

## **RECOMENDAÇÕES SOBRE VACINAS: ATUALIZAÇÃO 2024/2025**

Comissão de Vacinas da Sociedade de Infeciologia Pediátrica (SIP) e Sociedade Portuguesa de Pediatria (SPP)

A Comissão de Vacinas da SIP-SPP atualiza as recomendações sobre vacinas para a época de 2024/2025. Estas indicações dirigem-se a pediatras, médicos de família e a todos os profissionais de saúde envolvidos na vacinação. Todas as vacinas do Programa Nacional de Vacinação (PNV) estão recomendadas. Estas recomendações incidem individualmente sobre vacinas não incluídas no PNV ou situações em que apesar das vacinas estarem incluídas no PNV, os grupos etários não são estritamente os das recomendações.

## Vacina conjugada contra *Streptococcus pneumoniae*

(Atualização das recomendações anteriores, elaboradas pela Comissão de Vacinas da SIP-SPP em 2014)

### Recomendações

Os autores sublinham que o texto da presente recomendação da Comissão de Vacinas da SIP-SPP refere-se à utilização da vacinação antipneumocócica conjugada **no âmbito extra-PNV**, tendo como objetivo principal a proteção individual.

**A Comissão de Vacinas da SIP-SPP recomenda prioritariamente a vacinação antipneumocócica com a vacina conjugada pneumocócica 20-valente (VCP20v) de modo universal para todas as crianças abaixo dos 5 anos, grupo reconhecidamente de maior risco para doença invasiva pneumocócica (DIP). Assim, recomenda que:**

- para todas as **crianças de idade <5 anos**, que já completaram a vacinação com vacina conjugada pneumocócica 13-valente (VCP13v) no âmbito do PNV (esquema de primovacinação 2 doses + reforço 1 dose), **seja administrada uma dose extra de reforço com a VCP20v**, espaçada de pelo menos 8 semanas da última dose de VCP13v.
- para todas as **crianças com 12 meses de idade, que iniciaram a vacinação com VCP13v no âmbito do PNV**, tendo realizado apenas a primovacinação com 2 doses aos 2 e 4 meses, seja considerado **fazer o reforço aos 12 meses com VCP20v** (sem necessidade de administrar doses adicionais ou de reiniciar o esquema de imunização).
- para todas as restantes **crianças com idade >5 anos e inferior a 18 anos, saudáveis e sem fatores de risco**, grupo com menor incidência de DIP, mas ainda com uma proporção relevante de casos, **seja considerado fazer o reforço com uma dose de VCP20v**, independentemente da imunização prévia.
- para todas as **crianças de grupo de risco para DIP** se aguarde a atualização da norma n.º 012/2015 de 06/11/2015 da DGS, que irá ser publicada brevemente e que vai permitir a vacinação gratuita deste grupo de crianças.  
Neste período até à sua publicação, pode considerar-se a vacinação com VCP20v naquelas que já completaram o esquema de vacinação com VCP13v no âmbito do PNV. Exceção fazem-se as que já realizaram 1 dose de vacina polissacárida 23-valente (VPP23v) (se imunocompetentes e com fator de risco) ou que já realizaram 2 doses de VPP23v (se imunodeprimidos).

## Resumo da fundamentação das recomendações

O PNV português inclui atualmente para a população pediátrica, a vacinação antipneumocócica com a vacina antipneumocócica conjugada 13-valente (VCP13v) de modo universal para todas as crianças nascidas após 1 de janeiro de 2015<sup>1</sup>. Inclui ainda a vacinação antipneumocócica gratuita de crianças e adolescentes (<18 anos de idade) pertencentes a grupos de risco para DIP, de acordo com a circular normativa n.º 012/2015 de 06/11/2015 da Direção Geral de Saúde (DGS),<sup>2</sup> com recurso à VCP13v e à VPP23v<sup>2</sup>.

Considerando todos os dados expostos nas restantes secções destas recomendações, incluindo estudos recentes disponíveis acerca da incidência e serotipos envolvidos na DIP pediátrica em Portugal, bem como das taxas de colonização por *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) e serotipos identificados, é possível constatar que as novas vacinas conjugadas antipneumocócicas disponíveis, incluem na sua composição previsivelmente os serotipos responsáveis por 67% dos casos de DIP pediátrica no caso da VCP20v e 42% no caso da VCP15v versus 37,7% no caso da VCP13v<sup>3</sup>. Deste modo justifica-se a atualização destas recomendações.

Realçam-se ainda os dados disponíveis relativos à DIP no grupo etário acima dos 5 anos até aos 18 anos. Apesar de reconhecidamente não ser um grupo prioritário para vacinação antipneumocócica dada a menor incidência de DIP nesta faixa etária, a revisão casuística nacional mais recente<sup>3</sup> reporta cerca de 20,3% dos casos neste grupo, número relevante mesmo com dispersão etária. Paralelamente, a análise da morbimortalidade demonstra que no período de 2017 a 2023, ocorreram acima dos 5 anos, 23% das mortes pediátricas por DIP (n=3; 1 criança saudável e 2 doentes com fatores de risco).

## Introdução

*Streptococcus pneumoniae* pode causar um espectro amplo de doença, desde infeções menos graves como otite média aguda e sinusite, a pneumonia, bacteriemia, meningite e sepsis. Estas infeções são frequentes em idade pediátrica e condicionam morbimortalidade particularmente abaixo dos 2 anos de idade. O aumento de estirpes resistentes aos antimicrobianos veio colocar problemas adicionais de tratamento destas infeções<sup>4</sup>. *S. pneumoniae* coloniza a nasofaringe humana, sendo os seus portadores a principal fonte de transmissão da bactéria. São conhecidos mais de 100 serotipos de *S. pneumoniae*, que diferem na sua capacidade de colonização e transmissão, virulência, atingimento etário, manifestações de doença, resistência aos antimicrobianos, distribuição geográfica, capacidade para causar doença endémica ou surtos. Um grupo restrito de serotipos causa a maioria dos casos de doença na criança<sup>1,5</sup>. Uma das revisões mais recentes<sup>3</sup> sobre os serotipos causadores de DIP pediátrica em Portugal, estima que cerca de 37 serotipos estejam envolvidos nos anos de 2018-2023, semelhante ao que sucedeu em épocas anteriores<sup>6-9</sup>.

