

**DOCUMENTO PRINCIPAL**  
**EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS, ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA E**  
**ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO NA PERSPECTIVA DO SISTEMA**  
**ÚNICO DE SAÚDE (SUS)**

**PREVENAR 13® (VACINA PNEUMOCÓCICA CONJUGADA 13-VALENTE) NA**  
**IMUNIZAÇÃO DE CRIANÇAS COM ATÉ CINCO ANOS DE IDADE PARA A**  
**PREVENÇÃO DE DOENÇA PNEUMOCÓCICA INVASIVA E PNEUMONIA**

Em suporte ao formulário de solicitação de incorporação da Prevenar 13® (vacina pneumocócica conjugada 13-valente), submetido pela Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda (uma empresa do Grupo Pfizer), ao Departamento de Gestão, Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) para apreciação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

São Paulo  
04 de julho de 2022

## SUMÁRIO

|                                                                                     |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----|
| RESUMO EXECUTIVO.....                                                               | 5  |
| LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES .....                                                 | 9  |
| LISTA DE TABELAS.....                                                               | 10 |
| LISTA DE FIGURAS.....                                                               | 13 |
| 1 MOTIVAÇÃO PARA A ELABORAÇÃO DESTE DOCUMENTO .....                                 | 15 |
| 2 DESCRIÇÃO DA CONDIÇÃO RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA.....                 | 17 |
| 3 NECESSIDADES MÉDICAS NÃO ATENDIDAS .....                                          | 24 |
| 4 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA .....                                                     | 25 |
| 4.1 Indicação.....                                                                  | 25 |
| 4.2 Posologia e modo de administração.....                                          | 25 |
| 4.3 Mecanismo de ação.....                                                          | 26 |
| 5 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....                                                       | 27 |
| 5.1 Método .....                                                                    | 27 |
| 4.1.1 Pergunta de pesquisa .....                                                    | 27 |
| 4.1.2 População .....                                                               | 27 |
| 4.1.3 Intervenção.....                                                              | 28 |
| 4.1.4 Comparador.....                                                               | 28 |
| 4.1.5 Desfechos.....                                                                | 29 |
| 4.1.6 Tipos de estudos.....                                                         | 30 |
| 5.2 Busca por evidências.....                                                       | 30 |
| 5.2.1 Fontes de informação e estratégias de busca .....                             | 30 |
| 5.2.2 Seleção dos estudos .....                                                     | 32 |
| 5.2.3 Extração dos dados.....                                                       | 32 |
| 5.3 Risco de viés e qualidade metodológica.....                                     | 32 |
| 5.4 Qualidade da evidência .....                                                    | 33 |
| 5.5 Análise dos dados .....                                                         | 33 |
| 5.6 Resultados da busca .....                                                       | 33 |
| 5.6.1 Descrição dos estudos incluídos.....                                          | 34 |
| 5.7 Considerações sobre as evidências.....                                          | 51 |
| 5.8 Síntese dos resultados dos estudos incluídos.....                               | 53 |
| 5.9 Resultado da avaliação da qualidade metodológica e qualidade da evidência ..... | 54 |
| 5.9.1 Qualidade metodológica .....                                                  | 54 |
| 5.9.2 Qualidade da evidência .....                                                  | 54 |

|        |                                                                                                  |    |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 6      | OUTRAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS .....                                                              | 55 |
| 7      | RECOMENDAÇÕES INTERNACIONAIS.....                                                                | 59 |
| 7.1    | Recomendações por programas de imunização.....                                                   | 59 |
| 7.2    | Recomendações por agências internacionais de ATS.....                                            | 60 |
| 7.3    | Recomendações da Organização Mundial da Saúde sobre a imunização contra doença pneumocócica..... | 60 |
| 8      | AVALIAÇÃO ECONÔMICA .....                                                                        | 62 |
| 8.1    | Apresentação e objetivo .....                                                                    | 62 |
| 8.2    | Métodos.....                                                                                     | 63 |
| 8.2.1  | População-alvo .....                                                                             | 63 |
| 8.2.2  | Perspectiva .....                                                                                | 63 |
| 8.2.3  | Intervenção.....                                                                                 | 63 |
| 8.2.4  | Comparador .....                                                                                 | 64 |
| 8.2.5  | Desfechos considerados – medidas de efetividade.....                                             | 64 |
| 8.3    | Modelo.....                                                                                      | 65 |
| 8.4    | Fonte de dados .....                                                                             | 65 |
| 8.5    | Horizonte temporal .....                                                                         | 66 |
| 8.6    | Taxa de desconto .....                                                                           | 66 |
| 8.7    | Efetividade e utilidade .....                                                                    | 67 |
| 8.7.1  | Parâmetros demográficos e epidemiológicos .....                                                  | 67 |
| 8.7.2  | Parâmetros de adesão à vacinação .....                                                           | 67 |
| 8.7.3  | Determinação dos riscos para os eventos avaliados .....                                          | 69 |
| 8.7.4  | Parâmetros de efetividade .....                                                                  | 72 |
| 8.7.5  | Dados de utilidade (utility) .....                                                               | 73 |
| 8.8    | Custos .....                                                                                     | 73 |
| 8.8.1  | Custo de aquisição das vacinas.....                                                              | 74 |
| 8.8.2  | Custo da administração das vacinas.....                                                          | 75 |
| 8.8.3  | Custo do manejo da doença pneumocócica invasiva e pneumonia.....                                 | 75 |
| 8.9    | Análise de sensibilidade determinística .....                                                    | 76 |
| 8.10   | Análise de sensibilidade probabilística .....                                                    | 76 |
| 8.11   | Resultados da análise de custo-utilidade .....                                                   | 76 |
| 8.12   | Resultado das análises de sensibilidade .....                                                    | 80 |
| 8.12.1 | Análise de sensibilidade determinística .....                                                    | 80 |
| 8.12.2 | Análise de sensibilidade probabilística .....                                                    | 81 |
| 8.13   | Considerações sobre o modelo de custo-utilidade .....                                            | 82 |
| 9      | ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....                                                            | 84 |

|                                                                             |     |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----|
| 9.1 Apresentação .....                                                      | 84  |
| 9.2 Métodos.....                                                            | 85  |
| 9.2.1 Premissas e estimativas de parâmetros .....                           | 85  |
| 9.2.2 População alvo.....                                                   | 85  |
| 9.2.3 Perspectiva da análise .....                                          | 87  |
| 9.2.4 Intervenção.....                                                      | 87  |
| 9.2.5 Comparador .....                                                      | 87  |
| 9.2.6 Horizonte temporal .....                                              | 87  |
| 9.2.7 Cenário principal.....                                                | 87  |
| 9.2.8 Cenário alternativo .....                                             | 89  |
| 9.2.9 Custos .....                                                          | 91  |
| 9.3 Análise de sensibilidade.....                                           | 91  |
| 9.4 Resultados do impacto orçamentário .....                                | 91  |
| 9.4.1 Cenário principal.....                                                | 91  |
| 9.4.2 Cenário alternativo .....                                             | 92  |
| 9.5 Considerações sobre o impacto orçamentário.....                         | 93  |
| 10 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....                                                | 94  |
| 11 REFERÊNCIAS .....                                                        | 97  |
| ANEXO 1. ESTUDOS EXCLUÍDOS.....                                             | 105 |
| ANEXO 2. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA PELA FERRAMENTA ROBINS-I ..... | 124 |
| ANEXO 3. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA PELO SISTEMA GRADE.....        | 128 |
| ANEXO 4 – MACROCUSTEIO TOP DOWN .....                                       | 129 |

## RESUMO EXECUTIVO

**Contexto:** As infecções pela bactéria *Streptococcus pneumoniae* (ou pneumococo) ainda são importantes causas de morbidade e mortalidade. Em 2015, apesar da diminuição da carga da doença pneumocócica pelo uso de vacinas conjugadas, foram estimados 393.000 óbitos em crianças abaixo de 5 anos no mundo por pneumonia. Além do impacto direto das doenças pneumocócicas (DP) como meningite, bacteremia, pneumonia e otite, há também a preocupação com o aparecimento de cepas com alto índice de resistência antimicrobiana. Desde 2010, o Programa Nacional de Imunizações do Ministério da Saúde (PNI/MS) tem promovido a vacinação contra as DP em crianças de até cinco anos de idade com a PCV10. Após a introdução da PCV10 no Brasil, houve diminuição importante no número de casos de doenças pneumocócicas pelos sorotipos contidos das vacinas, e o aumento na proporção de casos por sorotipos que não estão contemplados na vacina (sorotipos não-PCV10), de forma análoga ao ocorrido em outros países. Essa mudança da epidemiologia da circulação de sorotipos causadores de doença pneumocócica é observada, tanto pela substituição dos sorotipos mais prevalentes na colonização da nasofaringe das crianças, considerado um dos principais reservatórios para tal agente, como nas amostras de sítio estéril coletadas em crianças hospitalizadas com DPI. Em ambas as avaliações, houve diminuição importante da circulação dos sorotipos contidos na PCV10 e o aumento de sorotipos não-PCV10, em especial o sorotipo 19A, com características de maior gravidade clínica e maior resistência antimicrobiana. A vacina conjugada 13 valente (PCV13) contém em sua formulação, além dos 10 sorotipos cobertos pela PCV10, mais 3 sorotipos relacionados à DPI e resistência antimicrobiana (sorotipos 3, 6A e 19A), além de evidência de proteção cruzada para o sorotipo 6C. Assim, o objetivo deste documento é apresentar e discutir as evidências clínicas e econômicas da PCV13 (Prevenar 13®) na imunização contra DPI e pneumonia em crianças de até 5 anos de idade, visando a sua ampliação de uso no PNI/MS.

**Tecnologia:** A PCV13 (Prevenar 13®) é indicada para a prevenção de doença invasiva, pneumonia e otite média causadas pelo *Streptococcus pneumoniae* dos sorotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F em lactentes, crianças e adolescentes de até 17 anos e 11 meses de idade. Adicionalmente, pode ser utilizada em adultos (idade ≥ 18 anos) para a prevenção de doença pneumocócica (incluindo pneumonia e doença invasiva) causada pelo *Streptococcus pneumoniae* dos sorotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F.

**Posologia:** No contexto da população-alvo desta solicitação de incorporação, ou seja, crianças de até 5 anos de idade, o esquema vacinal varia conforme a idade de início. Para lactentes é recomendado um esquema de três doses, sendo duas doses no esquema primário (uma aos dois

meses e outra aos quatro meses de idade) com uma dose de reforço aos 12 meses de idade. Para crianças entre 12 e 23 meses, duas doses primárias com intervalo de 2 meses entre as doses, e para crianças entre 24 meses a 5 anos de idade, o regime de dose única.

**Pergunta:** PCV13 é mais eficaz/efetiva em comparação à PCV10 na prevenção da doença pneumocócica invasiva e pneumonia provocada pelos sorotipos 3, 6A e 19A, em crianças de até 5 anos de idade?

**Evidências científicas:** Um único revisor buscou por estudos secundários: revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise) de ensaios clínicos, estudos quasi-experimentais ou de estudos observacionais (coortes prospectivas ou retrospectivas e caso-controle); e estudos primários: ensaios clínicos ou estudos quasi-experimentais; e estudos observacionais (coortes prospectivas ou retrospectivas e caso-controle) até 13 de abril de 2022 para responder à pergunta de pesquisa definida previamente e estruturada a partir do acrônimo PICOS. Esses estudos foram selecionados a partir das pesquisas nas bases de dados: MEDLINE (via PubMed), EMBASE (via Ovid) e *The Cochrane Library*. A busca não retornou estudos de comparação direta entre as duas vacinas e nem foi possível o desenvolvimento de comparação indireta entre as tecnologias, dada a heterogeneidade entre os estudos individuais. Como a vacina PCV13 se mostrou eficaz no ensaio clínico pivotal na comparação para o desfecho imunogenicidade, assim como aconteceu com a PCV10, a pergunta de pesquisa é justificada para a avaliação da eficácia/efetividade da PC13 para os sorotipos adicionais não presentes na PCV10 (3, 6A e 19A). Assim, foram incluídas duas coortes retrospectivas (12,32) e duas coortes prospectivas (13,63) publicadas entre 2017 e 2019. **Naucner et al., (2017) (62)** conduziram um estudo de coorte retrospectiva, para comparar as diferenças entre as incidências de DPI por diferentes sorotipos após a introdução da vacinação com PCV10 ou PCV13 na Suécia. Ao todo, 16.992 episódios de DPI foram registrados no período de 2005 a 2016 e, desses, 635 (3,7%) ocorreram em crianças abaixo de 5 anos de idade. Considerando-se apenas os resultados em crianças nesta faixa etária e, especificamente para os sorotipos 3, 6A e 19A, houve uma redução significativa nesses três sorotipos combinados nos locais que incluíram PCV13, principalmente, devido à redução do sorotipo 19A. Além disso, não foram registrados casos de 19A entre 2013 e 2016, comparado a uma incidência de 1,1/100.000 nos locais que adotaram a PCV10. **Lu et al., (2019) (12)** realizaram uma coorte retrospectiva dos dados de DPI em um sistema de notificações de Taiwan, com o objetivo de avaliar o impacto em longo prazo dos programas de vacinação pneumocócica. Em 2010, a PCV10 foi introduzida no PNI de Taiwan para todas as crianças consideradas de risco até 5 anos de idade. Um comparativo entre os anos de 2008-2009 e 2010-2012 mostrou que a taxa de incidência de DPI por 19A teve um aumento significativo (*rate ratio* da incidência [RRI] 4,12; IC 95%: 3,08 a 5,58) em crianças de zero a cinco anos ( $p < 0,0001$ ). A proporção do sorotipo 19A aumentou para 52,0% em 2011 e

