

NOVAS VACINAS

Marta FERREIRA, Ema LEAL, Júlia GALHARDO, Cristina MENDES,
Henrique SOARES, Maria João BRITO

RESUMO

Introdução: As vacinas previnem mais casos de doença do que qualquer tratamento médico. A informação sobre novas vacinas introduzidas no mercado e não incluídas no Programa Nacional de Vacinação (PNV) é no entanto por vezes pouco divulgada, e o seu conhecimento limitado.

Objectivos: Avaliar o conhecimento, geral e específico, dos pais de crianças saudáveis relativamente a três vacinas não incluídas no PNV: pneumocócica (PCV7), varicela (Var) e rotavírus (RV).

Material e Métodos: Estudo descritivo transversal, realizado sob a forma de inquérito, aplicado de forma aleatória aos pais de crianças observadas em três centros de saúde de Portugal (Lisboa, Porto e Queluz), entre Março e Abril de 2007. Analisaram-se parâmetros sociodemográficos, grau de conhecimento (a existência e tipo de doença prevenível pelas as três vacinas), sua realização ou intenção de realização e disponibilidade de aquisição das mesmas por parte dos pais. Análise estatística pelos testes Qui-quadrado e t-Student (IC>95%). Considerou-se $p < 0,05$ com significado estatístico.

Resultados: Entrevistaram-se pais de 187 crianças com uma idade mediana de 13 meses. A maioria (82%) tinha ensino secundário incompleto e rendimento mensal médio de 1256€. Em 83% das entrevistas os pais conheciam pelo menos uma das vacinas: pneumocócica (72%), varicela (42%) e rotavírus (1,3%) e pela mesma ordem o tipo de doença que cada vacina prevenia: 118/135 (87%), 83/84 (99%) e 21/24 (87,5%). Em 80% dos casos a informação fora disponibilizada aos pais por profissionais de saúde: pediatra (67) e médico assistente (49). A maioria (96%) considerou a PCV7 a vacina mais importante. Das crianças avaliadas, o PNV estava actualizado em 93% dos casos; adicionalmente 39% tinham a vacina pneumocócica, 0,5% da varicela e 3% do rotavírus.

O conhecimento sobre a vacina da varicela e rotavírus associou-se a um maior nível de escolaridade dos pais (40vs46, $p=0,018$; 8vs16, $p=0,026$) e a realização da vacina pneumocócica e do rotavírus a um melhor rendimento familiar (1506€vs1144€ $p=0,04$) e (2283€vs1162€; $p=0,04$).

Conclusão: À excepção da PCV7 as restantes vacinas são ainda insuficientemente conhecidas. Compete aos profissionais de saúde, divulgar informação e motivar as famílias para a vacinação.

M.F., C.M.: Serviço de Pediatria do Hospital Fernando Fonseca. Amadora. Portugal

E.L., J.G., M.J.B.: Serviço de Pediatria. Hospital Dona Estefânia. Lisboa. Portugal

H.S.: Serviço de Pediatria do Hospital de São João. Porto. Portugal

SUMMARY

NEW VACCINES

Introduction: Vaccines prevent more cases of diseases than any other medical treatment. However, information on new vaccines introduced in the market and not included in the National Vaccination Program (NVP) is often sparse, and their knowledge limited.

Objectives: Evaluate general and specific knowledge of healthy children's parents on three vaccines not included in the NVP: pneumococcal (PCV7), varicella (Var) and rotavirus (RV).

Methods and Material: Transversal descriptive study, in the format of a questionnaire applied randomly to parents of children that attended three Primary Care Centers of Portugal (Lisbon, Porto and Queluz), between March and April 2007. We analyzed sociodemographic parameters, level of knowledge (the existence and type of preventable disease by the three vaccines), its realization or intention of realization, and the availability of acquiring them by parents. Statistic analysis used Chi-Squares and T-Student tests (CI>95%), with $p < 0,05$ considered statistically significant.

Results: We interviewed 187 children's parents with a median age of 13 months. Most (82%) had incomplete schooling and a mean monthly income of 1256€. In 83% of the

interviews, the parents knew at least one of the vaccines: pneumococcal (72%), varicella (42%) and rotavirus (1,3%), and applying the same order, the type of disease each vaccine prevented: 118/135 (87%), 83/84 (99%) and 21/24 (87,5%).

