendações existentes, a taxa de utilização destas vacinas na população de doentes com DM continua a ser reduzida^{85,86}. Em Portugal, apenas foram identificados 2 estudos que avaliaram

a vacinação pneumocócica na população de doentes com DM. Um estudo observacional foi conduzido numa unidade de saúde familiar na região norte e avaliou a prescrição da VPP23 aos doentes com DM seguidos nesta instituição entre 2005-2010. Do total de 114 processos analisados, somente em 6 casos (5,3%) foi encontrado registo de prescrição de vacina pneumocócica. A idade da população total analisada variou entre 32-92 anos e as prescrições da vacina abrangeram o grupo etário entre 60-79 anos de idade. O ano com maior número de prescrições foi o de 2010⁵⁴.

Um outro estudo retrospectivo avaliou a qualidade da imunização por tétano e difteria, gripe sazonal e DIP, numa população de doentes com DM seguidos nas consultas de vigilância de 2 centros de saúde no ano de 2008. A idade dos 102 indivíduos incluídos no estudo variou entre 30-99 anos de idade, não tendo sido encontrado qualquer registo de prescrição de vacina pneumocócica⁸⁷.

Tabela 7
 Grupos com risco acrescido para DIP na população adulta (≥ 18 anos de idade), para os quais a vacinação (VPC13 e VPP23) contra a infeção por *S. pneumoniae* é recomendada (adaptado da Norma 11/2015 da Direcção-Geral da Saúde⁸³)

Condições abrangidas em adultos imunocompetentes	<ul style="list-style-type: none"> ● Doença cardíaca crónica ○ Insuficiência cardíaca crónica ○ Doença cardíaca isquémica ○ Hipertensão arterial pulmonar ○ Cardiomiopatias ● Doença hepática crónica ● Insuficiência renal crónica ● Doença respiratória crónica ○ Insuficiência respiratória crónica ○ Doença pulmonar obstrutiva crónica ○ Enfisema ○ Asma brônquica (sob corticoterapia sistémica ou inalada crónica) ○ Bronquiectasias ○ Doença intersticial pulmonar ○ Fibrose quística ○ Pneumoconioses ○ Doenças neuromusculares ● Pré-transplantação de órgão ● Dador de medula óssea (antes da doação) ● Fistulas de líquido cefalorraquidiano ● Implantes cocleares (candidatos e portadores) ● Diabetes mellitus requerendo tratamento farmacológico
Condições abrangidas em adultos imunocomprometidos	<ul style="list-style-type: none"> ● Asplenia ou disfunção esplénica ○ Asplenia congénita ou adquirida ○ Doença de células falciformes ○ Outras hemoglobinopatias com disfunção esplénica ● Imunodeficiência primária^a ● Infeção por VIH ● Recetor de transplante ○ Células precursoras hematopoiéticas ○ Órgãos sólidos ● Doença neoplásica ativa ○ Leucemias ○ Linfomas ○ Mieloma múltiplo ○ Outros tumores malignos ● Imunossupressão iatrogénica ○ Terapêutica com fármacos biológicos ou DMARDs (<i>Disease Modifying AntiRheumatic Drugs</i>) ○ Corticoterapia sistémica ○ Quimioterapia ○ Radioterapia ● Síndrome de Down ● Síndrome nefrótica

^a Exclui défice isolado de IgA e doentes em terapêutica de substituição com imunoglobulinas sem função B residual.

Tabela 8
 Grupos com risco acrescido para DIP na população adulta (≥ 18 anos de idade), para os quais a vacinação com VPC13 contra a infeção por *S. pneumoniae* é recomendada e gratuita (adaptado da Norma 11/2015 da Direcção-Geral da Saúde⁸³)

Condições abrangidas em adultos imunocompetentes	<ul style="list-style-type: none"> ● Fistulas de líquido cefalorraquidiano ● Implantes cocleares (candidatos e portadores)
Condições abrangidas em adultos imunocomprometidos	<ul style="list-style-type: none"> ● Asplenia ou disfunção esplénica ○ Asplenia congénita ou adquirida ○ Doença de células falciformes ● Imunodeficiência primária^a ● Infeção por VIH com valores de linfócitos T CD4⁺ < 500 células/mm³ ● Recetor de transplante ○ Células precursoras hematopoiéticas ○ Órgãos sólidos ● Doença neoplásica ativa ○ Leucemias ○ Linfomas ○ Mieloma múltiplo ● Síndrome nefrótica

^a Exclui défice isolado de IgA e doentes em terapêutica de substituição com imunoglobulinas sem função B residual.