atingiu seu pico em 2012, com 60,8%. Em 2013, o *Taiwan Centers for Disease Control* deu início ao programa de vacinação com uma única dose de PCV13 em crianças de dois a cinco anos de idade, estendendo esse programa em 2015, com a inclusão, também, de todas as crianças abaixo de 2 anos de idade. A implementação de uma única dose de PCV13 para crianças entre dois e cinco anos reduziu a incidência de DPI causada por 19A em crianças de zero a cinco anos, de 10,3/100.000 em 2012 para 5,7/100.000 em 2013. Essa redução se manteve evidente quando o programa foi expandido para imunizar crianças entre um e cinco anos em 2014. De 2012 a 2017, a incidência de DPIs causadas pelo sorotipo 19A em crianças de zero a cinco anos foi significativamente reduzida de 32,6% a 44,3% ( $p < 0,0001$ ). Em um estudo de coorte prospectiva, multicêntrico, **Ladhani et al., (2018) (13)** avaliaram, de forma seriada, entre 2000 e 2016, as tendências de sorotipos causadores de DPI, após a PCV13 substituir a PCV7 no PNI da Inglaterra e do País de Gales em diferentes faixas etárias. Na população de crianças menores de 2 anos, no período pré-vacinal, pré-PCV7, (2000-2006), a incidência geral da DPI causada pelos sorotipos contidos na PCV13 era de 7,2 por 100.000, aumentou para 12,44 por 100.000 (2008-2010) no período pós-PCV7 e diminuiu para 1,54 por 100.000 (2016-2017) no período pós-PCV13. Comparando-se o período pós-PCV7 (2008-2010) versus pós-PCV13 (2016-2017), a RRI foi de 0,12 (IC95% 0,06–0,23) para esse grupo etário. Já na população de crianças entre 2-4 anos de idade, no período pré-vacinal (2000-2006), a incidência geral da DPI causada pelos sorotipos contidos na PCV13 era de 2,98 por 100.000, aumentou para 4,96 por 100.000 (2008-2010) e diminuiu para 0,57 por 100.000 (2016-2017). Comparando-se o período pós-PCV7 (2008-2010) versus pós-PCV13 (2016-2017), a IRR foi de 0,12 (IC95% 0,05–0,27) para esse grupo de idade. Especificamente para os três sorotipos, 3, 6A e 19A contidos na PCV13 e não contidos na PCV7, a DPI causada pelo sorotipo 3 diminuiu de 25 casos em 2008-2010 para 19 casos em 2016-2017 (IRR = 0,79; IC95% 0,35-1,64); a causada pelo sorotipo 6A diminuiu de 10 casos em 2008-2010 para 0 (zero) em 2016-2017 (IRR = 0,00; IC95% 0,00-0,41) e a pelo sorotipo 19A diminuiu de 83 casos em 2008-2010 para 12 casos em 2016-2017 (IRR = 0,13; IC95% 0,06-0,34) na população de crianças menores de 5 anos de idade. Em um estudo de coorte prospectiva, multicêntrico, **Picazo et al., (2019) (63)** avaliaram, por nove anos, entre 2007 e 2016, o impacto da PCV13 na incidência de DPI em crianças <15 anos desde a sua introdução no PNI da Espanha em uma rede de vigilância ativa de 27 hospitais, públicos e privados, de Madrid. O uso de PCV13 demonstrou significativa redução no total de casos de DPI (RRI = 0,36 [0,26–0,49;  $p \leq 0,001$ ]), no caso relacionado exclusivamente aos sorotipos cobertos pela PCV13 (RRI = 0,11 [0,06–0,21;  $p \leq 0,001$ ]) e especificamente ao sorotipo 19A (RRI = 0,03 [0,26–0,49;  $p \leq 0,001$ ]). Tais impactos foram estatisticamente significantes nas diferentes manifestações clínicas: pneumonia bacterêmica, empiema pleural, meningite e bacteremia primária. A avaliação do risco de viés foi

realizada pelo ROBINS-I e foi considerada crítica a moderada. A qualidade da evidência, avaliada pelo sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), foi baixa para o desfecho de DPI.

**Avaliação econômica:** Foi realizada uma análise de custo-utilidade, com modelagem do tipo árvore de decisão, considerando-se os dados locais de prevalência de DPI (meningite, sepse e bacteremia) e pneumonia, e dados da literatura em relação à efetividade das tecnologias avaliadas, visando a ampliação de uso da PCV13 no SUS. O modelo simula uma coorte de recém-nascidos vacinados ao nascimento com a PCV13 ou PCV10. A cada ano, nova coorte com a mesma característica é imunizada, até o horizonte de cinco anos. As medidas de efetividade foram QALY (anos de vida ajustados por qualidade), AVP (anos de vida perdidos) e número de eventos evitados (DPI) e pneumonia. Foram avaliados os custos diretos, como aquisição e aplicação das vacinas e custo de manejo dos eventos de interesse. Como resultados, a simulação produziu estimativas de custo e efetividade para as coortes vacinadas com PCV10 e PCV13. O *cost saving* médio do uso da vacina PCV13 foi de -R\$ 121.054.625,60, traduzidos em uma efetividade incremental de 164 QALY ao longo de cinco anos. A razão de custo-efetividade incremental foi dominante de - R\$ 737.368,53/QALY. Esse cenário *cost saving* foi mantido nas análises de sensibilidade univariada e probabilística.

**Impacto orçamentário:** Foi realizada uma análise de impacto orçamentário da ampliação de uso da PCV13 no SUS e em dois cenários. No cenário principal, o modelo considerou os custos diretos da aquisição da PCV10 e PCV13 e os custos do manejo da DPI e pneumonia, obtidos do modelo de custo-utilidade, para a vacinação das crianças nascidas vivas, a cada ano, no horizonte de 5 anos. O cenário alternativo considerou apenas os custos diretos da aquisição das vacinas, em três situações de participação de mercado, para vacinação das crianças nascidas vivas a cada ano. No cenário principal, a ampliação de uso da PCV13 para imunização da população de crianças nascidas vivas proporcionará economia direta para o Ministério da Saúde de, aproximadamente, R\$ 134 milhões, em cinco anos. Esse cenário captura a economia de recursos diretos a partir da redução de 26.420 casos de DPI e pneumonia mostrados no modelo de custo-utilidade. No cenário alternativo, que considera apenas a diferença direta no preço das vacinas, a economia varia entre R\$ 12 milhões a R\$ 14 milhões, no período de cinco anos.

**Considerações finais:** Considerando-se as evidências apresentadas, o cenário de dominância da PCV13 em relação à PCV10 na análise de custo-utilidade, e a economia de recursos diretos para o orçamento do Ministério da Saúde, é possível concluir que a ampliação de uso da PCV13 para imunização contra DPI e pneumonia em crianças nascidas vivas a cada ano, em substituição à PCV10, pode contribuir para o aprimoramento do PNI em relação à imunização contra as doenças pneumocócicas, especialmente, na diminuição das internações por esses eventos.



## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATÖES

|           |                                                            |
|-----------|------------------------------------------------------------|
| ANVISA    | Agência Nacional de Vigilância Sanitária                   |
| BHE       | Barreira Hematoencefálica                                  |
| CDC       | <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>          |
| CLSI      | <i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i>         |
| DPI       | Doença pneumocócica invasiva                               |
| IAL       | Instituto Adolfo Lutz                                      |
| IC        | Intervalo de confiança                                     |
| II        | Intervalo de incerteza                                     |
| LCR       | Líquido cefalorraquidiano                                  |
| MBNE      | Meningite bacteriana não especificada                      |
| NMPI      | Núcleo de Meningites, Pneumonias e Infecções Pneumocócicas |
| OMS       | Organização Mundial da Saúde                               |
| OPAS      | Organização Pan-Americana de Saúde                         |
| OR        | <i>Odds ratio</i>                                          |
| PCV10     | Vacina pneumocócica conjugada 10-valente                   |
| PCV13     | Vacina pneumocócica conjugada 13-valente                   |
| PCV7      | Vacina pneumocócica conjugada 7-valente                    |
| PNI       | Programa Nacional de Imunizações                           |
| PHiD-CV10 | PCV10 com proteína D de <i>Haemophilus influenzae</i>      |
| SIREVA    | Sistema Regional de Vacinas                                |
| SNC       | Sistema nervoso central                                    |
| SUS       | Sistema Único de Saúde                                     |
| TRI       | Trato respiratório inferior                                |
| TRS       | Trato respiratório superior                                |
| UTI       | Unidade de tratamento intensivo                            |

## LISTA DE TABELAS

|                   |                                                                                                                                                                                                                                               |    |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabela 1.</b>  | Características da vacina pneumocócica conjugada 13-valente (Prevenar 13®), considerando as informações da bula oficial aprovada na ANVISA (11).....                                                                                          | 25 |
| <b>Tabela 2.</b>  | Incidências de doença pneumocócica invasiva antes e depois da introdução das vacinas de acordo com o sorotipo e grupo de idade nos condados que adotaram apenas PCV10 ou PCV13. Adaptado de Naucner <i>et al.</i> , (2017) (62).....          | 38 |
| <b>Tabela 3.</b>  | Número de casos, incidência de doença pneumocócica invasiva, taxas de incidência e razão de taxa de incidência (2015/2016 vs. 2007/2010) em crianças < 5 anos e por tipo de sorotipo, adaptado de Picazo <i>et al.</i> , (2019) (63). ....    | 49 |
| <b>Tabela 4.</b>  | Impacto clínico da vacinação no número de casos de doença pneumocócica invasiva (2015/2016 versus 2007/2010) em crianças < 5 anos, adaptado de Picazo <i>et al.</i> , (2019) (63). ....                                                       | 50 |
| <b>Tabela 5.</b>  | Síntese da metodologia e resultados das evidências científicas incluídas no parecer técnico científico sobre a eficácia e efetividade da vacina pneumocócica conjugada 13 valente na imunização de crianças com até cinco anos de idade. .... | 53 |
| <b>Tabela 6.</b>  | Resumo da avaliação da qualidade da evidência pelo sistema GRADE.....                                                                                                                                                                         | 54 |
| <b>Tabela 7.</b>  | Tempo de internação de crianças com até cinco anos de idade, pelos eventos de pneumonia, sepse e meningite. ....                                                                                                                              | 64 |
| <b>Tabela 8.</b>  | Parâmetros demográficos utilizados no modelo de custo-utilidade da vacina pneumocócica conjugada 13 valente. ....                                                                                                                             | 67 |
| <b>Tabela 9.</b>  | Cálculo da adesão à vacinação contra doença pneumocócica com a vacina conjugada 10 valente no país, considerando-se o período de 2016 a 2020. ....                                                                                            | 68 |
| <b>Tabela 10.</b> | Risco (probabilidade) de hospitalização com a vacina pneumocócica conjugada 10 valente por evento, utilizados no modelo de custo-utilidade da vacina pneumocócica conjugada 13 valente. ....                                                  | 71 |
| <b>Tabela 11.</b> | Risco (probabilidade) de morte pelos eventos de interesse para o modelo de custo-utilidade. ....                                                                                                                                              | 72 |
| <b>Tabela 12.</b> | Parâmetros de efetividade da vacina pneumocócica conjugada 13 valente utilizados na avaliação econômica desta vacina.....                                                                                                                     | 73 |
| <b>Tabela 13.</b> | Perda de utilidade ( <i>disutility</i> ) por doença pneumocócica invasiva (sepse, bacteremia e meningite) e pneumonia e que foram utilizados no modelo de custo-utilidade da vacina pneumocócica conjugada 13 valente.....                    | 73 |
| <b>Tabela 14.</b> | Comparação entre os preços e custo de imunização das crianças com as duas vacinas avaliadas. ....                                                                                                                                             | 74 |
| <b>Tabela 15.</b> | Preços da vacina pneumocócica conjugada 13 valente. ....                                                                                                                                                                                      | 75 |
| <b>Tabela 16.</b> | Custo de administração de vacinas no SUS, considerando o procedimento 03.01.10.001-2, inseridos no modelo de custo-utilidade da vacina pneumocócica conjugada 13 valente.....                                                                 | 75 |

