



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ANA FILIPA BAPTISTA MARTINS

VACINAÇÃO ANTI-PNEUMOCÓCICA NO IDOSO

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE GERIATRIA

TRABALHO REALIZADO SOB ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSOR DOUTOR MANUEL TEIXEIRA MARQUES VERÍSSIMO
DOUTOR JOÃO FILIPE DE FERREIRA GOMES

MARÇO/2018

VACINAÇÃO ANTI-PNEUMOCÓCICA NO IDOSO

Artigo de Revisão

Ana Filipa Baptista Martins¹

João Filipe de Ferreira Gomes²

Manuel Teixeira Marques Veríssimo^{1,2}

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

² Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

Autor: Ana Filipa Baptista Martins

Endereço de correio eletrónico: afbm.94@outlook.com

Índice

Lista de abreviaturas.....	6
Índice de figuras.....	9
Índice de quadros	10
Resumo	11
Abstract	12
Materiais e métodos	13
1. Introdução	14
2. <i>Streptococcus pneumoniae</i>	16
2.1. Considerações históricas.....	16
2.2. Microbiologia	17
2.3. Colonização	19
2.4. Transição de colonização para infecção pneumocócica	21
2.5. Doença pneumocócica	23
2.6. Tratamento da infecção pneumocócica	25
3. Vacinação anti-pneumocócica	28
4. Vacina pneumocócica polissacarídica de 23 valências	30
4.1. Considerações históricas	30
4.2. Mecanismo de ação	31
4.3. Eficácia na prevenção de doença invasiva	33
4.4. Eficácia na prevenção de pneumonia não invasiva	35
4.5. Segurança	38
5. Vacina pneumocócica conjugada de 13 valências	40
5.1.Considerações históricas	40
5.2. Mecanismo de ação	42

5.3. Atuação na colonização orofaríngea	43
5.4. Atuação na resistência à antibioterapia	44
5.5. Eficácia na prevenção de doença invasiva	47
5.6. Eficácia na prevenção de pneumonia não invasiva	50
5.7. Segurança	52
6. Associação da PCV13 com a PPV23	54
6.1. Recomendações atuais	55
7. Custo-eficácia da vacinação anti-pneumocócica	57
8. Conclusão	59
9. Bibliografia	63

Lista de abreviaturas

ACIP – *Advisory Commitee on Immunization Practices*

ARN – Ácido Ribonucleico

CAPAMIS - *Effectiveness of Pneumococcal Vaccination Against Community-Acquired Pneumonia, Acute Myocardial Infarction and Stroke*

CAPiTA - *Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults*

CbpA – Adesina de superfície A

CDC – *Centers for Disease Control and Prevention*

DIP – Doença invasiva pneumocócica

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

EMA – *European Medicines Agency*

EUA – Estados Unidos da América

FDA – *US Food and Administration*

Fenótipo M - Resistência a macrólidos

Fenótipo MLSB - Resistência a macrólidos, lincosamida e estreptogramina B

IgA – Imunoglobulina A

IgG – Imunoglobulina G

IgM – Imunoglobulina M

ITRS – Infecção do Trato Respiratório Superior

KPNC - *Kaiser Permanente Northern California*

LCR – Líquido cefalo-raquídeo

MIC - Concentração inibitória mínima

NS – Não Suscetível

NSP – Não suscetibilidade à penicilina

NSP – Não Suscetível à Penicilina

OMS – Organização Mundial de Saúde

OPA – Atividade opsofagocítica

PAC – Pneumonia Adquirida na Comunidade

PACS – Pneumonia Associada aos Cuidados de Saúde

PBPs - Proteínas de ligação à penicilina

PCR – *Polimerase Chain Reaction*

PCV10 - Vacina pneumocócica conjugada de 10 valências

PCV13 - Vacina pneumocócica conjugada de 13 valências

PCV7 – Vacina pneumocócica conjugada de 7 valências

PMN – Leucócitos polimorfonucleares

PNV – Plano Nacional de Vacinação

PPV12 - Vacina pneumocócica polissacarídica de 12 valências

PPV14 - Vacina pneumocócica polissacarídica de 14 valências

PPV23 - Vacina pneumocócica polissacarídica de 23 valências

PPV4 - Vacina pneumocócica polissacarídica de 4 valências

PPV6 - Vacina pneumocócica polissacarídica de 6 valências

PspA - Proteína de superfície A

PspC - Proteína de superfície C

SP – *Streptococcus pneumoniae*

Th17 – Linfócito T *helper* 17

TLR – Recetores *toll-like*

TLR2 - Recetor *toll-like* 2

TLR4 – Recetor *toll-like* 4

TMG – Títulos médios geométricos

UCI – Unidade de Cuidados Intensivos

VAERS - Vaccine Adverse Event Reporting System

Índice de figuras

Figura 1: Anatomia do *Streptococcus pneumoniae*. Adaptado de Janoff, Edward N. Musher, Daniel M. Principles and Practice of Infectious Diseases, Eighth Edition – Página 18

Figura 2: Incidência da doença pneumocócica invasiva nos idosos, segundo a idade e presença de comorbilidades. Adaptado de Janoff, Edward N. Musher, Daniel M. Principles and Practice of Infectious Diseases, Eighth Edition – Página 23

Figura 3: Efeito da imunidade de grupo na incidência de pneumonia. Adaptado de Janoff, Edward N. Musher, Daniel M. Principles and Practice of Infectious Diseases, Eighth Edition – Página 40

Índice de quadros

Quadro 1: Fatores de risco para doença pneumocócica causada por estirpes resistentes.
Adaptado de Brown, Jeremy Hammerschmidt, Sven, Orihuela, Carlos, *Streptococcus pneumoniae*: Molecular Mechanisms of Host-Pathogen Interactions, First Edition – Página 26

Resumo

O declínio funcional do sistema imune predispõe o idoso à doença pneumocócica. A elevada mortalidade e morbidade associada fez com que a vacinação anti-pneumocócica se tornasse numa das mais importantes medidas de saúde pública. Duas vacinas estão atualmente disponíveis para imunização do idoso: a vacina pneumocócica polissacarídica de 23 valências (PPV23) e a vacina pneumocócica conjugada de 13 valências (PCV13).

A PPV23 foi eficaz na prevenção de doença invasiva pneumocócica, embora o seu benefício na prevenção de pneumonia permaneça controverso. A sua eficácia foi limitada, com curta duração de proteção, sendo inferior nos mais idosos e na presença de comorbilidades. A PCV13, além de ser mais imunogénica, apresentou maior benefício clínico, por redução da incidência de doença pneumocócica, da colonização do idoso e da resistência ao tratamento médico. Ambas as vacinas apresentaram um bom perfil de segurança, com reações auto-limitadas. A resposta imunológica após revacinação com PPV23 foi imunogénica, mesmo nos mais idosos, apesar de ser inferior à observada pós-primovacinação. Contudo, a associação de ambas as vacinas demonstrou ser a opção que conferiu maior grau de imunidade, com menos efeitos adversos que revacinar com PPV23.

O efeito de imunidade de grupo, alienada à emergência de serotipos não-vacinais e à elevada prevalência de serotipos da PPV23 em circulação, como o observado em Portugal, pode obviar a necessidade de revisão das recomendações de vacinação anti-pneumocócica atuais.

Palavras-chave: Idosos; Imunossenescência; *Streptococcus pneumoniae*; Doença pneumocócica; Vacina anti-pneumocócica; Vacina pneumocócica polissacarídica de 23 valências; Vacina pneumocócica conjugada de 13 valências; Imunidade de grupo

Abstract

The natural decline of the immune system places the elderly at risk of pneumococcal infection. The high morbidity and mortality associated with such an infection made the pneumococcal vaccination one of the most important measures in public health. Two vaccines are currently available for immunization in the elderly: 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) and 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV13).

PPV23 was effective in preventing invasive pneumococcal disease, although its benefit in preventing pneumonia remains controversial. Its effectiveness was limited, with short-term duration of protection, being lower in the elderly population and in the presence of comorbidities. The PCV13, despite being more immunogenic, also showed a greater clinical benefit, by reducing the incidence of pneumococcal disease, colonization in the elderly, and resistance to medical treatment. Both vaccines presented a good safety profile, with self-limited reactions. The immunological response after revaccination with PPV23 was immunogenic, even in the very elderly, although it was lower than the observed after primary vaccination. However, the association of both vaccines was shown to be the option that conferred the highest degree of protection, with fewer adverse effects than revaccinating with PPV23.

Herd immunity, associated with the increase in non-vaccine strains and the high prevalence of serotypes of PPV23 in circulation, such as observed in Portugal, may imply the need for revision of current pneumococcal vaccination recommendations.

Key words: Elderly; Immunosenescence; *Streptococcus pneumoniae*; Pneumococcal disease; Pneumococcal vaccination; 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine; 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine; Herd effect

Materiais e Métodos

Foram consultados documentos da Direção Geral de Saúde, livros de especialidade médicas e artigos científicos, com recurso a bases de dados como o *PubMED*, *Web of Science*, *B-on* e *ClinicalKey*. Os seguintes termos foram utilizados como palavras-chave: *aged*, *elderly*, *13 valent pneumococcal vaccine*, *23 valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine*, *pneumococcal vaccines*, *pneumococcal infections*, *immunosenescence*, em diferentes associações. A pesquisa foi limitada a artigos recentes, publicados nos últimos 5 anos. Foi ainda consultado o *site www.cdc.gov*.

1. Introdução

Os idosos com mais de 65 anos de idade representam 11% da população mundial. Ademais, projeta-se um aumento de 20% da população envelhecida para o ano de 2050.¹

O envelhecimento está associado a maior incidência de doenças relacionadas com a idade, como aumento da suscetibilidade a infecções, neoplasia, doenças cardiovasculares e/ou neurodegenerativas. A imunossenescência caracteriza-se por um declínio da função imune inerente ao envelhecimento, afetando a imunidade inata e adaptativa, limitando a resposta aos agentes patogênicos e à própria vacinação.¹⁻³

A doença causada pelo *Streptococcus pneumoniae* permanece um problema de saúde pública a nível global.⁵ A suscetibilidade é influenciada pela idade, verificando-se uma elevada taxa de morbidade e mortalidade no idoso.⁵ Nos Estados Unidos da América, a pneumonia pneumocócica e a gripe por vírus *Influenza* representam a 8ª causa de morte da população em geral, sendo a principal causa de mortalidade por doença infecciosa.⁶ Segundo um relatório da Organização Mundial da Saúde (OMS 2012), as doenças respiratórias estão entre as cinco principais causas de mortes prematuras em indivíduos acima dos 60 anos.⁷

O diagnóstico precoce é importante para se assegurar uma antibioterapia correta e atempada.⁵ Estas medidas podem minimizar consideravelmente as complicações da doença pneumocócica.⁵ Contudo, as resistências crescentes complicam o tratamento, implicando gastos elevados dos recursos financeiros.^{5,8} Independentemente da eficácia do tratamento médico, a taxa de mortalidade num idoso com 85 anos de idade pode alcançar os 30 a 45%.² Assim, existe uma grande necessidade de promover estratégias de vacinação anti-pneumocócica.⁵

Dois tipos de vacinas estão disponíveis para imunização dos idosos: a vacina pneumocócica polissacarídica de 23 valências (PPV23) e a vacina pneumocócica conjugada

de 13 valências (PCV13).^{5,27} A eficácia da imunização é francamente determinada pelos serotipos em circulação, não havendo correlação estabelecida entre o nível de anticorpos e grau de proteção.^{8,28}

A PPV23 tem sido associada a baixa imunidade imunológica e baixa duração de proteção, sendo igualmente controversa a qualidade da resposta imune após revacinação.^{5,30,32} Existe algum consenso do seu papel na prevenção de doença invasiva, mas o benefício clínico na prevenção de pneumonia não invasiva permanece incerto.²⁹ Contrariamente, a PCV13 é mais imunogénica e pode condicionar uma resposta imune mais duradoura após doses de reforço ou exposição natural aos serotipos vacinais.^{2,16,22,36,50} O seu papel na doença pneumocócica é mais claro, atuando na doença invasiva, pneumonia e na colonização pelo pneumococo.^{5,28} Estes resultados promissores fizeram com que o ACIP (*Advisory Committee on Immunization Practices*) modificasse a recomendação vacinal prévia, propondo que idosos com idade igual ou superior a 65 anos, sem historial prévio de vacinação anti-pneumocócica, devam ser imunizados sequencialmente com PCV13 e PPV23.³³

A imunização pediátrica está a condicionar um efeito de imunidade de grupo, afetando todas as faixas etárias.² Ademais, a emergência de serotipos não-vacinais decorrente das alterações epidemiológicas impostas pela pressão seletiva da vacinação pode limitar os benefícios da imunização dos idosos com o esquema atualmente proposto, pelo que novos esquemas de vacinação poderão ser necessários.⁵

Esta revisão tem como objetivo comparar a eficácia, segurança, custos e benefícios da vacinação anti-pneumocócica disponível e avaliar se as recomendações atualmente propostas ainda se adequam ao panorama atual da doença pneumocócica.