In 80% of cases, health care professionals provided the information to parents: pediatrician (67) and primary care doctor (49). Most (96%) parents considered the PCV7 the most important vaccine. Of the children evaluated, 93% had the NVS actualized, additionally, 39% had the pneumococcal vaccine, 0,5% varicella and 3% rotavirus vaccine. Knowledge about the varicella and rotavirus was associated with a higher academic level of the parents (40vs46, $p=0,018$; 8vs16, $p=0,026$) and the acquisition of the pneumococcal and rotavirus vaccine with a higher income (1506€vs1144€; $p=0,04$) and (2283€vs1162€; $p=0,04$).

Conclusion: With exception of the PCV7 the remaining vaccines are still insufficiently known. It is up to health care professionals to disclose information and encourage families for vaccination.

Key-Words: vaccines, information, cost, pneumococcus, varicela, rotavirus

INTRODUÇÃO

As doenças infecciosas são uma causa importante de morbidade e mortalidade em todo o mundo sobretudo na população infantil. Ao longo dos anos, têm sido desenvolvidas diversas estratégias de prevenção de forma a permitir a redução da incidência de algumas patologias infecciosas. A mais importante foi a imunização. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2002, 14% da mortalidade global em crianças com menos de cinco anos, foi devido a doenças preveníveis pela imunização¹. Assim, a implementação de programas de vacinação permite uma redução da incidência e mortalidade das doenças infecciosas que são alvo da vacinação, com consequentes ganhos para a saúde². A nível mundial, os programas de vacinação, constituem assim uma das medidas de saúde pública mais custo-efectivas que existem.

Em Portugal, desde 1965, o Programa Nacional de Vacinação (PNV) (universal e gratuito para o utilizador) tem como objectivo assegurar o controlo de doenças infecciosas, com incidência, sequelas e mortalidade elevadas. Tendo em conta estes objectivos, o PNV sofre actualizações regulares (1966, 1974, 1987, 1990, 2000, 2006, 2008) em função de alterações a nível do estado imunitário da população, da epidemiologia das doenças infecciosas e da disponibilidade de novas vacinas no mercado².

Ao longo dos anos, são produzidas e licenciadas novas vacinas que variam de país para país. Nos últimos oito anos, em Portugal foram licenciadas três vacinas, não incluídas no PNV, cujos estudos revelam ter um impacto significativo na redução da incidência e gravidade das doenças por estas preveníveis: a vacina conjugada heptavalente contra o *Streptococcus pneumoniae* (PCV7)-2006, a vacina monovalente para o vírus varicela zoster (Var)-2003 e as vacinas penta e monovalente para o rotavírus (RV)-2006.

O *Streptococcus pneumoniae* é responsável por 25-

50% de todos os casos de meningite bacteriana na idade pediátrica, sendo também o principal agente da otite média aguda, sinusite, pneumonia e bacteriemia³. De acordo com a OMS, a doença invasiva pneumocócica (DIP), é a principal causa de mortalidade prevenível em crianças com menos de cinco anos⁴. A vacina conjugada heptavalente (PCV7) contém sete serótipos responsáveis por cerca de 85% dos casos de DIP identificados nos EUA³ e 60% em Portugal⁵. Contrariamente à vacina polissacárida, induz uma resposta imunitária dependente dos linfócitos T, conferindo memória imunológica a crianças com menos de dois anos de idade⁴. A imunização permite também a redução (em 50%) na prevalência de portadores para os serótipos vacinais, gerando imunidade de grupo⁶. A nível mundial, registou-se uma redução na incidência da doença invasiva pneumocócica (DIP) após a comercialização da PCV7⁷, no entanto esta entidade continua a ser a principal causa de morbidade e mortalidade em crianças abaixo dos dois anos de idade.

A varicela, na maioria dos casos uma doença benigna e auto-limitada, pode cursar com complicações graves, associadas à sobre-infecção bacteriana ou ao próprio vírus varicela-zoster (VVZ), sendo a taxa de complicações mais frequente em crianças abaixo dos quatro anos de idade e adolescentes^{8,9}. Nos Estados Unidos, na era pré-vacinal estimavam-se anualmente 4 milhões de casos, 10.000-13.500 hospitalizações por complicações e 100-150 mortes por varicela¹⁰.

