



POSICIONAMENTO CONJUNTO

SOCIEDADES BRASILEIRAS DE
IMUNIZAÇÕES, INFECTOLOGIA E PEDIATRIA

Nº 126, 22 de Dezembro de 2023

POSICIONAMENTO CONJUNTO SOCIEDADES BRASILEIRAS DE IMUNIZAÇÕES, INFECTOLOGIA E PEDIATRIA FRENTE AO LANÇAMENTO DA NOVA VACINA PNEUMOCÓCICA CONJUGADA 15-VALENTE (VPC15)

RELATORES: Renato de Ávila Kfourj^{a,b,c}; Mônica Levi^a; Solange Dourado^a; Karen Morejón^b; Rosana Richtmann^b; Eitan Naaman Berezin^c

a. Sociedade Brasileira de Imunizações;

b. Sociedade Brasileira de Infectologia;

c. Sociedade Brasileira de Pediatria

INTRODUÇÃO

Streptococcus pneumoniae (SP) é a mais importante bactéria causadora de doenças invasivas (DPI) comunitárias, tais como meningite,

bacteremia, pneumonia e sepse, além de doenças não invasivas, como pneumonias não bacterêmicas e otite média aguda (OMA), que resultam em níveis elevados de morbidade e mortalidade em todo o mundo. Existem mais de 90 sorotipos de SP, entretanto alguns deles são mais impor-

tantes por suas características de invasibilidade e capacidade de se tornarem não susceptíveis aos antibióticos utilizados no tratamento das infecções.

Streptococcus pneumoniae é uma bactéria que frequentemente coloniza a nasofaringe particularmente na infância, e a forma invasiva da doença é evento raro em comparação com a frequência de colonização nasofaríngea assintomática – uma pré-condição obrigatória para a transmissão e doença.

As primeiras vacinas pneumocócicas conjugadas (VPC) obtidas por conjugação covalente dos sorotipos capsulares a proteínas carreadoras foram aprovadas na década de 1990. Essas vacinas provaram ser adequadamente imunogênicas em crianças pequenas e altamente eficazes contra a infecção: de 2000 a 2015, o uso de VPC determinou a redução de cerca de 40% nos casos pediátricos de pneumonia pneumocócica em todo o mundo. No entanto, apesar dessa conquista inquestionável em diferentes cenários, a implementação bem sucedida tem sido acompanhada por doença de reposição e aumento na incidência de doença pneumocócica causada por sorotipos não vacinais (SNV).

As vacinas pneumocócicas conjugadas, além de protegerem para a doença pneumocócica invasiva, atuam reduzindo o estado de portador da bactéria em nasofaringe, diminuindo a circulação do agente na comunidade, o que determina um efeito adicional de proteção para indivíduos não vacinados (efeito indireto).

Em março de 2010, o Brasil se tornou o primeiro país a introduzir a VPC10 em seu programa de imunização infantil de rotina, gratuitamente, para todas as crianças menores de 2 anos de idade. O esquema recomendado incluía um esquema de doses 3 + 1 (aos 2, 4 e 6 meses de idade, mais um reforço aos 12-18 meses), que foi

alterado para o esquema 2 + 1 (aos 2 e 4 meses mais um reforço aos 12-18 meses) em 2016.

A partir de 2019, a VPC13 foi incluída no PNI para populações selecionadas de alto risco. Esta indicação era restrita a pacientes vivendo com HIV/Aids, receptores de transplante de célula-tronco hematopoiéticas, receptores de transplante de órgãos sólidos, e pacientes com câncer.

AVALIAÇÃO APÓS INTRODUÇÃO DA VACINA NO BRASIL

Estudos conduzidos após a introdução da VPC10 no calendário infantil no Brasil demonstraram efeito direto substancial em crianças vacinadas, mas também em grupos etários não vacinados.

Estudos de base populacional utilizando o banco de dados do Sistema Único de Saúde (DATASUS) demonstraram declínios significativos nas taxas de hospitalização por pneumonia por todas as causas, pneumonia confirmada radiologicamente em crianças menores de 2 anos de idade no período inicial pós-vacinação.

Após a inclusão da VPC10 houve aumento gradativo da circulação de sorotipos não incluídos na vacina, principalmente do sorotipo 19A nos casos confirmados pelo Instituto Adolfo Lutz. O sorotipo 3, considerado único devido à sua cápsula abundante e capacidade de escape da vacina e maior virulência, mostrou uma tendência semelhante de incremento de sua prevalência.