## Epidemiologia da doença invasiva pneumocócica e vacinas antipneumocócicas aprovadas e disponíveis em Portugal

Na era pré-vacinal, nos EUA, cerca de 80% dos casos de DIP em idade pediátrica ocorriam nos 2 primeiros anos de vida<sup>10</sup>. Em 2000 foi introduzida neste país, para administração em menores de 2 anos de idade, uma vacina conjugada pneumocócica que incluía 7 serotipos (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F), responsáveis por cerca de 80% dos casos de DIP. O impacto desta vacina traduziu-se numa diminuição muito importante da incidência de DIP causada pelos serotipos vacinais; diminuição do número de casos de pneumonia e de otite média aguda; diminuição da doença por serotipos vacinais na população pediátrica e adulta não vacinada (imunidade de grupo); diminuição progressiva de portadores de serotipos vacinais na nasofaringe, com aumento de serotipos não vacinais (fenómeno de substituição)<sup>11-16</sup>. Simultaneamente foi-se assistindo também a um aumento de casos de DIP por alguns serotipos não vacinais<sup>17-18</sup>. Estes dados foram sendo confirmados pela experiência de outros países após introdução desta vacina<sup>19-21</sup>.

A vacina conjugada pneumocócica 7 valente (VCP7v) foi introduzida no nosso país em 2001, em regime extra-PNV, e manteve-se até 2010 com cobertura crescente<sup>22</sup>.

Em 2010 a vacina conjugada pneumocócica 13 valente (VCP13v) foi aprovada<sup>23</sup> e ficou comercialmente disponível no nosso país, sendo utilizada no âmbito extra-PNV. A VCP13v incluía 6 serotipos adicionais de interesse (1, 3, 5, 6A, 7F e 19A). Num documento publicado pela DGS nesse mesmo ano<sup>24</sup>, foi recomendada a sua utilização versus outra opção disponível no mercado nessa altura (a VCP10v), dado incluir maior número de serotipos responsáveis por DIP em Portugal.

Existe pouca informação detalhada acerca da taxa de cobertura das vacinas antipneumocócicas, antes da sua introdução no PNV. No entanto, estimativas baseadas nos registos da DGS sugerem que a taxa de cobertura/adesão da VCP13v entre 2010-2014 foi de aproximadamente 70%<sup>25</sup>. Eram na altura usados os esquemas 2+1 ou 3+1. Uma análise da cobertura vacinal na Região Centro (Módulo de vacinação SINUS, cortesia de D. Viveiros) revelou que na coorte de nascimento 2011, aos 11 meses, 25% tinham recebido 2 doses e 52% 3 doses.

Em 2015 a VCP13v foi introduzida no âmbito do PNV de modo universal para todos os nascidos após 1 de janeiro de 2015, no esquema 2+1 (primovacinação com 2 doses aos 2 e 4 meses e reforço aos 12 meses)<sup>26</sup>. Após a sua introdução no PNV, a taxa de cobertura aumentou para mais de 97%, de acordo com os dados de 2022 dos registos centrais digitalizados de todas as vacinas administradas no país<sup>27</sup>.

A vacina conjugada 15-valente (VCP15v) foi licenciada na Europa em dezembro/2021 estando também disponível no nosso país e aprovada para utilização no grupo etário pediátrico entre as 6 semanas e os 18 anos de idade, na prevenção de DIP, pneumonia e otite média aguda causadas por *S. pneumoniae*<sup>28</sup>.

A vacina conjugada 20-valente (VCP20v) foi licenciada na Europa e autorizada pela EMA, estando disponível no nosso país, com indicação pediátrica em março de 2024 e irá substituir a VCP13v. Está aprovada para utilização no grupo etário pediátrico entre as 6 semanas e os 18 anos de idade, na prevenção de DIP, pneumonia e otite média aguda causadas por *S. pneumoniae*<sup>29-30</sup>.

Em Portugal a DIP é de declaração obrigatória, no entanto os dados relativos à DIP pediátrica em particular têm sido coletados e estudados mais pormenorizadamente pelo Grupo de Estudo da Doença Invasiva Pneumocócica (GEDIP) da SIP-SPP, bem como pelo Grupo Português de Estudo das Infecções Estreptocócicas. Estes estudos têm vindo a ser realizados desde 2001, com o objetivo de estabelecer a incidência, características, morbidade e mortalidade da doença invasiva pneumocócica (DIP) em crianças até aos 18 anos em Portugal, assim como o conhecimento epidemiológico das características microbiológicas de *Streptococcus pneumoniae* no sentido de se ter dados atualizados sobre a incidência, morbidade e mortalidade da DIP no nosso país.

Deste modo sabemos que na era pré-vacinal os serotipos contidos na VCP7v eram responsáveis por aproximadamente 60% da DIP em idade pediátrica<sup>31-32</sup>.

A proporção de casos de DIP pediátrica causada por serotipos incluídos na VCP7v reduziu de 56-60 % em 1999-2002 para 17.0 % em 2006–2008<sup>9</sup>; a proporção de casos de DIP pediátrica causada por serotipos incluídos na VCP13v reduziu de 57,8% em 2012-2015 para 30,9% em 2015-2018 e para 37,7% em 2018-2023, apesar de os serotipos 3, 19F e 19A (incluídos na VCP13v) serem ainda responsáveis por uma importante proporção de casos<sup>3,6-8</sup>.

É ainda relevante notar que em Portugal no período de 2018-2023<sup>3</sup>, à semelhança do que ocorreu em grande número de países a nível mundial, a pandemia COVID-19 associou-se a alterações da incidência de DIP pediátrica. Assistiu-se a uma redução drástica da DIP no último trimestre da época de 2019-2020 e durante toda a época de 2020-2021, fruto das medidas de isolamento preconizadas na altura e que interferiram com a transmissão de outros agentes bacterianos respiratórios e infeções virais como VSR ou influenza<sup>33-37</sup>. Esta redução nas infeções invasivas causadas por agentes bacterianos associou-se não só a uma menor transmissão pessoa a pessoa, mas à própria redução da circulação dos vírus respiratórios que predispõem ou co-infetam com esses agentes<sup>3</sup>.

Na época de 2021-2022 ocorreu um número de casos semelhante à fase pré-pandémica, como esperado, mas na época de 2022-2023 assistiu-se um pico de casos, acima da fase pré-pandémica<sup>3</sup>. Vários estudos internacionais reportaram também um aumento da DIP após remoção das medidas contentoras da pandemia<sup>38-39</sup>. Este aumento da DIP pós-COVID-19, globalmente a nível internacional, variou em cada país em relação à extensão e período envolvidos, provavelmente devido aos vírus co-circulantes em cada fase<sup>3</sup>.