A vigilância após a implementação da vacina, licenciada para crianças com mais de 12 meses, revelou uma eficácia de 80-85% na prevenção da doença de qualquer gravidade¹⁰ com uma redução de 88% no número de internamentos e de 92% na mortalidade nas crianças entre os 1-4 anos¹¹. No entanto, podem ocorrer surtos de varicela em populações imunizadas bem como alterações na idade da primoinfecção, tal como se registou na era pos-vacinal nos EUA, em que a idade de ocorrência da doença se alterou dos 3-6 anos para os

9-11 anos¹⁰. A imunidade de grupo também provou ser insuficiente, ocorrendo transmissão do vírus selvagem entre os vacinados¹¹.

O rotavírus, principal agente etiológico de todas as GEA é também a principal causa de GEA grave em crianças com menos de cinco anos de idade. Na União Europeia, estima-se que ocorram anualmente 87.000 hospitalizações e 700.000 consultas médicas por GEA a rotavírus¹². Em Portugal, de acordo com um estudo realizado num hospital nível 4 do Minho, em 2005, relativamente a despesas em cuidados de saúde no ambulatório, maioria das famílias gastou em média 150€, sendo o custo hospitalar total de 21425,59€, incluindo internamentos (2077,79€) e observação em urgência com exames complementares de diagnóstico (647,80€)¹³. Também num estudo realizado em dois hospitais da Zona Metropolitana de Lisboa, o custo directo do internamento variou entre 629,63 e 2341,38€¹⁴. A eficácia vacinal é de 74% na prevenção de GEA de qualquer gravidade e de 98% para GEA grave, diminuindo em 86% as visitas médicas e em 96% o número de hospitalizações¹⁵. Foi objectivo deste estudo avaliar o conhecimento geral e específico dos pais das crianças observadas em consulta de Saúde Infantil de diferentes centros de saúde (CS) relativamente a estas três vacinas.

MATERIAL E MÉTODOS

Estudo descritivo transversal, realizado simultaneamente em três centros de saúde (CS) de diferentes áreas de Portugal: Lisboa (CS Olivais), Porto (CS São João) e Amadora-Sintra (CS Queluz), entre Março e Abril de 2008. A escolha destes CS relacionou-se com a intenção de avaliar o conhecimento de populações presumivelmente com características sociais, culturais e económicas distintas entre si. Foi aplicado um inquérito de forma aleatória e após consentimento prévio, aos pais de crianças que recorreram às consultas de Saúde Infantil dos respectivos centros de saúde. Todos os questionários foram aplicados sob forma de entrevista pessoal, num primeiro encontro ocasional. O questionário compreendia

duas secções: avaliação do conhecimento e informação que os pais apresentavam relativamente às três vacinas, a realização ou intenção de realização das mesmas assim como a disponibilidade económica para a sua aquisição (secção A) e avaliação do estatuto sócio-económico das famílias (secção B).

Nos casos em que a vacina era conhecida utilizou-se uma escala de prioridade decrescente de 1-4 de acordo com a importância atribuída a cada vacina. A intenção de vacinar foi considerada apenas nos casos em que os pais conheciam a vacina e ajustada para idade recomendada de cada vacina: PCV7 dos 2-24 meses, Var entre 12 e 18 meses e RV até aos 6 meses.

Avaliaram-se eventuais associações para o conhecimento individual das vacinas e realização e/ou intenção de vacinar e compraram-se os três centros de saúde relativamente aos parâmetros avaliados.

A análise estatística foi realizada com SPSS 14.0 for Windows[®] (SPSS Inc. Chicago, Illinois, EUA); considerou-se significativo $p < 0,05$. Foi calculada a média e desvio padrão para variáveis numéricas com distribuição normal, e mediana, valores mínimo e máximo para outras variáveis. A análise comparativa foi realizada pelo teste Qui-Quadrado para variáveis nominais e T-Student (variáveis ordinais).