|                   |                                                                                                                                                                                                                   |    |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabela 17.</b> | Custos de monitoramento dos eventos (doença pneumocócica invasiva – sepse, bacteremia e meningite) e pneumonia utilizados no modelo de custo-utilidade da vacina pneumocócica conjugada 13 valente. ....          | 76 |
| <b>Tabela 18.</b> | Resultados da análise da custo-utilidade da vacina pneumocócica conjugada 13-valente (PCV13) em comparação à vacina pneumocócica conjugada 10-valente (PCV10), em cinco anos. ....                                | 78 |
| <b>Tabela 19.</b> | Resultados para o desfecho de efetividade da análise de custo-utilidade da vacina pneumocócica conjugada 13-valente (PCV13) em comparação à vacina pneumocócica conjugada 10-valente (PCV10), em cinco anos. .... | 78 |
| <b>Tabela 20.</b> | Resultados para o desfecho de custo da análise de custo-utilidade da vacina pneumocócica conjugada 13-valente (PCV13) em comparação à vacina pneumocócica conjugada 10-valente (PCV10), em cinco anos. ....       | 79 |
| <b>Tabela 21.</b> | Parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística do modelo de custo-utilidade da vacina pneumocócica conjugada 13 valente. ....                                                                     | 80 |
| <b>Tabela 22.</b> | Quantidade, em doses, da vacina pneumocócica conjugada 10 valente adquirida pelo Ministério da Saúde para atender ao Programa Nacional de Imunizações, no período de 2015 a 2022. ....                            | 86 |
| <b>Tabela 23.</b> | Estimativa da quantidade, em doses, da vacina pneumocócica conjugada 13 valente a ser adquirida pelo Ministério da Saúde para atender ao Programa Nacional de Imunizações, no período de 2023 a 2027. ....        | 86 |
| <b>Tabela 24.</b> | Participação da vacina pneumocócica conjugada 13 valente, cenário atual. ....                                                                                                                                     | 88 |
| <b>Tabela 25.</b> | Participação da vacina pneumocócica conjugada 13 valente, cenário principal. ..                                                                                                                                   | 88 |
| <b>Tabela 26.</b> | Eventos de doença pneumocócica invasiva e pneumonia para as vacinas PCV10 e PCV13 usados no modelo de impacto orçamentário. Ano 1. ....                                                                           | 88 |
| <b>Tabela 27.</b> | Eventos de doença pneumocócica invasiva e pneumonia para as vacinas PCV10 e PCV13 usados no modelo de impacto orçamentário. Ano 2. ....                                                                           | 89 |
| <b>Tabela 28.</b> | Eventos de doença pneumocócica invasiva e pneumonia para as vacinas PCV10 e PCV13 usados no modelo de impacto orçamentário. Ano 3. ....                                                                           | 89 |
| <b>Tabela 29.</b> | Eventos de doença pneumocócica invasiva e pneumonia para as vacinas PCV10 e PCV13 usados no modelo de impacto orçamentário. Ano 4. ....                                                                           | 89 |
| <b>Tabela 30.</b> | Eventos de doença pneumocócica invasiva e pneumonia para as vacinas PCV10 e PCV13 usados no modelo de impacto orçamentário. Ano 5. ....                                                                           | 89 |
| <b>Tabela 31.</b> | Participação da vacina pneumocócica conjugada 13 valente, no cenário atual (base). ....                                                                                                                           | 90 |
| <b>Tabela 32.</b> | Participação da vacina pneumocócica conjugada 13 valente, no cenário 1. ....                                                                                                                                      | 90 |
| <b>Tabela 33.</b> | Participação da vacina pneumocócica conjugada 13 valente, no cenário 2. ....                                                                                                                                      | 90 |
| <b>Tabela 34.</b> | Participação da vacina pneumocócica conjugada 13 valente, no cenário 3. ....                                                                                                                                      | 90 |
| <b>Tabela 35.</b> | Estimativa do impacto orçamentário, em 5 anos, da incorporação da vacina pneumocócica conjugada 13-valente no Programa Nacional de Imunizações do Ministério da Saúde. Cenário principal. ....                    | 91 |

|                   |                                                                                                                                                                                        |     |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Tabela 36.</b> | Estimativa do impacto orçamentário, em 5 anos, da incorporação da vacina pneumocócica conjugada 13-valente no Programa Nacional de Imunizações do Ministério da Saúde. Cenário 1 ..... | 92  |
| <b>Tabela 37.</b> | Estimativa do impacto orçamentário, em 5 anos, da incorporação da vacina pneumocócica conjugada 13-valente no Programa Nacional de Imunizações do Ministério da Saúde. Cenário 2 ..... | 92  |
| <b>Tabela 38.</b> | Estimativa do impacto orçamentário, em 5 anos, da incorporação da vacina pneumocócica conjugada 13-valente no Programa Nacional de Imunizações do Ministério da Saúde. Cenário 3 ..... | 93  |
| <b>Tabela 39.</b> | Estudos excluídos após análise completa do texto e motivo da exclusão. ....                                                                                                            | 105 |
| <b>Tabela 40.</b> | Avaliação do risco de viés dos quatro estudos incluídos na revisão sistemática da literatura, de acordo com a ferramenta ROBINS-I (59). ....                                           | 124 |
| <b>Tabela 41.</b> | Avaliação da qualidade da evidência de acordo com a ferramenta GRADE. ....                                                                                                             | 128 |

## LISTA DE FIGURAS

|                   |                                                                                                                                                                                                                                              |    |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figura 1.</b>  | Representação gráfica da distribuição dos sorotipos de <i>Streptococcus pneumoniae</i> para a faixa etária de 2 meses a 4 anos para casos de meningite, segundo Brandileone et al., 2018 (9). .....                                          | 19 |
| <b>Figura 2.</b>  | Representação gráfica da distribuição dos sorotipos de <i>Streptococcus pneumoniae</i> para a faixa etária de 2 meses a 4 anos para pacientes casos de não-meningite, segundo Brandileone et al., 2018 (9).....                              | 20 |
| <b>Figura 3.</b>  | Número de casos pelos sorotipos 3, 6A, 6C e 19A em crianças menores de 5 anos de idade, entre os anos 2006 a 2018, de acordo com os dados do estudo SIREVA II (4).....                                                                       | 20 |
| <b>Figura 4.</b>  | Distribuição relativa de casos pelos sorotipos 3, 6A, 6C e 19A em crianças menores de 5 anos de idade, entre os anos 2006 a 2018, de acordo com os dados do estudo SIREVA II (4). .....                                                      | 21 |
| <b>Figura 5.</b>  | Internações por pneumonia no Brasil em crianças com até quatro anos de idade, segundo os dados disponibilizados pelo DATASUS, via SIH-SUS (46).....                                                                                          | 22 |
| <b>Figura 6.</b>  | Fluxograma de seleção dos estudos para o Parecer Técnico Científico sobre a eficácia e efetividade da vacina pneumocócica conjugada 13 valente na imunização de crianças com até 5 anos de idade. Fonte: Adaptado de Page et al.,2021 (64).. | 34 |
| <b>Figura 7.</b>  | Incidência de doença pneumocócica invasiva por grupo de idade na Suécia, entre os anos de 2005 a 2016, nos condados que utilizaram apenas PCV10 ou PCV13, segundo Naucler et al., (2017) (62). .....                                         | 37 |
| <b>Figura 8.</b>  | Média de incidência de doença pneumocócica invasiva por idade em Taiwan, baseado nos anos: 2008 a 2009, 2019 a 2012, 2013 a 2014 e 2015 a 2017, segundo Lu et al., (2019) (12).....                                                          | 40 |
| <b>Figura 9.</b>  | Incidência anual de doença pneumocócica invasiva em crianças de zero a cinco anos de idade em Taiwan, segundo Lu et al., (2019) (12).....                                                                                                    | 41 |
| <b>Figura 10.</b> | Número de isolados de doença pneumocócica invasiva, baseado nos sorotipos contidos nas diferentes PCVs para diferentes anos em Taiwan, segundo Lu et al., (2019) (12). .....                                                                 | 42 |
| <b>Figura 11.</b> | Incidências (barras) e proporções (linhas) de casos de doença pneumocócica invasiva causados pelos sorotipos 19A e sorogrupo 15 (15B e não B) durante 2008 a 2017 em Taiwan, segundo Lu et al., (2019) (12).....                             | 43 |
| <b>Figura 12.</b> | Tendências corrigidas na incidência de DPI na Inglaterra e País de Gales para crianças <2 anos de idade, segundo Ladhani et al., (2018) (13).....                                                                                            | 45 |
| <b>Figura 13.</b> | Tendências corrigidas na incidência de DPI na Inglaterra e País de Gales para crianças 2-4 anos de idade, segundo Ladhani et al., (2018) (13). .....                                                                                         | 46 |
| <b>Figura 14.</b> | Correção das tendências específicas do sorotipo 3, por faixa etária na incidência da doença pneumocócica invasiva, 7 anos após a introdução do PCV13 na Inglaterra e no País de Gales, segundo Ladhani et al., (2018) (13).....              | 47 |

|                   |                                                                                                                                                                                                                                     |    |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figura 15.</b> | Correção das tendências específicas do sorotipo 6A, por faixa etária na incidência da doença pneumocócica invasiva, 7 anos após a introdução do PCV13 na Inglaterra e no País de Gales, segundo Ladhani et al., (2018) (13). .....  | 47 |
| <b>Figura 16.</b> | Correção das tendências específicas do sorotipo 19A, por faixa etária na incidência da doença pneumocócica invasiva, 7 anos após a introdução do PCV13 na Inglaterra e no País de Gales, segundo Ladhani et al., (2018) (13). ..... | 48 |
| <b>Figura 17.</b> | Representação esquemática do modelo utilizado na análise de custo-utilidade da vacina pneumocócica conjugada 13-valente (Prevenar 13®) para imunização de crianças com até cinco anos de idade. ....                                | 65 |
| <b>Figura 18.</b> | Diagrama de tornado com a análise de sensibilidade determinística.....                                                                                                                                                              | 81 |
| <b>Figura 19.</b> | Resultados da análise de sensibilidade probabilística – Planos de custo-efetividade para o desfecho anos de vida ajustado por qualidade (QALY). ....                                                                                | 81 |
| <b>Figura 20.</b> | Número de nascidos vivos no Brasil entre 2016 a 2020, segundo os dados Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística de 2022. ....                                                                                                | 87 |

## 1 MOTIVAÇÃO PARA A ELABORAÇÃO DESTE DOCUMENTO

Por meio do Programa Nacional de Imunizações (PNI), o SUS oferta, desde 2010, a vacina pneumocócica conjugada 10 valente (PCV10) para imunização de crianças com até cinco anos de idade, com o esquema vacinal iniciando aos 2 meses de idade, no regime de 2 doses primárias e uma dose de reforço (2 + 1). Essa vacina tem cobertura para 10 sorotipos capsulares diferentes (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F e 23F).

Apesar de reconhecer que o programa vacinal com a PCV10 tem proporcionado bons resultados na imunização populacional contra a doença pneumocócica, tem-se verificado uma tendência para a substituição de sorotipos em todo o mundo, conforme observado pelo aumento da prevalência dos sorotipos não contemplados em tal vacina (1–4). Além dos sorotipos presentes na PCV10, a vacina pneumocócica conjugada 13 valente (PCV13) contempla os sorotipos 3, 6A e 19A. Em especial, o sorotipo pneumocócico 19A tem grande potencial de colonização do hospedeiro humano, associado à elevada incidência de doença pneumocócica invasiva (DPI) e a resistência aos antimicrobianos (5–7). Esses fatores contribuem, consideravelmente, para o aumento da morbidade e mortalidade das DPIs (8).

Assim como observado em outros países, dados do projeto SIREVA II de 2015 e 2017 (4) e das análises nacionais após cinco (9) e sete anos (10) da implementação da PCV10 indicam que o Brasil tem apresentado crescimento da prevalência de sorotipos não contemplados em tal vacina, como os sorotipos 3 e 19A. Os dados do SIREVA II de 2019 confirmam a tendência de aumento do sorotipo 19A, correspondendo a 44,5% (n=78/175) dos isolados de DPIs em menores de 5 anos de idade, com o maior número de casos registrados na população menor que 12 meses de vida (n=32) (4). Esses dados indicam que há uma demanda pela atualização do PNI em relação à imunização contra doenças pneumocócicas em crianças, acompanhando a transição para implementação da vacina PCV13 observada em diversos países, em todos os continentes, que também apresentavam aumento da prevalência dos sorotipos 3, 6A e 19A.

A vacina pneumocócica conjugada 13 valente (Prevenar 13®) apresenta cobertura dos sorotipos pneumocócicos que mais aumentaram em incidência após a implementação dos programas de imunização com a PCV10 (11). A vacina se mostrou efetiva como método de imunização para prevenção das DPIs em diversas experiências internacionais, resultando na redução do número de casos, hospitalizações e mortes associadas às diferentes manifestações da infecção por *Streptococcus pneumoniae*, independente da faixa etária ou de características específicas da população de cada país (12,13,22–31,14,32–36,15–21).

Assim, no entendimento da empresa, o cenário resumidamente descrito acima, motivou a elaboração deste documento, com vistas a solicitar à Conitec, a avaliação da ampliação de uso da PCV13 para imunização universal de crianças com até cinco anos de idade contra DPI e pneumonia. Além da sistematização e avaliação crítica das evidências clínicas, a empresa construiu as evidências econômicas, considerando-se uma proposta de preço em que a tecnologia se mostra dominante (*cost saving*) em relação à PCV10 com economia de recursos diretos (orçamento) do PNI. Espera-se que o conjunto das evidências aqui apresentadas possa contribuir para aprofundar as discussões no plenário da Conitec e auxiliar a melhor tomada de decisão pelo Ministério da Saúde.

Por último, é importante esclarecer que essa proposição foi construída para a substituição total da PCV10 pela PC13 e que as crianças já vacinadas com o esquema completo com a PCV10 são consideradas imunizadas contra as doenças pneumocócicas, ou seja, não precisarão de dose de reforço com a PCV13, caso a ampliação de uso seja implementada.



## 2 DESCRIÇÃO DA CONDIÇÃO RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

*Streptococcus pneumoniae*, também conhecido como pneumococo, é um patógeno oportunista, gram-positivo e extracelular que coloniza as mucosas do trato respiratório superior (TRS) humano. A aspiração, propagação local ou invasão da corrente sanguínea pelo pneumococo ocasiona o desenvolvimento da doença pneumocócica, que pode ser classificada como invasiva (DPI), como a bacteremia, sepse, meningite e parte das pneumonias; ou não invasiva, como a otite média, a sinusite e a maioria das pneumonias adquiridas na comunidade (8,37,38).

Até o momento, foram identificados mais de 90 sorotipos capsulares diferentes de *Streptococcus pneumoniae* (39). Apesar da grande variedade, apenas um grupo restrito de sorotipos é responsável pela maioria dos casos de doença invasiva, especialmente em crianças. Alguns desses apresentam resistência à penicilina e são conhecidos como sorotipos mais comuns da população pediátrica: 6A, 6B, 9V, 14, 15A, 19A, 19F e 23F (40).