2. *Streptococcus pneumoniae*

2.1. Considerações históricas

O *Streptococcus pneumoniae* foi identificado pela primeira vez em 1881, na França, por Pasteur e nos EUA, por Sternberg. O nome *Diplococcus pneumoniae* foi atribuído em 1926, após coloração de expectoração com a técnica de Gram, tendo recebido a atual nomenclatura em 1974, com base na morfologia identificada durante o seu crescimento em cultura com meio líquido.⁹

Na década de 1890, Felix e Georg Klemperer demonstraram que, coelhos previamente protegidos contra pneumococos inativados, apresentavam imunidade em infecções pneumocócicas subsequentes. Essa proteção podia ser transferida através da infusão de soro desses coelhos para coelhos *naïves*. Posteriormente, os mesmos resultados foram obtidos utilizando soro de pacientes com pneumonia pneumocócica.⁹

No século XX, realizou-se um programa de imunização com pneumococos inativados, que reduziu substancialmente a incidência de pneumonia africana, uma epidemia que afetava 1 em cada 10 mineiros. Na década de 1920, Heidelberger e Avery demonstraram que os anticorpos atuavam contra os polissacarídeos presentes na cápsula do *Streptococcus*.⁹

Felton desenvolveu o primeiro polissacarídeo capsular purificado a ser usado como estratégia de vacinação, evitando uma epidemia de pneumonia a nível hospitalar, em Massachusetts, no Inverno de 1937 a 1938. Conseqüentemente, antígenos polisacarídicos específicos começaram a ser utilizados como forma de estimular a resposta imune, conferindo proteção contra a infecção pneumocócica. Estas observações foram confirmadas durante a Segunda Guerra Mundial, quando MacLeod comprovou que a imunização de militares com material capsular de quatro serotipos do pneumococo reduziu a incidência de pneumonia por serotipos vacinais.⁹

A doença pneumocócica foi das primeiras infecções a ser tratada com antibioterapia. Foi, igualmente, das primeiras a desenvolver resistências ao tratamento. Estes achados são concordantes com o conhecimento atual sobre a resiliência notória desta bactéria, que evoluiu e se adaptou ao longo de milhões de anos, subvertendo-se aos esforços realizados para a sua erradicação, através dos antibióticos e da vacinação.⁹

2.2. Microbiologia

O *Streptococcus pneumoniae* é um coco Gram-positivo, encapsulado, catalase-negativo, anaeróbio facultativo.¹⁰ Estão descritos mais de 90 serotipos de pneumococos, com base nos diferentes polissacarídeos identificados.^{7,10,11} O sistema dinamarquês, aceite globalmente, agrupa os serotipos de acordo com a similaridade entre antígenos capsulares, estando descritos 45 serogrupos.¹⁰ A sua distribuição varia consoante a faixa etária, localização geográfica e pressão imposta pela vacinação e antibióticos.⁹ Reconhece-se atualmente que serotipos com menor grau de invasão associam-se preferencialmente a doença local.^{11,12} A variabilidade de serotipos representa um desafio para o desenvolvimento de esquemas vacinais com elevada cobertura.⁷

A cápsula polissacarídica constitui o principal fator de virulência, pois permite que o pneumococo escape à atividade opsonofagocítica.^{7,9} Os polissacarídeos estão covalentemente ligados aos peptidoglicanos e ao polissacarídeo C da membrana celular (Figura 1).⁹ Esta ligação explica a dificuldade em separar a cápsula da parede celular nas preparações de vacinas anti-pneumocócicas.⁹

A parede celular é uma estrutura altamente complexa, constituída por peptidoglicanos e ácido teicóico. O ácido teicóico, um polímero de hidratos de carbono, contém fosforilcolina ligada covalentemente à superfície dos peptidoglicanos (Figura 1), formando o polissacarídeo

C, que reage com as proteínas de fase aguda presentes na corrente sanguínea. A parede celular estimula a inflamação ao ativar o complemento e a liberação de citocinas pró-inflamatórias.^{2,9}

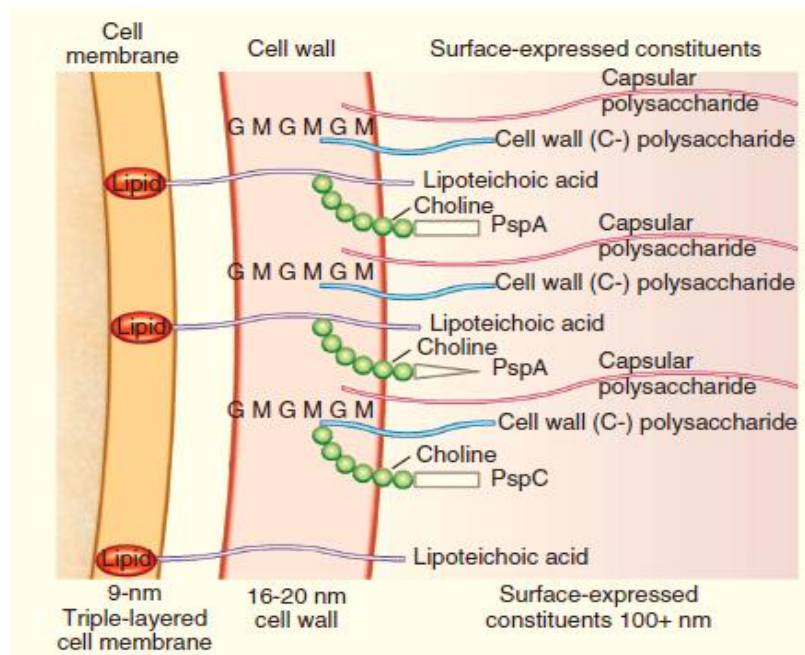


Figura 1: Anatomia do *Streptococcus pneumoniae*. Adaptado de Janoff, Edward N. Musher, Daniel M. Principles and Practice of Infectious Diseases, Eighth Edition.

Muitas proteínas são expressas na superfície celular do pneumococo. As que se ligam à colina, como a PspA, PspC e a CbpA, são importantes na patogênese da doença pneumocócica (Figura 1). A PspA e a PspC inibem a fagocitose, ao inibir a ativação e deposição do complemento na superfície bacteriana.^{2,9}

O papel da neuroaminidase não está completamente estabelecido. Pensa-se que aumente a aderência do pneumococo. A autolisina causa a desintegração bacteriana, com liberação dos seus componentes. A pneumolisina (anteriormente designada α -hemolisina), é libertada durante a autólise e interage com o colesterol das células-alvo do hospedeiro, podendo integrar-se na sua camada lipídica e lesar as células alveolares. Contribui ainda para a ativação do complemento e para a produção de citocinas pró-inflamatórias. A produção de

protease de IgA permite a inibição da fagocitose do pneumococo, favorecendo a sua persistência durante a colonização.^{5,6,2}

As bactérias colonizadoras da nasofaringe podem organizar-se de forma estruturada e coordenada, formando um biofilme, que evade ao sistema imune do hospedeiro. Estas comunidades são altamente resistentes à antibioterapia, diminuindo a sua penetração nesta estrutura, embora a resistência possa advir de uma mudança fenotípica adaptativa.¹³

O pneumococo pode ser identificado microbiologicamente através de três reações: teste de aglutinação, suscetibilidade à optoquina e dissolução em sais biliares. Algumas estirpes são resistentes à optoquina, pelo que a dissolução em sais biliares e a deteção do ARN ribossomal são as formas mais utilizadas para a sua identificação definitiva. Desenvolve-se melhor na presença de catalase, como nos glóbulos vermelhos, por ter flavoenzimas presentes na sua constituição, apesar de ser considerado catalase-negativo.^{9,10}

Os testes de amplificação de ácidos nucleicos, como a PCR, têm sido utilizados para deteção do pneumococo. Estes testes baseiam-se na amplificação de sequências genéticas, identificando a autolisina, pneumolisina ou a adesina de superfície A. Permitem uma rápida identificação do agente e podem ser utilizados para deteção e serotipagem do pneumococo no sangue, LCR e líquido pleural. É também possível detetar o polissacarídeo C na urina.^{6,9}

2.3. Colonização

Para sobreviver na população humana, o pneumococo adquiriu a capacidade de colonizar a mucosa da via respiratória superior.²

A primocolonização ocorre no primeiro ano de vida, com pico máximo aos 3 anos de idade, podendo persistir 1 a 6 semanas.⁹ Nos adultos, a duração da colonização varia entre 2 a 4 semanas.⁹ A colonização a longo-termo é benéfica quer para o hospedeiro quer para o patogénio, pois serve como um mecanismo natural de reforço que sustenta a resposta imune.²

A desregulação deste balanço fino leva ao desenvolvimento de doença.² Em grupos vulneráveis, como nos idosos, não existe esta tolerância imune, constituindo um fator para o risco acrescido de doença pneumocócica.² Trata-se de uma recolonização, que ocorre de forma intermitente e sazonal, com pico no Inverno.^{9,14}

O pneumococo possui a capacidade de ser transmitido para um novo hospedeiro, através do contacto interpessoal, por via direta, pela inalação da bactéria presente nas secreções respiratórias de pessoas colonizadas.^{2,14} Pode ocorrer por via indireta, pelo contato com superfícies contaminadas.²

A frequência de colonização pode ser influenciada pelo microbioma residente, como outros estreptococos, espécies de *Neisseria*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, entre outros. Estas bactérias interagem entre si, podendo competir por nutrientes e locais de ligação, tendo a capacidade de modificar as respostas locais inatas e específicas da imunidade. Quanto mais diversificado o microbioma, maior o risco de colonização por pneumococos.⁹

A inflamação local pode ser induzida por infecção concomitante. A presença do vírus *Influenza*, por exemplo, aumenta a suscetibilidade à infecção pneumocócica por lesão das células epiteliais respiratórias, aumentando a adesão bacteriana. A coinfeção resulta num efeito sinérgico, com diminuição do recrutamento de macrófagos para a nasofaringe.^{2,9,13}

A formação de biofilmes ocorre após a colonização, sob condições de crescimento específicas.⁹ A sua formação serve inúmeros propósitos: fornece um ambiente de proteção, onde a bactéria pode adaptar-se e, segundo estudos mais recentes, a presença de biofilmes em locais estéreis, na doença pneumocócica, forma um reservatório a partir do qual as bactérias se propagam.¹³ A infecção por *Influenza* em ratos demonstrou estar associada a um aumento da disseminação da doença pneumocócica, sugerindo um papel deste vírus na libertação de pneumococos do biofilme.¹³

2.4. Transição de colonização para infecção pneumocócica

Após a colonização, uma série de mecanismos imunológicos são desencadeados para proteção do hospedeiro. A interação entre resposta imune inata e adquirida é crítica no processo de defesa. Um indivíduo saudável imunocompetente raramente sucumbe a doença pneumocócica, sugerindo que a existência de condições médicas subjacentes facilitam o desenvolvimento de doença oportunista. O aumento da suscetibilidade no idoso, como consequência da imunossenescência, demonstra a importância destes mecanismos de defesa.^{2,9}

A resposta adaptativa engloba a resposta celular e humoral sendo, neste caso, predominantemente celular, mediada por linfócitos Th17-CD4+.^{7,14} Após a colonização, estes linfócitos são ativados e estimulam indiretamente o recrutamento de neutrófilos, aumentando a capacidade fagocítica local.^{7,14} A sua desregulação cursa com diminuição da *clearance* bacteriana.² Paralelamente, ocorre aumento de anticorpos IgA anti-capsulares a nível local.^{2,15}

Após inalação ou aspiração do pneumococo, as bactérias aderem às células epiteliais pulmonares.⁷ A transição para doença não é clara, podendo estar associada a um estado de imunossupressão ou à presença de coinfeção com outros agentes.¹⁴

Os fatores de virulência são detetados pelo hospedeiro, desencadeando uma resposta imune inata, encarregue da remoção rápida destes microorganismos. A pneumolisina é reconhecida pelos recetores *toll-like*, nomeadamente o TLR4, estimulando o recrutamento local de neutrófilos. O recetor TLR2 estimula o recrutamento de monócitos e macrófagos. Os neutrófilos, monócitos e macrófagos alveolares, são responsáveis pela *clearance* pulmonar.⁷

A ligação entre os anticorpos específicos e os polissacarídeos bacterianos ativam diretamente anticorpos IgM e linfócitos B de memória. Os linfócitos T podem estimular a proliferação de linfócitos B diretamente, ou secretar citocinas que aumentam a resposta imunológica inicial e que sustentam a conversão de anticorpos IgM para IgG e IgA.⁹

Com o envelhecimento, o sistema imune sofre declínio funcional, um fenômeno designado imunossenescência.³ Este fenômeno é fisiológico e afeta tanto a imunidade inata como a adaptativa.^{1,2} Estas alterações contribuem para o aumento da suscetibilidade à infecção pneumocócica.^{1,2}

Nos idosos verifica-se que a expressão de TLR está diminuída e, embora apresentem um valor absoluto de neutrófilos e monócitos circulantes aumentado, a sua quimiotaxia e capacidade fagocítica é reduzida.⁷ Ocorre também diminuição do número e função dos macrófagos alveolares.^{7,16} Adicionalmente, verifica-se declínio dos níveis circulantes de linfócitos T e B, o que pode ser consequência da involução dos centros germinativos.^{1,3} A diminuição dos linfócitos Th17 é outro fator de risco de extrema importância.⁷ Existe um estado pró-inflamatório basal, mesmo na ausência de infecção, com aumento dos níveis circulantes de citocinas pró-inflamatórias, que auxilia a adesão bacteriana às células epiteliais do trato respiratório.^{2,3}

A imunossenescência e a presença de comorbilidades, como doença cardíaca, doença pulmonar, doença renal ou doença hepática crônica, *Diabetes Mellitus*, neoplasias ou imunossupressão, aumentam o risco de doença pneumocócica nos idosos (Figura 2).^{17,18} Determinados fatores socioeconômicos, como residência em lares, malnutrição, consumo de álcool e de tabaco, aumentam o risco de incidência de doença.⁷

São as alterações no balanço entre fatores de virulência e capacidade de resposta do hospedeiro que, provavelmente, determina a evolução e o prognóstico da doença pneumocócica.¹⁵

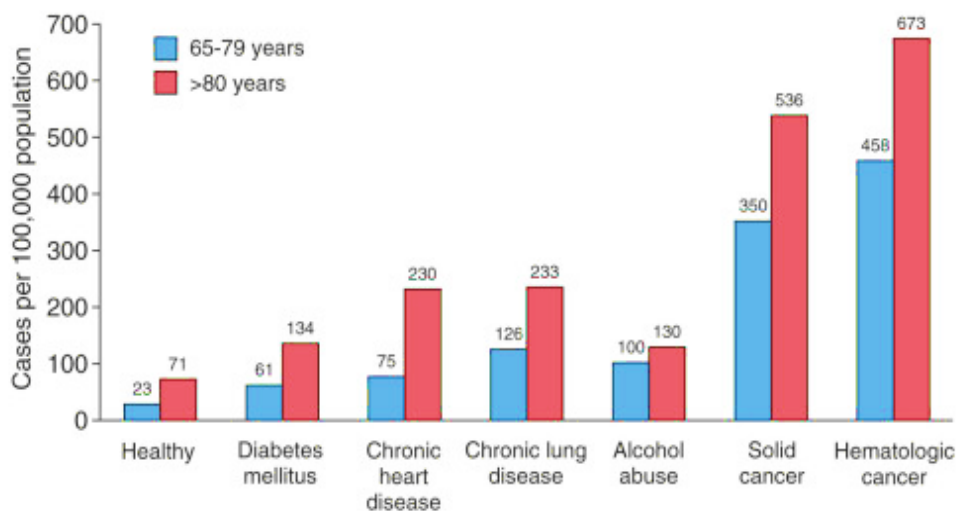


Figura 2: Incidência da doença pneumocócica invasiva nos idosos, segundo a idade e presença de comorbilidades. Adaptado de Janoff, Edward N. Musher, Daniel M. Principles and Practice of Infectious Diseases, Eighth Edition.