Mais recentemente, o seguimento anual realizado com a vigilância de sorotipos demonstrou um grande aumento dos sorotipos 3, 19A e do 6C, como indicado na Tabela 1.

Tabela 1. Sorotipos (ST) mais frequentes em crianças com até 5 anos de idade*

ST	<12 ms	12-23 ms	24-59 ns	TOTAL
1	0	0	0	0
3	14	5	22	41
5	2	0	0	2
6A	0	0	0	0
6B	0	0	0	0
6C	2	8	8	18
7F	2	0	1	3
9v	1	1	2	4
14	1	1	12	14
18C	0	0	0	0
19A	29	52	122	203
19F	0	0	3	3
23F	0	0	0	0
Total				288
Outros				105

* Os sorotipos em vermelho são os incluídos na vacina 13V e 15V e não incluídos na 10V. O sorotipo 6C tem proteção indireta pelo sorotipo 6A incluído na vacina 13V.

Fonte: Instituto Adolfo Lutz, 2022

Dos casos de DPI registrados em 2022, 52,3% foram provocados pelo sorotipo 19A e 10,6% pelo sorotipo 3.

IMPACTO VACINAL NA DOENÇA PNEUMOCÓCICA NÃO INVASIVA

A colonização da nasofaringe por *S. pneumoniae* aumenta acentuadamente o risco de otite média aguda (OMA). Ao reduzir ou eliminar a colonização da nasofaringe por pneumococo, as VPC podem, em última análise, reduzir infecções da mucosa, como a OMA. Apesar de dados limitados, evidências recentes mostram que a implementação bem sucedida da vacinação antipneumocócica causou reduções substanciais nas taxas de consultas ambulatoriais por OMA, maior eficácia para resultados mais graves (como

otites complexas, colocação de tubo de timpanostomia e otite média recorrente) e quase eliminação na ocorrência desses patógenos incluídos na vacina.

IMPACTO DA VACINA NA COLONIZAÇÃO POR PNEUMOCOCO

As vacinas conjugadas têm demonstrado um impacto marcante na aquisição de sorotipos vacinais em nasofaringe. Diferenças geográficas significativas e redistribuição dos sorotipos no período pós-vacinal tardio, impulsionadas pela pressão seletiva das VPC (substituição de sorotipos), reduziram a prevalência dos sorotipos incluídos na vacina. Uma análise atualizada comparou a prevalência de colonização da nasofaringe por sorotipos vacinais. Entre a primeira avaliação pré-VPC10 (2010) e a avaliação pós-inclusão da VPC10 (2017), a taxa de portadores dos sorotipos vacinais diminuiu 95,5% em comparação com o basal (19,8%), enquanto que a colonização por sorotipos não vacinais (SNV) aumentou em 185% no inquérito pós-VPC10 tardio, impulsionada principalmente pelos sorotipos 6C e 19A.

IMPACTO DA VACINA EM PNEUMOCOCOS RESISTENTES A ANTIBIÓTICOS

Um estudo, que avaliou 11.380 isolados de pneumococos, observou redução da não susceptibilidade à penicilina e ceftriaxona durante o período pós-vacina precoce após o início da imunização (2010-2014). Entretanto, no período de 2014 a 2019, houve um significativo e progressivo aumento na proporção de cepas com concentrações inibitórias mínimas mais altas para penicilina (39,4%) e ceftriaxona (19,7%), principalmente pelos sorotipos 19A e 6C.

O sorotipo 19A tem características preocupantes, pois além de ser particularmente invasivo tem como característica a capacidade de se tornar resistente aos antibióticos comumente utilizados no tratamento das infecções e determinam em geral, a hospitalizações mais prolongadas e de maior custo.

Na mais recente avaliação realizada pelo Instituto Adolfo Lutz em 2022, em pacientes de até 5 anos de idade, cerca de 50% apresentavam não susceptibilidade à penicilina, dificultando o tratamento, aumentando o tempo de hospitalização e o custo do tratamento antimicrobiano. O clone CC320 (ST320), associado ao sorotipo 19A, é o mais associado com a resistência bacteriana.