RESULTADOS

Foram realizados 187 inquéritos de acordo com seguinte distribuição: centro de saúde Queluz (84), centro de saúde São João (53) e centro de saúde Olivais (50). A idade mediana das crianças foi de 13 meses (mínimo - 15 dias; máximo - 10 anos), com predomínio do sexo feminino (56%) e na raça caucasiana (76,5%). A maioria (68,9%) dos pais tinha o ensino secundário incompleto e apenas 4,2%, ensino superior. O rendimento mensal médio foi 1256€ (mínimo - 300€; máximo - 3500€).

Comparando os três centros de saúde o CS de São João apresentou uma população com maior grau de diferenciação literária (55% com ensino secundário completo ou licenciatura) e económica (rendimento mensal

Quadro 1: Diferenças sócio-demográficas entre os Centros de Saúde

	Queluz	Porto	Olivais
Ensino secundário completo / Licenciatura	38%	55%	42%
Ensino primário / Secundário incompleto	62%	45,3%	56%
Rendimento mensal médio €	1070 (390-3000)	1482 (300-3500)	1392 (400-3500)
Idade média crianças (meses)	12m (1m-8A)	6,6m (1m-18m)	4m (0m-18m)

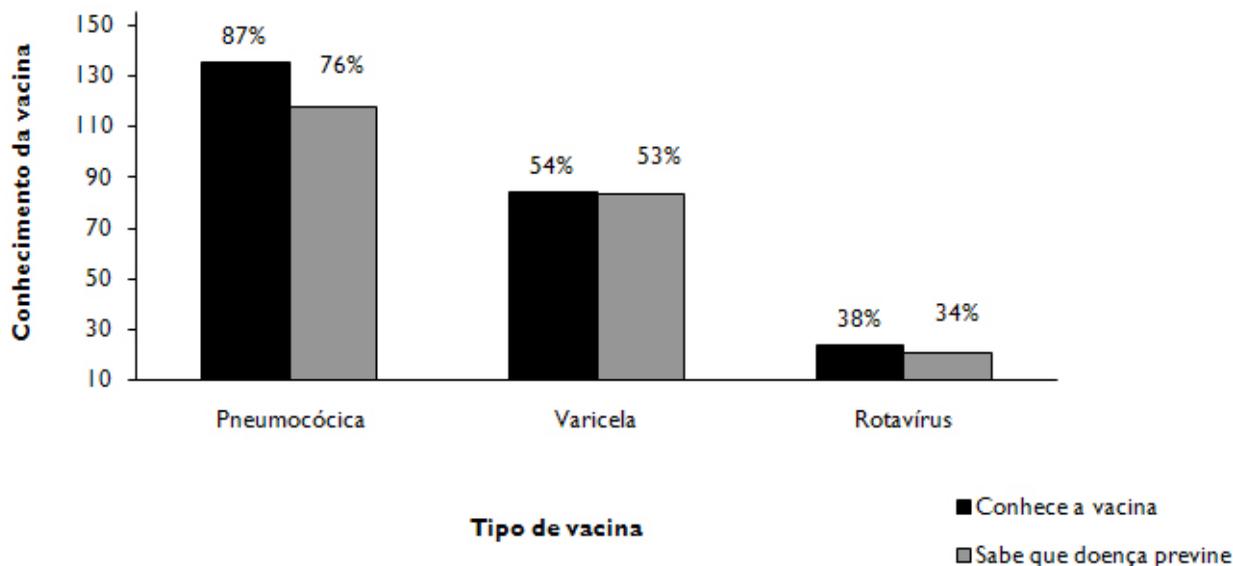


Figura 1: Conhecimento dos pais entrevistados relativamente às vacinas e às doenças que estas previnem

médio de 1482 €). Quadro I.

Do total dos 187 entrevistados, 155 (83%) conheciam pelo menos umas das três vacinas e apenas 5 (2,6%) conheciam as três. O conhecimento geral para estas vacinas foi PCV7 (72%), Var (42%) e RV (1,3%) e o tipo de doença

que previnem 118/135 (87%), 83/84 (99%) e 21/24 (87,5%) respectivamente (Figura I).

O melhor grau de conhecimento encontrou-se no centro de saúde de São João e o pior no centro de saúde de Queluz. Quadros 2-4. A maioria (96%) dos pais considerou que a PCV7 era a vacina mais importante, seguida da Var (14%) e RV (4%).