2.5. Doença pneumocócica

A doença pneumocócica traduz-se por um elevado espectro de manifestações, dividindo-se em dois grandes grupos: doença invasiva pneumocócica (DIP) e doença não invasiva.¹⁹

A DIP ocorre aproximadamente em 25% dos casos.²⁰ Embora relativamente rara, é extremamente fatal.²¹ Caracteriza-se pelo isolamento do pneumococo em locais normalmente estéreis, como na corrente sanguínea, no LCR, no líquido pleural ou peritoneal.^{20,22} No espectro da DIP inclui-se a bacterémia sem foco, septicémia, pneumonia invasiva, meningite e, mais raramente, peritonite.²² A maioria dos casos (70 a 80%) resulta de complicações da pneumonia lobar, sendo esta 5 a 10 vezes mais frequente que a invasiva.^{9,12}

A doença não invasiva pode manifestar-se como otite média, sinusite, mastoidite ou pneumonia.⁸ Estima-se que o pneumococo seja responsável por 30-50% das PAC e por 6 a 10% das pneumonias associadas aos cuidados de saúde.^{6,19} A manifestação mais frequente no idoso é a pneumonia, cuja incidência é 5 vezes superior, quando comparada com as restantes

faixas etárias.^{20,23} A confirmação do pneumococo nem sempre é possível, sendo detetado apenas num terço dos casos de pneumonia, por limitações da sensibilidade e/ou especificidade dos testes diagnósticos disponíveis.²⁴

Em algumas áreas geográficas verificou-se redução da incidência da doença pneumocócica, como consequência do efeito de imunidade de grupo alcançado através da imunização das crianças e boa cobertura vacinal nos idosos. Noutras regiões, a incidência aumentou, possivelmente por baixa cobertura vacinal e por diferenças no grau de suscetibilidade.²⁵

A pneumonia associada ao *Streptococcus pneumoniae* tem pior prognóstico, porque aumenta a incidência de bacterémia, choque séptico e necessidade de ventilação mecânica.⁶ No idoso, o risco de mortalidade por pneumonia pneumocócica varia entre 10 a 15%, aumentando 10% por cada década que passe após os 65 anos de idade.^{2,25}

A manutenção da integridade da barreira epitelial nos alvéolos é fundamental na prevenção da translocação do pneumococo para a corrente sanguínea. A lesão epitelial causada pela pneumolisina, associada à produção de interferão I e proteínas que desregulam as *tight-junctions* entre as células, contribuem para a disseminação do pneumococo. Estas alterações facilitam a transição de pneumonia lobar para doença invasiva, com pior prognóstico.²

O diagnóstico precoce de infecção pneumocócica, com avaliação do grau de severidade, é importante para se assegurar o tratamento correto atempado.²⁵ Medidas como otimização nutricional, saneamento, acesso aos cuidados de saúde e controlo de comorbilidades auxiliam na minimização do risco.⁹ Atendendo à elevada morbidade e mortalidade associada, a vacinação é uma medida de saúde pública de extrema importância na prevenção desta doença.⁹

2.6. Tratamento da infecção pneumocócica

A doença pneumocócica continua a ser uma das principais causas de morbidade e mortalidade a nível global, apesar da elevada disponibilidade de antibioterapia.²

Nos últimos 25 anos, o pneumococo tornou-se resistente à penicilina e a outros antibióticos.^{2,9} A emergência da resistência à penicilina, em 1980-1990, fizeram com que outras classes de antibióticos fossem utilizadas como, por exemplo, macrólidos, fluoroquinolonas e outros β -lactâmicos.²

Até 1970, as infeções pneumocócicas eram virtualmente inibidas por uma concentração inibitória mínima (MIC) \leq a 0,06 $\mu\text{g/mL}$, um nível que era alcançado no LCR com recurso a doses máximas de penicilina. No final da década de 1970, descreveu-se pela primeira vez resistência à penicilina, em casos de meningite pneumocócica com falência de tratamento.^{2,9}

As definições de suscetibilidade à penicilina, atualmente preconizadas, foram alteradas em 2008, de forma a que refletissem o local de infeção e via do tratamento. Para infeções do SNC, cujo tratamento é penicilina parenteral de alta dose, uma MIC \leq a 0,06 $\mu\text{g/mL}$ define como suscetível e uma MIC \geq a 0,12 $\mu\text{g/mL}$ é considerada resistente. Para as restantes infeções, suscetibilidade, resistência intermédia e resistência são definidas como uma MIC \leq a 2 $\mu\text{g/mL}$, 4 $\mu\text{g/mL}$ e \geq a 8 $\mu\text{g/mL}$, respetivamente.^{2,9,12}

Os níveis de penicilina no fluido intersticial e nos pulmões são muito superiores aos alcançados no LCR, no tratamento endovenoso (principalmente com doses de 1 a 2 $\mu\text{g/mL}$). Níveis de 0,5 a 1,0 $\mu\text{g/mL}$ são alcançados no LCR da maioria dos pacientes com meningite.⁹

Desenvolveram-se abordagens semelhantes para definir suscetibilidade à amoxicilina, ceftriaxone e outros β -lactâmicos. Muitas das estirpes resistentes à penicilina apresentam alterações nas PBPs, especialmente na PBP 2X e 1A, que as torna resistentes a cefalosporinas de terceira geração, como o cefotaxime ou ceftriaxone. Aumentos ligeiros na MIC, que

definem as estirpes como sensíveis à penicilina, estão associados a resistência a outros antibióticos amplamente utilizados, incluindo macrólidos, trimetoprim-sulfametoxazol, tetraciclina e, em menor grau, quinolonas.^{2,9}

A disseminação geográfica de estirpes resistentes é facilitada pela pressão antibiótica.^{2,9} Locais com uso indiscriminado de antibióticos e com elevado contato interpessoal, como lares, podem constituir áreas de reprodução de pneumococos resistentes.⁹ Alguns fatores de risco, como antibioterapia e/ou internamento recente, aumentam o risco de doença pneumocócica por estirpes resistentes (Tabela 1).²

**Fatores de risco para desenvolvimento de doença pneumocócica
por estirpes resistentes**

Idade pediátrica

Idosos (≥ 65 anos de idade)

Hospitalização

Urbanização

Exposição prévia a antibióticos – nível individual

Exposição prévia a antibióticos – nível nacional

Frequência de creche

HIV

Sem vacinação anti-pneumocócica prévia

Estrutura do clone bacteriano

Quadro 1: Fatores de risco para doença pneumocócica causada por estirpes resistentes. Adaptado de Brown, Jeremy Hammerschmidt, Sven, Orihuela, Carlos, Streptococcus pneumoniae: Molecular Mechanisms of Host-Pathogen Interactions, First Edition

A resistência aos antibióticos complica o tratamento da doença pneumocócica e relaciona-se com incremento das despesas hospitalares.⁸ A utilização adequada da antibioterapia é essencial para não aumentar a resistência ao tratamento.⁸ Contudo, apesar da boa eficácia do tratamento médico, a taxa de mortalidade num idoso de 85 anos de idade com pneumonia pneumocócica varia entre 30 a 45%.² Assim, a vacinação anti-pneumocócica aparenta ser uma necessidade e uma medida preventiva altamente recomendável.²

3. Vacinação anti-pneumocócica

A vacinação é considerada a primeira linha de defesa contra a doença pneumocócica.²¹ O aumento da resistência aos antibióticos e a elevada taxa de morbidade e mortalidade associada à infecção pneumocócica fez com que a vacinação se tornasse uma das mais importantes estratégias de saúde pública.^{12,26} Esta medida não só diminui o risco pessoal como também protege a população através da imunidade de grupo.²

Dois tipos de vacinas estão indicados para uso na população envelhecida: a vacina pneumocócica polissacarídica de 23 valências (PPV23) e a vacina pneumocócica conjugada de 13 valências (PCV13).^{5,27} A sua eficácia é determinada pela correspondência entre os serotipos em circulação e os cobertos pela vacinação.²⁸ A variação geográfica dos serotipos é um dos principais motivos pelo qual estudos realizados nesta área apresentam diferenças na eficácia da vacinação.²⁸

Não existe nenhum limiar a partir do qual se possa afirmar que há algum grau de proteção. Contudo, pensa-se que níveis elevados de IgG anti-capsulares específicos estejam correlacionados com aumento da opsonofagocitose. Segundo a OMS, para adultos imunocompetentes, uma elevação para o dobro dos anticorpos, 2 a 3 semanas após a vacinação, é considerada uma resposta satisfatória. Esta resposta pode estar comprometida no idoso, como consequência da diminuição da avidéz e eficácia dos seus anticorpos.^{8,28}

A eficácia da vacinação é avaliada segundo dois parâmetros: atividade opsonofagocítica (OPA) e concentração de anticorpos IgG, medidos por ELISA. Segundo a OMS, uma concentração de IgG superior a 0,35 µg/mL deve ser utilizada como método comparativo da resposta imune, face à adição de serotipos na atual PPV23 ou no licenciamento de novas vacinas anti-pneumocócicas. Este limite correlaciona-se com um

título de OPA de 1:8, que desempenha um papel importante na avaliação da eficácia imune destas vacinas, embora não defina proteção.^{4,29}

Está claramente estabelecido que a imunossenescência está associada ao aumento da suscetibilidade de doenças infecciosas e a menor eficácia vacinal. A diminuição dos linfócitos T e B *naïve* e linfócitos B de memória desencadeia uma resposta quantitativa inferior face a novos antígenos, cujos anticorpos apresentam menor avidéz e eficácia.⁴

O aumento da dosagem de antígenos nas vacinas, a adição de adjuvantes, a alteração do local de vacinação e vacinação de reforço são medidas que poderão aumentar a eficácia da imunização nesta faixa etária. A adição de adjuvantes é a medida mais eficaz, pois estimula a resposta imune inata, não específica.⁴

4. Vacina pneumocócica polissacarídica de 23 valências

4.1. Considerações históricas

O primeiro estudo com vacinação anti-pneumocócica foi feito em 1911, por *Wright et al*, com recurso a uma vacina celular. Em 1945, completou-se o primeiro ensaio clínico com uma vacina capsular polissacarídica.^{2,30}

Na década de 1970 desenvolveu-se a vacina pneumocócica polissacarídica de 6 valências, contendo 50 µg dos serotipos 1, 2, 4, 8, 12F e 25 e a vacina pneumocócica polissacarídica de 12 valências, com 50 µg dos serotipos 1, 2, 3, 4, 6A, 8, 9N, 12F, 25, 7F, 18C e 46. Foram feitos estudos randomizados para testar a sua eficácia em mineiros de África do Sul, entre os 16 e os 58 anos de idade, cuja incidência de pneumonia pneumocócica e bacterémia era elevada. Os resultados foram bastante promissores, com boa eficácia na prevenção de pneumonia pneumocócica (76% e 92% para PPV6 e PPV12, respetivamente). Subsequentemente, foram feitos três estudos similares, na mesma população, com uma formulação diferente da PPV6 e uma formulação de 13 valências (serotipos 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 12, 14, 18, 19 e 25). Os resultados foram também favoráveis, com redução de 79% e 82% dos casos de pneumonia pneumocócica e de bacterémia, respetivamente, causada por serotipos vacinais.³⁰

Em 1977 foi licenciada a vacina pneumocócica polissacarídica de 14 valências, nos EUA, contendo 50 µg dos serotipos 1, 2, 3, 4, 6A, 7F, 8, 9N, 12F, 14, 18C, 19F, 23F e 25. Esta vacina era recomendada a pacientes com doença pulmonar, cardíaca ou renal crónica. Contudo, estudos reportaram que a sua eficácia nas populações de risco era dúbia. Por este motivo, a PPV14 foi substituída pela PPV23, licenciada pela FDA em 1983, nos Estados Unidos da América, recomendada a todos os idosos com ≥ 65 anos de idade, em dose única.^{20,30-32}

Em 2012 as recomendações estenderam-se aos adultos com < 65 anos, portadores de doenças crónicas subjacentes ou fumadores.³¹ Os indivíduos imunocomprometidos ou com asplenia anatómica ou funcional deveriam ser revacinados 5 anos após a primeira dose, se esta tivesse sido administrada antes dos 65 anos de idade.²⁰

A 19 de Setembro de 2014, o *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) renovou as recomendações das vacinas anti-pneumocócicas, para as que atualmente se encontram em vigor. Assim, idosos com ≥ 65 anos deverão ser imunizados com a PCV13 administrada em série com a PPV23.³³

Em Portugal, esta vacina está disponível desde 1996. Estima-se que a cobertura nos idosos seja baixa, rondando os 10%.³⁴ Desde 2015 que a Direção Geral de Saúde recomenda a vacinação de grupos de risco com o uso combinado de PCV13 e PPV23.³⁵

4.2. Mecanismo de ação

Esta vacina contém antígenos presentes na cápsula polissacarídica dos serotipos mais frequentes: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F e 33F.³¹ Cada frasco (0,5 mL) contém 25 µg de cada polissacarídeo. Pode ser injetada por via intramuscular ou subcutânea.¹⁷

Os anticorpos são produzidos de forma independente dos linfócitos T.^{31,36} Embora ocorra produção de anticorpos específicos, com aumento da opsonofagocitose do pneumococo, esta vacina não confere imunidade imunológica (por diminuição da produção de linfócitos B de memória), apresentando menor duração de proteção.^{5,31}

A qualidade da resposta imune após revacinação tem sido controversa. Na verdade, esta vacina tem sido associada a hiporresponsividade, um fenómeno que é definido por títulos de anticorpos inferiores após revacinação, quando comparados com os da primovacinação.^{5,30,32}

Pensa-se que a hiporresponsividade decorra de uma tolerância da resposta imune aos antígenos presentes na vacina. A magnitude da tolerância depende do número de doses administradas e qual o seu intervalo. Estima-se que duas ou mais doses, administradas num curto período de tempo, apresentam risco elevado de tolerância, principalmente em indivíduos com títulos elevados de anticorpos circulantes imediatamente antes da revacinação.³²

No passado, *Musher et al* e *Hammitt et al* relataram que doses subsequentes de PPV23, quando administradas com 5 a 10 anos de intervalo, eram imunogénicas e bem toleradas. No entanto, os primeiros não avaliaram os títulos de OPA e o segundo estudo analisou apenas 5 dos 23 serotipos cobertos pela vacina, numa amostra muito pequena.^{5,30}

Estudos que avaliam a resposta imune pós-vacinação utilizando somente a técnica ELISA são limitados, porque apenas quantificam os anticorpos específicos, o que não é considerado um bom indicador de proteção a longo prazo. Por outro lado, os títulos de OPA quantificam os anticorpos com capacidade funcional de opsonizar a superfície de um serotipo particular, sendo este o principal mecanismo de proteção contra infeções pneumocócicas.^{5,30}