CONCLUSÃO

Em um cenário de melhorias consistentes na prestação de cuidados de saúde, no nível socioeconômico e nas intervenções de saúde que impactam a mortalidade infantil no Brasil, a vacina VPC10 acrescentou reduções de hospitalização e mortalidade por doenças pneumocócicas, especialmente em regiões de baixa renda do país. No entanto, o progresso tem sido continuamente dificultado pela substituição de sorotipos. Vacinas pneumocócicas conjugadas com número mais amplo de sorotipos podem fornecer proteção direta e indireta expandida, particularmente contra os sorotipos 3, 19A e 6C que são no momento os mais prevalentes na população brasileira, podendo trazer benefícios adicionais importantes.

VACINA PNEUMOCÓCICA 15-VALENTE (VPC15)

Recentemente foi aprovada no Brasil, pela Anvisa, a vacina pneumocócica contendo 15 sorotipos (VPC15), que utiliza como proteína carreadora o CRM197. Tem perfil semelhante às vacinas já licenciadas no Brasil, ou seja, a vacina conjugada VPC10 (usada na população pediátrica no PNI) e a VPC13, usada na setor privado e também em situações específicas nos CRIE.

Suas principais características são:

– Aumentar a disponibilidade de vacinas pneumocócicas conjugadas (VPC) em todo o mundo,

dado o valor de vários fornecedores no fortalecimento do *global supply*;

- Desenvolver formulação única de vacina para indicação adulta e pediátrica;
- Manter respostas imunológicas robustas aos sorotipos incluídos nas VPC atualmente disponíveis;
- Estender a cobertura para os outros sorotipos adicionais (22F e 33F);
- Melhorar a imunogenicidade do sorotipo 3 (demonstrada nos estudos de imunogenicidade);
- Demonstrar que o perfil de segurança é comparável as VPC já licenciadas no Brasil.

IDADE E INDICAÇÕES

Trata-se de uma vacina indicada para crianças e adolescentes de 6 semanas a 17 anos de idade (anterior ao 18º aniversário) para imunização ativa e prevenção de doença invasiva, pneumonia e otite média aguda; e, para adultos com 18 anos de idade ou mais, para imunização ativa para a prevenção de doença invasiva e pneumonia causadas pelos sorotipos de *Streptococcus pneumoniae* 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F e 33F, conjugado com 30 mcg de proteína carreadora CRM197.

ESTUDOS CLÍNICOS

Experiência em estudos clínicos em crianças de 6 semanas a 17 anos de idade

Seis estudos clínicos duplo-cegos conduzidos nas Américas, Europa e Ásia-Pacífico avaliaram a imunogenicidade da VPC15 em crianças e adolescentes saudáveis. Em cada estudo a imunogenicidade foi avaliada pelas taxas de resposta de imunoglobulina G (IgG) específica ao sorotipo (a proporção de participantes que atende ao valor limite de IgG específica ao sorotipo de $\geq 0,35$ mcg/mL) e pelas concentrações médias geométricas (CMG) de IgG 30 dias após a série primária e/ou após a dose de reforço - esquema 3+1 (2-4-6 e reforço aos 11-15 meses). Em um subgrupo de participantes, os títulos médios geo-

métricos (TMG) da atividade opsonofagocítica (AOP) também foram medidos 30 dias após a série primária e/ou após a dose de reforço.

Em um estudo pivotal, duplo-cego e controlado com comparador ativo, 1.184 participantes foram randomizados para receber VPC15 ou VPC13, no esquema 2+1 (2, 4 meses e reforço 11 a 15 meses). Os participantes também receberam outras vacinas pediátricas concomitantemente, incluindo vacina hexavalente acelular, rotavírus humano G1 P[8] [atenuada]) e demais vacinas próprias da idade.

A VPC15 induziu respostas imunes não inferiores, conforme avaliado pelas taxas de resposta de IgG, CMG de IgG e títulos médios geométricos (TMG) de atividade opsonofagocítica (AOP), para todos os 13 sorotipos comuns contidos na vacina 30 dias após a série primária. As taxas de resposta de IgG específica ao sorotipo e CMG de IgG foram superiores para os 2 sorotipos exclusivos (22F e 33F) nos que receberam VPC15. Os mesmos dados foram obtidos 30 dias após a dose de reforço com VPC15.