Apesar destas flutuações o número de casos de DIP pediátrica em Portugal, quando se compara a distribuição global de serotipos em 2018-2023 com o período de 2015-2018, permaneceu estável, sem mudanças major. Globalmente, os serotipos não incluídos na VCP13v aumentaram de 54,3% para 62,1%<sup>3</sup>.

No período de 2018-2023 foram detetados um total de 37 diferentes serotipos causadores de DIP<sup>3</sup>. Os serotipos mais frequentemente identificados neste período foram o serotipo 3 (26.9%; incluído na VCP13v), seguido pelo serotipo 8 (7.9%; incluído na VCP20v), serotipo 10A (6.6%; incluído na VCP20v) e serotipo 24F (6.3%)<sup>3</sup>. Os serotipos incluídos na VCP13v ainda são responsáveis por uma proporção relevante de casos (37,7%), muito à custa do serotipo 3, mas a maioria é causada por serotipos não incluídos na VCP13v (cerca de 62,3%)<sup>3</sup>. O serotipo 3 está incluído na VCP13v, mas para este serotipo a proteção não é assegurada com a vacinação, aspeto já amplamente

demonstrado em estudos nacionais<sup>3,7-8</sup> e internacionais como por exemplo em Espanha<sup>40</sup> ou França<sup>41</sup>.

Relativamente ao estudo da suscetibilidade aos antimicrobianos dos serotipos identificados, este foi possível para uma parte da amostra no período de 2018-2023 (n=221, 70% dos isolados)<sup>3</sup>. Considerando os *breakpoints* da EUCAST, quase um terço dos isolamentos foram classificados como não-suscetíveis à penicilina (n=63, 28,5%). Considerando os casos de meningite, cerca de 30,4% foram considerados resistentes (n=7/23). Um quinto dos isolados eram resistentes aos macrólidos (n=45, 20,4%), todos com expressão do fenótipo MLSB. A maioria dos isolados não-suscetíveis à penicilina eram serotipos não incluídos nas vacinas pneumocócicas conjugadas atuais (46% dos serotipos extra-vacinais, em especial os serotipos 24F e 23B). Alguns serotipos só presentes na VCP20v como o 15B/C e o 11A, também contribuíram significativamente para a não-suscetibilidade à penicilina<sup>3</sup>, aspeto relevante a ter em conta.

Relativamente à distribuição etária da DIP pediátrica no período de 2018-2023, ocorreram 45,8%, 33,8% e 20,3% dos casos respetivamente nos grupos: abaixo dos 2 anos, 2-5 anos e acima dos 5 anos<sup>3</sup>.

Quanto à distribuição dos diagnósticos clínicos conhecem-se os dados relativos ao período de: 2017-2023 (n=448), com a seguinte distribuição: pneumonia (51%), bacteriemia oculta (20,4%), meningite (10,3%), sepsis (3,3%), pneumonia + sepsis (1,3%), meningite + sepsis (5,6%) e outras bacteriemias (8%). A proporção de crianças com DIP pertencentes a grupos de risco foi de 11%. A mortalidade foi de 2,9% (n=13), associada aos diagnósticos de sepsis (n=9), pneumonia (n=3) e bacteriemia oculta (n=1); ocorreu nos grupos etários <2 anos (n=8), 2 anos a <5 anos (n=2), 5 a 10 anos (n=2), >10 anos (n=1) (dados cedidos pelo GEDIP-SIP e não publicados oficialmente).

Em resumo, na maioria dos países a nível mundial, com adequados programas de vacinação antipneumocócica assistiu-se a este mesmo fenómeno de redução de doença causada por serotipos vacinais, mas substituição por serotipos não cobertos por VCP13v. Isto condicionou o desenvolvimento de vacinas antipneumocócicas conjugadas mais abrangentes, como a VCP15v e a VCP20v. As duas vacinas foram licenciadas e aprovadas para uso em crianças e adultos, tanto nos EUA, como na Europa<sup>28-28</sup>.

Relativamente aos dados sobre a DIP pediátrica disponíveis em Portugal que demonstram uma distribuição de serotipos relativamente estável, podemos avaliar que estas vacinas de maior valência incluem respetivamente, 43% e 67% dos serotipos envolvidos<sup>3</sup>.

## Epidemiologia da colonização

Habitualmente *S. pneumoniae* coloniza a nasofaringe de crianças jovens, em taxas que variam entre 30-50%, dependendo de fatores epidemiológicos, geográficos e nível económico dos países estudados<sup>42</sup>.

Existem alguns estudos sobre colonização por *S. pneumoniae* em Portugal nas eras pré e pós-vacinais de VCP7v e VCP13v. Dados referentes a infantários de Lisboa/Oeiras, de 1996 a 2012, mostraram uma taxa global de colonização mantida (média 61.5%). Os serotipos contidos na VCP7v tinham reduzido significativamente e correspondiam a

cerca de 10% de *S. pneumoniae* isolados. Em 2012, aos 6 serotipos adicionais contidos na vacina conjugada 13 valente (VCP13v) correspondiam valores de cerca de 10%<sup>22</sup>. Dados de 2010 em infantários de Coimbra, mostravam taxas de colonização próximas dos 60%, correspondendo os serotipos da VCP7v a 13.2%, sendo na sua quase totalidade serotipo 19F<sup>43</sup>.

Adicionalmente, outros estudos publicados sobre colonização por *S. pneumoniae* em Portugal e o impacto da vacinação antipneumocócica na colonização nasofaríngea em idade pediátrica, mostraram aspetos semelhantes no que concerne a um importante impacto direto nos serotipos envolvidos<sup>44-48</sup>. Um estudo populacional envolvendo 1450 crianças com idade inferior a 6 anos, no período de 2018-2020, revelou que a prevalência de colonização por *S. pneumoniae* permaneceu estável e elevada: cerca de 60,2%<sup>48</sup>. Em 3 períodos prévios esta taxa foi semelhante: período pré-VCP13v (2009-2010) foi de 62,1%, no período inicial de uso da VCP13v (2011-2012) foi de 62,4%, num período posterior (2015-2016) foi de 61,6%<sup>46</sup>. O número de serotipos detetado em 2018-20 foi de 32 e semelhante aos períodos prévios: 30 (2009-2010) e 31 (2011-2012; 2015-2026)<sup>48</sup>.