Conclusões

Estima-se que nas próximas décadas a prevalência de DM continue a aumentar. Constituindo a DM um fator de risco importante de DIP na população adulta, esta tendência poderá também conduzir a um aumento de casos de infeção pneumocócica. Assim, a imunização pneumocócica poderá constituir-se como uma medida essencial na prevenção deste tipo de infeção na população adulta com DM.

Com base na larga e bem-sucedida experiência adquirida em mais de 100 países com a VPC7 e, mais recentemente, com a VPC13 na imunização da população pediátrica, é expectável que este benefício se estenda à população adulta, quer através da imunização direta, quer através de um efeito protetor indireto, nos países em que a cobertura vacinal na idade infantil é muito elevada. É por isso determinante o papel das sociedades médicas e autoridades de saúde, no sentido de se atingir uma maior abrangência de crianças e adultos vacinados, mediante campanhas de sensibilização, recomendações clínicas e políticas que dinamizem a imunização destas populações no nosso país.

Responsabilidades éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que para esta investigação não se realizaram experiências em seres humanos e/ou animais.

Confidencialidade dos dados. Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de pacientes.

Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram que não aparecem dados de pacientes neste artigo.

Conflito de interesses

Susana Castro Marques e Ana Maia exercem funções na Pfizer Biofarmacêutica Sociedade Unipessoal, Lda. Os autores declaram que a informação, opiniões e conclusões reportados neste trabalho foram expressos de forma imparcial e isenta de enviesamento.

Bibliografia

1. Shah BR, Hux JE. Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:510-3.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2011. *Diabetes Care*. 2011;34 Suppl 1:S11-61.
3. Muller LM, Gorter KJ, Hak E, Goudzwaard WL, Schellevis FG, Hoepelman AI, et al. Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Infect Dis*. 2005;41:281-8.
4. Sociedade Portuguesa de Diabetologia. Diabetes: Factos e Números 2013 - Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes 2014 [acesso 15 Mar 2014]. Disponível em: <http://spd.pt/images/observatorio%20diabetes%202014.pdf>
5. World Health Organization. Estimates of disease burden and cost-effectiveness Geneva: World Health Organization 2008 [acesso 13 Feb 2014]. Disponível em: http://www.who.int/immunization_monitoring/burden/estimates.burden/en/index.html
6. Sociedade Portuguesa de Diabetologia. Diabetes: Factos e Números 2012 - Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes 2013 [acesso 4 Mar 2014]. Disponível em: <http://www.portaldasaude.pt/NR/rdonlyres/3653C7E4-6035-4E42-9CBC-4ABC63062419/0/i018361.pdf>
7. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas: update 2012 [acesso 15 Feb 2014]. Disponível em: http://www.idf.org/sites/default/files/5E.IDFAtlasPoster_2012_EN.pdf
8. Casqueiro J, Alves C. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16 Suppl 1:S27-36.
9. Smith SA, Poland GA. Use of influenza and pneumococcal vaccines in people with diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23:95-108.
10. Peleg AY, Weerathna T, McCarthy JS, Davis TM. Common infections in diabetes: Pathogenesis, management and relationship to glycaemic control. *Diabetes Metab Res Rev*. 2007;23:3-13.