O estudo pivotal 029, randomizado e duplo-cego, comparou a VPC15 com a VPC13, sendo também aplicadas outras vacinas do calendário infantil, de forma concomitante. Como resultado, 30 dias após a série primária, a VPC15 foi não inferior a VPC13 para os 13 sorotipos compartilhados, conforme avaliado pelas taxas de resposta de IgG, sendo superior aos sorotipos 22F e 33F contidos somente na PCV15, além de também apresentar resposta superior ao sorotipo 3, quando comparado com a PCV13. Foram realizados estudos em populações especiais (prematuros, imunocomprometidos por HIV e portadores de anemia falciforme) e em esquemas mistos (VPC13 e VPC15).

Resumo dos estudos na população pediátrica:

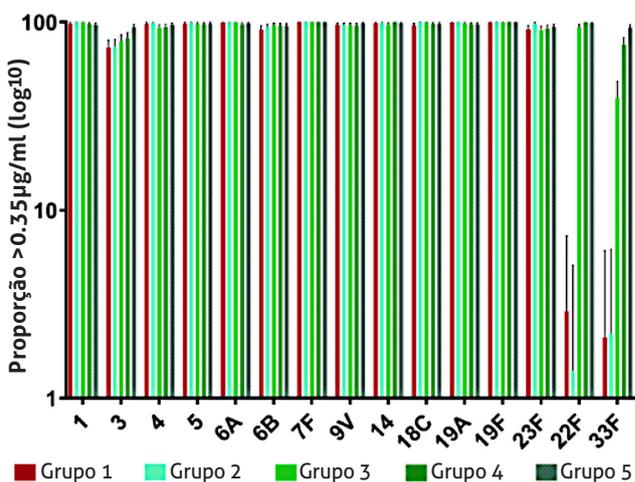
- As respostas imunes da VPC15 são não inferiores às da VPC13 para os 13 sorotipos compartilhados e geralmente comparáveis em todas as populações pediátricas e regimes de vacinação avaliados:

1. Lactentes recebendo esquemas 3+1 ou 2+1;
2. Crianças e adolescentes até 17 anos de idade recebendo 1 dose - catch-up;
3. Alto risco (bebês prematuros, crianças vivendo com HIV e Anemia Falciforme);
 - A resposta imune de VPC15 é superior à da VPC13 para os sorotipos 22F e 33F no esquema 3+1 ou 2+1;
 - VPC15 tem consistentemente maior imunogenicidade para sorotipo 3 em todos os ensaios;
 - A VPC15 é bem tolerada com um perfil de segurança comparável à VPC13;
 - A VPC15 pode ser utilizada de forma intercambiável com a VPC13 e é bem tolerada quando usada concomitantemente com outras vacinas pediátricas licenciadas.

A tabela abaixo, resume todas as possibilidades estudadas de intercambialidade entre VPC13 e VPC15:

	Dose 1	Dose 2	Dose 3	Dose 4
Grupo 1	PVC13	PVC13	PVC13	PVC13
Grupo 2	PVC13	PVC13	PVC13	PVC15
Grupo 3	PVC13	PVC13	PVC15	PVC15
Grupo 4	PVC13	PVC15	PVC15	PVC15
Grupo 5	PVC15	PVC15	PVC15	PVC15

Alvo n = 900 Randomização: 180 em cada grupo: resultados de imunogenicidade nos 5 grupos estudados - Proporção de participantes com IgG $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ 30 dias após a dose 3.



População adulta (> 18 anos)

Seis estudos clínicos duplo-cegos conduzidos nas Américas, Europa e Ásia-Pacífico avaliaram a imunogenicidade de VPC15 em adultos saudáveis e imunocompetentes, de diferentes grupos etários, incluindo indivíduos com ou sem vacinação pneumocócica anterior. Os estudos clínicos incluíam adultos com condições clínicas subjacentes estáveis (por exemplo, *diabetes mellitus*, distúrbios renais, doença cardíaca crônica, doença hepática crônica e doença pulmonar crônica, incluindo asma) e/ou fatores de risco comportamentais (por exemplo, tabagismo e uso de álcool aumentado) que são conhecidos por aumentar o risco de doença pneumocócica.

Em cada estudo, a imunogenicidade foi avaliada pela AOP e pelas respostas de IgG específicas ao sorotipo 30 dias após a vacinação. Os desfechos dos estudos incluíam os TMG de AOP e a concentração média geométrica (CMG) de IgG. O estudo pivotal foi desenhado para demonstrar a não inferioridade de TMG de AOP comparado com a VPC13 para os sorotipos compartilhados e a superioridade para os dois sorotipos exclusivos da VPC15 (22F e 33F) e também para o sorotipo 3 compartilhado. A avaliação de superioridade foi baseada em comparações entre grupos de TMG de AOP e proporções de participantes com um aumento de quatro vezes ou mais nos títulos de AOP específica ao sorotipo desde a pré-vacinação até 30 dias após a vacinação.