Jackson et al verificaram que, em adultos com mais de 60 anos de idade, revacinados após 3-4 anos, os títulos de OPA eram significativamente inferiores para 9 de 13 serotipos avaliados, sendo não-inferior nos restantes, quando comparado pós-primovacinação com PPV23.³⁷ Foram reportadas mais reações locais, quando comparado com duas doses de PCV13 ou com a associação da PCV13 e PPV23.³⁷ Já um estudo realizado no Japão demonstrou que, tanto a primovacinação como a revacinação conferiam uma resposta imune sustentável a longo prazo, em idosos com doença pulmonar crónica.³⁸

Estudos recentes sugerem que a revacinação com PPV23 é eficaz.⁵ Na verdade, *Kawakami et al* avaliaram a eficácia e tolerância de uma segunda dose de PPV23 administrada em idosos Japoneses. Dos 14 serotipos estudados, os anticorpos IgG específicos para os serotipos 3, 6B, 23F foram substancialmente superiores após a revacinação, quando

comparados com os títulos avaliados imediatamente antes da revacinação. Apenas o anticorpo IgG específico do serotipo 19A foi inferior. Os títulos de OPA foram superiores após a revacinação para a maioria dos serotipos testados. Quer os títulos de OPA quer os anticorpos IgG foram inferiores após a revacinação, quando comparados com os medidos imediatamente após a primovacinação. Este facto é justificado pela presença de anticorpos anti-pneumococos pré-existentes em circulação. O intervalo médio entre primovacinação e revacinação foi de 7 anos. Foram reportadas mais reações locais (como dor no local de injeção, rubor e edema) e reações sistémicas no grupo revacinado, contudo foram auto-limitadas. Verificou-se aumento dos títulos de anticorpos IgG e OPA nos participantes com comorbilidades, sugerindo que a revacinação é eficaz mesmo na presença de outras patologias. No subgrupo de idosos entre os 80 a 89 anos de idade os resultados foram semelhantes, propondo-se que existe uma resposta imune satisfatória mesmo nos extremos da faixa etária. Apesar dos resultados serem bastantes promissores, este estudo foi limitado a 161 participantes, avaliando apenas um pequeno subconjunto de serotipos.¹⁷

Infelizmente, não existe correlação entre os títulos de anticorpos e proteção contra a doença pneumocócica, o que limita a capacidade dos estudos predizerem a eficácia desta vacina na prática clínica.⁵

4.3. Eficácia na prevenção de doença invasiva

Embora relativamente rara, a forma invasiva é uma manifestação potencialmente fatal da doença pneumocócica. Dada a elevada mortalidade, a vacinação é uma medida de saúde pública fundamental em muitos países.^{9,21}

Estudos realizados após o licenciamento da PPV23, afirmam que a vacina é eficaz na prevenção da doença pneumocócica invasiva em idosos imunocompetentes, com maior eficácia nos casos de bacterémia.^{5,9,30} Em 1991, *Shapiro et al* demonstraram, num dos

maiores estudos realizados nesta área, uma redução de 56% dos casos de doença invasiva causada por serotipos cobertos pela PPV23, sublinhando o benefício clínico desta vacina.⁹ A proteção diminuiu com o avançar da idade, não sendo assegurada nos idosos imunocomprometidos.⁹ Atualmente, estima-se que a eficácia da PPV23 na prevenção de DIP em adultos mais velhos varia entre 50% a 80%.³⁰

Num estudo realizado em Madrid, uma região onde a doença invasiva é de notificação obrigatória desde 2007, verificou-se (1) aumento de pessoas vacinadas com PPV23, (2) redução da incidência de DIP por serotipos vacinais, (3) redução de certas formas de apresentação, como bacteremia e pneumonia/empiema. Contudo, a incidência de DIP em Madrid é inferior às restantes regiões espanholas, onde a vacinação anti-pneumocócica não está incluída no PNV pediátrico. Ademais, nos participantes não imunizados, apenas 25,5% dos casos eram causados por serotipos exclusivos da PPV23. Assim, estes resultados foram consequência da redução da circulação dos serotipos da PCV7, sugerindo imunidade de grupo. Os idosos de 80 anos e os pacientes de alto risco (com doença hepática, cardíaca e/ou renal crónica, consumo de álcool, entre outros) apresentaram diminuição da eficácia.¹⁸

Estes resultados foram semelhantes a um estudo retrospectivo israelita. Nos participantes de 65 a 74 anos de idade, verificou-se um enorme efeito protector com a imunização, mas este efeito não foi tão pronunciado no extremo da faixa etária. A vacinação com PPV23 reduziu a incidência de doença invasiva em 42%.³⁹

Na Tailândia, a imunização de idosos com ≥ 75 anos de idade reduziu a incidência de doença pneumocócica invasiva, bem como a mortalidade decorrente das suas complicações. No entanto, dois anos após a vacinação, constatou-se um aumento ligeiro da incidência, o que pode ser indicativo da diminuição da proteção com o tempo. Houve pouca influência da imunidade de grupo nos resultados, visto que apenas uma percentagem mínima de crianças estava imunizada.⁴⁰

Um estudo recente americano conduzido pela *Kaiser Permanent Northern California* (KPNC) demonstrou risco acrescido de DIP em participantes previamente imunizados com PPV23.⁴¹ O KPNC é um sistema integrado cuja informação médica está vinculada a um registo único.⁴¹ Além da vacinação, o aumento do risco verificou-se com o aumento da idade e com a presença e quantidade de patologias médicas subjacentes.⁴¹ Os autores sugeriram que este resultado pode advir da existência de variáveis de confusão, combinadas com uma vacina que não é altamente eficaz na prevenção de DIP.⁴¹ Em contrapartida, um estudo retrospectivo tailandês demonstrou que idosos diabéticos imunizados com PPV23 apresentavam redução do risco de DIP e de complicações associadas, como falência respiratória.⁴² A eficácia estimada da vacina foi de 14%, inferior à documentada noutros estudos, podendo ser justificada pela ocorrência de disfunção imune na consequência da diabetes. Outras justificações apresentadas para a baixa eficácia são: hiperglicémia como fator de risco para infeções de repetição, por aumento de citocinas pró-inflamatórias; diminuição da atividade dos neutrófilos; amostra mais envelhecida, comparativamente a outros estudos.⁴² Os autores afirmam que, mesmo na presença de comorbilidades, como *Diabetes Mellitus*, a imunização com PPV23 é necessária.⁴²

4.4. Eficácia na prevenção de pneumonia não invasiva

A pneumonia pneumocócica está associada a elevada morbidade e mortalidade. Cerca de um terço dos pacientes necessitam de cuidados intensivos e 20% morre durante o internamento ou no primeiro mês após alta. A pneumonia não invasiva é a manifestação mais frequente do espectro da doença pneumocócica, sendo a principal responsável pela elevada mortalidade associada à infeção pneumocócica, nos idosos.^{9,24}

Existe pouca evidência que suporte os benefícios clínicos da PPV23.^{9,24,29,39} Embora exista consenso quanto à eficácia da imunização na prevenção de doença invasiva, o efeito na

pneumonia é controverso.²⁹ Tendo em conta que uma vacina alternativa, a PCV13, foi recentemente aprovada para imunização dos adultos e idosos, é importante determinar qual a eficácia da PPV23 na prevenção de pneumonia adquirida na comunidade, a fim de avaliar e comparar com maior precisão o custo-benefício das diferentes estratégias de vacinação anti-pneumocócica.²⁹

Um dos maiores e mais importantes estudos realizados desde o licenciamento da PPV23 foi o CAPAMIS (*Effectiveness of Pneumococcal Vaccination Against Community-Acquired Pneumonia, Acute Myocardial Infarction and Stroke*). Este estudo observacional espanhol, com *follow-up* durante 3 anos, avaliou a eficácia da PPV23 na prevenção de pneumonia adquirida na comunidade, independentemente da etiologia, e de pneumonia pneumocócica.^{27,29} A eficácia variou de acordo com o tempo passado desde a vacinação, aumentando após exclusão dos participantes imunizados há mais de 5 anos, o que sugeriu eficácia a curto-prazo.^{27,29,30} Este estudo tem sido alvo de crítica porque (1) verificou-se diferenças significativas na distribuição dos fatores de risco no grupo de imunizados e não imunizados (como por exemplo, 16% dos não imunizados com PPV23 receberam a vacina inativada trivalente, enquanto que 85% dos imunizados foram também vacinados contra a gripe); (2) possível má classificação de casos não invasivos; (3) o estudo não atingiu nenhum dos objetivos primários.³⁰ *Ochoa-Gondar et al* concluíram que, face ao grau limitado de duração de proteção oferecido pela PPV23, novas estratégias de vacinação seriam necessárias.^{29,30} Contudo, dada a eficácia na prevenção de doença invasiva e efeitos adversos raros e auto-limitados, esta vacina deveria ser recomendada por apresentar um risco-benefício aceitável, mesmo se a eficácia na prevenção de pneumonia fosse nula.²⁹

Num estudo retrospectivo israelita, a PPV23 não foi eficaz na prevenção de pneumonia tratada em meio hospitalar. Este mesmo estudo tinha demonstrado um efeito protetor na DIP, principalmente nos idosos entre os 65 e 74 anos de idade. Os autores propõem que a diferença

de eficácia se deva a uma proteção humoral transitória, o que faz com que a vacina seja mais eficaz a atenuar uma bacteremia do que uma infecção local. Tendo em conta o aspeto retrospectivo do estudo, não foi possível distinguir os diferentes tipos de pneumonia, pelo que um fator protetor de pneumonia pneumocócica pode ter sido mascarado.³⁹

Segundo *Tsai et al*, a PPV23, além do benefício comprovado na prevenção de doença invasiva, reduziu em 60% os internamentos por pneumonia e em 93% a mortalidade como consequência desta entidade clínica.⁴⁰

Um estudo prospetivo japonês recente avaliou, pela primeira vez, a eficácia da PPV23 em pneumonia causada por serotipos específicos. Os resultados indicaram eficácia moderada contra pneumonia pneumocócica por serotipos vacinais, sem nenhum efeito protetor contra serotipos não-vacinais. Contudo, não estava documentado historial prévio de imunização com PPV23 em 27% dos pacientes, o que pode ter afetado a eficácia estimada. Na análise de subgrupos, identificou-se diferenças de eficácia consoante as características da população, com maior eficácia no sexo feminino (embora a diferença não tenha sido significativa). Obteve-se melhores resultados nos casos de pneumonia lobar, quando comparados com os de broncopneumonia. Ademais, não se verificou nenhum efeito significativo na redução da mortalidade por pneumonia pneumocócica. A imunização com PPV23 foi eficaz contra 40,1% das pneumonias causadas por serotipos tipo-PCV13, não sendo substancialmente diferente da eficácia estimada da PCV13 na prevenção de PAC pneumocócica, no estudo CAPiTA.⁴³

Domínguez et al demonstraram que a PPV23 apresentou alguma tendência, embora não significativa, na prevenção de pneumonia adquirida na comunidade, internamento na UCI e morte, quando se considerou participantes imunizados há mais de 5 anos como não vacinados. Após a sua exclusão da análise, a eficácia foi significativamente superior. Não foi possível estimar a eficácia da vacinação, porque os casos com confirmação do *Streptococcus*

pneumoniae foram limitados. Este estudo contabilizou a circulação do vírus *Influenza* como uma variável, uma vez que os autores consideraram que a presença de fatores ambientais e a circulação deste vírus podiam ser um dos motivos para as diferenças de eficácia observadas entre os diferentes estudos. Concluiu-se, assim, que a indicação para vacinar os idosos com PPV23 deveria ser mantida em Espanha, sendo necessária vigilância contínua dos serotipos circulantes.²⁴

É necessária precaução na interpretação dos resultados dos diferentes estudos, porque a introdução de vacinas conjugadas no PNV pediátrico pode reduzir a circulação dos serotipos vacinais, como consequência do efeito de imunidade de grupo.²⁷ A redução dos casos de pneumonia por serotipos tipo-PPV23 diminuem a eficácia e a necessidade de imunização.²⁷ Este efeito pode ter sido mais pronunciado nos EUA e em Israel, cuja cobertura vacinal com PCV13 a nível pediátrico é elevada.²⁷ As diferenças no desenho do estudo, as características da população avaliada e o próprio método diagnóstico são outros fatores que contribuem para a variabilidade de resultados.^{44,45}

4.5. Segurança

A PPV23 tem um historial clínico extenso, visto que está disponível há mais de 30 anos. No entanto, existem poucos estudos que confirmem a sua segurança. Os efeitos adversos mais frequentemente observados nos testes prévios ao seu licenciamento foram reações no local de injeção (como dor, edema e rubor), cefaleias, fadiga e mialgias. Os efeitos adversos graves foram raros. Verificaram-se mais reações nos revacinados.