11. Smith SA, Poland GA, American Diabetes Association. Influenza and pneumococcal immunization in diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27 Suppl 1:S111–3.
12. Akbar DH. Bacterial pneumonia: Comparison between diabetics and non-diabetics. *Acta Diabetol*. 2001;38:77–82.
13. Miller AC, Subramanian RA, Safi F, Sinert R, Zehabchi S, Elamin EM. Influenza A 2009 (H1N1) virus in admitted and critically ill patients. *J Intensive Care Med*. 2012;27:25–31.
14. Harries AD, Lin Y, Satyanarayana S, Lonnroth K, Li L, Wilson N, et al. The looming epidemic of diabetes-associated tuberculosis: Learning lessons from HIV-associated tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15:1436–44.
15. Restrepo BI, Camerlin AJ, Rahbar MH, Wang W, Restrepo MA, Zarate I, et al. Cross-sectional assessment reveals high diabetes prevalence among newly-diagnosed tuberculosis cases. *Bull World Health Organ*. 2011;89:352–9.
16. Barros MM, Cartagena SC, Bavestrello FL. Prevention of community-acquired pneumonia in adults. *Rev Chilena Infectol*. 2005;22 Suppl 1:s67–74.
17. Joshi N, Caputo GM, Weitekamp MR, Karchmer AW. Infections in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1999;341:1906–12.
18. Valdez R, Narayan KM, Geiss LS, Engelgau MM. Impact of diabetes mellitus on mortality associated with pneumonia and influenza among non-Hispanic black and white US adults. *Am J Public Health*. 1999;89:1715–21.
19. Cabellos C, Verdaguier R, Olmo M, Fernandez-Sabe N, Ciscal M, Ariza J, et al. Community-acquired bacterial meningitis in elderly patients: Experience over 30 years. *Medicine (Baltimore)*. 2009;88:115–9.
20. Gutierrez F, Masia M, Rodriguez JC, Mirete C, Soldan B, Padilla S, et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adult patients at the dawn of the 21st century: A prospective study on the Mediterranean coast of Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11:788–800.
21. Kyaw MH, Rose CE Jr, Fry AM, Singleton JA, Moore Z, Zell ER, et al. The influence of chronic illnesses on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults. *J Infect Dis*. 2005;192:377–86.
22. Reechaipichitkul W, Tantiwong P. Clinical features of community-acquired pneumonia treated at Srinagarind Hospital, Khon Kaen, Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2002;33:355–61.
23. Sue DY. Community-acquired pneumonia in adults. *West J Med*. 1994;161:383–9.
24. Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Hospital I, Ansa X, Vilanova A, Rodriguez T, et al. Protective effects of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in the elderly population: the EVAN-65 study. *Clin Infect Dis*. 2006;43:860–8.
25. Marques S, Maia A. Doença Pneumocócica no adulto: perspectiva portuguesa no contexto global Infecção e Sepsis. 2013;2:14-21.
26. World Health Organization. Acute Respiratory Infections 2009 [acesso 15 Fev 2014]. Disponível em: http://www.who.int/vaccine_research/diseases/ari/en/
27. Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. Washington DC: Public Health Foundation; 2012.
28. Muhammad RD, Oza-Frank R, Zell E, Link-Gelles R, Narayan KM, Schaffner W, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal disease among high-risk adults since the introduction of pneumococcal conjugate vaccine for children. *Clin Infect Dis*. 2013;56:e59–67.
29. Jansen AG, Rodenburg GD, de Greeff SC, Hak E, Veenhoven RH, Spanjaard L, et al. Invasive pneumococcal disease in the Netherlands: Syndromes, outcome and potential vaccine benefits. *Vaccine*. 2009;27:2394–401.
30. Welte T, Kohnlein T. Global and local epidemiology of community-acquired pneumonia: The experience of the CAPNETZ Network. *Semin Respir Crit Care Med*. 2009;30:127–35.
31. World Health Organisation. Pneumococcal vaccines. WHO position paper – 2012. *Wkly Epidemiol Rec*. 2012;87:129–44.
32. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2010. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network. Stockholm 2011.
33. Froes F, Diniz A, Mesquita M, Serrado M, Nunes B. Hospital admissions of adults with community-acquired pneumonia in Portugal between 2000 and 2009. *Eur Respir J*. 2013;41:1141–6.
34. Froes F, Mesquita M, Diniz A, Serrado M, Nunes B. editors. Hospital admissions for Community-Acquired Pneumonia: Does the admission day matter? B61. Community Acquired Pneumonia and Healthcare-Associated Pneumonia: Epidemiology and Etiology. American Thoracic Society International Conference Abstracts: American Thoracic Society; 2013. p. A3232-A32.
35. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention Of Pneumococcal Infections Secondary To Seasonal And 2009 H1N1 Influenza Viruses Infection Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2009 [acesso 15 Fev 2014]. Disponível em: http://www.cdc.gov/h1n1flu/vaccination/provider/provider_pneumococcal.htm
36. Nuorti JP, Whitney CG. Centers for Disease Control and Prevention. 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.
37. Rahier JF, Moutschen M, Van Gompel A, Van Ranst M, Louis E, Segart S, et al. Vaccinations in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:1815–27.
38. Centers for Disease Control and Prevention. Outbreak of Pneumococcal Pneumonia Among Unvaccinated Residents of a Nursing Home - New Jersey, April 2001. 2001 [acesso 12 Mar 2014]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5033a3.htm>