Para adultos maiores de 50 anos sem vacinação prévia, o estudo demonstrou que VPC15 é não inferior à VPC13 para os sorotipos compartilhados e superior para os dois sorotipos exclusivos e para o sorotipo 3 compartilhado. Foram estudados também o esquema sequencial, iniciando com VPC13 ou VPC15, seguida de vacina pneumocócica polissacarídica 23V (VPP23), com intervalo de 6 meses para adultos imunocompetentes.

Os resultados foram de não inferioridade para os sorotipos comuns, com superioridade para os sorotipos adicionais (22F e 33F) da VPC15. Além

disso, A administração sequencial de VPC15 seguida de VPP23 foi avaliada em um intervalo de 2 meses em indivíduos imunocomprometidos e em um intervalo de 6 meses em indivíduos imunocompetentes com ou sem fatores de risco para doença pneumocócica.

Adultos com vacinação pneumocócica anterior

Em um estudo descritivo duplo-cego, 253 adultos com 65 anos de idade ou mais que foram vacinados anteriormente com VPP23 pelo menos um ano antes de entrar no protocolo, foram randomizados para receber VPC15 ou VPC13. As CMG de IgG e os TMG de AOP foram comparáveis entre os grupos de vacinação para os 13 sorotipos compartilhados e maiores em VPC15 para os dois sorotipos exclusivos.

Foram estudados também várias situações importantes na população adulta, como:

- Pacientes vivendo com HIV/Aids;
- Portadores de comorbidades;
- Vacinação concomitante com influenza;
- Indivíduos com Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas

Perfil de segurança

O perfil de segurança da VPC15, quando comparado com a VPC13, foi semelhante, sem nenhuma característica especial.

CONCLUSÃO

A nova VPC15 cumpre os critérios de não inferioridade quando comparada à VPC13, tanto na população pediátrica, quanto na população adulta, podendo ser aplicada concomitante com as demais vacinas do calendário infantil, intercambiadas entre si, com perfil de segurança não diferente das demais vacinas pneumocócicas já em uso no Brasil. Como esperado, a VPC15 demonstrou superioridade para os dois novos sorotipos incluídos na vacina (22F e 33F), e uma perspectiva teórica de melhor proteção para o sorotipo 3, dada sua melhor resposta imunogê-

nica, embora ainda faltem dados de vida real e eficácia para podermos assumir esta característica.

USO DE VACINAS PNEUMOCÓCICAS EM PACIENTES ESPECIAIS

Estudos demonstram que pessoas vivendo com HIV e pacientes oncológicos têm risco aumentado de infecção invasiva quando acometidos pelo pneumococo. Por tais motivos, a vacinação antipneumocócica é obrigatória em indivíduos imunocomprometidos.

A resposta vacinal, nesses indivíduos, nem sempre é a ideal em situações de alteração imu-

nológica, mas a proteção advinda da vacinação cumpre seu papel ao reduzir o risco de quadros graves. No caso de pacientes transplantados de células tronco hematopoiéticas, toda imunidade anterior ao procedimento é perdida e um novo esquema vacinal deve ser iniciado. A capacidade de resposta imune satisfatória melhora com o passar do tempo após o transplante, sendo mais precoce para as vacinas conjugadas. A vacina polissacarídica, VPP23, tem resposta diminuída em pacientes imunocomprometidos, variando conforme o grau de imunocomprometimento.

Atualmente, as vacinas VPC10, VPC13 e VPP23 estão disponibilizadas no serviço público, nos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIE) conforme indicações listadas no quadro abaixo. A VPC15 não está disponível na rede pública.

