

# Recomendações Sobre a Vacinação Contra a Varicela

## Recommendations on Vaccination Against Varicella

Comissão de Vacinas da Sociedade de Infeciologia Pediátrica e da Sociedade Portuguesa de Pediatria

Acta Pediatr Port 2018;49:288-92  
DOI: 10.21069/APP.2018.14713

### Resumo

Este trabalho sobre a vacinação contra a varicela é o quarto de uma série de cinco, que compõem as recomendações da Comissão de Vacinas da Sociedade de Infeciologia Pediátrica e da Sociedade Portuguesa de Pediatria, atualizadas em 2018, para vacinas não incluídas no programa nacional de vacinação. Os restantes quatro trabalhos, publicados ou a publicar também na Acta Pediátrica Portuguesa abordam as vacinas contra *Neisseria meningitidis*, contra o vírus do papiloma humano no género masculino, contra rotavirus e contra o vírus da hepatite A.

Palavras-chave: Criança; Portugal; Vacina contra Varicela; Vacinação; Varicela/prevenção e controlo

### Abstract

This paper on vaccination against varicella is the fourth of a series of five on the recommendations of the Vaccine Committee of the Portuguese Society of Paediatric Infectious Diseases and the Portuguese Society of Paediatrics, updated in 2018, for vaccines not included in the Portuguese national vaccination programme. The other four papers, also published or to be published in Acta Pediátrica Portuguesa, discuss the recommendations for vaccination against *Neisseria meningitidis*, human papillomavirus in males, rotavirus and hepatitis A virus.

**Keywords:** Chickenpox/prevention & control; Chickenpox Vaccine; Child; Portugal; Vaccination

### Introdução

O vírus *varicella zoster* (VVZ) é um herpes vírus, agente causal da varicela e do herpes-zoster (HZ). A varicela é uma doença altamente contagiosa, com taxas de transmissão aos contactos suscetíveis de 61%-100%.<sup>1</sup> Em populações não vacinadas, é uma doença predominantemente da infância (> 90% dos casos ocorrem antes da adolescência e < 5% dos adultos são suscetíveis),<sup>2</sup> com curso habitualmente benigno. Contudo podem ocorrer complicações graves, quer associadas a sobreinfeção bacteriana (celulite, pneumonia, fascíte, choque

tóxico), quer associadas ao próprio VVZ (cerebelite, encefalite, pneumonia).

Os adolescentes, os adultos e os imunocomprometidos são mais suscetíveis a complicações graves.<sup>2-4</sup> No entanto, a maior parte das admissões hospitalares por varicela referem-se a indivíduos saudáveis.<sup>5</sup> A infeção na grávida acarreta um risco adicional para a mulher, nomeadamente pela maior incidência de pneumonite.<sup>6</sup> No feto pode ocorrer a síndrome de varicela congénita, se a infeção materna ocorrer nas primeiras 20 semanas de gestação<sup>2,7</sup> e, no recém-nascido, pode ocorrer varicela grave quando a doença materna se manifesta cinco dias antes ou dois dias após o parto.<sup>2</sup>

A carga da doença relativamente ao absentismo escolar e laboral é significativa, uma vez que afeta quase todas as crianças até aos 14 anos de idade e é quase sempre sintomática. A infeção por VVZ pode ressurgir anos ou décadas mais tarde, sob a forma de HZ. Esta reativação afeta cerca de 30% da população e está associada a uma morbilidade significativa nos indivíduos idosos e nos imunocomprometidos.<sup>8</sup> Embora relativamente rara, esta infeção pode também ocorrer na criança.