Miller et al avaliaram os relatórios submetidos à VAERS (*Vaccine Adverse Event Reporting System*), um sistema que monitoriza a segurança das vacinas nos EUA, administrado pelo CDC e pela FDA, que recebe relatórios da população geral, dos prestadores de cuidados de saúde e do próprio fabricante. Foram analisados os relatórios submetidos entre

1990 e 2013. A reação mais frequentemente relatada foi dor no local de injeção, seguida de rubor e febre. Não foram reportados efeitos adversos graves em 92% dos relatórios, tendo sido a celulite um dos mais frequentes, constando atualmente na lista de efeitos adversos nas embalagens da vacina. Na verdade, pode ser difícil a distinção entre celulite e reações *celulite-like*, como rubor, eritema e edema, que são frequentes após imunização. Uma das principais limitações deste estudo prende-se com a pouca submissão de relatórios, relatórios incompletos ou preenchidos erroneamente. A dose administrada não foi especificada em 43% dos relatórios. Os autores concluíram que estes resultados são consistentes com outros estudos feitos durante o pré e pós-licenciamento, não tendo sido identificada nenhuma reação nova ou inesperada, o que demonstrou boa segurança.⁴⁶

Estes resultados vão ao encontro daqueles analisados por *Ohshima et al* e *Kawakami* e colegas, acrescentando que as reações locais e sistêmicas foram mais frequentes após a revacinação do que pós-primoinunização.^{17,38}

5. Vacina pneumocócica conjugada de 13 valências

5.1. Considerações históricas

A primeira vacina conjugada a ser licenciada foi a PCV7, em 2000, nos Estados Unidos da América, contendo os serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F. Esta vacina foi introduzida na Europa em 2001, num esquema de 4 doses, para imunização das crianças.^{6,31,34}

Vários ensaios clínicos demonstraram que a PCV7 reduziu a incidência de doença invasiva, pneumonia pneumocócica e diminuiu a colonização. Consequentemente, houve redução da transmissão do pneumococo, modificando a epidemiologia da doença pneumocócica devido ao efeito de imunidade de grupo (Figura 3). A imunização das crianças levou a um declínio dramático na incidência de DIP em todas as faixas etárias. Os internamentos por pneumonia diminuíram em 22%, nos idosos com mais de 85 anos de idade, sem ter ocorrido alteração na cobertura vacinal nesta faixa etária.^{9,31}

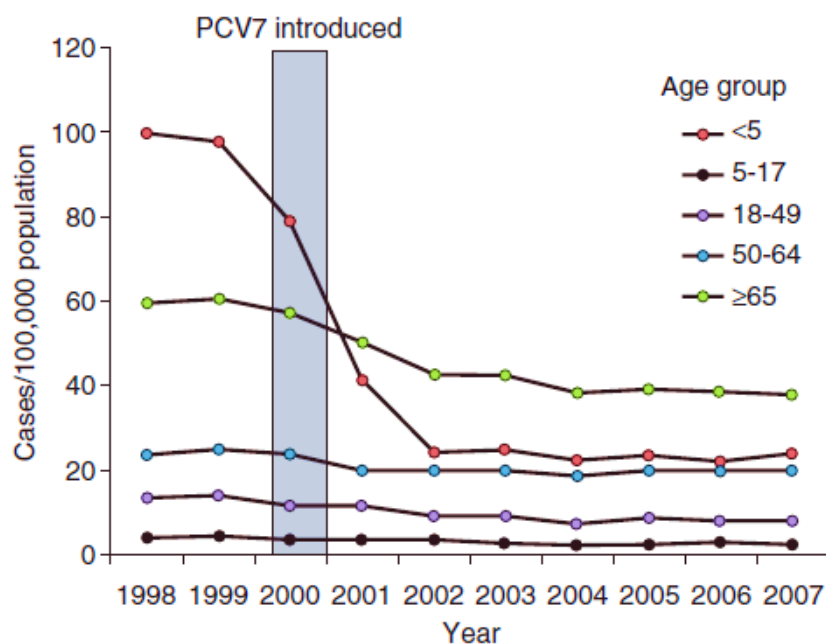


Figura 3: Efeito da imunidade de grupo na incidência de pneumonia. Adaptado de Janoff, Edward N. Musher, Daniel M. Principles and Practice of Infectious Diseases, Eighth Edition.

O aumento de estirpes não-vacinais levou à substituição da PCV7 pela PCV10 (com os serotipos da PCV7 mais os serotipos 1, 5, 7F) em 2010 e, posteriormente, pela PCV13. A PCV13 recebeu aprovação para imunização das crianças em 2009 na Europa e, em 2010, nos Estados Unidos da América.^{11,34}

No dia 30 de Dezembro de 2011, a FDA e a EMA aprovaram a imunização de adultos com ≥ 50 anos de idade, como medida preventiva de pneumonia e de DIP causada por serotipos vacinais. Esta aprovação baseou-se em dois estudos randomizados que compararam a resposta imune induzida pela PCV13 e pela PPV23, para os 12 serotipos comuns. *Jackson et al* concluíram que a PCV13 apresentou superioridade, com títulos de OPA e TMG estatisticamente superiores para 8 dos 12 serotipos, com resposta semelhante nos restantes. No seu outro estudo, cujos participantes foram idosos de 70 anos de idade previamente vacinados com PPV23, os títulos de OPA e TMG foram estatisticamente superiores após administração da PCV13, para 10 dos 12 serotipos, com resposta semelhante nos restantes. Os títulos foram inferiores no subgrupo de idosos de 80 anos de idade, mas a superioridade da PCV13 prevaleceu.^{30,47,48}

A 20 de Junho de 2012, o ACIP e o CDC, recomendaram a imunização de adultos com ≥ 19 anos de idade, com risco acrescido de doença invasiva, como os que apresentavam asplenia anatómica ou funcional, fístulas de LCR, implantes cocleares e/ou imunodeficiência.³⁰

A 19 de Setembro de 2014, após revisão dos resultados de um estudo randomizado, denominado CAPiTA, o ACIP modificou o esquema vacinal para o atualmente vigorado. A vacinação no idoso de 65 anos de idade ou superior foi considerada como categoria A, com nível de evidência 2.^{31,33}

Em Portugal, a PCV7, PCV10 e PCV13 foram disponibilizadas no final de 2001, meados de 2009 e no início de 2010, respetivamente.^{11,34} Contrastando com muitos países

européus, a PCV7 não foi imediatamente incluída no PNV pediátrico.^{11,34} Esteve disponível no setor privado de 2001 a 2009, tendo sido observado um aumento constante na cobertura vacinal ao longo do tempo e, em 2008, 75% das crianças com idade ≤ 2 anos estavam imunizadas.^{12,49} Dois anos após a substituição da PCV7, a PCV13 atingiu 63% de cobertura, tendo sido introduzida no PNV em 2015, num esquema de duas doses com uma de reforço.^{11,34}

5.2. Mecanismo de ação

As vacinas conjugadas são compostas por polissacarídeos covalentemente ligados a proteínas transportadores, que induzem uma resposta imune dependente de linfócitos T, com produção de imunoglobulinas G e linfócitos B de memória. Contrariamente ao que acontece com a PPV23, que estimula diretamente os linfócitos B, as vacinas conjugadas estimulam os linfócitos T-CD4+, com predominância dos anticorpos IgG1 e IgG3. A ativação dos linfócitos T pode condicionar uma imunidade mais duradoura após doses de reforço e/ou exposição natural aos serotipos da vacina.^{2,16,22,36,50}

A PCV13 contém os serotipos da PCV7 e os serotipos 1, 3, 5, 6A, 7F e 19A, todos ligados a uma toxina diftérica não-tóxica, a CRM197.^{32,51} Ademais, esta vacina contém 12 serotipos comuns à PPV23, com um serotipo adicional, o 6A.²²

Nos dois estudos de *Jackson et al*, a PCV13 revelou ser mais imunogénica que a PPV23, embora confira menor proteção do ponto de vista da variabilidade de serotipos contidos.^{22,48} *Greenberg* e colegas também compararam a imunogenicidade da PCV13 e da PPV23, em pessoas entre os 60 e 64 anos de idade não imunizados previamente com vacinas anti-pneumocócicas, obtendo resultados semelhantes.⁵² Em todos, foi possível observar um bom perfil de segurança.⁵²

5.3. Atuação na colonização orofaríngea

Um dos benefícios das vacinas conjugadas é que estas possuem a capacidade de reduzir a colonização do pneumococo, apesar dos mecanismos não serem totalmente compreendidos.^{2,36}

A colonização nasofaríngea é considerada um fator importante no desenvolvimento de infecção pneumocócica. Desta forma, a monitorização da colonização pode oferecer informações relevantes sobre o risco de desenvolvimento da doença, não só para o hospedeiro, como também para a comunidade.^{2,36}

Ansaldi et al avaliaram a colonização nasofaríngea de adultos com ≥ 60 anos de idade. Neste estudo transversal, o objetivo foi descrever a epidemiologia dos serotipos colonizadores dos adultos e compará-los com os observados num estudo com crianças, feito no ano anterior, na mesma área geográfica, com recurso aos mesmos métodos laboratoriais. A prevalência de colonizadores foi de 18,7%, sendo superior nos idosos entre os 70 e os 79 anos. Na análise multivariável, os autores concluíram que o contato com crianças que frequentavam a creche duplicou a colonização dos idosos com idades compreendidas entre 70 e 79 anos. Verificou-se uma correlação positiva entre a prevalência dos serotipos mais identificados e aqueles observados nas crianças, reforçando a hipótese de uma possível transmissão entre avós e netos, denotando a importância do reservatório pediátrico.⁵³

Esposito et al avaliaram o padrão de colonização dos idosos italianos, com o intuito de analisar o potencial da PCV13 na redução da colonização. O serotipo mais frequente foi o 19F, presente em 66,7% dos idosos com ≥ 75 anos de idade. De uma forma global, a taxa de colonização foi baixa (9,8% da amostra). Dos colonizados, a maioria apresentou pelo menos um serotipo contido na PCV13 (89,3% e 75%, dos idosos com < 75 anos e ≥ 75 anos, respetivamente). A prevalência da colonização foi inferior ao reportado em estudos anteriores. Participantes mais idosos, diferença de métodos utilizados para serotipagem, contacto com

crianças, antibioterapia prévia, imunização pediátrica com a PCV13 são motivos que podem explicar as diferenças observadas. A presença de comorbidades correlacionou-se com menor risco de colonização. Idosos com serotipos exclusivos da PCV13 tinham menos comorbidades, principalmente doenças cardíacas e alergias. Embora se trate de uma amostra pequena, num cenário geográfico limitado, este estudo demonstrou que a monitorização da circulação do pneumococo permite inferir sobre o potencial efeito protetor da vacinação anti-pneumocócica.^{36,54}

Em suma, ambos os estudos sublinharam que a colonização dos idosos não é um evento raro e que as novas recomendações da ACIP poderão ter um impacto valioso na prevenção de doença pneumocócica.³⁶ No entanto, deve-se notar que a proteção é específica para os tipos capsulares incluídos nas vacinas.² Posto isto, a diminuição da colonização e transmissão de estirpes vacinais pode levar à emergência de estirpes não-vacinais.²

5.4. Atuação na resistência à antibioterapia

A resistência à penicilina rapidamente se disseminou por todo o mundo, após a sua deteção inicial na década de 1970. Antes da introdução da PCV7, em alguns países como França e Espanha, a taxa de não suscetibilidade à penicilina (NSP) era superior a 50%, cujas estirpes correspondiam predominantemente a serotipos tipo-PCV7. Após a sua disponibilização para imunização pediátrica, muitos estudos demonstraram diminuição da NSP, com aumento da resistência de serotipos não-vacinais. O principal serotipo associado à resistência do tratamento médico foi o serotipo 19A, não contido na PCV7, com emergência de estirpes multirresistentes nos anos prévios à introdução da PCV13.^{2,8}

Desde 2007 que o Instituto de Microbiologia e o Instituto de Medicina Molecular monitorizam as infeções pneumocócicas invasivas em Portugal, com um sistema de vigilância que inclui 30 laboratórios de microbiologia por todo o país.^{11,12}

Horácio et al avaliaram a resistência aos antibióticos durante 13 anos (1999 a 2011). Das estirpes de pneumococo responsáveis por pneumonia lobar não invasiva, 16,2% apresentaram baixa resistência à penicilina e 2,3% foram altamente resistentes. Das resistentes à eritromicina, 84% apresentaram o fenótipo MLSB e 16% apresentaram o fenótipo M. A resistência à levofloxacina foi superior nos idosos, quando comparada as restantes faixas etárias. Todas foram sensíveis à vancomicina e ao linezolid. Nos 13 anos avaliados, constatou-se um aumento global de resistência à eritromicina (8% para 18%) e à clindamicina (7% para 15%), com uma grande proporção de estirpes incluída na PCV7. De forma global, a introdução da PCV7 para imunização pediátrica, em Portugal, não diminuiu a proporção de estirpes resistentes, contrariamente ao observado na Europa e América. Considerando o período mais recente (2009-2011), a redução da incidência das estirpes resistentes tipo-PCV7 foi acompanhada pela emergência de novas estirpes resistentes não-PCV7.¹²

Horácio e colegas avaliaram os mesmos parâmetros na doença invasiva.¹¹ A maior taxa de resistência à penicilina e eritromicina foi registada em 2010, tendo diminuído no ano consecutivo.¹¹ A redução da doença invasiva causada por serotipos tipo-PCV7 não foi acompanhada pela diminuição da resistência à antibioterapia, em parte devido à seleção de genótipos resistentes entre os serotipos 14 e 19A.¹¹ Estes resultados foram concordantes com os observados num estudo anterior.⁵⁵ As resistências estavam mais associadas a serotipos da PCV13 e da PPV23.⁵⁵ Apesar do aumento global da NS, observou-se redução das resistências por serotipos tipo-PCV7 e PCV13, nos idosos.⁵⁵ Comparando ambos os estudos, os resultados observados são semelhantes na pneumonia como na DIP. Isto pode dever-se a (1) redução dos

serotipos tipo-PCV7 mais lenta na pneumonia (2) aumento da incidência de estirpes resistentes não-PCV7 no primeiro estudo.¹²

Num estudo recente português, observou-se uma diminuição da resistência ao tratamento médico, nomeadamente com eritromicina, clindamicina e tetraciclina, de 2012 a 2014. Este resultado deveu-se à redução da incidência global dos serotipos 19A e 14, associada à diminuição da proporção das suas estirpes resistentes. No entanto, estes serotipos continuam a ser os que apresentam maior taxa de resistências. A resistência à antibioterapia foi mais frequente nos serotipos não-vacinais, nomeadamente o 6C e 15A. Em 2014, o serotipo 15A foi o mais resistente à eritromicina e o segundo menos suscetível à penicilina.³⁴

Segundo um estudo americano, após a introdução da PCV13 no PNV pediátrico, verificou-se redução da incidência anual de DIP causada por serotipos NS aos antibióticos, incluindo casos de multirresistência, principalmente nos idosos. A resistência associada a serotipos tipo-PCV13 diminuiu, principalmente devido à redução do serotipo 19A, tendo sido observado aumento da incidência de serotipos não-vacinais, como o 35B, 33F, 22F e 15A. A não-suscetibilidade foi superior na classe dos macrólidos, seguido de cefalosporinas, tetraciclina e penicilina, não tendo sido verificada com o uso de fluoroquinolonas.⁸

A preocupação relativa ao efeito da pressão seletiva decorrente do uso de antibióticos e da vacinação mantém-se, visto que o aumento de serotipos não-vacinais resistentes é uma realidade. O uso adequado da antibioterapia continua a ser uma estratégia eficaz na redução das resistências.⁸

5.5. Eficácia na prevenção de doença invasiva

As vacinas conjugadas têm demonstrado eficácia e segurança na prevenção de doença invasiva. Existem inúmeros estudos sobre os benefícios da PCV7, com eficácia documentada acima de 90% na prevenção de DIP. A PCV13, com maior cobertura de serotipos, tornou-se uma alternativa razoável para imunização.^{5,28}

Em Navarra, Espanha, verificou-se uma redução de 23% da incidência de doença invasiva nos idosos, nos primeiros anos após a introdução da PCV13 a nível pediátrico, com aumento dos serotipos 6C e 15A, ambos não-vacinais. Contudo, é possível que estas alterações possam ser consequência de variações serotípicas, pressão seletiva de antibióticos ou alterações na epidemiologia da gripe.²⁸