Quadro 1. Condição clínica e vacinas pneumocócicas disponibilizadas

Condição clínica	Vacina	Disponível CRIE	Disponível setor privado
Pessoas vivendo com HIV/Aids (PVHA)	VPC13 e VPP23 VPC15	SIM NÃO	SIM SIM
Pacientes oncológicos com doença em atividade ou até alta médica.	VPC13 e VPP23 VPC15	SIM NÃO	SIM SIM
Transplantados de órgãos sólidos (TOS).	VPC13 e VPP23 VPC15	SIM NÃO	SIM SIM
Transplantados de células-tronco hematopoiéticas (TCTH)	VPC13 e VPP23 VPC15	SIM NÃO	SIM SIM
Asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas	VPC13 e VPP23 VPC15	SIM NÃO	SIM SIM
Imunodeficiências primárias ou erro inato da imunidade	VPC13 e VPP23 VPC15	SIM NÃO	SIM SIM
Fibrose cística (mucoviscidose)	VPC13 e VPP23 VPC15	SIM NÃO	SIM SIM
Fístula liquórica e derivação ventrículo peritoneal (DVP)	VPC13 e VPP23 VPC15	SIM NÃO	SIM SIM

Fonte: Adaptado de Calendários de vacinação SBlm pacientes especiais – 2023

O esquema deve iniciar com vacina conjugada (VPC13 ou VPC15) e a seguir, nos maiores de 2 anos, a vacina polissacarídica (VPP23). Em indi-

víduos já vacinados anteriormente com a VPP23, o uso da vacina conjugada deve ser postergado para pelo menos um ano após a última dose de VPP23.

Para as demais situações clínicas, dentre as vacinas conjugadas, apenas a VPC10 está disponibilizada na rede pública para menores de 59 meses de idade, seguida da VPP23, polissacarídica, a partir de 24 meses de idade, adolescentes e adultos:

- Imunodeficiência devido à imunodepressão terapêutica;
- Nefropatias crônicas/ hemodiálise/síndrome nefrótica;
- Pneumopatias crônicas, asma persistente moderada ou grave;
- Cardiopatias crônicas / Hepatopatias crônicas;
- Implante coclear / Doenças neurológicas crônicas incapacitantes;
- Trissomias / Doenças de depósito;
- Diabetes

Idealmente para esses indivíduos, devem ser indicadas as vacinas que proporcionem proteção contra o maior número de sorotipos e que suscitem resposta imune mais ampliada e duradoura.

RECOMENDAÇÕES DE USO DA VPC15

As Sociedades Brasileiras de Pediatria (SBP), Imunizações (SBIIm) e Infectologia (SBI), baseadas nos dados epidemiológicos fornecidos pelo sistema de vigilância nacional (SVE) e dados internacionais, na carga da doença em diferentes faixas etárias e em pessoas com risco aumentado para doença pneumocócica invasiva e nos resultados dos diversos estudos clínicos realizados durante o desenvolvimento da nova vacina pneumocócica 15-valente (VPC15), **recomendam**:

- Uso preferencial das duas vacinas de maior valência (VPC13 ou VPC15) em relação à VPC10,

única disponível para crianças menores de 5 anos no calendário do PNI.

- Calendário de rotina infantil: VPC15 como uso alternativo à VPC13 para crianças menores de 5 anos, sendo o número de doses variável conforme a idade de início do esquema de vacinação:
 - Início ao nascimento: três doses, aos 2 - 4 - 6 meses com reforço entre 12 e 15 meses (esquema 3+1);
 - Início entre 7 e 11 meses: duas doses com intervalo de 2 meses e reforço entre 12 e 15 meses, com intervalo mínimo de 2 meses após a segunda dose (esquema 2+1);
 - Início entre 12 e 23 meses: duas doses com intervalo de 2 meses;
 - Início a partir de 24 meses: dose única

Para crianças que iniciaram ou completaram esquema com VPC10, recomenda-se, sempre que possível, ampliar a proteção com dose(s) adicional(is) de vacinas que contemplem os sorotipos 19A, 3 e 6A.

As VPC13 e VPC15 podem ser intercambiadas em qualquer momento do esquema vacinal.

- Recomendações para a vacinação de adultos: VPC15 como uso alternativo à VPC13 para pessoas com 60 ou mais anos de vida (Entre 50 e 59 anos a indicação fica à critério médico);
Esquema: dose única a partir de 60 anos de idade, complementando a prevenção com a vacina VPP23, em esquema sequencial (intervalo de 2 a 6 meses).
- Recomendações para pacientes especiais: VPC15 como uso alternativo à VPC13 para todos grupos com risco aumentado de DPI, complementando a prevenção com esquema sequencial com a VPP23 para maiores de 2 anos de idade; O número de doses dependerá da idade e situação imune do paciente.