O tipo de serotipos colonizadores variou bastante com drástica redução de serotipos incluídos na VCP13v: no período de 2018-2020 foram de 10,7% do total, quando no período de 2009-2010 antes do início da utilização desta vacina, eram de 47,6%<sup>46,48</sup>. No período 2018-2020, os serotipos colonizadores presentes na VCP13v mais frequentemente encontrados foram: 19F (4,7%), 3 (1,8%) e 19A (1,8%). As crianças não vacinadas e do grupo etário 4-6 anos apresentaram maior risco de estar colonizadas por serotipos da VCP13v em cerca de 2,5x [IC95%, 1,1-5,6] e de 2.9x [IC95%, 1,3-6,8], respetivamente<sup>48</sup>. Os serotipos colonizadores não incluídos na VCP13v mais prevalentes foram: 15B/C, 11A, 23B, 23A e não tipáveis, no total correspondendo a 51,9% dos isolados<sup>48</sup>.

Estes estudos destacam a extensa substituição de serotipos na colonização da nasofaringe de crianças pequenas em Portugal, após a introdução das vacinas antipneumocócicas conjugadas VCP7v e VCP13v, com prevalência global de colonização inalterada, à custa do aumento de alguns serotipos não-vacinais. Alguns serotipos colonizadores emergentes não-vacinais (extra-serotipos VCP13v) como o 8, 10A, 15B/C (os três presentes na VCP20v) e 24F, têm paralelamente sido mais identificados como causa de DIP pediátrica, sublinhando a associação entre colonização e doença<sup>3,48</sup>.

## Vacinas antipneumocócicas disponíveis

Existem dois tipos de vacinas antipneumocócicas disponíveis em Portugal (Quadro 1):

### 1. VACINA ANTI-PNEUMOCÓCICA POLISSACÁRIDA

É a mais antiga disponível, é uma vacina polissacárida 23-valente (VPP23v) que protege contra os serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F. Esta vacina é pouco eficaz abaixo dos 2 anos de idade, uma vez que a resposta imunológica a antigénios polissacáridos é timo-independente e está ainda pouco desenvolvida nesta faixa etária<sup>25</sup>. A sua utilização tem sido reservada para grupos de risco acima desta idade.

### 2. VACINAS ANTI-PNEUMOCÓCICAS CONJUGADAS

Em 2001 foram introduzidas as vacinas conjugadas, em que os antigénios capsulares são conjugados com proteínas que desencadeiam uma resposta imunológica timo-dependente. Esta resposta é eficaz mesmo em lactentes jovens e em crianças com menos de 2 anos, grupo etário que apresenta risco mais elevado de DIP. Têm ainda a vantagem de, contrariamente à VPP23v, induzirem memória imunológica, reduzirem a taxa de colonização e conseqüentemente conferirem proteção indireta a não vacinados (ex.: adultos e idosos).

As vacinas conjugadas antipneumocócicas atualmente disponíveis em Portugal são:

**Prevenar 13<sup>®</sup>** referida como VCP13v (Pfizer) - vacina conjugada 13-valente que inclui os serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F. Foi licenciada na Europa em 2010 e substituiu a VCP7v<sup>23</sup>.

Desde 2015 é utilizada no nosso país no âmbito do PNV, com indicação universal para todos os nascidos após 1 de janeiro de 2015, no esquema 2+1 (primovacinação aos 2 e 4 meses; reforço aos 12 meses)<sup>26</sup>.

**Vaxneuvance<sup>®</sup>** referida como VCP15v (Merck) - vacina conjugada 15-valente que inclui os serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F e 33F. Foi licenciada na Europa em dezembro/2021 e também está aprovada para utilização no grupo etário pediátrico entre as 6 semanas e menos de 18 anos de idade, na prevenção de DIP, pneumonia e otite média aguda causadas por *S. pneumoniae*<sup>28</sup>.

**Prevenar 20<sup>®</sup>** referida como VCP20v (Pfizer) - vacina conjugada 20-valente que inclui os serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F e 33F. Foi licenciada na Europa para utilização no adulto em fevereiro/2022<sup>29</sup>. Posteriormente, em março de 2024 foi aprovada pela Agência Europeia do Medicamento (EMA), para utilização no grupo etário pediátrico, entre as 6 semanas e menos de 18 anos de idade, na prevenção de DIP, pneumonia e otite média aguda causadas por *S. pneumoniae*<sup>29-30</sup>.

**Quadro 1.** Vacinas antipneumocócicas disponíveis em Portugal.

Vacina	SERÓTIPOS																							
	1	3	4	5	6A	6B	7F	9V	14	18C	19A	19F	23F	22F	33F	8	10A	11A	12F	15B	2	9N	17F	20
VPP23v	●	●	●	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
VCP7v			●			●		●	●	●		●	●											
VCP13v	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●											
VCP15v	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●									
VCP20v	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●				



Seguidamente abordam-se alguns aspetos relativos às características e posologia apenas da VCP20v dado ser a vacina mais recentemente disponível e objeto destas recomendações.

### **Características da vacina antipneumocócica conjugada 20-valente (Prevenar 20®, VCP20v)**

Quanto às características da VCP20v, vários ensaios clínicos aleatorizados e controlados comprovaram a sua imunogenicidade adequada e bom perfil de segurança e tolerabilidade.<sup>30,49-51</sup>

#### **Imunogenicidade de VCP20v**

Vários ensaios clínicos da VCP20v em lactentes, crianças e adolescentes avaliaram a imunogenicidade pelas taxas de resposta de IgG específica para os diferentes serotipos (concentração predefinida de IgG específica para o serotipo correspondendo a  $\geq 0,35$   $\mu\text{g}/\text{mL}$  no ensaio imunoenzimático por absorção em fase sólida – ELISA, da Organização Mundial de Saúde ou um valor equivalente específico do ensaio) e as concentrações médias geométricas (CMG) da IgG, 1 mês após primovacinação e 1 mês após a dose de reforço. Os títulos médios geométricos (TMG) da atividade opsonofagocitária (OPA) foram igualmente determinados 1 mês após a série primária e 1 mês após a dose de reforço.

Realizaram-se dois ensaios clínicos de Fase 3 que avaliaram a imunogenicidade de VCP20v em séries de 3 doses e 4 doses em lactentes<sup>49-50</sup>.

Nesses 2 ensaios os lactentes foram aleatorizados para receber VCP20v ou VCP13v, num esquema 3+1<sup>50</sup> ou esquema 2+1<sup>49</sup>.

No ensaio do esquema 3+1<sup>50</sup>, os TMG de OPA para os 13 serotipos comuns no grupo de VCP20v foram, em geral, comparáveis aos TMG de OPA no grupo de VCP13v, 1 mês após a terceira dose do esquema primário e foram ligeiramente inferiores do que no grupo de VCP13v para a maioria dos serotipos após a dose de reforço. Existe variabilidade nos dados de OPA devido ao pequeno tamanho da amostra, embora a interpretação da relevância clínica de TMG de OPA ligeiramente inferiores seja desconhecida. Os TMG de OPA observados para os 7 serotipos adicionais foram substancialmente superiores no grupo de VCP20v comparado com o grupo de VCP13v. As respostas imunitárias com VCP20v também revelaram um reforço das concentrações de IgG e dos TMG de OPA após a dose de reforço, indicando que foi induzida uma resposta de memória pelas 3 doses para lactentes.