39. Butler JC, Schuchat A. Epidemiology of pneumococcal infections in the elderly. *Drugs Aging*. 1999;15 Suppl 1:11–9.
40. Centers for Disease Control and Prevention. Active Bacterial Core Surveillance Report, Emerging Infections Program Network, Streptococcus pneumoniae, 2010. 2011 [acesso 15 Fev 2014]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/abc/reports-findings/survreports/spneu10-orig.pdf>
41. Van Hoek AJ, Andrews N, Waight PA, Stowe J, Gates P, George R, et al. The effect of underlying clinical conditions on the risk of developing invasive pneumococcal disease in England. *J Infect*. 2012;65:17–24.
42. Bewick T, Sheppard C, Greenwood S, Slack M, Trotter C, George R, et al. Serotype prevalence in adults hospitalised with pneumococcal non-invasive community-acquired pneumonia. *Thorax*. 2012;67:540–5.
43. Pletz MW, von Baum H, van der Linden M, Rohde G, Schutte H, Suttorp N, et al. The burden of pneumococcal pneumonia - experience of the German competence network CAPNETZ. *Pneumologie*. 2012;66:470–5.
44. Schaaf B, Kruse J, Rupp J, Reinert RR, Droemann D, Zabel P, et al. Sepsis severity predicts outcome in community-acquired pneumococcal pneumonia. *Eur Respir J*. 2007;30:517–24.
45. Gentile JH, Sparo MD, Mercapide ME, Luna CM. Adult bacteremic pneumococcal pneumonia acquired in the community. A prospective study on 101 patients. *Medicina (B Aires)*. 2003;63:9–14.
46. Giner AM, Kuster SP, Zbinden R, Ruef C, Ledergerber B, Weber R. Initial management of and outcome in patients with pneumococcal bacteremia: A retrospective study at a Swiss university hospital, 2003–2009. *Infection*. 2011;39:519–26.
47. Kang CI, Song JH, Kim SH, Chung DR, Peck KR, Thamlikitkul V, et al. Risk factors and pathogenic significance of bacteremic pneumococcal pneumonia in adult patients with community-acquired pneumococcal pneumonia. *J Infect*. 2013;66:34–40.
48. Feikin DR, Schuchat A, Kolczak M, Barrett NL, Harrison LH, Lefkowitz L, et al. Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance, 1995–1997. *Am J Public Health*. 2000;90:223–9.
49. Lepper PM, Ott S, Nuesch E, von Eynatten M, Schumann C, Pletz MW, et al. Serum glucose levels for predicting death in patients admitted to hospital for community acquired pneumonia: Prospective cohort study. *BMJ*. 2012;344:e3397.
50. Marrie TJ, Tyrrell GJ, Garg S, Vanderkooi OG. Factors predicting mortality in invasive pneumococcal disease in adults in Alberta. *Medicine (Baltimore)*. 2011;90:171–9.
51. INFARMED. Pneumovax 23: Resumo das Características do Medicamento 2010.
52. INFARMED. Pneumo 23: Resumo das Características do Medicamento 2012.
53. Horacio AN, Diamantino-Miranda J, Aguiar SI, Ramirez M, Melo-Cristino J, Portuguese Group for Study of Streptococcal I. Serotype changes in adult invasive pneumococcal infections in Portugal did not reduce the high fraction of potentially vaccine preventable infections. *Vaccine*. 2012;30:218–24.
54. Dias A. Avaliação da prescrição da vacina pneumocócica nos doentes diabéticos vigiados na USF Aqueduto [Mestrado]. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar. Centro Hospitalar do Porto. 2011.
55. Moberley SA, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;CD000422.
56. Jackson LA, Janoff EN. Pneumococcal vaccination of elderly adults: New paradigms for protection. *Clin Infect Dis*. 2008;47:1328–38.
57. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec*. 2008;83:373–84.
58. Department of Health. Immunisation against infectious disease. 2006. Great Britain: The Stationary Office. Third. [295-311] [acesso 12 Mar 2014]. Disponível em: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/147833/Green-Book-original-2006.pdf
59. Artz AS, Ershler WB, Longo DL. Pneumococcal vaccination and revaccination of older adults. *Clin Microbiol Rev*. 2003;16:308–18.
60. Pollard AJ, Perrett KP, Beverley PC. Maintaining protection against invasive bacteria with protein-polysaccharide conjugate vaccines. *Nat Rev Immunol*. 2009;9:213–20.
61. Comissão de Vacinas da Sociedade de Infecçologia Pediátrica/Sociedade Portuguesa de Pediatria. Recomendações sobre vacinas. 2010 [acesso 12 Mar 2014]. Disponível em: http://www.spp.pt/UserFiles/file/Comissao_de_Vacinas/Recomendacoes_sobre_vacinas_2010_novo.pdf
62. Committee for Medicinal Products for Human Use. European Public Assessment Report for Synflorix Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (adsorbed). Report No.: EMA/629473/2014. United Kingdom 2014.
63. INFARMED. Prevenar: Resumo das Características do Medicamento 2012.
64. INFARMED. Prevenar 13: Resumo das Características do Medicamento. 2013.
65. INFARMED. Prevenar 13: Resumo das Características do Medicamento 2012.
66. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec*. 2007;82:93–104.
67. Lexau CA, Lynfield R, Danila R, Pilishvili T, Facklam R, Farley MM, et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA*. 2005;294:2043–51.
68. 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.
69. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med*. 2003;348:1737–46.
70. Hanquet G, Lernout T, Vergison A, Verhaegen J, Kissling E, Tuerlinckx D, et al. Impact of conjugate 7-valent vaccination in Belgium: Addressing methodological challenges. *Vaccine*. 2011;29:2856–64.