A distribuição dos sorotipos de *Streptococcus pneumoniae* e, conseqüentemente, os padrões de resistência aos antimicrobianos variam de acordo com características demográficas, socioeconômicas e particularidades do cuidado à saúde relativo a doenças pneumocócicas de cada país ou região, como a vacinação e o uso de antibióticos (40,41). De acordo com a OMS, em seu posicionamento sobre as vacinas pneumocócicas conjugadas de 2019, a escolha da vacina apropriada a ser utilizada em cada país deve ser baseada, entre outros fatores, na prevalência local e regional de sorotipos e nos padrões de resistência aos antimicrobianos (42).

Apesar dos programas vacinais com as vacinas pneumocócicas conjugadas 7 valente (PCV7)<sup>1</sup> e 10 valente (PCV10) apresentarem eficácia e bons resultados na imunização populacional contra a doença pneumocócica, existe uma tendência para a substituição de sorotipos em todo o mundo, conforme observado pelo aumento da prevalência dos sorotipos não contemplados por tais vacinas (1–4). Dentre estes, destaca-se o 19A, um sorotipo pneumocócico com grande potencial de colonização do hospedeiro humano associado à elevada incidência de DPIs e, principalmente, ao crescimento do número de cepas resistentes à penicilina e a múltiplos antimicrobianos. Estes fatores contribuem, consideravelmente, para o

---

<sup>1</sup> A vacina pneumocócica conjugada 7 valente foi a primeira vacina pneumocócica desenvolvida pela empresa, mas que posteriormente, novos sorotipos foram incluídos, gerando o registro da PCV13. A PCV13 foi a vacina registrada no Brasil, sendo comercializada desde 2010 no país. Atualmente, está incorporada no Programa Nacional de Imunizações (PNI) para prevenção de doença pneumocócica em pessoas de risco.

aumento da morbidade e mortalidade provocadas pelas DPIs, que já são consideradas elevadas, de acordo com a OMS.

Assim como observado em outros países, dados recentes do projeto SIREVA II (4), e das análises nacionais após cinco anos (9) e sete anos (10) da implementação da PCV10 no PNI no país, indicam que o Brasil também tem apresentado crescimento da prevalência de sorotipos não contemplados nesta vacina, como os sorotipos 3 e, principalmente, o 19A, causando doença não só na população pediátrica como também em outros grupos etários,

### **Colonização nasofaríngea**

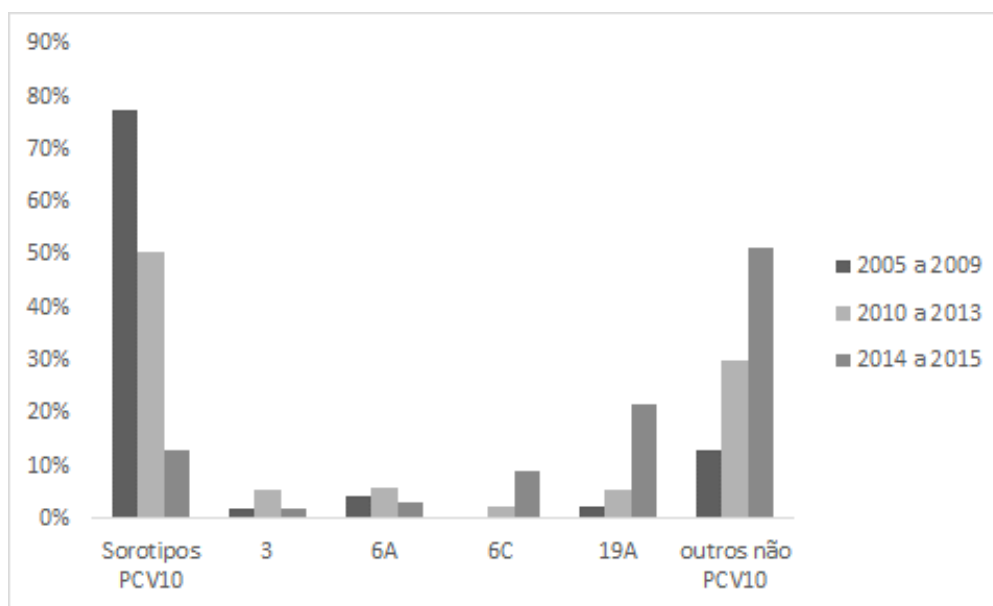
A população infantil desempenha um papel crucial como reservatório e fonte de transmissão de *Streptococcus pneumoniae*, principalmente no ambiente doméstico. As bactérias presentes na nasofaringe de crianças saudáveis, que são portadoras, refletem os sorotipos causadores de infecções circulantes na comunidade em todos os grupos etários (42). Brandileone *et al.*, 2019 analisaram as taxas de colonização na população de 12 a 24 meses na cidade de São Paulo, em 2010 (ano de introdução da PCV10), em 2013 e 2017 (10). A taxa de colonização da população estudada aumentou de 40,3% em 2010 para 59,7% ( $p<0,01$ ) em 2017, com expressiva redução da taxa de colonização por sorotipos contidos na PCV10, e aumento de até 185% nos valores das taxas de colonização por sorotipos não contemplados na PCV10. Destaca-se que, em 2017, das 348 cepas analisadas, os sorotipos mais prevalentes não contemplados na PCV10 foram 6C ( $n=94/27\%$ ), 15B ( $n=34/9,8\%$ ), 19A ( $n=32/9,2\%$ ), 15A ( $n=21/6,0\%$ ) e 16F ( $n=20/5,7\%$ ) (10). Seguindo o contexto do efeito de imunização coletiva, o reflexo da mudança no perfil de colonização da nasofaringe da população pediátrica fica evidente nos dados de doença invasiva registrados do sistema de vigilância, que mostram um aumento de casos por esses sorotipos nos demais grupos etários, destacando assim, a importância da vacinação pneumocócica também para a finalidade de controle de transmissão através da eliminação do estado de portador.

### **Doença pneumocócica invasiva**

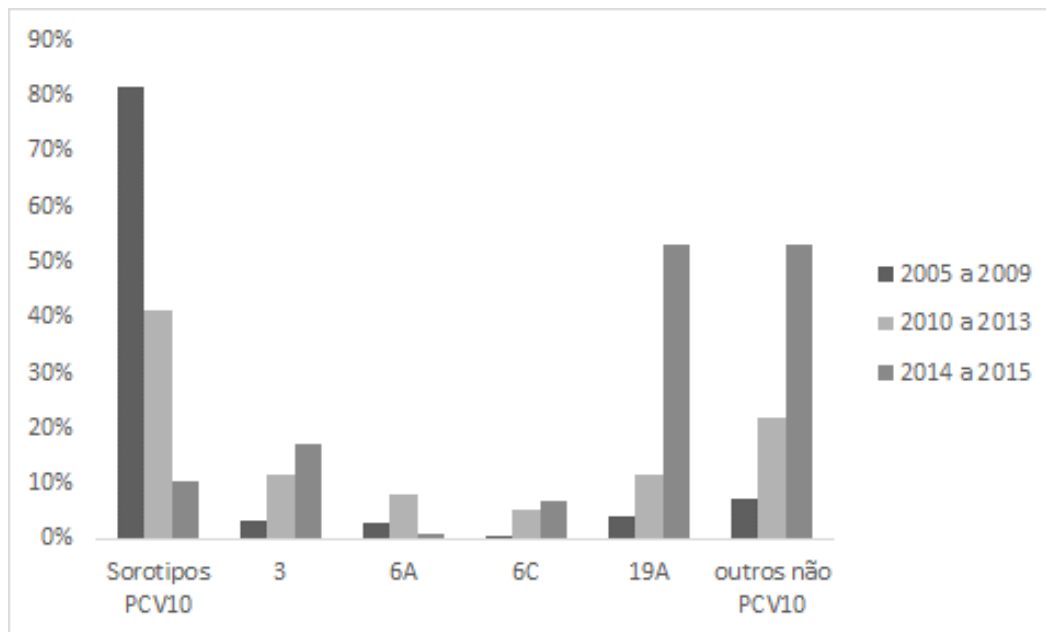
O Brasil foi o primeiro país no mundo a incluir a vacina PCV10 em um programa de imunização de abrangência nacional, em março de 2010, demonstrando a relevância do sistema de saúde pública no processo de implementação de políticas de imunização (10). Nesse sentido, estudos têm sido publicados para avaliar o comportamento da efetividade da vacina no país.

Um estudo nacional, realizado cinco anos após a introdução da PCV10, a prevalência de sorotipos contemplados na vacina correspondeu a 55,7% (1.311 casos), 37% (653 casos) e 18,8% (113 casos) nos casos de meningite no período pré implementação da vacina, logo após a implementação (2010 a 2013) e até o período final da análise (2014 e 2015), respectivamente. Entre os casos de doença invasiva não-meningite, os valores foram de 68,3% (934 casos), 37,9% (702 casos) e 24,9% (256 casos), no mesmo período, respectivamente (9). Considerando os sorotipos não contemplados em PCV10 (período final da análise 2014 e 2015), os sorotipos 6C (n=60/10%), 3 (n=59/9,8%) e 19A (n=55/9,2%) foram os mais prevalentes em pacientes com meningites, enquanto 19A (n=138/13,4%), 3 (n=109/10,6%), 12F (n=59/5,7%), 8 (n=57/5,5%) e 6C (n=49/4,8%) foram os mais prevalentes em casos de doença invasiva não meningite (9).

Considerando-se, ainda, a população-alvo (2 meses a 4 anos), observou-se uma redução de 83,4% e 87,4% nos sorotipos contemplados pela PCV10 em casos de meningite e doença invasiva não-meningite, respectivamente. Por outro lado, foi observado um aumento dos casos por sorotipos não contemplados pela PCV10 no período após a implementação da vacina, principalmente 6C e 19A, conforme mostrado na Figura 1 e Figura 2 (9).

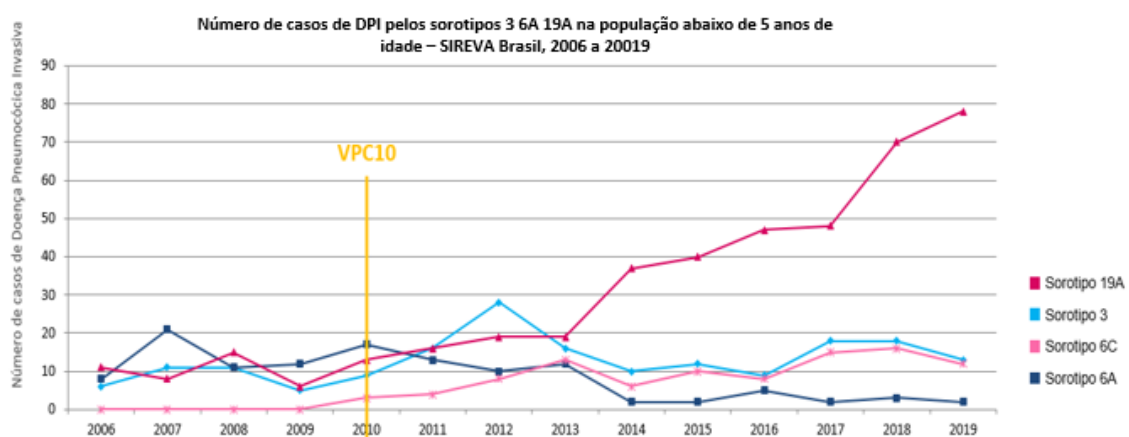


**Figura 1.** Representação gráfica da distribuição dos sorotipos de *Streptococcus pneumoniae* para a faixa etária de 2 meses a 4 anos para casos de meningite, segundo Brandileone *et al.*, 2018 (9).



**Figura 2.** Representação gráfica da distribuição dos sorotipos de *Streptococcus pneumoniae* para a faixa etária de 2 meses a 4 anos para pacientes casos de não-meningite, segundo Brandileone *et al.*, 2018 (9).

Os dados de vigilância, provenientes do SIREVA II de 2019 (4), confirmam a tendência de aumento do sorotipo 19A. Considerando-se apenas o ano de 2019, esse sorotipo correspondeu a 44,5% (n=78/175) dos isolados de DPIs em menores de 5 anos de idade, com o maior número de casos registrados na população menor que 12 meses de vida (n=32) (4). Esses dados estão mostrados na Figura 3.

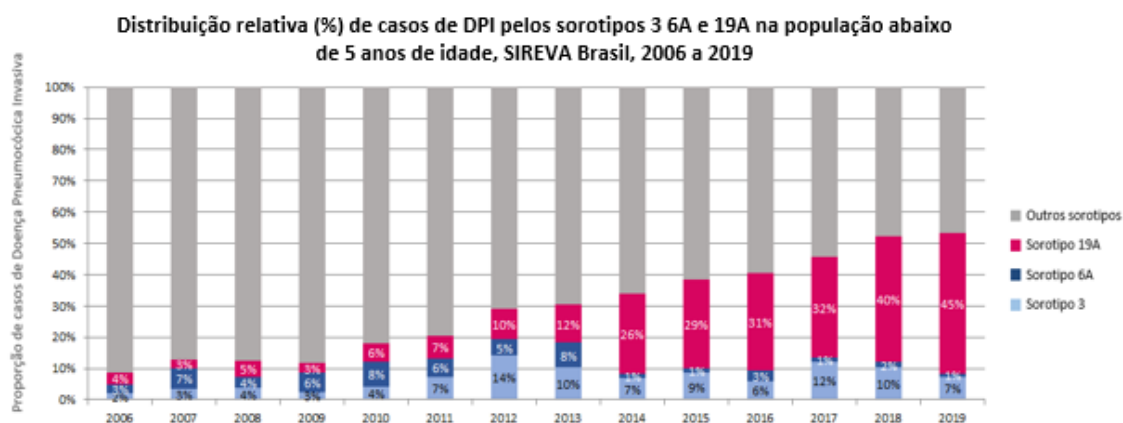


**Figura 3.** Número de casos pelos sorotipos 3, 6A, 6C e 19A em crianças menores de 5 anos de idade, entre os anos 2006 a 2018, de acordo com os dados do estudo SIREVA II (4).