REFERÊNCIAS

- Andrade AL, Afonso ET, Minamisava R, et al. Direct and indirect impact of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine introduction on pneumonia hospitalizations and economic burden in all age-groups in Brazil: A time-series analysis. *PloS One*. 2017;12: e0184204.
- Benedetti's N. Pneumococcal Polysaccharide 15-Valent Conjugate Vaccine (V114, VAXNEUVANCE): Pediatric Clinical Development Program. Advisory Committee on Immunization Practices; February 24, 2022; Atlanta, GA.
- Berezin EN, Jarovsky D, Cardoso MRA, et al. Invasive pneumococcal disease among hospitalized children in Brazil before and after the introduction of a pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine*. 2020;38(7):1740–45.
- Bili A, Dobson S, Quinones J, et al. A phase 3, multicenter, randomized, double-blind study to evaluate the interchangeability of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, and PCV13 with respect to safety, tolerability, and immunogenicity in healthy infants (PNEU-DIRECTION). *Vaccine*. 2022/12/13/ 2022; <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X22013445>.
- Brandileone MC, Almeida SCG, Minamisava R, et al. Distribution of invasive *Streptococcus pneumoniae* serotypes before and 5 years after the introduction of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in Brazil. *Vaccine*. 2018;36(19):2559–66.
- Brandileone MC, Zanella RC, Almeida SC, et al. Long-term effect of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in children in Brazil. *Vaccine*. 2019;37:535763.
- Brandileone MC, Almeida SCG, Minamisava R, et al. Distribution of invasive *Streptococcus pneumoniae* serotypes before and 5 years after the introduction of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in Brazil. *Vaccine*. 2018;36(19):2559–66.
- Brandileone MCC, Almeida SCG, Bokermann S, et al. Dynamics of antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* following PCV10 introduction in Brazil: Nationwide surveillance from 2007 to 2019. *Vaccine*. 2021;39(23):3207–15.
- Dagan R, Pelton S, Bakaletz L, et al. Prevention of early episodes of otitis media by pneumococcal vaccines might reduce progression to complex disease. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:48092.
- de Oliveira LH, Camacho LA, Coutinho ES, et al. Impact and effectiveness of 10 and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on hospitalization and mortality in children aged less than 5 years in Latin American countries: a systematic review. *PLoS One*. 2016;11: e0166736.
- Devine VT, Cleary DW, Jefferies JM, et al. The rise and fall of pneumococcal serotypes carried in the PCV era. *Vaccine*. 2017;35:12938.
- Domingues CMAS, Verani JR, Montenegro Renoier EI, et al. Effectiveness of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease in Brazil: a matched case-control study. *Lancet Respir Med*. 2014;2(6):464–71.
- Gottberg A, de Gouveia L, Tempia S, et al. Effects of vaccination on invasive pneumococcal disease in South Africa. *N Engl J Med*. 2014; 371: 1889–99.
- Guzman-Holst A, Barros E, Pilar R et al. Impact after 10-year use of pneumococcal conjugate vaccine in the Brazilian national immunization program: an updated systematic literature review from 2015 to 2020. *Hum Vac Immunother*. 2022;18(1):1879578.
- Jarovsky D, Berezin EN. Impact of PCV10 on pediatric pneumococcal disease burden in Brazil: time for new recommendations? *J Pediatr (Rio J)*. 2023;99 (S1): S46-S56.
- Ladhani SN, Collins S, Djennad A, et al. Rapid increase in non-vaccine serotypes causing invasive pneumococcal disease in England and Wales, 2000–17: a prospective national observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:44151. Erratum in: *Lancet Infect Dis*. 2018;18:376.
- Lopez A, Mariette X, Bachelez H, et al. Vaccination recommendations for the adult immunosuppressed patient: A systematic review and comprehensive field synopsis. *J Autoimmun*. 2017;80:10–27.
- Lupinacci R, Rupp R, Wittawatmongkol, et al. A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, active-comparator controlled study to evaluate the safety, tolerability, and immunogenicity of a 4-dose regimen of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, in healthy infants (PNEU-PED). *Vaccine*. 2023(41):1142-1152.
- Martinon-Torres F, Wysocki J, Szenborn L, et al. A Phase III, multicenter, randomized, double-blind, active comparator controlled study to evaluate the safety, tolerability, and immunogenicity of V114 compared with PCV13 in healthy infants (PNEU-PED-EU-1). *Vaccine*. 2023(41):3387–3398.
- Ministério da Saúde Brasil. Nota informativa Nº 149. Informa as mudanças no Calendário Nacional de Vacinação para o ano de 2016. Disponível em: <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/noticias/1120-calendario-nacional-de-vacinacao-para-2016-sofre-alteracoes> Acesso em 20/10/2023.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE, Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente Departamento de Imunizações e Doenças Imunopreveníveis. MANUAL DOS CENTROS DE REFERÊNCIA PARA IMUNOBIOLOGICOS ESPECIAIS. 6ª edição. Brasília. 2023. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/vacinacao/arquivos/manual-dos-centros-de-referencia-para-imunobiologicos-especiais_6a-edicao_2023.pdf Acesso em 20/10/2023.

de Sevaux JL, Venekamp RP, Lutje V, et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;11:CD001480.