Noutro estudo espanhol, verificou-se redução dos casos de peritonite, aumento da incidência de septicémia e ausência de variação na incidência de meningite. Estas alterações acompanharam-se por diminuição da taxa de mortalidade por septicémia e por peritonite, mantendo-se estável na meningite. A cobertura vacinal dos idosos com PPV23 foi baixa, não tendo ocorrido flutuações ao longo do tempo, pelo que estes resultados foram consequência dos efeitos indiretos da imunização das crianças com PCV13, que esteve incluída no PNV pediátrico de 2010 a 2012. Existem algumas limitações, como o facto do estudo se basear em registos hospitalares, não sendo representativo da população idosa saudável e não apresentar informação sobre a epidemiologia dos serotipos. Os autores concluíram que é necessário avaliar, em estudos futuros, esta associação entre imunização com PCV13 e septicemia.¹⁹

Segundo *Harboe et al*, houve decréscimo da incidência de doença invasiva após implementação da PCV13 para imunização das crianças, possivelmente como consequência do efeito de imunidade de grupo. Verificaram-se alterações epidemiológicas, com 6% dos casos de doença invasiva a serem causados por serotipos tipo-PCV7, em contraposição com os 41% observados no período prévio à introdução das vacinas conjugadas. Em contraste, os

serotipos não-PCV13 aumentaram de 30% para 59%. Este incremento deveu-se a (1) aumento da proporção de serotipos exclusivos da PPV23, como o 8, 9N, 12F e 22F; (2) aumento da proporção de serotipos não-vacinais, sem predominância específica. A redução da incidência da meningite não foi significativa. Observou-se diminuição da mortalidade associada à doença invasiva. Este estudo baseou-se apenas em DIP confirmada por cultura, o que pode levar a subestimação da incidência de doença invasiva. Os autores concluíram que é possível, num futuro próximo, que a imunização dos idosos com PCV13 seja menos relevante, do ponto de vista de saúde pública, devido à imunidade de grupo alcançada com a vacinação das crianças, enquanto que a PPV23 proporcionará uma vantagem no que concerne à cobertura de maior variabilidade de serotipos.⁵⁶

No CAPiTA, um estudo randomizado, duplamente cego, foi demonstrado que a PCV13 foi eficaz na prevenção do primeiro episódio de DIP, nos idosos, incluindo a doença causada por serotipos não-vacinais e indeterminados. A eficácia estimada para serotipos da PCV13 foi de 75% e persistiu durante 4 anos.²⁰

Em Portugal também ocorreram alterações epidemiológicas. Por exemplo, o serotipo 19A está atualmente mais associado à doença pneumocócica nos idosos. Esta alteração pode ter sido consequência da pressão seletiva exercida por esquemas frequentes e/ou prolongados de antibioterapia, o que é comum nesta faixa etária. Os serotipos 3 e 7F foram os mais prevalentes, mesmo após a introdução da PCV7. Ambos estão incluídos na PCV13, o que significa que a doença invasiva podia ser potencialmente prevenida com a imunização com a PCV13. A incidência dos serotipos tipo-PCV13 diminuiu de 2008 em diante (por redução do serotipo 1 e 5, essencialmente), o que indica que esta redução não se deveu à introdução da PCV10 ou da PCV13 a nível pediátrico, podendo, no entanto, ter sido acelerada por estas. A PCV13 não teve tanto impacto na redução da incidência nos serotipos tipo-PCV7, como o observado nos EUA, possivelmente porque existem diferenças na transmissão dos serotipos,

na pressão seletiva imposta sobre a população de pneumococos, aumento mais gradual da imunização com PCV7, com menor cobertura. Em 2011, a proporção de serotipos tipo-PCV13 atingiu os 53,5%, o que significa que a imunização com esta vacina poderá ainda prevenir mais de metade dos casos de doença invasiva.⁵⁵

O serotipo 3 continua a ser o mais associado a doença invasiva, segundo um estudo português mais recente. As principais diferenças observadas entre este estudo e o anterior foram nos serotipos 5, 7F, 19A, 20 e 22F. O declínio dos serotipos 19A e 7F são consistentes com um possível efeito de imunidade de grupo, como consequência da imunização pediátrica com PCV13. O segundo serotipo mais frequente em idosos com doença invasiva foi o 22F, em 2013 e 2014. Nos EUA, este serotipo tem sido apontado principal causador de doença invasiva na era pós-PCV13, tal como o serotipo 8. Em 2014, apenas 30,8% dos serotipos identificados pertenciam à PCV13, enquanto que 75% foram tipo-PPV23, sendo estes últimos responsáveis pela maioria dos casos de DIP.³⁴

A ocorrência de complicações nos quadros de pneumonia invasiva é determinada por características do hospedeiro, havendo evidência crescente de que o microorganismo tem papel no seu desenvolvimento. Num estudo retrospectivo espanhol, constatou-se que os pacientes infetados com serotipos vacinais apresentavam falência respiratória hipoxémica mais grave. O choque séptico estava mais associado aos serotipos 3 e 19A e as complicações supurativas (empiema, efusão pleural, pneumonia necrotizante) relacionavam-se mais com os serotipos 1, 3, 5, 7F, 8 e 19A. Os autores concluíram que os serotipos tipo-PCV13 relacionavam-se com o desenvolvimento de complicações respiratórias.⁵⁷

Assim, a eficácia da vacinação é francamente determinada pela correspondência entre os serotipos em circulação e aqueles contidos nas vacinas. Esta é uma das principais causas para as diferentes eficácias verificadas entre estudos. Outras causas prendem-se com a suscetibilidade da população à infeção.^{20,28}

5.6. Eficácia na prevenção de pneumonia não invasiva

Uma das principais preocupações prende-se com a dúvida se as vacinas conjugadas são tão eficazes nos idosos, quanto o observado nas crianças. A magnitude da eficácia da PCV13 na prevenção de pneumonia é um ponto-chave na avaliação dos seus potenciais benefícios ao nível de saúde pública.⁵

Após a introdução das vacinas conjugadas observaram-se alterações epidemiológicas na distribuição dos serotipos a nível global. O serotipo 19A, seguido do 7F, 7A, 3 e 5 foram os mais identificados nos casos de PAC e de pneumonia associada aos cuidados de saúde, segundo *Sherwin et al.* Dos serotipos identificados, 11% foram do tipo-PCV13 e 25% do tipo-PCV7. Esta percentagem foi inferior ao esperado, o que pode refletir os efeitos protetores da PCV7 e da PPV23. Este estudo foi dos primeiros a avaliar a doença pneumocócica através de métodos de deteção de antígenos urinários sero-específicos. A incidência de PAC foi inferior à documentada no Reino Unido e Dinamarca, que utilizaram métodos semelhantes de deteção. Esta variação pode resultar da relativa insensibilidade do teste ou ser consequência do declínio da prevalência de doença pneumocócica na era pós-PCV7.⁶

Em Portugal, o serotipo 3 foi o que mais se correlacionou com DIP e pneumonia pneumocócica. Na verdade, os serotipos mais identificados na pneumonia foram o 6A, 11A, 15C, 19F, 23B. Este resultado é concordante com o facto dos serotipos 6A, 11A e 19F terem baixo potencial de invasão, manifestando-se essencialmente como doença local. Os serotipos tipo-PCV7 diminuíram gradualmente, de 31% para 11%, de 1999 a 2011, respetivamente. Em 2011, a proporção de serotipos incluídos na PPV23, PCV7 e PCV13 foi de 66%, 10,3% e 43,7%, respetivamente. Os serotipos tipo-PCV13 e PPV23 sofreram flutuações na incidência, de 1999 a 2011, apresentado apenas um decréscimo acentuado no período de 2008 a 2009, que pode ser justificado com o uso prolongado da PCV7.¹²

Um estudo randomizado, controlado, duplamente cego, realizado na Holanda, com duração de 3 anos, denominado CAPIITA (*Community-acquired pneumonia immunization trial in adults*) teve, como objetivo principal, avaliar a eficácia da PCV13 na prevenção de um primeiro episódio de PAC causado por serotipos vacinais, em idosos com ≥ 65 anos, imunocompetentes, não imunizados previamente com nenhuma vacina anti-pneumocócica. Aleatorizaram os 84,496 participantes em dois grupos: o imunizado e o placebo. Para um episódio de PAC ser confirmado, foi necessário a presença de, pelo menos, dois critérios clínicos (tosse, produção de expectoração ou alteração da expectoração, febre $> 38^{\circ}\text{C}$ ou inferior a $36,1^{\circ}\text{C}$, entre outros), uma radiografia do tórax compatível com pneumonia e confirmação por cultura ou detecção de antígenos urinários sero-específicos. Demonstrou-se uma eficácia de 45,6% e 5,1% na prevenção de PAC por serotipos vacinais e PAC de qualquer etiologia, respetivamente.^{16,20,30}

Este estudo constituiu o pilar das novas recomendações sobre vacinação anti-pneumocócica. Todavia, tem sido bastante criticado por ter sido conduzido num país com pouca variedade racial, não sendo representativo da população de muitas áreas geográficas, mas também porque não representa a eficácia em idosos imunodeprimidos e, acima de tudo, não esclarece se a imunização com PCV13 é tão eficaz quanto a administração sequencial de PCV13 e PPV23.^{20,32}

Numa análise *post hoc* do CAPIITA, a eficácia da PCV13 foi superior em idosos com *Diabetes Mellitus*. Este efeito não foi observado em doentes fumadores ou naqueles com patologia cardíaca, renal ou respiratória crónica. No entanto, mesmo com eficácia inferior na doença respiratória, estes são os pacientes que mais beneficiam da imunização, por apresentarem risco acrescido de pneumonia.⁵⁸

Num estudo observacional retrospectivo, a PCV13 foi considerada um fator protetor independente para mortalidade por pneumonia. Dos pacientes idosos internados por PAC, os

que estavam vacinados com PCV13 apresentaram melhores taxas de sobrevivência ao final de um ano. A mortalidade global e a mortalidade por pneumonia adquirida na comunidade foram inferiores no grupo imunizado com PCV13, quando comparado com os não imunizados ou imunizados com PPV23. Neste estudo, a taxa de internamentos por PAC foi inferior ao observado em estudos prévios, o que pode representar diferenças de abordagem na admissão dos doentes nas enfermarias ou então ser consequência do efeito de imunidade de grupo. A principal limitação deste estudo é a pequena amostra de pacientes vacinados com PCV13.²⁵

Os potenciais efeitos da imunidade de grupo, alcançados através da vacinação universal pediátrica, poderão limitar os benefícios da imunização dos idosos com a PCV13. Na eminência de ocorrerem alterações epidemiológicas serotípicas, com emergência de serotipos não-vacinais, novos esquemas de vacinação poderão ser necessários.⁵

5.7. Segurança

Embora seja bem aceite que a vacinação é a medida preventiva de doença pneumocócica mais eficaz nos idosos, as recomendações sobre a vacinação anti-pneumocócica são heterógenas, nos países ocidentais. Dada a disponibilidade atual da PCV13 para imunização do idoso, é importante aferir acerca da sua eficácia e segurança, de forma a que haja evidência suficiente que apoie a sua recomendação a nível global.⁵⁹

Jackson et al compararam a segurança da PCV13 e a da PPV23, em idosos com ≥ 70 anos, previamente imunizados com PPV23, num estudo randomizado, duplamente cego.⁴⁸ As reações locais e efeitos sistémicos foram mais frequentes após vacinação com PPV23.⁴⁸ Após a administração da PCV13, as reações mais comuns foram, por ordem decrescente de frequência: dor no local de injeção, rubor e edema local.⁴⁸ Mialgias, fadiga e cefaleias foram os efeitos sistémicos mais frequentes.⁴⁸ Resultados semelhantes foram descritos num estudo observacional japonês, com exceção da limitação do movimento do braço, que foi o evento

local mais frequente.⁵¹ Não foram reportadas mortes nem houve descontinuação do estudo por efeitos severos relacionados com a vacinação.⁵¹ No estudo realizado por *Tinoco et al*, os efeitos secundários ocorreram até 14 dias após a vacinação, relatando as mesmas reações locais e sistêmicas que os estudos anteriores.⁶⁰

No CAPiTA, a frequência de reações locais e sistêmicas foi superior no grupo imunizado que no placebo, devido à maior prevalência de reações no local de injeção e mialgias. Não houve diferença estatística entre os grupos no que concerne a eventos adversos severos ou mortes.²⁰

Durando et al avaliaram o perfil de segurança e tolerabilidade da PCV13, em Liguria, uma região italiana, durante uma campanha de saúde pública, com imunização gratuita de idosos nascidos em 1938 e 1939. Nesta região, a PCV13 está incluída no PNV pediátrico desde 2013 e é gratuita para todos os idosos com ≥ 70 anos. Não foram observadas reações locais nos 30 minutos após a vacinação. Foi detetada, pelo menos, uma reação local em 31.6% dos pacientes e, destas, $< 2\%$ foram severas. Dor no local de injeção foi a reação mais comum, resolvendo nos 3 dias após imunização. Mialgias, fadiga e cefaleias foram os efeitos sistêmicos mais frequentes, sendo que 21,5% reportou, pelo menos, um evento sistémico. No espectro dos eventos adversos não-solicitados, sintomas *influenza-like*, nasofaringite e ITRS foram os mais comuns, embora raros. Foi reportado apenas um evento adverso grave potencialmente relacionado com a PCV13, num idoso de 75 anos de idade, diagnosticado com pneumonia adquirida na comunidade 29 dias após imunização, do qual recuperou integralmente.⁵⁹

6. Associação da PCV13 com a PPV23

No estudo de *Jackson et al*, a PCV13 demonstrou ser mais imunogénica que a PPV23, em idosos com ≥ 70 anos de idade, previamente imunizados com PPV23. Os títulos de OPA, um mês pós-PCV13, foram superiores aos da PPV23 para 10 dos 12 serotipos. A revacinação com PCV13 foi superior para 11 dos 12 serotipos avaliados, quando comparada com administração sequencial de PCV13 e PPV23. Concluiu-se, assim, que a imunização com PCV13 não influenciou negativamente a resposta imune, sendo possível administrações subsequentes desta vacina, havendo maior benefício em revacinar com PCV13 do que com PPV23. A resposta imune foi superior pós-PCV13 do que pós-PPV23 em todas as faixas etárias analisadas, incluindo idosos com ≥ 80 anos de idade. A PCV13 teve um perfil de segurança aceitável em pré-imunizados com PPV23. As reações locais foram superiores na revacinação com PPV23, do que na imunização com PCV13. Não se verificou aumento da reatividade na vacinação com PCV13 após a administração de PCV13 ou PPV23, no ano anterior. Os resultados demonstraram que a PCV13 induziu uma resposta imune mais robusta, apesar da menor cobertura de serotipos. Assim, em doentes previamente imunizados, a PCV13 conferiu maior grau de imunidade do que a PPV23.^{22,48}