No ensaio do esquema 2+1<sup>49</sup>, as respostas funcionais (medidas pelo TMG de OPA para os 13 serotipos comuns) 1 mês após a segunda dose para lactentes e 1 mês após a dose de reforço, foram em geral, semelhantes no grupo de VCP20v e no grupo de VCP13v para a maioria dos serotipos comuns às duas vacinas. Os TMG de OPA observados foram substancialmente superiores para os 7 serotipos adicionais presentes na VCP20v, em ambos os momentos, no grupo de VCP20v. Foram observados aumentos nas respostas de anticorpos de IgG e OPA após a administração de VCP20v depois da dose 2 e da dose 3, para os 20 serotipos, incluindo os que não atingiram a não-inferioridade, o que indica memória imunológica.

Um estudo adicional de fase 3 avaliou a imunogenicidade de uma dose única de reforço ou de 2 doses de VCP20v em crianças dos 12 meses aos 24 meses de idade, que receberam 2 doses de VCP13v em primovacinação no 1º ano de vida<sup>52</sup>. Este estudo revelou que uma dose de reforço com VCP20v aos 12 meses, após primovacinação com 2 doses de VCP13v, foi imunogénica e gerou respostas de anticorpos previsivelmente protetoras para os 7 serotipos adicionais presentes em VCP20v<sup>53</sup>.

Outro ensaio de fase 3 em crianças dos 15 meses a menos de 18 anos de idade avaliou uma dose única de reforço de VCP20v<sup>51</sup>. Neste estudo multicêntrico, de braço único, os participantes foram incluídos por grupo etário (cerca de 200 participantes por grupo: 15 a 24 meses; 24 meses a 5 anos; 5 anos a menos de 18 anos de idade) para receberem uma dose única de reforço de VCP20v. Para todos os grupos etários foram induzidas respostas imunitárias robustas de IgG e OPA para os 20 serotipos da vacina.

### **Segurança de VCP20v**

A segurança de VCP20v foi avaliada em 5987 participantes, com idade entre as 6 semanas e os 18 anos, em cinco ensaios clínicos (um de Fase 2 e quatro de Fase 3), dos quais quatro eram ensaios clínicos aleatorizados, em dupla ocultação, com comparador ativo e um ensaio clínico de braço único<sup>30,49-51</sup>. No total, 3664 participantes receberam, pelo menos, 1 dose de VCP20v e 2323 participantes receberam VCP13v (vacina controlo). A VCP20v foi bem tolerada quando foi administrada numa série de 3 e de 4 doses, nas populações de lactentes do estudo, com baixas taxas de reações locais graves ou efeitos adversos sistémicos graves, com a maioria das reações a resolver-se no prazo de 1 a 3 dias. As percentagens de participantes com reações locais e efeitos adversos sistémicos após VCP20v foram, em geral, semelhantes às observadas após VCP13v. As reações locais e efeitos adversos sistémicos notificados com mais frequência após qualquer dose de VCP20v foram irritabilidade, sonolência e dor no local de injeção. Nestes estudos, VCP20v foi coadministrada com determinadas vacinas pediátricas de rotina. Em resumo, a VCP20v foi segura e bem tolerada em todos os grupos etários, e nos grupos em que foi possível comparar com a VCP13v, apresentou um perfil de segurança semelhante.

### **Posologia de VCP20v**

De acordo com o Resumo das Características do Medicamento (RCM)<sup>30</sup>, para crianças previamente não vacinadas, a VCP20v deve ser administrada entre as 6 semanas e os 15 meses de idade, com o esquema 3+1 de primovacinação + reforço.

O esquema 2+1 já foi estudado em ensaio clínico aleatorizado e controlado<sup>49</sup>, com bons resultados de imunogenicidade e provavelmente será em breve recomendado em vários programas de vacinação universal, com intervalo mínimo de dois meses entre as duas primeiras tomas, devendo a dose de reforço ser administrada entre os 11 e os 15 meses.

Crianças com idade de 15 meses a 2 anos, com vacinação completa anterior com VCP13v, podem receber uma dose de VCP20v, com resposta imunogénica robusta<sup>51</sup>. Crianças com idade de 2 anos a 18 anos, independentemente do estado vacinal prévio, podem receber apenas uma dose de VCP20v, com resposta imunogénica também adequada<sup>51</sup>.

Os esquemas de imunização possíveis com VCP20v de acordo com o RCM<sup>30</sup>, para a criança saudável e variável com a idade ao seu início e imunização antipneumocócica prévia, são apresentados nos quadros 2 e 3:

**Quadro 2.** Esquemas possíveis para a vacinação com VCP20v de acordo com a idade, para crianças não vacinadas previamente.

Idade de início	Primovacinação	Reforço (2º ano de vida)
6 semanas - 6 meses	VCP20v - 3 doses* (Intervalo mínimo entre doses: 4 semanas)	VCP20v – 1 dose (Administrar entre 11-15 meses de idade)
7 - 11 meses	VCP20v - 2 doses (Intervalo mínimo entre doses: 4 semanas)	VCP20v – 1 dose (Administrar no 2º ano de vida)
12 - 23 meses	VCP20v - 2 doses (Intervalo mínimo entre doses: 8 semanas)	
≥24 meses	VCP20v - 1 dose	

Fonte: RCM da vacina<sup>30</sup>

\*NOTA: Com idade de início abaixo dos 6 meses, pode ser considerado o esquema 2+1, com 2 doses na primovacinação + 1 dose de reforço (vide texto)<sup>49</sup>.

Caso o esquema de primovacinação tenha sido realizado no 1º ano de vida com VCP13v, pode considerar-se fazer o reforço aos 12 meses com VCP20v (sem necessidade de administrar doses adicionais ou de reiniciar o esquema de imunização).<sup>52,53</sup>

**Quadro 3.** Esquemas possíveis para reforço de vacinação com VCP20v em indivíduos previamente com estado vacinal completo, de acordo com a idade

Idade do reforço	Esquema vacinal prévio	Reforço vacinal
15 meses – 59 meses	Esquema completo com VCP13v	VCP20v - 1 dose (Intervalo mínimo de 8 semanas após última dose de VCP13v)
5 anos – 18 anos	Independente do estado vacinal prévio*	VCP20v; 1 dose (Intervalo mínimo de 8 semanas após última dose de VCP13v)

Fonte: RCM da vacina<sup>30</sup>.