### Vacinas

A vacina contra a varicela é composta pelo VVZ vivo atenuado (estirpe Oka). Existe sob a forma monovalente (apenas varicela)<sup>9,10</sup> ou em combinação com sarampo, papeira e rubéola.<sup>11,12</sup> Em Portugal estão comercializa-

#### Correspondência

Luís Varandas  
lvarandas@gmail.com  
Hospital Dona Estefânia, R. Jacinta Marto, 1169-045 Lisboa, Portugal  
Recebido: 08/02/2018 | Aceite: 09/02/2018

das e disponíveis no mercado privado apenas as duas vacinas monovalentes (Tabela 1).<sup>9,10</sup> Ambas demonstraram ser imunogénicas, seguras e eficazes.<sup>2</sup>

A vacina da varicela está recomendada para vacinação universal nos EUA desde 1995. Na Europa, está incluída nos calendários oficiais de vacinação universal da criança em alguns países tais como Espanha, Finlândia, Alemanha, Grécia, Luxemburgo, Polónia, e para vacinação do adolescente suscetível em vários outros países.<sup>13,14</sup>

Embora não estejam disponíveis em Portugal, estão licenciadas na Europa duas vacinas combinadas para proteção simultânea contra sarampo, papeira, rubéola e varicela, a ProQuad® (MSD, para idade igual ou superior a 12 meses)<sup>11</sup> e Priorix-Tetra® (GSK, partir dos 11 meses até aos 12 anos).<sup>12</sup> Em circunstâncias especiais ambas podem ser administradas a crianças a partir dos 9 meses.<sup>11,12</sup> Devem ser administradas duas doses, com um intervalo mínimo de quatro semanas, devendo a segunda dose preferencialmente ser dada seis semanas a três meses depois da primeira ou entre os 4-6 anos.<sup>2</sup> Ambas as vacinas demonstraram ser imunogénicas, seguras e eficazes.<sup>2</sup> Estudos após o licenciamento demonstraram para as duas vacinas aumento do risco de convulsões febris após a primeira dose quando administradas entre os 9-30 meses<sup>12</sup> e 12-23 meses.<sup>15,16</sup> Esse risco não existia nas crianças que recebiam a segunda dose aos 4-6 anos.<sup>17</sup> Os ensaios clínicos demonstraram que podem ser administradas simultaneamente com vacinas do programa nacional de vacinação.

No mês seguinte à imunização, até 10 % dos adultos e 5% das crianças desenvolvem uma erupção cutânea associada à vacina, localizada à área da injeção ou generalizada.<sup>18</sup> A transmissão secundária do vírus vacinal a contactos próximos suscetíveis tem sido ocasionalmente documentada, mas o risco é muito baixo. Não foi descrita transmissão na ausência de erupção pós-vacinação.<sup>18</sup>

A varicela que ocorre nos vacinados é habitualmente ligeira, observando-se uma proteção significativa contra a sobreinfecção cutânea.<sup>19</sup> Tal como o VVZ selvagem, a estirpe vacinal causa uma infeção persistente e pode eventualmente causar zona, mas o risco não é maior do que na infeção por vírus selvagem.<sup>2</sup>

Dados de utilização da vacina nos EUA demonstraram redução superior a 90% da incidência, da hospitalização e da mortalidade por varicela.<sup>20</sup> Uma redução muito importante da doença foi também observada noutros países.<sup>21,22</sup>

## Contraindicações à vacina e precauções

A vacina não deve ser administrada a imunodeprimidos, grávidas, crianças menores de 1 ano de idade, crianças ou adolescentes em terapêutica concomitante com salicilatos.<sup>2,9-12</sup> Após administração de plasma, sangue, ou imunoglobulina humana a administração da vacina deve ser adiada no mínimo três meses.

## Posição da Organização Mundial de Saúde (OMS) sobre a utilização da vacina

Em abril de 2014, o grupo de trabalho da varicela e HZ do *Strategic Advisory Group of Experts on Immunisation* (SAGE) da OMS, publicou uma extensa revisão sistemática de toda a evidência existente até novembro 2013 sobre a vacina da varicela<sup>23</sup> e em junho de 2014, a OMS publicou um artigo com a sua posição, fornecendo orientações aos estados-membros.<sup>2</sup> Alguns dos aspetos principais dos dois artigos são em seguida apresentados. Está bem definida a importância da vacinação em termos de saúde pública para reduzir a morbilidade e mortalidade causadas pela varicela e há forte evidência científica de que a vacina é imunogénica, segura e eficaz em indivíduos imunocompetentes. A experiência dos

**Tabela 1. Características das vacinas monovalentes contra varicela e esquema vacinal aprovado pela European Medicines Agency**