Noutro estudo, *Jackson et al* demonstraram que a revacinação com a PCV13 apresentou títulos de OPA superiores aos da primoimunização, em participantes de 60-64 anos. A revacinação com PPV23 teve uma resposta inferior. A administração de PCV13 após PPV23 foi superior para 10 dos 13 serotipos avaliados, quando comparada com uma única dose de PPV23. O estudo concluiu que a resposta imune foi superior quando se administrou primeiro a PCV13, seguida da PPV23. Esta conclusão é corroborada pelo estudo de *Greenberg et al*.^{22,37,52}

6.1. Recomendações atuais

O ACIP considerou vários fatores quando determinou o tempo de intervalo ótimo entre as vacinas: resposta imune, segurança, janela de proteção contra doença causada por serotipos únicos da PPV23 e data da próxima consulta nos cuidados de saúde primários.³³

Segundo as recomendações atuais:

- Idosos com ≥ 65 anos, sem vacinação anti-pneumocócica prévia ou desconhecida: imunizar com PCV13 seguida da PPV23 após, pelo menos, 6-12 meses. As vacinas não devem ser coadministradas.³³
- Idosos com ≥ 65 anos e vacinação com PPV23 prévia: imunizar com PCV13 após, no mínimo, 1 ano desde a última administração com PPV23.³³
- Idosos com ≥ 65 anos e vacinação com PPV23 prévia, antes dos 65 anos: imunizar com PCV13 após os 65 anos de idade e, pelo menos, 1 ano depois da última administração de PPV23. Este grupo deve ser revacinado com PPV23, no mínimo, 6 a 12 meses após a PCV13 e, pelo menos, 5 anos após a última dose de PPV23.³³

A coadministração com a vacina trivalente inativada demonstrou ser imunogénica e segura. Não existem dados sobre a coadministração com outras vacinas. A vacinação com PCV13 está contraindicada em pessoas com historial clínico de reação alérgica severa, como anafilaxia, a algum componente da PCV13, como a proteína diftérica.³³

O CDC vai reavaliar o impacto das recomendações atuais, nomeadamente a cobertura vacinal, incidência de DIP e PAC causada por serotipos vacinais. A monitorização dos casos de doença pneumocócica em idosos não vacinados com PCV13 pode auxiliar na avaliação

dos efeitos indiretos da vacinação. O ACIP será atualizado, de forma a avaliar a necessidade de implementação de um novo esquema vacinal, ou manutenção do atual.^{22,33}

7. Custo-eficácia da vacinação anti-pneumocócica

Face às novas recomendações impostas pelo ACIP, muitos estudos sobre o custo-eficácia da vacinação anti-pneumocócica têm sido publicados.

Um estudo espanhol utilizou um modelo dinâmico, para avaliar o custo-eficácia da imunização de idosos com PCV13, comparando com a não vacinação. Apenas foram calculados os custos diretos e a análise foi feita para coberturas vacinais entre os 60% e 80% (similar à imunização com a vacina trivalente inativada, em 2009-2010) e para uma eficácia estimada de 40 a 75%. Assumiu-se que 60% foi a proporção de casos de DIP e de pneumonia causada por serotipos tipo-PCV13, com base em estudos espanhóis anteriores. Com a imunização, verificou-se redução de mais de 125.000 casos, maioritariamente devido à diminuição da incidência de pneumonia. Com a imunização dos idosos com PCV13, os custos inerentes à vacinação foram superados pela poupança resultante da evicção da doença pneumocócica. A imunidade de grupo teve pouca influência nos resultados, uma vez que a PCV13 só consta no PNV das crianças em Madrid e na Galiza.⁶¹

No Japão, a inclusão da PCV13 só mostrou ser custo-eficaz se fosse subsidiada e administrada em dose única.⁶² Caso contrário, a imunização dos idosos com PPV23 foi a opção mais económica.⁶² *Heo et al* verificaram que tanto a imunização com PPV23 ou PCV13 foram custo-eficazes, quando comparadas com não vacinação, sendo que a substituição da PPV23 pela PCV13 demonstrou ser o melhor cenário.⁶³ A administração sequencial de PCV13-PPV23 foi superior à PPV23 isolada, independentemente da cobertura vacinal.⁶³ Na Austrália, a implementação da PCV13 não demonstrou ser vantajosa quando comparada com ausência de vacinação, mas apresentou melhores resultados que a PPV23.⁶⁴ Este resultado deveu-se à maior prevenção de doença com a PCV13 e à assunção de que a

PPV23 não apresentava eficácia na prevenção de PAC.⁶⁴ Para a PCV13 ser custo-eficaz, o preço teria que ser reduzido ou a proteção deveria ser superior a 15 anos.⁶⁴

Num estudo francês, nenhum cenário foi favorável à imunização com PCV13. Verificou-se um custo adicional de 29,5 milhões de euros, se fosse feita a substituição na população imunocompetente. A vacinação com PPV23 continuou a ser a melhor estratégia.⁶⁵

Na Bélgica, um estudo demonstrou que a PPV23 foi mais vantajosa, se fosse considerada uma duração de proteção superior a 5 anos. A diferença de custo das vacinas foi o fator principal que condicionou este resultado. Nos idosos entre os 65-74 anos, para a PCV13 ser mais favorável que não vacinar, a duração de proteção deveria ser superior a 6 anos e não poderia ocorrer diminuição da proporção dos seus serotipos na comunidade. Outra possibilidade seria igualar o preço da PPV23, para uma proteção de 5 anos e redução da incidência dos serotipos que não ultrapassasse os 24%. Nos idosos entre os 75 e os 90 anos de idade, a PCV13 e a PPV23 apresentaram bons resultados, pela diminuição do período de vida expectável. A associação da PCV13 com a PPV23 não demonstrou ser custo-eficaz. Seria se a duração da PCV13 fosse igual ou superior a 15 anos.⁶⁶

É difícil fazer comparações entre estudos, devido às diferentes metodologias usadas e às presunções que são feitas.⁶¹ Ademais, os efeitos da imunidade de grupo, não contabilizados em muitos estudos, poderão afetar os resultados.⁶⁴ Assim, com as alterações epidemiológicas, a cobertura serotípica da PPV23 parece ganhar mais relevo. É, por isso, necessária monitorização da epidemiologia da doença pneumocócica.⁶⁵

8. Conclusão

Com o envelhecimento, o sistema imune sofre declínio funcional, predispondo os idosos a um risco elevado de doença pneumocócica. A elevada morbidade e mortalidade associada à infecção pneumocócica e o aumento das resistências ao tratamento médico são razões que sublinham a importância da vacinação enquanto estratégia de saúde pública. Duas vacinas estão atualmente disponíveis para imunização do idoso: a vacina pneumocócica polissacarídica de 23 valências (PPV23) e a vacina pneumocócica conjugada de 13 valências (PCV13).

O benefício da PPV23 na prevenção de doença invasiva pneumocócica é claro, sendo confirmado pela maioria dos estudos, apesar da eficácia documentada ser inferior nos mais idosos e na presença de comorbidades. Num estudo, a incidência de doença invasiva aumentou ligeiramente dois anos após a vacinação, o que parece implicar uma eficácia limitada. Apenas numa análise foi observada uma associação positiva entre risco acrescido de doença invasiva e imunização com PPV23, possivelmente pela presença de variáveis de confusão.

Os resultados são mais contraditórios no que concerne à eficácia na prevenção de pneumonia não invasiva. De um modo global, foi demonstrada eficácia moderada, principalmente nos serotipos vacinais, sendo nula a eficácia na prevenção de pneumonia de qualquer etiologia e na causada por serotipos não-vacinais. A exclusão de participantes imunizados há mais de 5 anos aumentou a eficácia da PPV23, sugerindo eficácia a curto-prazo. Um estudo demonstrou uma eficácia semelhante à relatada para a PCV13, o que pode implicar um maior benefício decorrente da imunização do idoso com PCV13.

Em todos os estudos observou-se um bom perfil de segurança e tolerabilidade. A celulite, um efeito adverso grave, foi relatada com alguma frequência. No entanto, não é fácil

a distinção entre celulite e reações *celulite-like*, o que pode ter influenciado os resultados observados.

A PCV13, apesar de ter menor cobertura de serotipos, revelou ser mais imunogénica que a PPV23, mesmo nos mais idosos, cuja eficácia foi inferior.

O aumento da colonização dos idosos, principalmente nos de idade mais avançada, relacionou-se positivamente com o contacto com crianças que frequentavam a creche. Segundo um estudo, a maioria dos idosos colonizados apresentava pelo menos um serotipo coberto pela PCV13. A presença de comorbilidades foi associada a um menor risco de colonização.

Após a introdução desta vacina conjugada na imunização das crianças, verificou-se uma redução na doença invasiva por serotipos não suscetíveis à antibioterapia. Paralelamente, houve incremento de serotipos não-vacinais resistentes, transversal a todos os estudos analisados.

A eficácia na prevenção de doença invasiva foi demonstrada. Num dos principais estudos, a PCV13 revelou ser extremamente eficaz na redução da incidência de doença invasiva causada por serotipos vacinais, serotipos não-vacinais e serotipos não-determinados. Existe controvérsia quanto às alterações epidemiológicas observadas, com alguns estudos a reportar aumento da incidência de doença por serotipos não-vacinais e por serotipos exclusivos da PPV23. Num estudo, verificou-se aumento da incidência de septicémia no idoso após a introdução da PCV13 a nível pediátrico, sendo necessário avaliar esta correlação em estudos futuros.

No principal estudo da área, a imunização do idoso com PCV13 foi eficaz na prevenção de pneumonia adquirida na comunidade por serotipos vacinais, apresentando ainda algum efeito nas restantes etiologias de pneumonia. Segundo um estudo, a PCV13 foi considerada um fator protetor independente para mortalidade por pneumonia.

Tal como a PPV23, esta vacina apresentou um bom perfil de segurança. Dor, rubor e edema no local de injeção foram as reações locais mais frequentes, à exceção de um estudo, no qual a limitação do movimento do braço foi o mais comum. Os efeitos sistémicos mais frequentes foram mialgias, fadiga e cefaleias. Apenas foi reportado um efeito adverso grave potencialmente relacionado com a imunização com PCV13, um caso de pneumonia adquirida na comunidade.

A revacinação do idoso com a PPV23 tem sido associada a hiporresponsividade. Estudos mais recentes sugerem que, embora a resposta imunológica seja inferior após a revacinação quando comparada com a primovacinação, doses subsequentes de PPV23 continuam a ser imunogénicas, mesmo nos mais idosos e na presença de comorbilidades. A revacinação com PPV23 apresentou mais reações locais do que a associação PCV13-PPV23. A associação de ambas as vacinas foi superior à revacinação com PPV23, em todos os estudos analisados.

A imunização do idoso com PCV13 foi custo-ineficaz na maioria dos estudos. Apenas dois estudos relataram benefício económico com o uso isolado dessa vacina. Nos restantes, a PCV13 seria favorável caso apresentasse maior duração de proteção, pouca ou nenhuma redução de serotipos vacinais em circulação ou menor custo. Apenas um estudo demonstrou que a associação PCV13-PPV23 foi superior à administração isolada de PPV23 e noutro, a imunização isolada com PPV23 manteve-se a melhor estratégia. Esta variabilidade de resultados deve-se essencialmente às diferentes eficácias estimadas na prevenção de doença invasiva e pneumonia pneumocócica.

Em Portugal, o aumento da resistência à antibioterapia estava particularmente relacionado com o serotipo 19A. Contrariamente ao observado noutros países, só recentemente é que se verificou a redução deste serotipo, como resultado do longo uso de vacinas conjugadas a nível pediátrico. Estudos recentes sugerem que o serotipo 3 continua a

ser o mais implicado no desenvolvimento de doença pneumocócica no idoso. Os serotipos tipo-PPV23 correspondem à grande maioria dos isolados responsáveis pela doença pneumocócica.

É necessária precaução na interpretação dos resultados dos diferentes estudos, porque a eficácia da vacinação é francamente determinada pelos serotipos em circulação, com variações geográficas. O efeito de imunidade de grupo, alcançado pela introdução de vacinas conjugadas no plano nacional de vacinação pediátrico, também influencia os resultados. Diferenças no desenho do estudo, características dos participantes, diferentes definições de caso e de métodos diagnóstico utilizados contribuem igualmente para a variabilidade de resultados. A ausência de correlação entre os títulos de anticorpos e grau de proteção limita a capacidade de se afirmar, com clareza que estas vacinas são realmente eficazes.

Apesar da PCV13 apresentar mais benefícios clínicos, as alterações epidemiológicas poderão reduzir a necessidade de imunização dos idosos com esta vacina. Note-se que, o aumento da incidência de serotipos exclusivos da PPV23 e de serotipos não-vacinais pode obviar a necessidade de novos esquemas vacinais. Em suma, deve ser feita monitorização das alterações epidemiológicas, pelo que a análise das características da colonização pode ser útil na avaliação do impacto da vacinação no idoso e na comunidade.

1. Pera A, Campos C, López N, Hassouneh F, Alonso C, Tarazona R, et al. Maturitas Immunosenescence : Implications for response to infection and vaccination in older people. *Maturitas*. 2015;82(1):50–5.
2. Brown J, Hammerschmidt S, Orihuela C. *Streptococcus Pneumoniae: Molecular Mechanisms of Host-Pathogen Interactions*. First Edit. San Antonio, Texas: Elsevier Inc.; 2015. 482 p.
3. Pattabiraman G, Palasiewicz K, Galvin JP, Ucker DS. Aging-associated dysregulation of homeostatic immune response termination (and not initiation). 2017;(February):585–93.
4. Boraschi D, Italiani P. Immunosenescence and vaccine failure in the elderly: Strategies for improving response. *Immunol Lett*. 2014;162(1):346–53.
5. Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O. Preventing pneumococcal disease in the elderly. *Drugs Aging*. 2013;30(5):263–76.
6. Sherwin RL, Gray S, Alexander R, McGovern PC, Graepel J, Pride MW, et al. Distribution of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine streptococcus pneumoniae serotypes in us adults aged ≥ 50 years with community-acquired pneumonia. *J Infect Dis*. 2013;208(11):1813–20.
7. Gonçalves MT, Mitchell TJ, Lord JM. Immune ageing and susceptibility to *Streptococcus pneumoniae*. Vol. 17, *Biogerontology*. 2016. p. 449–65.
8. Tomczyk S, Lynfield R, Schaffner W, Reingold A, Miller L, Petit S, et al. Prevention of Antibiotic-Nonsusceptible Invasive Pneumococcal Disease with the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine. *Clin Infect Dis*. 2016;62(9):1119–25.
9. Janoff EN, Musher DM. 201 - *Streptococcus pneumoniae*. Eighth Edi. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases Updated Edition. Elsevier Inc.; 2016. 2310-2327.e5 p.