\*Acima dos 2 anos, independentemente da imunização antipneumocócica prévia (ausente, completa ou incompleta, com VCP7v, VCP10v ou VCP13v) está sempre indicada apenas 1 dose de VCP20v, se for realizado este reforço vacinal.

## Perspetivas Futuras

A epidemiologia da DIP pediátrica tem variado ao longo dos anos, com mudanças dinâmicas contínuas na população pneumocócica em relação à distribuição de serotipos, linhagens prevalentes e tendências de resistência antimicrobiana.

Esta mudança é influenciada por alterações sazonais, fatores populacionais e o uso alargado de vacinas antipneumocócicas conjugadas, que resultaram em variações importantes na carga da doença e na distribuição de serotipos envolvidos na colonização e doença.

Estes aspetos salientam a necessidade de manter uma rede de vigilância e estudos epidemiológicos ativos que permitam compreender as mudanças na DIP pediátrica e a monitorização dos benefícios das estratégias vacinais, nomeadamente da utilização de vacinas antipneumocócicas de maior valência. Serotipos não-VCP13v são atualmente causa importante de colonização e de DIP e a associação de alguns desses serotipos com resistência aumentada a alguns antimicrobianos é outro aspeto que carece de vigilância ativa na implementação de novas estratégias vacinais.

Em Portugal, os grupos de investigação que estudam a colonização por *S. pneumoniae* e o Grupo de Estudo da Doença Invasiva Pneumocócica da SIP-SPP, bem como o Grupo Português de Estudo das Infecções Estreptocócicas, têm um papel absolutamente fundamental na obtenção de dados que permitam que as Comissões Técnicas tomem decisões informadas e possam avaliar o seu impacto. Possivelmente poderão contribuir para perspetivar/orientar as indicações para a utilização de futuras vacinas.

É essencial que todos os pediatras participem nesta rede de vigilância ativa para maximizar a identificação e a notificação de todos os casos de DIP, com envolvimento da maioria dos departamentos de pediatria e microbiologia, promovendo a cobertura nacional.

Salienta-se ainda que estas recomendações poderão ser atualizadas sempre que novos dados se tornem disponíveis.

## REFERÊNCIAS:

1. Hausdorff W, Brueggemann A, Hackell J et al. Pneumococcal serotype epidemiology. In: Siber J, Klugman K, Makela P, ed. Pneumococcal vaccines. Washington: ASM Press 2008; 10:139-160.
2. Direção Geral de Saúde. Norma 012/2015 de 23/06/2015 atualizada a 06/11/2015. Vacinação contra infeções por *Streptococcus pneumoniae* de grupos com risco acrescido para doença invasiva pneumocócica (DIP). Idade pediátrica (<18 anos de idade).
3. Silva-Costa C, Gomes-Silva J, Pinho M, Friães A, Subtil-Limpo F, Ramirez M, Melo-Cristino J; Portuguese Group for the Study of Streptococcal Infections and the Portuguese Study Group of Invasive Pneumococcal Disease of the Pediatric Infectious Disease Society. J Infect. 2024 Oct;89(4):106242. doi: 10.1016/j.jinf.2024.106242. Epub 2024 Aug 6. PMID: 39116949.
4. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al. Increasing prevalence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States. N Engl J Med. 2000 Dec 28;343(26):1917-24. doi: 10.1056/NRJM200012283432603. PMID: 11136262.
5. Hausdorff Wp, Bryant J, Paradiso Pr, Siber GR. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use, part I. Clin Infect Dis. 2000 Jan;30(1):100-21. doi: 10.1086/313608. PMID: 10619740.
6. Silva-Costa C, Gomes-Silva J, Pinho MD, Friães A, Ramirez M, Melo-Cristino J. Continued vaccine breakthrough cases of serotype 3 complicated pneumonia in vaccinated children, Portugal (2016-2019). Microbiol Spectr. 2022 Aug 31;10(4):e0107722. doi.org/10.1128/spectrum.01077-22. Epub 2022 Jul 6. PMCID: PMC9431508.
7. Silva-Costa C, Gomes-Silva J, Prados L, Ramirez M, Melo-Cristino J, On Behalf Of The Portuguese Group For The Study Of Streptococcal Infections, et al. Pediatric invasive pneumococcal disease three years after PCV13 introduction in the national immunization plan-The continued importance of serotype 3. Microorganisms 2021 Jul 1;9(7):1428. doi: 10.3390/microorganisms9071428.
8. Lopes JP, Ramirez M, Melo-Cristino J, et al. Dominance of vaccine serotypes in pediatric invasive pneumococcal infections in Portugal (2012-2015). Sci Rep 2019 Jan 9;9(1):6. doi: 10.1038/s41598-018-36799-x.
9. Aguiar SI, Brito MJ, Goncalo-Marques J, Melo-Cristino J, Ramirez M. Serotypes 1, 7F and 19A became the leading causes of pediatric invasive pneumococcal infections in Portugal after 7 years of heptavalent conjugate vaccine use. Vaccine 2010 Jul 19;28(32):5167-73. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.06.008. Epub 2010 Jun15.
10. Black S, Shinefield H, Fireman B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. Pediatr Infect Dis J. 2000 Mar; 19(3):187-95. doi:10.1097/00006454-200003000-00003.