	<b>Varilrix® GSK<sup>9</sup></b>	<b>Varivax® MSD<sup>10</sup></b>
Tipo	Viva, atenuada	Viva, atenuada
Via de administração	Subcutânea	Intramuscular ou subcutânea
Local de administração	Região deltoide	Zona anterolateral da coxa em crianças pequenas, e região deltoide em crianças mais velhas e adolescentes
Número de doses	Duas	Duas
Primeira dose	≥ 12 meses de idade	≥ 12 meses de idade em circunstâncias especiais (por exemplo, surtos) pode ser administrada a lactentes > 9 meses
Intervalo entre doses	Preferencialmente a segunda dose deve ser administrada pelo menos seis semanas após a primeira dose	12 meses a 12 anos: mínimo de quatro semanas ≥ 13 anos: 4-8 semanas
Administração simultânea com as outras vacinas do programa nacional de vacinação	Sim	Sim

países que introduziram a vacinação universal na infância mostra um impacto muito importante na redução da doença. Por estas razões, a OMS considera a introdução de vacinação universal nos países onde a doença constitui um importante problema de saúde pública e tem um impacto socioeconómico significativo. Recomenda que, antes dessa introdução, deve estar implementado um sistema de vigilância adequado para avaliar o impacto da doença e para posterior vigilância.

No entanto, com base em modelos matemáticos, alerta para a necessidade de uma cobertura vacinal sustentada  $\geq 80\%$  pois valores inferiores poderão desviar a infeção para grupos etários mais velhos, onde o risco de complicações é maior. Recomenda ainda que os países em que os níveis de cobertura vacinal no setor privado atingem valores entre 20%-80% devem dar prioridade à discussão de implementação de um programa de vacinação universal para alcançar coberturas  $\geq 80\%$ .

Num programa de vacinação universal a primeira dose deverá ser administrada entre os 12-18 meses de idade. Poderá ser utilizada a vacina monovalente ou combinada, reconhecendo que há maior risco de convulsões febris depois da primeira dose da vacina combinada quando esta é administrada neste grupo etário. O número de doses recomendadas depende do objetivo do programa; uma dose é considerada suficiente para reduzir a mortalidade e morbilidade grave da varicela, mas não para impedir a circulação do vírus e surtos. Duas doses devem ser recomendadas em países onde o objetivo do programa, além de diminuir a mortalidade e morbilidade grave, é também reduzir ao máximo o número de casos e surtos.

Embora modelos matemáticos tenham sugerido que incidência de HZ poderia aumentar a curto e médio prazo após introdução universal da vacina por redução da exposição repetida ao vírus, estudos epidemiológicos subsequentes não o confirmaram. O aumento da incidência que tem sido observado em alguns países começou antes da utilização da vacina ou ocorreu também em países onde esta não é utilizada.

## Utilização da vacina na profilaxia pós-contacto

Em 2014 foi efetuada uma revisão de três estudos englobando 110 crianças saudáveis com contacto doméstico com varicela (irmãos de caso-índice), concluindo que a vacina, administrada até três a cinco dias após o contacto, reduzia a taxa de infeção e a gravidade da doença. Um número reduzido de participantes foi vacinado quatro a cinco dias após exposição, pelo que não foi possível ava-

liar a eficácia da vacina administrada além dos três dias. Contudo os estudos variaram na sua qualidade, desenho, vacina usada e avaliação dos resultados, de forma que não são adequados para metanálise. A segurança não foi adequadamente avaliada e não foram realizados ensaios clínicos aleatórios controlados em adolescentes.<sup>24</sup>

## Epidemiologia nacional

A varicela e o HZ não são doenças de declaração obrigatória. De acordo com os resultados apresentados pela rede de médicos sentinela (constituída por médicos de clínica geral e medicina geral e familiar cuja atividade profissional é desenvolvida, na sua maioria, em centros de saúde do Serviço Nacional de Saúde), foram registados 722 casos de varicela durante o ano de 2007, 310 em 2009 e 158 em 2010. Nestes anos, as taxas de incidência estimadas por 100 000 utentes foram de 649,7, 414,6 e 358,4 casos, respetivamente, na população geral, e de 6241,5, 5194,1 e 3857,3 casos, respetivamente, no grupo etário dos 0-4 anos.<sup>25-27</sup>