10. A. G, S. N. *Streptococcus pneumoniae*. Fifth Edit. Vol. 4, Journal of Chinese Clinical Medicine. Elsevier Inc.; 2009. 1-8 p.
11. Horácio AN, Silva-Costa C, Diamantino-Miranda J, Lopes JP, Ramirez M, Melo-Cristino J, et al. Population structure of *Streptococcus pneumoniae* causing invasive disease in adults in Portugal before PCV13 availability for adults: 2008-2011. *PLoS One*. 2016;11(5):2008–11.
12. Horácio AN, Lopes JP, Ramirez M, Melo-Cristino J. Non-invasive pneumococcal pneumonia in Portugal - Serotype distribution and antimicrobial resistance. *PLoS One*. 2014;9(7):1–9.
13. Chao Y, Marks LR, Pettigrew MM, Hakansson AP. *Streptococcus pneumoniae* biofilm formation and dispersion during colonization and disease. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2015;4(January):1–16.
14. Wilson R, Cohen JM, Jose RJ, De Vogel C, Baxendale H, Brown JS. Protection against *Streptococcus pneumoniae* lung infection after nasopharyngeal colonization requires both humoral and cellular immune responses. *Mucosal Immunol*. 2015;8(3):627–39.
15. Yang G, Sau C, Lai W, Cichon J, Li W. Pneumococcal IgA1 Protease Subverts Specific Protection By Human IgA1. 2015;344(6188):1173–8.
16. Van Werkhoven CH, Huijts SM, Bolkenbaas M, Grobbee DE, Bonten MJM. The Impact of Age on the Efficacy of 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Elderly. Vol. 61, *Clinical Infectious Diseases*. 2015.
17. Kawakami K, Kishino H, Kanazu S, Toshimizu N, Takahashi K, Sterling T, et al. Revaccination with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in the Japanese elderly is well tolerated and elicits immune responses. *Vaccine*. 2016;34(33):3875–81.
18. Rodríguez MAG, Gavín MAO, Moreno JCS. Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in adults aged 60 years and over in the Region of Madrid ,

- Spain , 2008 – 2011. 2014;2008–11.
19. Georgalis L, Mozalevskis A, Martínez de Aragón M V., Garrido-Esteba M. Changes in the pneumococcal disease-related hospitalisations in Spain after the replacement of 7-valent by 13-valent conjugate vaccine. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017;36(3):575–83.
 20. Bonten MJM, 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(12):1114–25.
 21. Balicer RD, Cohen CJ, Leibowitz M, Feldman BS, Brufman I, Roberts C, et al. Pneumococcal vaccine targeting strategy for older adults: Customized risk profiling. *Vaccine.* 2014;32(8):990–5.
 22. Tromp KM, Campbell MW, Vazquez A. Recent Developments and Future Directions of Pneumococcal Vaccine Recommendations. *Clin Ther.* 2015;37(5):928–34.
 23. Jain S, Self WH, Wunderink RG, Fakhran S, Balk R, Bramley AM, et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *N Engl J Med.* 2015;373(5):415–27.
 24. Domínguez À, Soldevila N, Toledo D, Torner N, Force L, Pérez MJ, et al. Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination in preventing community-acquired pneumonia hospitalization and severe outcomes in the elderly in Spain. *PLoS One.* 2017;12(2):1–13.
 25. Baldo V, Cocchio S, Gallo T, Furlan P, Romor P, Bertocello C, et al. Pneumococcal conjugated vaccine reduces the high mortality for community-acquired pneumonia in the elderly: An italian regional experience. *PLoS One.* 2016;11(11):1–11.
 26. Payeras A, Peñaranda M, Iñigo A, Garau M, Luis Pérez J, Gallegos C, et al. Pneumococcal infections in elderly patients attending hospital since PCV-13

- authorization in Spain. *Infect Dis (Auckl)*. 2017;49(1):71–80.
27. Tin M, Htar T, Stuurman AL, Ferreira G, Alicino C, Schmitt H, et al. Effectiveness of pneumococcal vaccines in preventing pneumonia in adults , a systematic review and meta-analyses of observational studies. *PLoS One*. 2017;1–16.
 28. Guevara M, Ezpeleta C, Gil-Setas A, Torroba L, Beristain X, Aguinaga A, et al. Reduced incidence of invasive pneumococcal disease after introduction of the 13-valent conjugate vaccine in Navarre, Spain, 2001-2013. *Vaccine*. 2014;32(22):2553–62.
 29. Ochoa-Gondar O, Vila-Corcoles A, Rodriguez-Blanco T, Gomez-Bertomeu F, Figuerola-Massana E, Raga-Luria X, et al. Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against community-acquired pneumonia in the general population aged ≥ 60 years: 3 years of follow-up in the CAPAMIS study. *Clin Infect Dis*. 2014;58(7):909–17.
 30. Sings HL. Pneumococcal conjugate vaccine use in adults - Addressing an unmet medical need for non-bacteremic pneumococcal pneumonia. *Vaccine*. 2017;35(40):5406–17.
 31. Pilishvili T, Bennett NM. Pneumococcal disease prevention among adults: Strategies for the use of pneumococcal vaccines. *Vaccine*. 2015;33:D60–5.
 32. Principi N, Esposito S. Prevention of Community-Acquired Pneumonia with Available Pneumococcal Vaccines. *Int J Mol Sci*. 2016;18(1).
 33. Lindley MC, Bridges CB, Strikas RA, Kalayil EJ, Woods LO, Pollock D, et al. Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Among Adults Aged ≥ 65 Years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Vol. 63, *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*. 2014.

34. Horácio AN, Silva-Costa C, Lopes JP, Ramirez M, Melo-Cristino J. Serotype 3 Remains the Leading Cause of Invasive Pneumococcal Disease in Adults in Portugal (2012–2014) Despite Continued Reductions in Other 13-Valent Conjugate Vaccine Serotypes. *Front Microbiol.* 2016 Oct 14;7(OCT).
35. Direcção Geral de Saúde (2015a). Norma 11/2015 -Vacinação Contra Infecções Por *Streptococcus Pneumoniae* de Grupos com Risco Acrescido Para Doença Invasiva Pneumocócica (DIP). Adultos (≥ 18 anos de idade)
36. Orsi A, Ansaldi F, Trucchi C, Rosselli R, Icardi G. Pneumococcus and the elderly in Italy: A summary of available evidence regarding carriage, Clinical burden of lower respiratory tract infections and on-field effectiveness of PCV13 vaccination. *Int J Mol Sci.* 2016;17(7):1–11.
37. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, Frenck RW, Treanor J, Jansen KU, et al. Influence of initial vaccination with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine or 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on anti-pneumococcal responses following subsequent pneumococcal vaccination in adults 50 years and older. *Vaccine.* 2013;31(35):3594–602.
38. Ohshima N, Nagai H, Matsui H, Akashi S, Makino T, Akeda Y, et al. Sustained functional serotype-specific antibody after primary and secondary vaccinations with a pneumococcal polysaccharide vaccine in elderly patients with chronic lung disease. *Vaccine.* 2014;32(10):1181–6.
39. Leventer-Roberts M, Feldman BS, Brufman I, Cohen-Stavi CJ, Hoshen M, Balicer RD. Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive disease and hospital-treated pneumonia among people aged ≥ 65 years: A retrospective case-control study. *Clin Infect Dis.* 2015;60(10):1472–80.
40. Tsai YH, Hsieh MJ, Chang CJ, Wen YW, Hu HC, Chao YN, et al. The 23-valent

- pneumococcal polysaccharide vaccine is effective in elderly adults over 75 years old-Taiwan's PPV vaccination program. *Vaccine*. 2015;33(25):2897–902.
41. Baxter R, Yee A, Aukes L, Snow V, Fireman B, Atkinson B, et al. Risk of underlying chronic medical conditions for invasive pneumococcal disease in adults. *Vaccine*. 2016;34(36):4293–7.
 42. Kuo CS, Lu CW, Chang YK, Yang KC, Hung SH, Yang MC, et al. Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on diabetic elderly. *Med (United States)*. 2016;95(26).
 43. Suzuki M, Dhoubhadel BG, Ishifuji T, Yasunami M, Yaegashi M, Asoh N, et al. Serotype-specific effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumococcal pneumonia in adults aged 65 years or older: a multicentre, prospective, test-negative design study. *Lancet Infect Dis [Internet]*. 2017;17(3):313–21.
 44. Ciprero KL, Marchese RD, Richard P, Baudin M, Sterling TM, Manoff SB, et al. Vaccination of adults with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine induces robust antibody responses against pneumococcal serotypes associated with serious clinical outcomes. *Hum Vaccines Immunother*. 2016;12(8):2135–41.
 45. Kraicer-Melamed H, O'Donnell S, Quach C. The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine 23 (PPV23) in the general population of 50 years of age and older: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2016;34(13):1540–50.
 46. Miller ER, Moro PL, Cano M, Lewis P, Bryant-Genevier M, Shimabukuro TT. Post-licensure safety surveillance of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1990-2013. *Vaccine*. 2016;34(25):2841–6.
 47. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, Jansen KU, Jayawardene D, Devlin C, et al.

- Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naive adults. *Vaccine*. 2013;31(35):3577–84.
48. Jackson LA, Gurtman A, Rice K, Pauksens K, Greenberg RN, Jones TR, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 70 years of age and older previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine*. 2013;31(35):3585–93.
49. Aguiar SI, Brito MJ, Horácio AN, Lopes JP, Ramirez M, Melo-Cristino J, et al. Decreasing incidence and changes in serotype distribution of invasive pneumococcal disease in persons aged under 18 years since introduction of 10-valent and 13-valent conjugate vaccines in Portugal, July 2008 to June 2012s. *Eurosurveillance*. 2014;19(12).
50. Diao W-Q, Shen N, Yu P-X, Liu B-B, He B. Efficacy of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in preventing community-acquired pneumonia among immunocompetent adults: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Vaccine*. 2016;34(13):1496–503.
51. Gruber WC, Scott DA, Union E, Union E. Immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine when administered to healthy Japanese adults aged \geq 50 years. 2014;10(7):1850–8.
52. Greenberg RN, Gurtman A, Frenck RW, Strout C, Jansen KU, Trammel J, et al. Sequential administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 60-64 years of age. *Vaccine*. 2014;32(20):2364–74.
53. Ansaldi F, De Florentiis D, Canepa P, Ceravolo A, Rappazzo E, Iudici R, et al. Carriage of *Streptococcus pneumoniae* in healthy adults aged 60 y or over in a

- population with very high and long-lasting pneumococcal conjugate vaccine coverage in children: Rationale and perspectives for PCV13 implementation. *Hum Vaccines Immunother.* 2013;9(3):614–20.
54. Esposito S, Mari D, Bergamaschini L, Orenti A, Terranova L, Ruggiero L, et al. Pneumococcal colonization in older adults. *Immun Ageing* [Internet]. 2016;13(1).
 55. Horácio AN, Diamantino-Miranda J, Aguiar SI, Ramirez M, Melo-Cristino J. The Majority of Adult Pneumococcal Invasive Infections in Portugal Are Still Potentially Vaccine Preventable in Spite of Significant Declines of Serotypes 1 and 5. *PLoS One.* 2013;8(9):1–9.
 56. Harboe ZB, Dalby T, Weinberger DM, Benfield T, Mølbak K, Slotved HC, et al. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in invasive pneumococcal disease incidence and mortality. *Clin Infect Dis.* 2014;59(8):1066–73.
 57. Sanz-Herrero F, Gimeno-Cardona C, Tormo-Palop N, Fernández-Fabrellas E, Briones ML, Cervera-Juan Á, et al. The potential role of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in preventing respiratory complications in bacteraemic pneumococcal community-acquired pneumonia. *Vaccine.* 2016;34(15):1847–52.
 58. Huijts SM, van Werkhoven CH, Bolkenbaas M, Grobbee DE, Bonten MJM. Post-hoc analysis of a randomized controlled trial: Diabetes mellitus modifies the efficacy of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in elderly. *Vaccine.* 2017;35(34):4444–9.
 59. Durando P, Rosselli R, Cremonesi I, Orsi A, Albanese E, Barberis I, et al. Safety and tolerability of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in the elderly. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(1):172–7.
 60. Tinoco JC, Juergens C, Ruiz Palacios GM, Vazquez-Narvaez J, Enkerlin-Pauwells HL, Sundaraiyer V, et al. Open-label trial of immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults ≥ 50 years of age in Mexico. *Clin Vaccine*

- Immunol. 2015;22(2):185–92.
61. Pradas R, Gil de Miguel A, Álvaro A, Gil-Prieto R, Lorente R, Méndez C, et al. Budget impact analysis of a pneumococcal vaccination programme in the 65-year-old Spanish cohort using a dynamic model. *BMC Infect Dis.* 2013;13:175.
 62. Hoshi SL, Kondo M, Okubo I. Economic evaluation of immunisation programme of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine and the inclusion of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in the list for single-dose subsidy to the elderly in Japan. *PLoS One.* 2015;10(10):1–16.
 63. Heo JY, Seo Y Bin, Choi WS, Lee J, Noh JY, Jeong HW, et al. Cost-effectiveness of pneumococcal vaccination strategies for the elderly in Korea. *PLoS One.* 2017;12(5):1–17.
 64. Dirmesropian S, Wood JG, MacIntyre CR, Beutels P, McIntyre P, Menzies R, et al. Cost-effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in older Australians. *Vaccine.* 2017;35(34):4307–14.
 65. Jiang Y, Gervais F, Gauthier A, Baptiste C, Martinon P, Bresse X. A comparative public health and budget impact analysis of pneumococcal vaccines: The French case. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(9):2188–97.
 66. Blommaert A, Bilcke J, Willem L, Verhaegen J, Goossens H, Beutels P. The cost-effectiveness of pneumococcal vaccination in healthy adults over 50: An exploration of influential factors for Belgium. *Vaccine.* 2016;34(18):2106–12.