11. O'Brien KL, Moulton LH, Reid R, et al. Efficacy and safety of a seven-valent conjugate pneumococcal vaccine in American Indian children: group-randomized trial. *Lancet* 2003 Aug 2; 362(9381):355-361. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14022-6.
12. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med*. 2001 Feb 8; 344(6):403-409. doi: 10.1056/NEJM200102083440602.
13. Ghaffar F, Barton T, Lozano J, et al. Effect of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal colonization by *Streptococcus pneumoniae* in the first 2 years of life. *Clin Infect Dis*. 2004 Oct 1;39(7):930-8. doi: 10.1086/423379. Epub 2004 Sep 13.
14. O'Brien KL, Millar EV, Zell ER, et al. Effect of Pneumococcal Conjugate Vaccine on Nasopharyngeal Colonization among Immunized and Unimmunized Children in a Community-Randomized Trial. *J Infect Dis*. 2007 Oct 15;196(8):1211-20. doi: 10.1086/521833. Epub 2007 Sep 17.
15. Kaplan SL, Mason EO, Wald ER, et al. Decrease of invasive pneumococcal infections in children among 8 children's hospitals in the United States after the introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 2004 Mar;113(3 Pt 1):443-9. doi: 10.1542/peds.113.3.443.
16. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med*. 2003 May 1;348(18):1737-46. doi: 10.1056/NEJMoa022823.
17. Mera R, Miller LA, Fritsche TR, Jones RN. Serotype replacement and multiple resistance in *Streptococcus pneumoniae* after the introduction of the conjugate pneumococcal vaccine. *Microb Drug Resist*. 2008 Jun;14(2):101-7. doi: 10.1089/mdr.2008.0782.
18. Jacobs MR, Good CE, Bajaksouzian S, Windau AR. Emergence of *Streptococcus pneumoniae* serotypes 19A, 6C, and 22F and serogroup 15 in Cleveland, Ohio, in relation to introduction of the protein-conjugated pneumococcal vaccine. *Clin Infect Dis*. 2008; Dec 1;47(11):1388-95. doi: 10.1086/592972.
19. Kellner JD, Vanderkooi OG, MacDonald J, Church DL, Tyrrell GJ, Scheifele DW. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease in Canada, 1998-2007: update from the Calgary-area *Streptococcus pneumoniae* research (CASPER) study. *Clin Infect Dis*. 2009; 15; 49(2):205-12. doi: 10.1086/599827.
20. Salleras L, Domínguez A, Ciruela P, Izquierdo C, Navas E, Torner N, Borrás E. Changes in serotypes causing invasive pneumococcal disease (2005-2007 vs. 1997-1999) in children under 2 years of age in a population with intermediate coverage of the 7-valent pneumococcal conjugated vaccine. *Clin Microbiol Infect*. 2009 Nov;15(11):997-1001. doi: 10.1111/j.1469-0691.2009.02938.x. Epub 2009 Aug 18.
21. Kaye P, Malkani R, Martin S et al. Invasive pneumococcal disease (IPD) in England & Wales after 7-valent conjugate vaccine (PCV7). Potential impact of 10 and 13

valent vaccines.  
[http://www.hpa.org.uk/web/HPAwebFile/HPAweb\\_C/1245581527892](http://www.hpa.org.uk/web/HPAwebFile/HPAweb_C/1245581527892)

22. Nunes S, Félix S, Valente C, Simões AS, Tavares DA, Almeida ST, et al. The impact of private use of PCV7 in 2009 and 2010 on serotypes and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* carried by young children in Portugal: comparison with data obtained since 1996 generating a 15-year study prior to PCV13 introduction. *Vaccine* 2016 Mar 29;34(14):1648–56. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.02.045. Epub 2016 Feb 23.
23. Prevenar13<sup>®</sup> summary of product characteristics. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/001104/WC500057247.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/001104/WC500057247.pdf)
24. Direção de Serviços de Prevenção e Controlo da Doença / Divisão das Doenças Transmissíveis. Vacinação, a nível hospitalar, contra infeções por *Streptococcus pneumoniae* de crianças/adolescentes de risco para doença invasiva pneumocócica (DIP). Circular Normativa nº 12/DSPCD. 2010;Publicada em 09-06-2010.
25. Kislaya I, Rodrigues AP, Sousa-Uva M, Gómez V, Gonçalves P, Froes F, et al. Indirect effect of 7-valent and 13-valent pneumococcal conjugated vaccines on pneumococcal pneumonia hospitalizations in elderly. *PLoS One* 2019 Jan 16;14(1):e0209428. Doi: 10.1371/journal.pone.0209428. eCollection 2019.
26. Direção Geral de Saúde. Norma 008/2005-Programa Nacional de Vacinação. Introdução da vacina conjugada de 13 valências contra infeções por *Streptococcus pneumoniae* (Pn13). 2015.
27. Instituto Nacional de Estatística (INE). Disponível em: [https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine\\_indicadores&indOcorrCod=0009751&contexto=bd&selTab=tab2](https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_indicadores&indOcorrCod=0009751&contexto=bd&selTab=tab2). Acesso em 5 de dezembro de 2024.
28. Vaxneuvance<sup>®</sup>, summary of product characteristics, disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxneuvance-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxneuvance-epar-product-information_en.pdf)
29. Prevenar 20<sup>®</sup>, summary of European Medicines Agency approval, disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/prevenar-20#overview>.
30. Prevenar 20<sup>®</sup>, summary of product characteristics, disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/prevenar-20-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/prevenar-20-epar-product-information_en.pdf) e <https://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=16821>.
31. Dias R, Louro D, Caniça M & The Multicenter Study Group (GEMVSA). 14th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), 2004.
32. Serrano I, Melo-Cristino J, Carriço JA, Ramirez M. Characterization of the genetic lineages responsible for pneumococcal invasive disease in Portugal. *J Clin Microbiol.* 2005 Apr;43(4):1706-15. doi: 10.1128/JCM.43.4.1706-1715.2005.

33. Shaw D, Abad R, Amin-Chowdhury Z, Bautista A, Bennett D, Broughton K, et al. Trends in invasive bacterial diseases during the first 2 years of the COVID-19 pandemic: analyses of prospective surveillance data from 30 countries and territories in the IRIS Consortium. *Lancet Digit Health* 2023;5(9):e582–93. doi: 10.1016/S2589-7500(23)00108-5.
34. Burrell R, Saravanos G, Britton PN. Unintended impacts of COVID-19 on the epidemiology and burden of paediatric respiratory infections. *Paediatr Respir Rev.* 2023 Aug 3:S1526-0542(23)00044-1. Doi: 10.1016/j.prrv.2023.07.004.
35. Danino D, Ben-Shimol S, van der Beek BA, Givon-Lavi N, Avni YS, Greenberg D, et al. Decline in pneumococcal disease in young children during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic in Israel associated with suppression of seasonal respiratory viruses, despite persistent pneumococcal carriage: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2022 Aug 24;75(1):e1154–64. doi: 10.1093/cid/ciab1014.
36. Rybak A, Levy C, Angoulvant F, Auvrignon A, Gembara P, Danis K, et al. Association of nonpharmaceutical interventions during the COVID-19 pandemic with invasive pneumococcal disease, pneumococcal carriage, and respiratory viral infections among children in France. *JAMA Netw Open.* 2022;5(6):e2218959. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.18959.
37. Brueggemann AB, Jansen van Rensburg MJ, Shaw D, McCarthy ND, Jolley KA, Maiden Martin CJ, et al. Changes in the incidence of invasive disease due to *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Neisseria meningitidis* during the COVID-19 pandemic in 26 countries and territories in the Invasive Respiratory Infection Surveillance Initiative: a prospective analysis of surveillance data. *Lancet Digit Health.* 2021;3(6):e360–70. doi: 10.1016/S2589-7500(21)00077-7.
38. Perniciaro S, van der Linden M, Weinberger DM. Reemergence of invasive pneumococcal disease in Germany during the spring and summer of 2021. *Clin Infect Dis.* 2022;75(7):1149–53. doi: 10.1093/cid/ciac100.
39. Bertran M, Amin-Chowdhury Z, Sheppard CL, Eletu S, Zamarreño DV, Ramsay ME, et al. Increased incidence of invasive pneumococcal disease among children after COVID-19 pandemic, England. *Emerg Infect Dis.* 2022;28(8):1669–72. Doi: 10.3201/eid2808.220304.
40. Pérez-García C, Semprere J, García SM, Hita S, Úbeda A, Vidal EJ, et al. Nationwide Surveillance of Invasive Pneumococcal Disease in Spain: Impact of Conjugate Vaccines and the COVID-19 Pandemic (2009–2023). Available at SSRN: Doi: 10.2139/ssrn.4586450.
41. Plainvert C, Varon E, Viriot D, Kempf M, on Behalf of the French Regional Pneumococcal Observatories (ORP) network. Invasive pneumococcal infections in France: Changes from 2009 to 2021 in antibiotic resistance and serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* based on data from the French Regional Pneumococcal Observatories network. *Infect Dis Now.* 2023 Feb;53(1):104632. doi: 10.1016/j.idnow.2022.11.001. Epub 2022 Nov 12.