O segundo inquérito serológico nacional (Portugal Continental), que decorreu em 2001-2002, mostrou que 41,3% das crianças entre os 2-3 anos contraíram o VVZ, valor que passava para 83,6% aos 6-7 anos e 94,2% no grupo dos 15-19 anos. Apenas 2,85% das mulheres em idade fértil (20-29 e 30-44 anos) eram suscetíveis à infeção pelo VVZ, o que torna diminuto no nosso país o impacto da infeção por VVZ na grávida.<sup>28</sup>

Em Portugal, os dados acerca de hospitalizações, complicações e mortalidade relacionadas com o VVZ são limitados. Num estudo da responsabilidade da Sociedade Portuguesa de Pediatria (SPP) e do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, que se baseou na notificação pela rede da Unidade de Vigilância Pediátrica da Sociedade Portuguesa de Pediatria (UVP-SPP) dos casos de internamento por varicela de crianças e adolescentes em serviços de pediatria, em 2006-2007 foram notificados 154 casos, correspondendo a uma taxa de 5,84 casos por 100 000, semelhante à de outros países europeus. As complicações predominaram no grupo etário com menos de 2 anos (60%). As mais frequentes foram infeções da pele e tecidos moles (54%), seguidas das complicações neurológicas (19%). Constatou-se, no entanto, que o número de casos notificados era muito inferior ao registado em grupos de diagnóstico homogéneo (GDH) (dados não publicados).

A vacinação de grupos de risco, tais como crianças com infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH), leucemia linfoblástica aguda, tumores sólidos, pré-transplante de órgãos sólidos, tem recomendações próprias<sup>2,23,29</sup> e deverá ficar a cargo de um especialista nesta área.

## Conclusão

As vacinas contra a varicela são imunogénicas, seguras e eficazes em crianças e adolescentes. A experiência dos países com vacinação universal demonstrou um impacto muito importante sobre a doença. No entanto, coberturas vacinais baixas (< 80% em programas de vacinação de crianças), têm riscos potenciais de alteração da epidemiologia, com desvio da infeção para grupos etários mais velhos, onde o risco de complicações é maior. Há necessidade de maior evidência sobre a forma como diferentes coberturas vacinais poderão alterar a epidemiologia da doença.

A tendência de aumento de zoster começou antes da introdução da vacina e não parece ter relação com a mesma, sendo necessário, no entanto, manter monitorização.

## Recomendações

A Comissão de Vacinas recomenda:

1. Que sejam seguidas as orientações da OMS, não recomendando a vacinação de crianças saudáveis fora de um programa nacional de vacinação.
2. A vacinação de adolescentes sem história prévia de varicela, porque são mais suscetíveis a doença grave e porque a vacinação deste grupo não acarretará o risco de modificação da epidemiologia; nas adolescentes do sexo feminino deve ser excluída possibilidade de gravidez.
3. Que a vacina seja administrada a crianças que contactam habitualmente com doentes imunodeprimidos.
4. Nos indivíduos com história negativa ou incerta de infeção prévia a vírus *varicella zoster*, poderão ser determinados os anticorpos imunoglobulinas G para o vírus *varicella zoster*, previamente à vacinação.

A Comissão de Vacinas não estabelece preferência entre as duas vacinas.

### Constituição da Comissão de Vacinas da Sociedade de Infeciologia Pediátrica e da Sociedade Portuguesa de Pediatria, coordenada por Luís Varandas:

#### Catarina Gouveia

Unidade de Infeciologia Pediátrica, Serviço de Pediatria, Departamento de Pediatria, Hospital Dona Estefânia, Lisboa, Portugal

NOVA Medical School, Faculdade Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal

#### Diana Moreira

Serviço de Pediatria, Departamento de Pediatria, Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho, Porto, Portugal  
Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto,