Nota: em 2006 e 2007: sorotipo 6C não foi analisado; em 2008 e 2009: casos de 6A e 6C foram analisados em conjunto. A linha vermelha corresponde ao ano da introdução de PCV10 no Brasil.

Número total de cepas de *Streptococcus pneumoniae* isoladas de DPI em crianças menores de 5 anos de idade: 2006 n= 286; 2007 n= 315; 2008 n= 299; 2009 n= 198; 2010 n= 215; 2011 n= 219; 2012 n= 197; 2013 n= 154; 2014 n= 144; 2015 n= 140; 2016 n= 150; 2017 n= 149; 2018 n= 174; 2019 n= 175.

Considerando, ainda, a distribuição proporcional de casos de DPI, em 2019, 52,5% dos casos em menores de 5 anos de idade, analisados pelo sistema de vigilância, foram ocasionados pelos sorotipos 3, 6A e 19A (Figura 4) (4).



**Figura 4.** Distribuição relativa de casos pelos sorotipos 3, 6A, 6C e 19A em crianças menores de 5 anos de idade, entre os anos 2006 a 2018, de acordo com os dados do estudo SIREVA II (4).

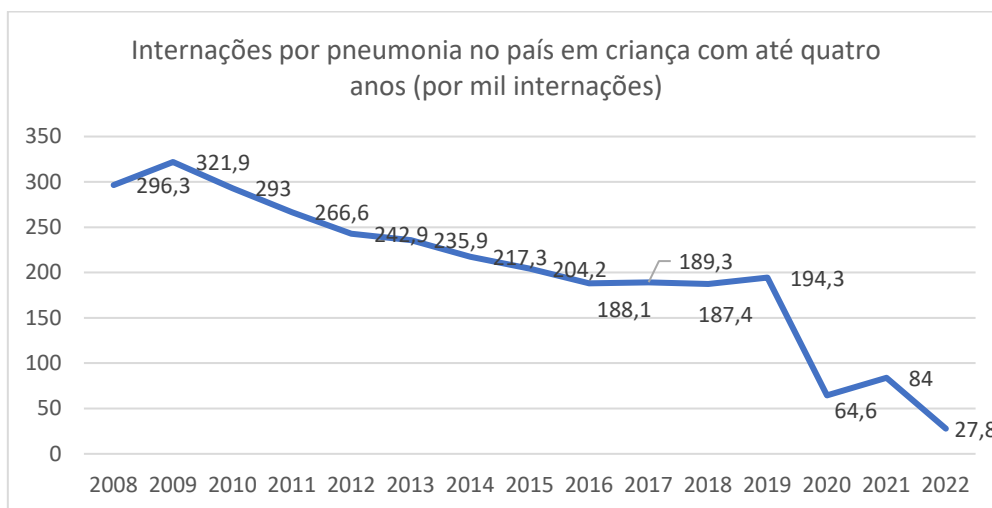
Nota: em 2006 e 2007: sorotipo 6C não foi analisado; em 2008 e 2009: casos de 6A e 6C foram analisados em conjunto. Número total de cepas de *Streptococcus pneumoniae* isoladas de DPI em crianças menores de 5 anos de idade: 2006 n= 286; 2007 n= 315; 2008 n= 299; 2009 n= 198; 2010 n= 215; 2011 n= 219; 2012 n= 197; 2013 n= 154; 2014 n= 144; 2015 n= 140; 2016 n= 150; 2017 n= 149; 2018 n= 174; 2019 n= 175.

### Impacto da pneumonia em crianças no Brasil

A vigilância epidemiológica passiva por avaliação das amostras coletadas em pacientes com doença pneumocócica invasiva apresenta informações importantes sobre a circulação do *Streptococcus pneumoniae*, mas não avalia a carga total da doença causada por esse patógeno na população infantil nas suas diferentes manifestações clínicas. Tal fato se dá pela dificuldade de obtenção de amostras para identificação e cultura do agente causador mesmo em quadros graves (43). Assim, até em países com sistemas de vigilância epidemiológica mais estruturados, os dados de incidência, mortalidade e custo da doença pneumocócica são escassos (44).

Sabe-se que a maioria dos casos graves, internações e óbitos causados pelo pneumococo apresenta-se, clinicamente, com manifestação clínica de pneumonia (43). Estudos epidemiológicos em crianças brasileiras mostram que a proporção de casos de pneumonia causados pelo pneumococo é entre 15,4% (atendimentos ambulatoriais) e de 21% (casos de internações) (45).

Considerando-se os dados disponibilizados pelo SUS pelo SIH-SUS, entre 2008 a 2010, havia em torno de 300 mil internações por ano em decorrência de pneumonia, sem identificação específica do agente causador, em crianças com até 4 anos de idade, com diminuição gradativa até 2016 para 190.000 internações anuais, mantendo-se até 2019 neste patamar, conforme mostrado na Figura 5 (46).



**Figura 5.** Internações por pneumonia no Brasil em crianças com até quatro anos de idade, segundo os dados disponibilizados pelo DATASUS, via SIH-SUS (46).

Nos anos de 2020 e 2021 houve uma diminuição expressiva dessas internações, devido, provavelmente, às medidas não farmacológicas de controle da COVID-19, que impactaram na diminuição da transmissão de muitas doenças respiratórias (Figura 5). Todavia, considerando-se que entre janeiro a março de 2022 foram registrados 27,8 mil casos de internação nesta faixa etária (Figura 5), período prévio à sazonalidade das doenças respiratórias no país, espera-se um retorno da circulação de vírus e bactérias e do aumento do número de casos de pneumonia para um patamar próximo ao ano de 2019.

### Resistência antimicrobiana

Devido ao perfil multirresistente do sorotipo 19A, o conhecimento da sua disseminação no Brasil é considerado um dado epidemiológico relevante. Um estudo avaliou a distribuição dos sorotipos e o perfil de resistência à penicilina de amostras da nasofaringe e de DPI em crianças e adultos no período de 25 anos (1990-2014) e demonstrou que, aproximadamente, 20% de todos os isolados estudados eram não sensíveis à penicilina, sendo os isolados da nasofaringe mais resistentes em comparação com os isolados de DPI ( $p < 0,05$ ).

Foi observado, ainda, diminuição do número de isolados que apresentavam resistência à penicilina e que pertenciam aos sorotipos contidos em PCV10 e uma tendência crescente para isolados resistentes à penicilina e que não pertenciam aos sorotipos contemplados por PCV10 ( $p < 0,01$ ), incluindo os três sorotipos contidos na PCV13. O estudo demonstrou maior diversidade de sorotipos resistentes, tanto para as amostras da nasofaringe como para as de DPI no período pós PCV10, destacando a presença do 19A nos dois grupos de amostras clínicas analisados, sendo mais prevalente entre os isolados de DPI (47).

Quando avaliado o perfil genético dos isolados do sorotipo 19A no Brasil, foi observada uma epidemiologia similar a do Chile, em que a maioria (53,4%) dos isolados pertence ao complexo clonal 320, relacionado a elevada resistência a antimicrobianos (5). De acordo com um estudo epidemiológico realizado em São Paulo, em 2018, o percentual de amostras resistentes à penicilina, eritromicina e a múltiplos antimicrobianos aumentou após a introdução da PCV10 devido à expansão do complexo clonal 320 do sorotipo 19A, de 8,6% no período de 2005 a 2009, para 56,1% entre 2011 e 2015, e 66,5% no biênio 2016-2017 (5).

Uma publicação de 2021 (48) descreveu a dinâmica da resistência antimicrobiana do *Streptococcus pneumoniae* após a introdução da PCV10 no Brasil. Foram avaliadas e classificadas, quanto à resistência antimicrobiana, 11.380 amostras de pacientes com doença pneumocócica invasiva do Instituto Adolfo Lutz entre 2007 e 2019, nos períodos pré-PCV10 (2007-2009), e a cada 3 anos após introdução da PCV10 (2011-2013, 2014-2016 e 2017-2019). A porcentagem de isolados de pneumococos considerada não-susceptível aos antimicrobianos diminuiu nos 3 primeiros anos após a introdução de PCV10 em comparação ao período pré-PCV10; porém, aumentou no período 2014-2016 e, novamente, no período 2017-2019, associado a sorotipos não contidos na PCV10 (48).

Nesse contexto, o objetivo deste documento é apresentar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e efetividade da vacina pneumocócica 13 valente (PCV13 - Prevenar 13®) na imunização de crianças de até cinco anos de idade contra doença pneumocócica invasiva e não-invasiva (pneumonia), e os respectivos estudos econômicos (análise de custo-utilidade e impacto orçamentário), na perspectiva do SUS, visando a sua ampliação de uso no PNI. Uma vez que a PCV13 já está incorporada no PNI (49) para a prevenção da doença pneumocócica em pacientes portadores de condições consideradas de risco, esse estudo tem como objetivo contribuir para o processo de análise pela Conitec e de tomada de decisão pelo Ministério da Saúde em relação a ampliação de uso desta vacina para a imunização universal de crianças até 5 anos de idade.

### 3 NECESSIDADES MÉDICAS NÃO ATENDIDAS

Apesar do programa vacinal com PCV10 apresentar eficácia e bons resultados na imunização populacional contra a doença pneumocócica, incluindo a exitosa experiência do Brasil desde 2010, há uma tendência para a substituição de sorotipos em todo o mundo, conforme observado pelo aumento da prevalência dos sorotipos não contemplados em tal vacina (1–4). Dentre esses, destaca-se o 19A, um sorotipo pneumocócico com grande potencial de colonização do hospedeiro humano associado à elevada incidência de DPLs e, principalmente, ao crescimento do número de cepas resistentes à penicilina e a múltiplos antimicrobianos no cenário de DPLs (5–7). Estes fatores contribuem, consideravelmente, para o aumento da morbidade e mortalidade das DPLs, que já são consideradas elevadas, de acordo com a OMS (8).

Assim como observado em outros países, dados recentes do projeto SIREVA II (4) e das análises nacionais após cinco (9) e sete anos (10) da implementação da PCV10 indicam que o Brasil também tem apresentado crescimento da prevalência de sorotipos não contemplados por vacinas anteriores em todas as faixas etárias, como os sorotipos 3 e 19A. Estes dados indicam que existe uma demanda pela atualização do PNI, que hoje conta apenas com a PCV10 em esquema 2 + 1, de forma a acompanhar a tendência epidemiológica da circulação dos sorotipos de pneumococos no mundo (50). A transição para a estratégia de imunização com a vacina PCV13 já foi observada em outros países que também apresentavam aumento da prevalência dos sorotipos 3, 6A e 19A ao longo dos anos, bem como aumento da incidência de DPLs associadas a estes sorotipos, como Estados Unidos da América (14), Austrália (30), França (31), Itália (32), Alemanha (33), Dinamarca (34), Noruega (35), Reino Unido (36), País de Gales (36), Gâmbia (51), Taiwan (12), Israel (17), Nicarágua (18), Uruguai (19) e Chile (20).

Neste contexto, a vacina pneumocócica conjugada 13 valente (Prevenar 13®) apresenta cobertura dos sorotipos pneumocócicos que mais aumentaram em incidência após a implementação dos programas de imunização com a PCV10, incluindo 19A (11). A vacina se mostrou efetiva como método de imunização para prevenção das DPLs em diversas experiências internacionais, resultando na redução do número de casos, hospitalizações e mortes associadas às diferentes manifestações da infecção por *Streptococcus pneumoniae*, independente da faixa etária ou de características específicas da população de cada país (12,13,23–32,14,33,34,36,51,15,17–22).



## 4 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

A seguinte indicação está sendo proposta:

Prevenar 13® (vacina pneumocócica conjugada 13-valente) na imunização de crianças com até cinco anos de idade para a prevenção de doença pneumocócica invasiva e pneumonia.

A PCV13 (Prevenar 13®) é uma vacina composta por 13 polissacarídeos capsulares pneumocócicos (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F), todos conjugados à proteína transportadora CRM197 (11). As principais características da Prevenar 13®, de acordo com as informações presentes na bula oficial, estão mostradas na Tabela 1.

**Tabela 1.** Características da vacina pneumocócica conjugada 13-valente (Prevenar 13®), considerando as informações da bula oficial aprovada na ANVISA (11).

|                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Apresentação</b>         | Cartucho com 1 estojo contendo 1 seringa preenchida com 0,5 mL de suspensão injetável (dose única) e 1 agulha.                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Via de administração</b> | Somente uso intramuscular.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Uso</b>                  | Adulto e pediátrico.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Composição</b>           | Cada 0,5 mL de dose intramuscular é formulada para conter 2,2 µg de sacarídeo por sorotipo 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F; 4,4 µg de sacarídeo para o sorotipo 6B; aproximadamente 32 µg de proteína CRM <sub>197</sub> e 0,125 mg de fosfato de alumínio como adjuvante.<br>Excipientes: cloreto de sódio, ácido succínico, polissorbato 80 e água para injeção. |

### 4.1 Indicação

A PCV13 (Prevenar 13®) é indicada para a prevenção de doença invasiva, pneumonia e otite média causadas pelo *Streptococcus pneumoniae* dos sorotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F em lactentes, crianças e adolescentes de até 17 anos e 11 meses de idade. Adicionalmente, pode ser utilizada em adultos (idade ≥ 18 anos) para a prevenção de doença pneumocócica (incluindo pneumonia e doença invasiva) causada pelo *Streptococcus pneumoniae* dos sorotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F (11).