71. Miller E, Andrews NJ, Waight PA, Slack MP, George RC. Effectiveness of the new serotypes in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine*. 2011;29:9127–31.
72. Vestrheim DF, Hoiby EA, Aaberge IS, Caugant DA. Impact of a pneumococcal conjugate vaccination program on carriage among children in Norway. *Clin Vaccine Immunol*. 2010;17:325–34.
73. Aguiar SI, Brito MJ, Goncalo-Marques J, Melo-Cristino J, Ramirez M. Serotypes 1, 7F and 19A became the leading causes of pediatric invasive pneumococcal infections in Portugal after 7 years of heptavalent conjugate vaccine use. *Vaccine*. 2010;28:5167–73.
74. Sá-Leão R, Nunes S, Brito-Avô A, Frazão N, Simões AS, Crisóstomo MI, et al. Changes in pneumococcal serotypes and antibiotypes carried by vaccinated and unvaccinated day-care centre attendees in Portugal, a country with widespread use of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15:1002–7.
75. Serrano I, Ramirez M, Melo-Cristino J, Portuguese Surveillance Group for the Study of Respiratory P. Invasive *Streptococcus pneumoniae* from Portugal: Implications for vaccination and antimicrobial therapy. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10:652–6.
76. Moore M. Update on effectiveness and impact of PCV13 use among US children. Centers for Disease Control and Prevention, 23 October 2013 [acesso 15 Feb 2014]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/min-archive/min-oct13.pdf>
77. Andrews NJ, Waight PA, Burbidge P, Pearce E, Roalfe L, Zancolli M, et al. Serotype-specific effectiveness and correlates of protection for the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: A postlicensure indirect cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:839–46.
78. Steens A, Bergsaker MA, Aaberge IS, Ronning K, Vestrheim 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;31:6232–8.
79. Committee for Medicinal Products for Human Use, European Public Assessment Report for Prevenar 13. Report No.: EMA/858655/2011. United Kingdom 2011.
80. INFARMED. Prevenar 13: Resumo das Características do Medicamento. 2009.
81. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med*. 2015;372:1114–25.
82. Froes F, Diniz A, Robalo Cordeiro C, Serrado M, Ramalho de Almeida A. Consensus document for the prevention of respiratory infections in adults. *Rev Port Pneumol*. 2014;20:111–4.
83. Direção Geral da Saúde. Norma 011/2015. Vacinação contra infeções por *Streptococcus pneumoniae* de grupos com risco acrescido para doença invasiva pneumocócica (DIP). Adultos (≥ 18 anos de idade). 23 Junho 2015. Atualizada em 6 Novembro 2015.
84. Direção Geral da Saúde. Norma 012/2015. Vacinação contra infeções por *Streptococcus pneumoniae* de grupos com risco acrescido para doença invasiva pneumocócica (DIP). Idade pediátrica (< 18 anos de idade). 23 de junho 2015.
85. Giannattasio A, Squeglia V, Lo Vecchio A, Russo MT, Barbarino A, Carlomagno R, et al. Pneumococcal and influenza vaccination rates and their determinants in children with chronic medical conditions. *Ital J Pediatr*. 2010;36:28.
86. Aubert C, Vaudaux B, Bart PA. Immunization guidelines regarding patients with a chronic disease. *Rev Med Suisse*. 2010;6:798–803.
87. Carvalho I, Barbosa H. Avaliação da Vacinação de Diabéticos – A Garantia de Proteção dos Doentes de Risco. 14º Congresso Nacional de Medicina Familiar; Évora: Rev Port Clin Geral; 2009. 715–23.