Dos 155 pais que conheciam pelo menos uma das três vacinas, em 124 (80%) a informação fora-lhes

disponibilizada por profissionais de saúde: pediatra (35,8%), médico assistente (26,2%) ou enfermeira (4,3%). Os centros de saúde foram o principal local para obtenção de informação (67,7%). A comunicação social (9,6%), amigos (4,8%), e familiares (2,5%) foram também fontes de informação.

O PNV estava actualizado em 93% das crianças. Relativamente à cobertura vacinal para as vacinas estudadas, 72 (38,5%) tinham a PCV7, 1 (0,5%) a vacina da Var e 6 (3%) a do rotavírus. Nas crianças que não tinham vacina os pais demonstraram intenção de vacinar com PCV7 em 33% dos casos, com Var 22,5% e RV 5%. O principal motivo para a não realização da PCV7 foi o elevado custo desta vacina face ao rendimento familiar, enquanto que para as vacinas da Var e RV foi o baixo

Quadro 2: Conhecimento para a vacina pneumocócica

Variáveis	Queluz		Porto		Olivais		(p)
	Sim (%)	Não (%)	Sim (%)	Não (%)	Sim (%)	Não (%)	
Conhece a vacina	63	37	85	15	74	26	0,020
Sabe o que previne	81	19	95,6	4,4	86,5	13,5	0,098
Vacinado	28,6	71,4	68,9	31	47,2	52,8	0,001
Pensa vacinar	79,3	20,7	78,6	21,4	89,5	10,5	0,612

Quadro 3: Conhecimento para a vacina da varicela

Variáveis	Queluz		Porto		Olivais		(p)
	Sim (%)	Não (%)	Sim (%)	Não (%)	Sim (%)	Não (%)	
Conhece a vacina	47,6	52,4	54,7	45,3	34	66	0,100
Sabe o que previne	97,5	2,5	100	0	88,2	11,8	0,099
Vacinado	0	100	4,5	0	0	100	0,101
Pensa vacinar	47,5	52,5	28,6	71,4	47,1	52,9	0,254

grau de importância atribuído à doença (importância grau I em apenas 14% e 4% respectivamente). Apenas uma mãe referiu o custo indirecto da gastroenterite aguda por rotavírus, reflectido no absentismo escolar e laboral.

O grau de escolaridade (secundária completa/licenciatura vs primária/secundária incompleta) associou-se de forma significativa com o conhecimento das vacinas da varicela (40vs46, $p=0.018$) e rotavírus (8vs16, $p=0.026$). O rendimento mensal médio associou-se a uma maior taxa de vacinação para o rotavírus (22833€vs1162€, $p=0.004$) e pneumococo (1506€vs1144€, $p=0.004$).

DISCUSSÃO

A inclusão de três centros de saúde de diferentes áreas geográficas, teve como objectivo avaliar populações com características sócias e culturais distintas entre si. Nenhuma das vacinas avaliadas está incluída no PNV, o que poderá ter condicionado o conhecimento sobre estas, e/ou dificultado a sua realização uma vez que o elevado custo da

imunização seria comportado na totalidade pelo utilizador. De forma a realizar o esquema completo das três vacinas, o utilizador teria que dispor em média de 493€.

Tendo em conta que o rendimento mensal médio das famílias avaliadas foi de 1256€, justifica-se que seja este o factor determinante para a aquisição de qualquer destas vacinas. Apesar do indiscutível factor económico, o conhecimento geral sobre as vacinas foi, no entanto, baixo, o que pode relacionar-se não só com o grau de diferenciação social da população avaliada como aconteceu nos centros de saúde com pior grau de escolaridade mas também com uma insuficiente informação disponibilizada por parte dos profissionais de saúde.

A vacina conjugada anti-pneumocócica, comercializada em Portugal desde 2001, foi a que os pais conheciam melhor e também considerada a mais importante, uma vez que foi por eles associada a doenças mais graves e potencialmente fatais como a meningite bacteriana. Concordante com a importância atribuída à vacina, a taxa de vacinação e a intenção de vacinar foi mais elevada para esta vacina. O factor determinante para a não realização,

Quadro 4. Conhecimento para a vacina do rotavírus

Variáveis	Queluz		Porto		Olivais		(p)
	Sim (%)	Não (%)	Sim (%)	Não (%)	Sim (%)	Não (%)	
Conhece a vacina	7,1	92,9	28,3	71,7	6	94	< 0,001
Sabe o que previne	83,3	16,7	93,3	6,7	33,3	66,7	0,039
Já vacinado	1,2	98,8	31,3	68,8	0	100	<0,001
Pensa vacinar	50	50	45,5	54,5	0	100	0,303

foi o seu custo (280€ para as quatro doses).