### 4.2 Posologia e modo de administração

Para a indicação proposta, o esquema vacinal varia conforme a idade de início. Para lactentes é recomendado um esquema de três doses, sendo duas doses no esquema primário,

uma aos dois meses e outra aos quatro meses de idade, com uma dose de reforço aos 12 meses de idade. Para crianças entre 12 e 23 meses, duas doses primárias com intervalo de 2 meses entre as doses, e para crianças entre 24 meses a 5 anos de idade, o regime de dose única. (11).

#### **4.3 Mecanismo de ação**

As células B produzem anticorpos, em resposta à estimulação antigênica, por meio de mecanismos dependentes e independentes de células T. A resposta imunológica à maioria dos antígenos é dependente das células T e envolve células T CD4+ e células B, reconhecendo o antígeno de modo vinculado. As células T CD4+ (células T auxiliares) fornecem sinais para as células B diretamente por interações com proteínas da superfície celular e indiretamente pela liberação de citocinas. Estes sinais resultam em proliferação e diferenciação de células B e produção de anticorpos de alta afinidade (11).

## 5 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

### 5.1 Método

#### 5.1.1 Pergunta de pesquisa

O presente Parecer Técnico-Científico (PTC), construído para avaliar o uso da PCV13 na imunização de crianças de até 5 anos de idade, foi elaborado a partir das orientações das Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde, em 2021 (52).

Para isso, foi construída a seguinte pergunta de pesquisa, estruturada por meio do acrônimo PICOS, cujos componentes estão mostrados no Quadro 1: PCV13 é eficaz/efetiva em comparação à PCV10 na prevenção da doença pneumocócica invasiva e pneumonia provocada pelos sorotipos 3, 6A e 19A, em crianças de até 5 anos de idade?

**Quadro 1.** Pergunta estruturada pelo acrônimo PICOS (paciente, intervenção, comparação, *outcomes* [desfechos] e *study* [tipo de estudo]) elaborada para avaliar as evidências clínicas da vacina pneumocócica conjugada 13 valente na imunização de crianças de até cinco anos de idade.

|                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>P – População</b>                   | Crianças de até cinco anos de idade                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>I – Intervenção</b>                 | Vacina pneumocócica conjugada 13 valente                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>C – Comparação</b>                  | Vacina pneumocócica conjugada 10 valente                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>O – Desfechos (<i>outcomes</i>)</b> | <b><u>Desfechos Primários:</u></b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Doença pneumocócica invasiva e pneumonia</li></ul>                                                                                                                                                                                          |
| <b>Tipo de estudo (<i>study</i>)</b>   | Revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise) de ensaios clínicos, estudos quasi-experimentais ou de estudos observacionais (coortes prospectivas ou retrospectivas e caso-controle) Ensaios clínicos ou estudos quasi-experimentais Estudos observacionais (coortes prospectivas ou retrospectivas e caso-controle) |

#### 5.1.2 População

Por meio do PNI, o SUS oferta a vacina pneumocócica conjugada 10 valente (PCV10) para imunização de crianças de até cinco anos de idade. Mesmo reconhecendo a importância desse imunizante para a redução dos casos de doença pneumocócica no país, desde a sua incorporação em 2010, tem-se verificado aumento das taxas de hospitalização e mortes de crianças até quatro de anos de idade por pneumonia, no período de 2016 a 2019 (último ano antes da pandemia), após um período de queda significativa. Esse aumento está diretamente relacionado ao aumento da circulação dos sorotipos 3, 6A e, especialmente, 19A. Portanto, a população priorizada neste PTC é composta por crianças de até cinco anos de idade.

Cumprir informar que a PCV13 está disponível no SUS para imunização de pessoas com alto risco para desenvolvimento de doença pneumocócica, ou seja, para pessoas de

qualquer idade diagnosticadas com HIV/AIDS, usuárias de medicamentos oncológicos e transplantados de medula óssea e de órgãos sólidos (49,53). Consequentemente, existe uma necessidade de ampliação de uso da população-alvo para a imunização com a PCV13, conforme explicado nos capítulos 1 e 3.

### **5.1.3 Intervenção**

A PCV13 foi considerada como intervenção, em esquema de dose 2 + 1, porque contém os sorotipos de interesse, ou seja, sorotipos 3, 6A e 19A não presentes na PCV10.

### **5.1.4 Comparador**

A PCV10 foi utilizada como comparador, pois é a única vacina incorporada no SUS, para a população-alvo do presente dossiê. No entanto, vale salientar que os estudos pivotais conduzidos com a PCV10 e da tecnologia pleiteada para incorporação (PCV13), foram realizados com o objetivo de compará-las com a vacina pneumocócica conjugada 7 valente (PCV7) (ver nota de rodapé nº 1), avaliando-se a imunogenicidade e segurança como desfechos primários (54,55), cujos métodos e resultados desses estudos estão resumidamente descritos na sequência.

Conforme mostrado na seção 5.6, não há estudos clínicos que comparam as duas vacinas para a indicação proposta, sendo que neste dossiê, foram descritos os estudos conduzidos com a vacina PCV13, mesmo tendo a PCV10 como comparador. Digno de nota, McGirr *et al.*, (2019) (56) publicaram uma revisão sistemática para comparar as duas vacinas (PCV10 *versus* PCV13), mas concluíram que não há possibilidade da realização de uma comparação quantitativa por meta-análise em rede (NMA) porque não há conexão entre os dois ensaios clínicos pivotais conduzidos com as duas tecnologias. Adicionalmente, existe uma grande heterogeneidade entre os estudos observacionais disponíveis na literatura (p.e., diferentes esquemas de doses, desenho do estudo, subgrupos analisados, dentre outros). Nesse sentido, uma comparação direta ou indireta entre PCV10 e PCV13 é pouco provável (56).

Yeh *et al.*, (2010) (54) conduziram um ensaio clínico randomizado de fase 3, duplo cego, que comparou a PCV7 (n=223) com a PCV13 (n=239) em bebês saudáveis de 2, 4, 6 e 12 a 15 meses, concomitantemente com vacinações pediátricas de rotina. Os indivíduos foram incluídos se tivessem 2 meses de idade (42-98 dias) e se fossem saudáveis. Foram excluídos bebês com vacinação prévia com qualquer vacina do estudo (exceto vacina contra hepatite B); contraindicação à vacinação; imunodeficiência ou supressão; história de doença por *S. pneumoniae* ou *Haemophilus influenzae* do tipo b ou infecção confirmada por sarampo, caxumba, rubéola ou varicela; doenças crônicas graves, incluindo malformações congênitas significativas; histórico de convulsões; tratamento prévio de hemoderivados ou  $\gamma$ -globulina. O objetivo primário do estudo foi comparar a resposta imune da PCV13 *versus* PCV7. Como medida exploratória, a capacidade opsonofagocitose foi avaliada em um subconjunto selecionado aleatoriamente de 100 indivíduos por grupo de tratamento. O desfecho secundário foram as taxas de incidência de reações locais, eventos sistêmicos e eventos adversos.

Para os 7 sorotipos comuns entre as duas vacinas, os títulos de imunoglobulina G induzidos pelo PCV13 não foram inferiores aos induzidos pela PCV7, embora as respostas da PCV13 tenham sido geralmente um pouco mais baixas. A PCV13 também induziu atividade de opsonofagocitose funcional comparável à induzida pela PCV7. Para os 6 sorotipos adicionais, a PCV13 induziu níveis de anticorpos funcionais e de ligação notavelmente maiores do que PCV7. Após a imunização com a PCV13, observou-se concordância entre as respostas antipolissacarídicas e opsonofagocíticas para todos os 13 sorotipos. Em relação aos dados de segurança e tolerabilidade, os achados demonstraram que não houve diferenças estatísticas na incidência de reações locais no local da injeção no período de sete dias após qualquer dose. Na maioria dos casos, as porcentagens mais altas de indivíduos com reações locais ocorreram no dia 1 ou 2 (54).

#### **5.1.5 Desfechos**

A doença pneumocócica invasiva (DPI) e pneumonia foram consideradas como desfechos primários. Devido à grande heterogeneidade entre os estudos conduzidos com as duas vacinas (56), as definições dos desfechos não foram restritas e nem consideradas como critério de exclusão. Nesse sentido, qualquer estudo que avaliasse os desfechos supracitados, seria possivelmente elegível.

### 5.1.6 Tipos de estudos

Foram considerados, para inclusão, revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise) de ensaios clínicos, estudos quasi-experimentais ou de estudos observacionais (coortes prospectivas ou retrospectivas e caso-controle); ensaios clínicos ou estudos quasi-experimentais; e estudos observacionais (coortes prospectivas ou retrospectivas e caso-controle). Não foi feita nenhuma restrição para data, idiomas, fase do ensaio clínico ou número mínimo de participantes ou tempo de acompanhamento.

Foram excluídos: estudos reportados apenas como resumo de congresso; análise de impacto orçamentário e modelos econômicos; revisões sistemáticas de modelos econômicos ou de análise de impacto orçamentário; revisões narrativas e integrativas; artigos de opinião; protocolos de pesquisa; *guidelines* médicos; estudos incompletos ou parciais (*brief report*); estudos de soroprevalência ou transversais; estudos sobre esquemas de doses de reforço ou avaliação de doses; estudos sobre a implementação da vacina no PNI; estudos que avaliaram somente crianças com comorbidades (p.e., HIV/AIDS, obesidade, qualquer tipo de câncer, dentre outras); populações com outros sorotipos; estudos que não dividiram os resultados de adultos e crianças; população com imunização incompleta/parcial ou estudos que não relataram o *status* vacinal da população; estudos que avaliaram as vacinas em populações étnicas restritas (p.e., povos indígenas, nativos americanos etc.); estudos que avaliaram a mudança da PCV-10 para PCV-13 e depois regressaram para a PCV-10; estudos de intercambialidade (doses heterólogas); estudos com esquemas de vacinação diferente da posologia de 2 doses primárias + 1 dose de reforço.

## 5.2 Busca por evidências

### 5.2.1 Fontes de informação e estratégias de busca

Com base na pergunta PICOS estruturada acima, foi realizada uma busca em 13 de abril de 2022 nas seguintes bases de dados: MEDLINE (via PubMed), EMBASE (via Ovid) e *The Cochrane Library*. O Quadro 2 a seguir detalha as estratégias de busca efetuadas em cada plataforma.

**Quadro 2.** Estratégia de busca nas bases de dados consultadas para a seleção dos estudos relativos à pergunta PICOS.

| Plataforma de busca  | Busca realizada em 13 de abril de 2022                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Resultados |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| MEDLINE (PUBMED)     | ((((((("Pneumococcal Infections"[Mesh]) OR (Pneumococcal Infections[Text Word] OR Streptococcus pneumoniae Infections[Text Word] OR Infections, Streptococcus pneumoniae[Text Word] OR Infection, Streptococcus pneumoniae[Text Word] OR Streptococcus pneumoniae Infection[Text Word] OR Pneumococcal Diseases[Text Word] OR Disease, Pneumococcal[Text Word] OR Diseases, Pneumococcal[Text Word] OR Pneumococcal Disease[Text Word] OR Infections, Pneumococcal[Text Word] OR Infection, Pneumococcal[Text Word] OR Pneumococcal Infection[Text Word])) OR ("Streptococcus pneumoniae"[Mesh]) OR (Streptococcus pneumoniae[Text Word] OR Pneumococcus[Text Word] OR Diplococcus pneumoniae[Text Word])) OR ("type 3 capsular polysaccharide, Streptococcus pneumoniae" [Supplementary Concept]) OR (type 3 capsular polysaccharide, Streptococcus pneumoniae OR t3CP, S. pneumoniae))) OR (Streptococcus pneumoniae type 6A or serogroup 6 Streptococcus pneumoniae or serotype 6A Streptococcus pneumoniae) OR (serotype 19A Streptococcus pneumoniae OR serogroup 19A Streptococcus pneumoniae OR Streptococcus pneumoniae serotype 19a type OR Streptococcus pneumoniae serotype 19a)) AND (((("13-valent pneumococcal vaccine" [Supplementary Concept]) OR (13-valent pneumococcal vaccine[Text Word] OR prevnar13[Text Word] OR PCV13 vaccine[Text Word] OR PCV-13 vaccine[Text Word] OR prevnar 13[Text Word] OR prevnar 13[Text Word])) OR ("10-valent pneumococcal conjugate vaccine" [Supplementary Concept]) OR (10-valent pneumococcal conjugate vaccine or ten-valent PCV or PCV10 OR Synflorix)))                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 1.518      |
| EMBASE (Ovid)        | #1 Pneumococcal infection<br>#2 Streptococcus pneumoniae/<br>#3 Serotype 3.mp.<br>#4 Serotype 6A.mp.<br>#5 Serotype 19A.mp.<br>#6 1 or 2 or 3 or 4 or 5<br>#7 13-valent pneumococcal vaccine.mp.<br>#8 13-valent pneumococcal conjugate vaccine.mp.<br>#9 Prevnar13.mp.<br>#10 PCV13 vaccine.mp.<br>#12 PCV-13 vaccine.mp.<br>#13 Prevnar 13.mp.<br>#14 Prevnar 13.mp.<br>#15 10-valent pneumococcal vaccine.mp.<br>#16 10-valent pneumococcal conjugate vaccine.mp.<br>#17 Ten-valent PCV.mp.<br>#18 PCV10.mp.<br>#19 PCV 10.mp<br>#20 PCV-10 vaccine.mp.<br>#21 PCV 10 vaccine.mp.<br>#22 Synflorix.mp.<br>#23 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22<br>#24 6 and 23                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 1.843      |
| The Cochrane Library | #1 MeSH descriptor: [Pneumococcal Infections] explode all trees<br>#2 (Pneumococcal Infections) (Word variations have been searched)<br>#3 (Infection, Pneumococcal) (Word variations have been searched)<br>#4 (Infection, Streptococcus pneumoniae) (Word variations have been searched)<br>#5 (Disease, Pneumococcal) (Word variations have been searched)<br>#6 (Infections, Streptococcus pneumoniae) (Word variations have been searched)<br>#7 (Pneumococcal Disease) (Word variations have been searched)<br>#8 (Pneumococcal Diseases) (Word variations have been searched)<br>#9 (Streptococcus pneumoniae Infection) (Word variations have been searched)<br>#10 (Infections, Pneumococcal) (Word variations have been searched)<br>#11 (Diseases, Pneumococcal) (Word variations have been searched)<br>#12 (Streptococcus pneumoniae Infections) (Word variations have been searched)<br>#13 (Pneumococcal Infection) (Word variations have been searched)<br>#14 MeSH descriptor: [Streptococcus pneumoniae] explode all trees<br>#15 (Streptococcus pneumoniae) (Word variations have been searched)<br>#16 (Diplococcus pneumoniae) (Word variations have been searched)<br>#13 (Pneumococcus) (Word variations have been searched)<br>#13 (type 3 capsular polysaccharide, Streptococcus pneumoniae) (Word variations have been searched)<br>#13 (Streptococcus pneumoniae type 6A) (Word variations have been searched)<br>#13 (serogroup 6 Streptococcus pneumoniae) (Word variations have been searched)<br>#13 (r Streptococcus pneumoniae) (Word variations have been searched)<br>#13 (serotype 19a Streptococcus pneumoniae) (Word variations have been searched)<br>#13 (serogroup 19a Streptococcus pneumoniae) (Word variations have been searched)<br>#13 (Streptococcus pneumoniae serotype 19A type) (Word variations have been searched)<br>#13 (Streptococcus pneumoniae serotype 19A) (Word variations have been searched)<br>{OR #1-#25}<br>(13 valent pneumococcal vaccine) (Word variations have been searched) | 824        |