Portugal

#### Fernanda Rodrigues

Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

Faculdade Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

#### Filipa Prata

Unidade de Infeciologia Pediátrica, Serviço de Pediatria, Departamento de Pediatria, Hospital Santa Maria, Lisboa, Portugal

Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

#### Luís Varandas

Unidade de Infeciologia Pediátrica, Serviço de Pediatria, Departamento de Pediatria, Hospital Dona Estefânia, Lisboa, Portugal

NOVA Medical School, Faculdade Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal

Instituto de Higiene e Medicina Tropical, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal

## Conflitos de Interesse

#### Catarina Gouveia

Participação em simpósios, com honorários, organizados pela MSD e Pfizer. Apoios para participação em congressos por GSK, Pfizer, Sanofi-MSD.

#### Diana Moreira

Participação em simpósios, sem honorários, organizados pela GSK. Apoios para participação em congressos pela Pfizer, GSK, Sanofi-MSD.

#### Fernanda Rodrigues

Participação em simpósios organizados pela MSD e Pfizer, com honorários pagos à Associação de Saúde Infantil de Coimbra (ASIC). Apoio a projetos de investigação pela Pfizer.

#### Filipa Prata

Participação em *advisory boards* e simpósios, com honorários, organizados por Gilead, MSD, Pfizer, Sanofi Pasteur-MSD. Apoios para participação em congressos pela Gilead, GSK, Novartis, Pfizer, Sanofi Pasteur-MSD.

#### Luís Varandas

Participação em *advisory boards* e simpósios, com honorários, organizados pela GSK, Pfizer, Sanofi-MSD. Apoios para participação em congressos pela GSK, Pfizer, MSD e Sanofi.

## Fontes de Financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

## Agradecimentos

Os autores agradecem a Maria João Simões do Laboratório Nacional de Referência de *Neisseria meningitidis*, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge.