A varicela, reconhecida como uma doença benigna e frequente na infância, não foi considerada uma doença grave, como está reflectido na importância atribuída a vacina, taxa e intenção de vacinar. Devido ao risco mantido de infecção nas pessoas vacinadas (15-20%), apesar da ocorrência de surtos localizados, a exposição ao vírus VVZ será menos frequente, aumentando o risco de adquirir varicela grave na adolescência e idade adulta. Também as crianças imunizadas, se co-infectadas com duas estirpes de VVZ (selvagem e vacinal) podem ter um risco acrescido de zona na idade adulta.

De forma a diminuir a população susceptível (adolescentes e adultos) e conseqüentemente a morbidade global associada ao VVZ, a OMS recomenda uma cobertura vacinal superior a 85-90%. Em Portugal são seguidas as recomendações da OMS, que se traduzem por só se considerar a vacinação através da introdução da vacina no PNV. Assim sendo, no nosso país, as recomendações actuais são de vacinar adolescentes (11-13 anos) e adultos susceptíveis, uma vez que a vacinação deste grupo não acarreta risco de alterações epidemiológicas e protege uma população em maior risco de doença grave¹¹. Contudo, apesar destas recomendações, a vacinação ainda não é consensual, o que pode condicionar uma menor informação por parte dos profissionais de saúde aos pais.

À semelhança da varicela, a maioria dos pais considerou a gastroenterite aguda (GEA) uma doença pouco grave, sem complicações a curto ou longo prazo. Esta opinião reflectiu-se na baixa cobertura vacinal assim como na intenção de vacinar, inclusivamente no centro de saúde do Porto onde o grau de diferenciação socio-económico foi mais elevado. Assim sendo, o principal motivo para não vacinar para o rotavírus foi a baixa importância atribuída à doença e não o custo da vacina.

Nos países industrializados, onde o acesso aos cuidados médicos está facilitado, a taxa de mortalidade por GEA é muito inferior à registada nos países em vias de desenvolvimento, sendo o peso desta infecção, sobretudo a nível da utilização e custos dos recursos de saúde, assim como no absentismo laboral e escolar. Em Portugal, contabilizaram-se em média 186 dias de absentismo laboral com um valor aproximado de 3446 € de perdas de vencimentos e uma taxa de complicações da doença de 21% nas crianças internadas^{13,14}. Neste estudo, dos pais entrevistados, apenas um referiu o impacto da doença a nível de absentismo laboral e escolar e nenhum atribuiu gravidade clínica à infecção.

As recomendações para a vacinação baseiam-se em três princípios¹⁶: taxas de infecção semelhantes em países industrializados e em vias de desenvolvimento demonstram que o controle da qualidade da água e medidas gerais de higiene, são pouco eficazes no controlo da transmissão viral; persistência de elevada morbidade apesar de

terapêutica adequada; e protecção induzida pela vacina semelhante à observada para a infecção natural com protecção contra episódios subsequentes de GEA grave. Assim, a vacinação é a única medida preventiva com um impacto significativo na incidência de infecção grave por este agente. A eficácia, imunogenicidade e segurança, é semelhante para as duas vacinas licenciadas (pentavalente e monovalente)¹⁷. Tal como referido anteriormente a eficácia vacinal é elevada, mantendo-se (embora menor) numa segunda infecção a rotavírus, nas crianças imunizada¹⁵. Talvez estes aspectos sejam desconhecidos pelos pais e necessitem de uma maior divulgação pelos profissionais de saúde.

CONCLUSÃO

As vacinas são o meio mais eficaz e seguro de protecção contra algumas doenças infecciosas. A introdução de novas vacinas no mercado nem sempre é acompanhada de uma correcta divulgação e informação junto da população. Cabe aos profissionais de saúde divulgar, informar e motivar as famílias para a vacinação.