|              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |              |
|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
|              | (prevenar13) (Word variations have been searched)<br>(PCV13 vaccine) (Word variations have been searched)<br>(prevenar 13) (Word variations have been searched)<br>(prevnar 13) (Word variations have been searched)<br>(prevenar) (Word variations have been searched)<br>(13valent pneumococcal vaccine) (Word variations have been searched)<br>(10 valent pneumococcal conjugate vaccine) (Word variations have been searched)<br>(10valent pneumococcal conjugate vaccine) (Word variations have been searched)<br>(ten-valent PCV) (Word variations have been searched)<br>(PCV10) (Word variations have been searched)<br>(Synflorix) (Word variations have been searched)<br>{OR #27-#38}<br>#26 and #39 |              |
| <b>TOTAL</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>4.185</b> |

### 5.2.2 Seleção dos estudos

Os registros obtidos nas bases de dados foram importados para o Mendeley Desktop® versão 1.19.8, para a identificação e remoção das duplicatas. Após exportação do Mendeley Desktop® da base unificada, os registros foram importados para o Rayyan (57). Os registros foram selecionados por um único avaliador, sendo consultado um segundo ou terceiro avaliador nos casos de dúvidas, tanto na triagem (leitura de títulos e resumos), quanto na elegibilidade final (leitura dos textos completos).

### 5.2.3 Extração dos dados

A extração dos dados foi realizada por um único avaliador, usando diretamente o software Microsoft Office Word®. Os seguintes dados foram extraídos: primeiro autor e ano de publicação; tipo de delineamento epidemiológico da publicação; número de participantes (para estudos primários) e/ou de publicações (para estudos secundários); características basais de saúde da população-alvo; características das intervenções avaliadas; desfechos primários e secundários considerados (eficácia, efetividade e segurança); resultados por braço, tamanho do efeito e direção do efeito; e às limitações dos estudos.

## 5.3 Risco de viés e qualidade metodológica

Para a avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos neste PTC definiu-se, *a priori*, a utilização da ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool* (ROB 2.0) (58), e a ferramenta *Risk of Bias in Non-randomised Studies of Interventions* (ROBINS-I) (59) para os estudos observacionais. A ferramenta *A Measurement Tool to Assess systematic Reviews* (AMSTAR-2) (60) foi selecionada para avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas.



## 5.4 Qualidade da evidência

A avaliação da qualidade da evidência por desfecho foi realizada pelo sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (61). A evidência relevante para pacientes e tomadores de decisão foi graduada como alta, moderada, baixa e muito baixa, considerando os critérios de rebaixamento (*downgrade*) da qualidade da evidência (limitações metodológicas, evidência indireta, inconsistência, imprecisão de estimativa de efeito e risco de viés de publicação) (61).

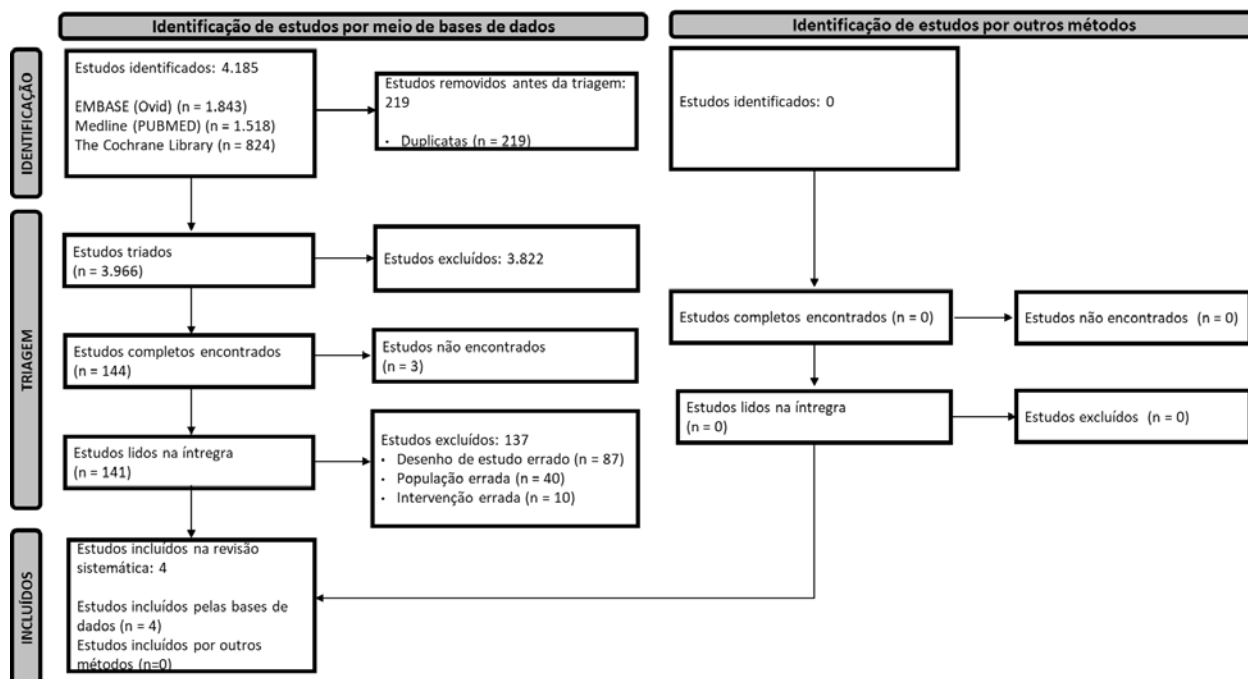
## 5.5 Análise dos dados

Os estudos que envolvem vacinas são geralmente heterogêneos (56). De tal modo, nenhuma meta-análise em pares ou NMA foi planejada. Nesse sentido, os dados foram sintetizados de forma descritiva.

## 5.6 Resultados da busca

Foram recuperados 4.185 registros nas três bases de dados consultadas, restando 3.966 após remoção de duplicatas. Durante a triagem inicial, 3.822 registros foram excluídos. Na etapa seguinte, 144 textos completos foram avaliados quanto à elegibilidade. Ao final do processo, 140 registros foram excluídos e quatro foram incluídos na revisão, dois estudos de coorte retrospectivos (12,62) e dois prospectivos (13,63) (Figura 1). Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados no Anexo 1.

Conforme explicado no item 5.1.4 e mostrado nesta seção, a busca não retornou com estudos comparativos entre as duas vacinas (54) e, como a PCV13 mostrou eficaz (imunogenicidade) e segura, para fins deste pedido de ampliação de uso, não há dúvidas de que a PCV13 é tão eficaz e segura quanto à PCV10 incorporada no PNI, podendo ser efetiva contra os sorotipos não cobertos pela PCV10 (3, 6A e 19A), o que justifica a pergunta de pesquisa e a proposição elaborada neste documento. Ou seja, caso os dados clínicos e econômicos sejam favoráveis, a ampliação de uso da PCV13 manterá a efetividade da proteção contra os 10 sorotipos presentes em ambas as vacinas, com ampliação da efetividade dos demais sorotipos em relação aos desfechos de interesse, especialmente, DPI e pneumonia.



**Figura 6.** Fluxograma de seleção dos estudos para o Parecer Técnico Científico sobre a eficácia e efetividade da vacina pneumocócica conjugada 13 valente na imunização de crianças com até cinco anos de idade. Fonte: Adaptado de Page *et al.*, 2021 (64).

### 5.6.1 Descrição dos estudos incluídos

Foram identificadas e incluídas duas coortes retrospectivas e duas coortes prospectivas publicadas entre 2017 e 2019. Com relação às características das alternativas comparadas (PCV7, PCV10 e PCV13), destaca-se que há grande heterogeneidade no padrão de incorporação das diferentes vacinas no PNI de cada país (Quadro 3). Além disso, os estudos não descrevem os dados de saúde da população avaliada. Alguns estudos relataram dados de populações diferentes da pergunta de pesquisa do dossiê. Portanto, serão apresentados apenas os desfechos da população-alvo, isto é, crianças de até cinco anos de idade.

**Quadro 3.** Características gerais dos estudos incluídos no parecer técnico científico sobre a vacina pneumocócica conjugada 13 valente na imunização de crianças de até cinco anos de idade.

| Autor, ano                              | Delineamento do estudo | Local                                       | Número de participantes (N) | População                                                                                            | Tecnologias avaliadas |
|-----------------------------------------|------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| <b>Naucner <i>et al.</i>, 2017 (62)</b> | Coorte retrospectiva   | Suécia<br>Multicêntrico                     | 16.992                      | Indivíduos com faixas etárias entre 0–4, 5–64 e ≥ 65 anos                                            | PCV7, PCV10 e PCV13   |
| <b>Lu <i>et al.</i> 2019., (12)</b>     | Coorte retrospectiva   | Taiwan<br>Multicêntrico                     | -                           | Crianças com faixas etárias entre 0-5 anos                                                           | PCV7, PCV10 e PCV13   |
| <b>Ladhani <i>et al.</i>, 2018 (13)</b> | Coorte prospectiva     | Inglaterra e País de Gales<br>Multicêntrico | 90.233                      | Indivíduos com faixas etárias entre <2 anos, 2-4 anos, 5-14 anos, 15-44 anos, 45-64 anos e ≥ 65 anos | PCV7 e PCV13          |
| <b>Picazo <i>et al.</i>, 2019 (63)</b>  | Coorte prospectiva     | Espanha<br>Multicêntrico                    | 912                         | Crianças com <15 anos                                                                                | PCV7 e PCV13          |

PCV7: vacina pneumocócica conjugada 7 valente; PCV10: vacina pneumocócica conjugada 10 valente; vacina pneumocócica conjugada 10 valente

## Coortes retrospectivas

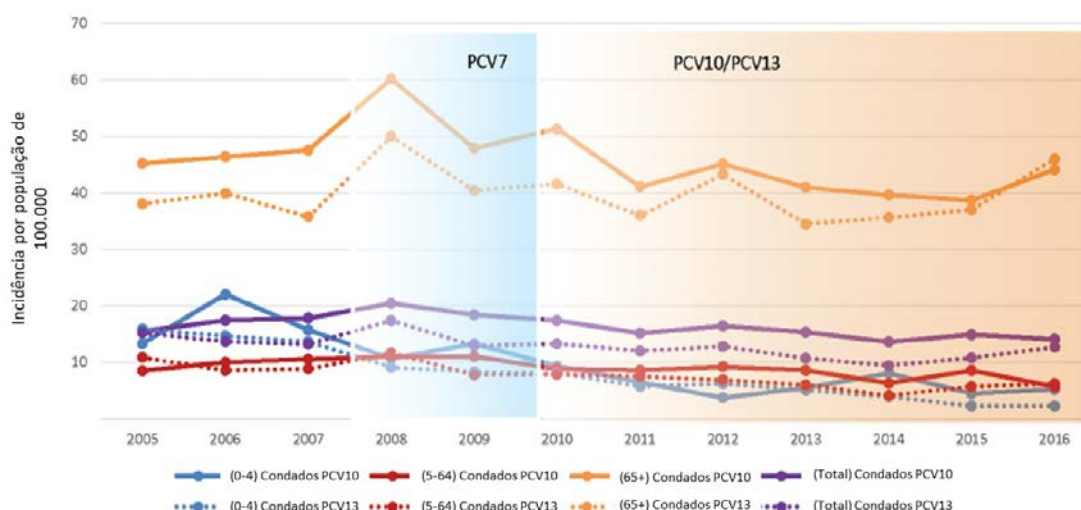
### **Naucner *et al.*, 2017 (62)**

Naucner *et al.*, (2017) (62) conduziram um estudo de coorte retrospectiva, a fim de comparar as diferenças entre as incidências de DPI por diferentes sorotipos após a introdução da vacinação com PCV10 ou PCV13 na Suécia .