42. Simell B, Auranen K, Kayhty H, Goldblatt D, Dagan R, O'Brien KL. The fundamental link between pneumococcal carriage and disease. *Expert Rev Vaccines*. 2012 Jul;11(7):841–55. doi: 10.1586/erv.12.53.
43. Rodrigues F, Morales-Aza B, Holland R, Gould K, Hinds J, Gonçalves G, Januário L, Finn A. Resurgence of serotype 19F carriage in pre-school children in Portugal in the context of continuing moderate conjugate pneumococcal vaccine uptake. *Clin Infect Dis*. 2013 Aug;57(3):473-4. doi:10.1093/cid/cit233. Epub 2013 Apr 10.
44. Sá-Leão R, Tomasz A, Sanches IS, Nunes S, Alves CR, Avô AB, et al. Genetic diversity and clonal patterns among antibiotic-susceptible and -resistant *Streptococcus pneumoniae* colonizing children: day care centers as autonomous epidemiological units. *J Clin Microbiol* 2000;38:4137–44.
45. Sá-Leão R, Nunes S, Brito-Avô A, Frazão N, Simões AS, Crisóstomo MI, et al. Changes in pneumococcal serotypes and antibiotypes carried by vaccinated and unvaccinated day-care centre attendees in Portugal, a country with widespread use of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Microbiol Infect* 2009 Nov;15(11):1002–7. doi: 10.1111/j.1469-0691.2009.02775.x. Epub 2009 Apr 23.
46. Félix S, Handem S, Nunes S, Paulo AC, Candeias C, Valente C, et al. Impact of private use of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) on pneumococcal carriage among Portuguese children living in urban and rural regions. *Vaccine*. 2021 Jul 22;39(32):4524–33. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.06.035. Epub 2021 Jun 25.
47. Candeias C, Félix S, Handem S, de Lencastre H, Sá-Leão R. Clonal changes in the pneumococcal population carried by Portuguese children during six years of private use of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: the relative contribution of clonal expansion, clonal emergence, and capsular switch events. *Microbiol Spectr*. 2023 Mar 22;11(2):e0290922. doi: 10.1128/spectrum.02909-22.
48. Candeias C, Almeida ST, Paulo AC, Simões AS, Ferreira B, Cruz AR, Queirós M, Touret T, Brito-Avô A, de Lencastre H, Sá-Leão R. *Streptococcus pneumoniae* carriage, serotypes, genotypes, and antimicrobial resistance trends among children in Portugal, after introduction of PCV13 in National Immunization Program: A cross-sectional study. *Vaccine*. 2024 Sep 17;42(22):126219. doi: 10.1016/j.vaccine.2024.126219. Epub 2024 Aug 14. PMID: 39146858
49. Korbai P, Wysocki J, Jackowska T, Kline M, Tamimi N, Drozd J, Lei L, Peng Y, Giardina PC, Gruber W, Scott D, Watson W. Phase 3 Safety and Immunogenicity Study of a Three-dose Series of Twenty-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Healthy Infants and Toddlers. *The Pediatric infectious disease journal*. 2024;43:587-595. doi:10.1097/INF.0000000000004300
50. Senders S, Klein NP, Tamimi N, Thompson A, Baugher G, Trammel J, Peng Y, Giardina P, Scully IL, Pride M, Center KJ, Gruber WC, Scott DA, Watson W. A Phase Three Study of the Safety and Immunogenicity of a Four-dose Series of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Healthy Infants. *The Pediatric infectious disease journal* vol. 2024;43:596-603. doi:10.1097/INF.0000000000004334
51. Meyer J, Silas P, Ouedraogo GL, McElwee K, Keep G, Trammel J, Peng Y, Scully IL, Gruber WC, Scott DA, Watson W. A Phase 3, Single-arm Trial to Evaluate the Safety and Immunogenicity of a 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in

Healthy Children 15 Months Through <18 Years of Age. *Pediatr Infect Dis J.* 2024 Jun 1;43(6):574-581. doi: 10.1097/INF.0000000000004318

52. Martín-Torres F., Martínez S., MD, Kline M., Drozd J., Trammel J, Peng Y., Giardina P., Gruber W., Watson W., Bickham K., Tamimi N. (2024). Phase 3 Safety and Immunogenicity Study of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Healthy Toddlers Previously Vaccinated with the Infant 13-Valent Vaccine. [Poster]. Poster 613 apresentado no *13th Meeting of the International Society of Pneumonia & Pneumococcal Diseases (ISPPD-13)*, Cidade do Cabo, África do Sul, 17-20 de março 2024. [https://pfizermedical.pfizerpro.com/api/vc/en/medical/assets/41d29900-448d-48f3-b6ba-aa8564936e62/MartinonTorres\\_P\\_613\\_ISPPD2024.pdf](https://pfizermedical.pfizerpro.com/api/vc/en/medical/assets/41d29900-448d-48f3-b6ba-aa8564936e62/MartinonTorres_P_613_ISPPD2024.pdf)
53. *ACIP Updates: Recommendations for Use of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Children — United States, 2023.* *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2023;72:1072. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7239a5>