À excepção da vacina pneumocócica, licenciada há mais tempo e associada à prevenção de doenças graves e potencialmente fatais, o conhecimento geral sobre as restantes vacinas foi limitado, permanecendo ainda dúvidas relativamente às doenças que previnem. O principal factor para o melhor conhecimento destas vacinas foi o nível literário dos pais, famílias com escolaridade mais elevada estavam mais bem informadas. O principal obstáculo à vacinação foi não só o factor económico mas também o desconhecimento adequado sobre algumas doenças como o rotavírus e varicela. A divulgação e correcta informação sobre novas vacinas, é uma obrigação dos profissionais de saúde. A heterogeneidade cultural e socioeconómica das populações deve ser considerada ficando ao critério das famílias a possibilidade de realizarem ou não a vacinação.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Dra Clara Pais e Dr. Paulo Jorge do Centro de Saúde de Queluz, ao Prof. Doutor Pinto Hespagnol do Centro de Saúde de São João do Porto e aos Dr. Idalmiro Carraça, Dra. Ana Isabel Varandas e Dra. Ana Sofia Simões do Centro de Saúde Olivais.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste

artigo.

REFERÊNCIAS

- 1 - Organização Mundial de Saúde. Immunization surveillance, assessment and monitoring. Vaccine-preventable diseases.
- 2 - Direcção-Geral da Saúde, Divisão de Doenças Transmissíveis. Programa Nacional de Vacinação. Orientações Técnicas Nº10. Lisboa: Direcção Geral da Saúde; 2006.
- 3 - DAGAN R, GREENBERG D, JACOBS M: Pneumococcal Infections. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL, eds. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 5th ed. Philadelphia. WB Saunders Company 2004;1204-1244.
- 4 - CENTER KJ. Prevenar™ vaccination: Review of the global data, 2006. *Vaccine* 2007;25:3085-3089.
- 5 - SOCIEDADE DE INFECCIOLOGIA PEDIÁTRICA DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE PEDIATRIA. Vacinas conjugadas contra *Neisseria meningitidis* C e *Streptococcus pneumoniae*. *Acta Pediatr.Port* 2003;5:373-375.
- 6 - DURBIN W. Pneumococcal Infections. *Pediatrics in Review* 2004;25:418-423.
- 7 - BLACK S, SHINEFIELD H, FIREMAN B et al: Post licensure Surveillance for Pneumococcal Invasive Disease After Use of Heptavalent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Northern California Kaiser Permanente. *The Pediatr Infect Dis J* 2004;23:485-489.
- 8 - ZIEBOLD C, VON KRIES R, LANG R et al: Severe Complications of Varicella in previously healthy children in Germany: a 1-year survey. *Pediatrics* 2001;108:1-6.
- 9 - RAWSON H, CRAMPIN A, NOAH N. Deaths from chickenpox in England and Wales 1995-7: analysis of routine mortality data. *BMJ* 2001;323:1091-93.
- 10 - COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. Prevention of Varicella: Recommendations for the use of Varicella Vaccines in children, including a recommendation for a routine 2-dose Varicella immunization schedule. *Pediatrics* 2007;120:221-231.
- 11 - SOCIEDADE DE INFECCIOLOGIA PEDIÁTRICA DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE PEDIATRIA. Recomendações para a vacina contra a varicela. Agosto de 2009.
- 12 - SORIANO-GABARRÓ M, MURKOWICZ J, VESIKARI T et al: Burden of rotavirus disease in European Union countries. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:S7-11.
- 13 - AFONSO A, ANTUNES H: Infecção por rotavírus: implicações e custos. *Acta Pediatr Port* 2007;38(4):138-143
- 14 - NEVES R, LUÍS C, BRITO MJ et al: Hospitalização de crianças com infecção por rotavírus. *Acta Pediatr Port* 2008;39(3):111-4
- 15 - DENNEHY PH. Rotavirus vaccines- an update. *Vaccine* 2007;25:3137-41
- 16 - COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. Prevention of Rotavirus Disease: Guidelines for Use of Rotavirus Vaccine. *Pediatrics*. 2007;119:171-182
- 17 - DENNEHY PH: Rotavirus vaccines: an overview. *Clin Microbiol Rev* 2008;21:198-208