Plotkin SA, Gilbert P. Pneumococcal conjugate Vaccine and Pneumococcal Common. In: PLOTKIN, S. A. et al. (ed.). *Vaccines*. 7. ed. Philadelphia: Elsevier, 2018.

Rodgers G. Prevention of invasive pneumococcal disease: new evidence. *The Lancet Respir Med.* 2014;2(6):432–434.

Sartori AL, Minamisava R, Bierrenbach AL, et al. Reduction in all-cause otitis media related outpatient visits in children after PCV10 introduction in Brazil. *PLoS One.* 2017;12:e0179222.

Secretaria do Estado da Saúde. Informação da vigilância das pneumonias e meningites bacterianas [Internet]. Secretaria do Estado da Saúde. 2022 p. 1–36. Disponível em: www.ial.sp.gov.br/recursos/insituto-adolfolutz/publicacoes. Acessado em 23/10/2023.

Sgambatti S, Minamisava R, Bierrenbach AL, et al. Early impact of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in childhood pneumonia hospitalizations using primary data from an active population-based surveillance. *Vaccine.* 2016 Jan;34(5).

Simell B, Auranen K, Kayhty H, et al. The fundamental link between pneumococcal carriage and disease. *Expert Rev Vaccines.* 2012;11:84155.

Sociedade Brasileira de Imunizações. Calendários de vacinação SBIm pacientes especiais – 2023-2024. Disponível em <https://sbim.org.br/images/calendarios/calend-sbim-pacientes-especiais.pdf> Acesso em 20/10/2023.

Wahl B, O'Brien KL, Greenbaum A, et al. Burden of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional, and national estimates for 2000-15. *Lancet Glob Health.* 2018;6(7):e744.

World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccines: WHO position paper [Internet]. *Weekly epidemiological record*; 2019. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1209121/retrieve>. Acesso em 20/10/2023.



PRESIDENTE:
Mônica Levi

VICE-PRESIDENTE:
Renato Kfour

1ª SECRETÁRIA:
Flávia Bravo

2ª SECRETÁRIA:
Isabella Ballalai

1ª TESOUREIRA:
Mayra Moura

2ª TESOUREIRO:
Juarez Cunha

REGIONAL AMAZONAS:
Solange Dourado

PRESIDENTE:
Alberto Chebabo

VICE-PRESIDENTE:
Alexandre Naime Barbosa

1º SECRETÁRIO:
Alexandre Rodrigues da Silva

1ª SECRETÁRIA:
Martha Maria Romeiro
Figueiroa Ferreira Fonseca

1º TESOUREIRO:
Leonardo Weissmann

2º TESOUREIRO:
Marcos Antonio Cyrillo

COORDENADORA DE COMUNICAÇÃO:
Carla Sakuma de Oliveira

COORDENADOR CIENTÍFICO:
Sérgio Cimerman

PRESIDENTE:
Clóvis Francisco Constantino

1º VICE-PRESIDENTE
Edson Ferreira Liberal

2ª VICE-PRESIDENTE
Anamaria Cavalcante e Silva

SECRETÁRIO GERAL
Maria Tereza Fonseca da Costa

1ª SECRETÁRIO
Ana Cristina Ribeiro Zöllner

2º SECRETÁRIO
Rodrigo Aboudib Ferreira Pinto

3º SECRETÁRIO
Claudio Hoineff

DIRETOR FINANCEIRO
Sidnei Ferreira

2ª DIRETORA FINANCEIRA
Maria Angelica Barcellos Svaiter

3º DIRETOR FINANCEIRO
Donizetti Dimer Giamberardino Filho

DIRETOR CIENTÍFICO
Dirceu Solé

DIRETORA CIENTÍFICA ADJUNTA
Luciana Rodrigues Silva