## Referências

1. Heininger U, Seward JF. Varicella. *Lancet* 2006;368:1365-76.
2. World Health Organization. Varicella and herpes zoster vaccines: WHO position paper. *Weekly Epidemiol Rec* 2014;89:265-88.
3. Meyer PA, Seward JF, Jumaan AO, Wharton M. Varicella mortality: Trends before vaccine licensure in United States, 1970-1994. *J Infect Dis* 2000;182:383-90.
4. 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.
5. Bonhoeffer J, Baer G, Muehleisen B, Aebi C, Nadal D, Schaad UB, et al. Prospective surveillance of hospitalisations associated with varicella-zoster virus infections in children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2005;164:366-70.
6. Lamont RF, Sobel JD, Carrington D, Mazaki-Tovi S, Kusanovic JP, Vaisbuch E, et al. Varicella-zoster virus (chickenpox) infection in pregnancy. *BJOG* 2011;118:1155-62.
7. Enders G, Miller E, Craddock-Watson J, Bolley I, Ridehalgh M. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: Prospective study of 1739 cases. *Lancet* 1994;343:1548-51.
8. Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF. Prevention of herpes zoster: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2008;57:1-30.
9. Varilrix. Resumo das características do medicamento [consultado em 26 de novembro de 2017]. Disponível em: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=31456&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=31456&tipo_doc=rcm)
10. Varivax. Resumo das características do medicamento [consultado em 26 de novembro de 2017]. Disponível em: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=35889&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=35889&tipo_doc=rcm)
11. ProQuad. Resumo das características do medicamento [consultado em 26 de novembro de 2017]. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000622/WC500044070.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000622/WC500044070.pdf)
12. Priorix-Tetra. Resumo das características do medicamento [consultado em 26 de novembro de 2017]. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/Referrals\\_document/Priorix\\_30/WC500124199.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/Referrals_document/Priorix_30/WC500124199.pdf)
13. European Centre for Disease Prevention and Control. Vaccine schedules in all countries of the European Union [consultado em 26 de novembro de 2017]. Disponível em: <http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx>
14. Asociación Española de Pediatría. Luz verde del consejo interterritorial a la vacunación infantil frente a la varicela [consultado em 26 de novembro de 2017]. Disponível em: <http://vacunasaep.org/profesionales/noticias/luz-verde-vacunacion-infantil-varicela>
15. Jacobsen SJ, Ackerson BK, Sy LS, Tran TN, Jones TL, Yao JF, et al. Observational safety study of febrile convulsion following first dose MMRV vaccination in a managed care setting. *Vaccine* 2009;27:4656-61.
16. Klein NP, Fireman B, Yih WK, Lewis E, Kulldorff M, Ray P, et al. Measles-mumps-rubella-varicella combination vaccine and the risk of febrile seizures. *Pediatrics* 2010;126:e1-8.
17. Klein NP, Lewis E, Baxter R, Weintraub E, Glanz J, Naleway A, et al. Measles-containing vaccines and febrile seizures in children age 4 to 6 years. *Pediatrics* 2012;129:809-14.
18. Annunziato PW, Gershon AA. Primary vaccination against varicella. In: Arvin AM, Gershon AA, editors. *Varicella-zoster virus*. Cambridge: Cambridge University Press; 2000.
19. Chaves SS, Zhang J, Civen R, Watson BM, Carbajal T, Perella D, et al. Varicella disease among vaccinated persons: Clinical and epidemiological characteristics, 1997-2005. *J Infect Dis* 2008;197:127-31.
20. Gershon AA. Is chickenpox so bad, what do we know about immunity to varicella zoster virus, and what does it tell us about the future? *J Infect* 2017;74:S27-33.
21. Wutzler P, Bonanni P, Burgess M, Gershon A, Sáfadi MA, Casabona G. Varicella vaccination - the global experience. *Expert Rev Vaccines* 2017;16:833-43.
22. Liese JG, Cohen C, Rack A, Pirzer K, Eber S, Blum M, et al. The effectiveness of varicella vaccination in children in Germany: A case-control study. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:998-1004.
23. SAGE Working Group on Varicella and Herpes Zoster Vaccines. Background paper on varicella vaccine [consultado em 26 de novembro de 2017]. Disponível em: [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1\\_SAGE\\_varicella\\_background\\_paper\\_FINAL.pdf](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1_SAGE_varicella_background_paper_FINAL.pdf)
24. Macartney K, Heywood A, McIntyre P. Vaccines for post-exposure prophylaxis against varicella (chickenpox) in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;6:CD001833.
25. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Médicos-sentinelas. Relatório de actividades. O que se fez em 2007 [consultado em 26 de novembro de 2017]. Disponível em: [http://www.insa.pt/sites/INSA/Portugues/Publicacoes/Outros/Documents/Epidemiologia/Relat%C3%B3rioMS\\_21\\_2007.PDF](http://www.insa.pt/sites/INSA/Portugues/Publicacoes/Outros/Documents/Epidemiologia/Relat%C3%B3rioMS_21_2007.PDF)
26. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Médicos-sentinelas. Relatório de actividades. O que se fez em 2009 [consultado em 26 de novembro de 2017]. Disponível em: [http://repositorio.insa.pt/bitstream/10400.18/1647/3/Medicos-sentinelas-N23\\_2009.pdf](http://repositorio.insa.pt/bitstream/10400.18/1647/3/Medicos-sentinelas-N23_2009.pdf)
27. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Médicos-sentinelas. Relatório de actividades. O que se fez em 2010 [consultado em 26 de novembro de 2017]. Disponível em: [http://repositorio.insa.pt/bitstream/10400.18/2394/3/Medicos-sentinelas-N24\\_2010.pdf](http://repositorio.insa.pt/bitstream/10400.18/2394/3/Medicos-sentinelas-N24_2010.pdf)
28. Direção Geral da Saúde. Avaliação do programa nacional de vacinação. 2.º Inquérito serológico nacional Portugal Continental 2001-2002. Lisboa: DGS; 2004.
29. Comissão de Vacinas da Sociedade Portuguesa de Pediatría. Vacinação em circunstâncias especiais [consultado em 26 de novembro de 2017]. Disponível em: [http://www.spp.pt/UserFiles/file/Protocolos\\_SPP/Vacinacao\\_Circunstancias\\_Especiais.pdf](http://www.spp.pt/UserFiles/file/Protocolos_SPP/Vacinacao_Circunstancias_Especiais.pdf)