O estudo avaliou a implementação do programa de vacinação com PCV (PCV7, PCV10 e PCV13) em uma população de crianças (total de 9,8 milhões) por 21 condados na Suécia, sendo que cada um dos condados estabeleceu seu próprio programa. Todas as PCVs foram administradas em um esquema de três doses (três, cinco e 12 meses de idade). A cobertura da vacinação com três doses de PCV atingiu 97% da população de crianças entre zero e dois anos em 2012. Na Suécia, desde 2004, as clínicas e hospitais reportam casos de DPI para o *Public Health Agency of Sweden* e, desde 2007, os isolados de DPI vêm sendo sorotipados. No presente estudo, foram calculadas as incidências anuais de DPI na Suécia, entre os anos de 2005 e 2016, para os grupos etários de 0 a 4 anos, 5 a 64 anos e  $\geq 65$  anos. Com o objetivo de responder à pergunta de pesquisa pré-estabelecida neste dossiê, a descrição do estudo irá focar nos dados da população de interesse, ou seja, para crianças de até cinco anos de idade. Adicionalmente, o estudo também avaliou a suscetibilidade para penicilina G (62).

Ao todo, 16.992 episódios de DPI foram registrados na Suécia durante o período de 2005 a 2016 e, desses, 635 (3,7%) ocorreram em crianças abaixo de cinco anos de idade. Entre 2007 e 2016, 13.468 isolados estavam disponíveis para serem sorotipados. A incidência de DPI global foi de 15,5/100.000 em 2005, sendo que o pico ocorreu em 2008, com uma incidência de 19,6/100.000, decaindo para 11,8/100.000 em 2014. Especificamente na população de crianças abaixo de cinco anos de idade, houve uma redução a partir do pico de 19,3/100.000 em 2006 para 5,5/100.000 em 2016 (62).

Na população pediátrica, foram comparadas as incidências de DPIs antes da PCV7 (ano de 2007), antes da PCV10/PCV13 (2007 a 2009) e após PCV10/PCV13 (2013 a 2016), contudo, nesse dossiê será descrita apenas a comparação de interesse entre a PCV10 e PCV13. A redução total na taxa de incidência de DPI na comparação do período antes e depois da introdução da vacinação não foi significativamente diferente entre os condados que adotaram a PCV10 ou PCV13, apesar de haver um pequeno aumento na incidência em 2007 nos condados que utilizaram PCV10 (Figura 7) (62).



**Figura 7.** Incidência de doença pneumocócica invasiva por grupo de idade na Suécia, entre os anos de 2005 a 2016, nos condados que utilizaram apenas PCV10 ou PCV13, segundo Naucner *et al.*, (2017) (62).  
PCV: vacina pneumocócica conjugada.

Considerando apenas os resultados em crianças abaixo de cinco anos de idade e, especificamente para os sorotipos 3, 6A e 19A, foi observada uma redução significativa nesses três sorotipos combinados nos condados que incluíram PCV13, principalmente por conta da redução do sorotipo 19A (Tabela 2). Nos condados que adotaram a PCV13, não foram registrados casos de 19A em crianças com menos de cinco anos de idade entre 2013 e 2016, comparado a uma incidência de 1,1/100.000 nos condados que adotaram a PCV10. Esses resultados foram similares aos observados em crianças de zero a dois anos de idade (62).

**Tabela 2.** Incidências de doença pneumocócica invasiva antes e depois da introdução das vacinas de acordo com o sorotipo e grupo de idade nos condados que adotaram apenas PCV10 ou PCV13. Adaptado de Naucner *et al.*, (2017) (62).

| Grupo de idade (anos) | Sorotipos  | Condados que utilizaram PCV10                           |                                                         |                                                         | Condados que utilizaram PCV13                           |                                                         |                                                         | Comparação das RR (IC95%) (2) vs. (1) |
|-----------------------|------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------|
|                       |            | Incidência <sup>a</sup> pré PCV10 (2007-2009)<br>(n=41) | Incidência <sup>a</sup> pós PCV10 (2013-2016)<br>(n=26) | (1)<br>Rate ratio pós PCV10 versus pré PCV10<br>(IC95%) | Incidência <sup>a</sup> pré PCV13 (2007-2009)<br>(n=51) | Incidência <sup>a</sup> pós PCV13 (2013-2016)<br>(n=24) | (2)<br>Rate Ratio pós PCV13 versus pré PCV13<br>(IC95%) |                                       |
| 0 a 4                 | 3, 6A, 19A | 2,4<br>(1,1; 5,2)                                       | 2,0<br>(1,0; 3,9)                                       | 0,83<br>(0,31; 2,24)                                    | 2,0<br>(1,1; 3,8)                                       | 0,3<br>(0,1; 1,4)                                       | 0,16<br>(0,03; 0,81)                                    | 0,20<br>(0,03; 1,39)                  |

<sup>a</sup> Incidência por 100.000 por ano (IC95%); PCV: vacina pneumocócica conjugada.

O teste de suscetibilidade à penicilina G foi realizado em 86,2% de todos os isolados no período entre 2007 e 2016. Nos condados que adotaram PCV10 e PCV13, a não-suscetibilidade foi de 2,5% e 6,7% em 2007 para 3,7% e 6,7% em 2013-2016, respectivamente. Dentre os sorotipos específicos da PCV13 (3, 6A e 19A), foi observado um aumento na não-suscetibilidade dos isolados à penicilina de 0,4% em 2007 para 1,2% em 2016 e, 14 de 15 dos isolados não suscetíveis em 2016, eram sorotipo 19A (62).

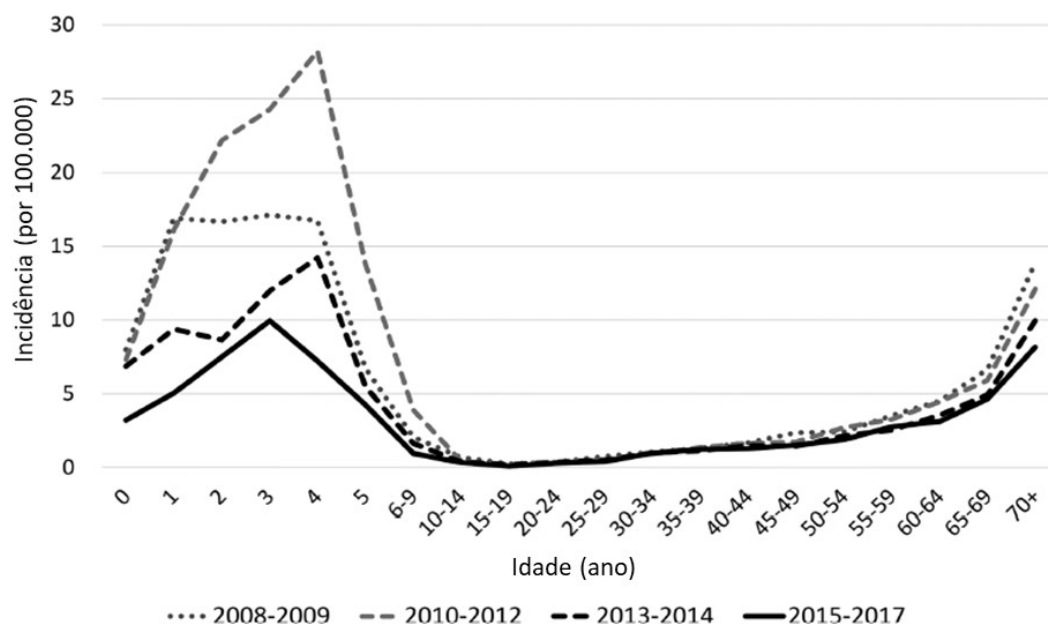
Em conclusão, os dados mostraram um efeito protetor em ambas as vacinas, com uma redução substancial nos casos de DPI em uma população de crianças mais jovens vacinadas. Ao comparar os programas de imunização com PCV10 aos programas com PCV13 em um mesmo país, foi observada uma proteção cruzada para os sorotipos 6B e 6A, mas não entre os sorotipos 19F e 19A e parece que o sorotipo 6A na PCV13 apresenta efeitos protetivos no sorotipo 6C, enquanto o componente do tipo 3 da PCV13 não gera proteção (62).

#### **Lu et al., (2019) (12)**

Lu et al., (2019) (12) realizaram uma coorte retrospectiva dos dados de DPI em um sistema de notificações de Taiwan, com o objetivo de avaliar o impacto em longo prazo dos programas de vacinação entre os anos de 2013 e 2017 na prevenção de DPI em crianças, em um país onde o ocorreu uma substituição significativa dos sorotipos circulantes pelo sorotipo 19A.

As vacinas pneumocócicas conjugadas estão disponíveis em Taiwan desde 2006 com PCV7 e, em 2009-2010, com a recomendação de PCV10 pelo governo de Taiwan para crianças com alto risco. Em 2013, o *Taiwan Centers for Disease Control* decidiu iniciar o programa de vacinação com uma única dose de PCV13 em crianças de dois a cinco anos de idade e, em 2014, houve uma expansão desse programa, incluindo um esquema de duas doses de PCV13 para crianças de 12 a 14 meses de idade. A partir de 2015 foi estabelecida a vacinação universal para todas as crianças, em um esquema de dose de 2 + 1 (duas doses iniciais com dois a quatro meses de idade, seguido por um reforço entre 12 e 15 meses). Após 2015, a taxa de cobertura vacinal foi de 60,9% para a série primária de imunização e 80,8% para *catch-up* (12).

A Figura 8 mostra a incidência de DPI por grupos de idade entre os anos de 2008 e 2017, com comportamento típico da doença mostrando maior incidência nos extremos de idade (12).

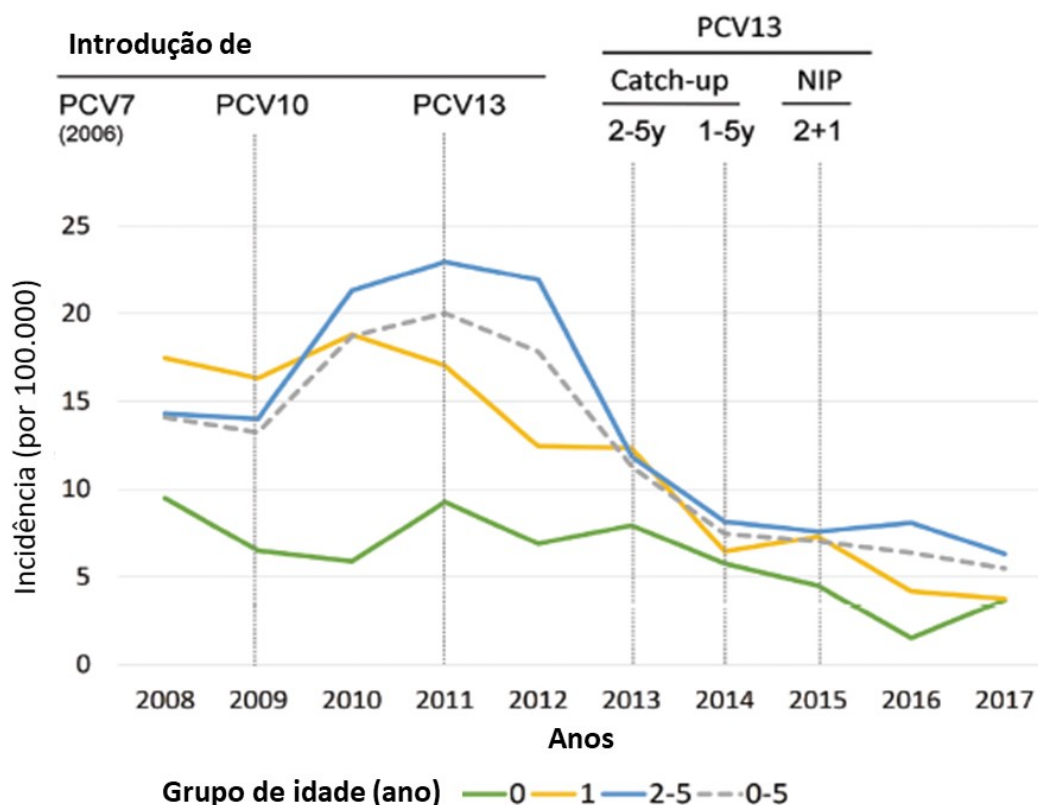


**Figura 8.** Média de incidência de doença pneumocócica invasiva por idade em Taiwan, baseado nos anos: 2008 a 2009, 2010 a 2012, 2013 a 2014 e 2015 a 2017, segundo Lu *et al.*, (2019) (12).

Para avaliar as tendências de incidência de DPI, especialmente após a implementação da PCV13, as taxas de incidência entre 2008 e 2007 foram analisadas em quatro grupos, baseados nos anos, conforme demonstrado na Figura 8. A incidência global para as crianças entre zero e cinco anos de idade foi de 13,7/100.000 no período de 2008 a 2009 e de 18,9/100.000 entre 2010 e 2012, depois diminuiu continuamente para 9,4/100.000 em 2013 a 2014 e para 6,3/100.000 em 2015 a 2017 (12).

As incidências de DPI em cada ano, por idade específica, em crianças de zero a cinco anos está apresentada na Figura 9. Na Figura 9 também está sinalizado o histórico de introdução de cada PCV no mercado privado, onde se entende uma baixa cobertura vacinal, bem como a implementação do programa nacional de imunização (*catch up* + PNI) com PCV13 (12).

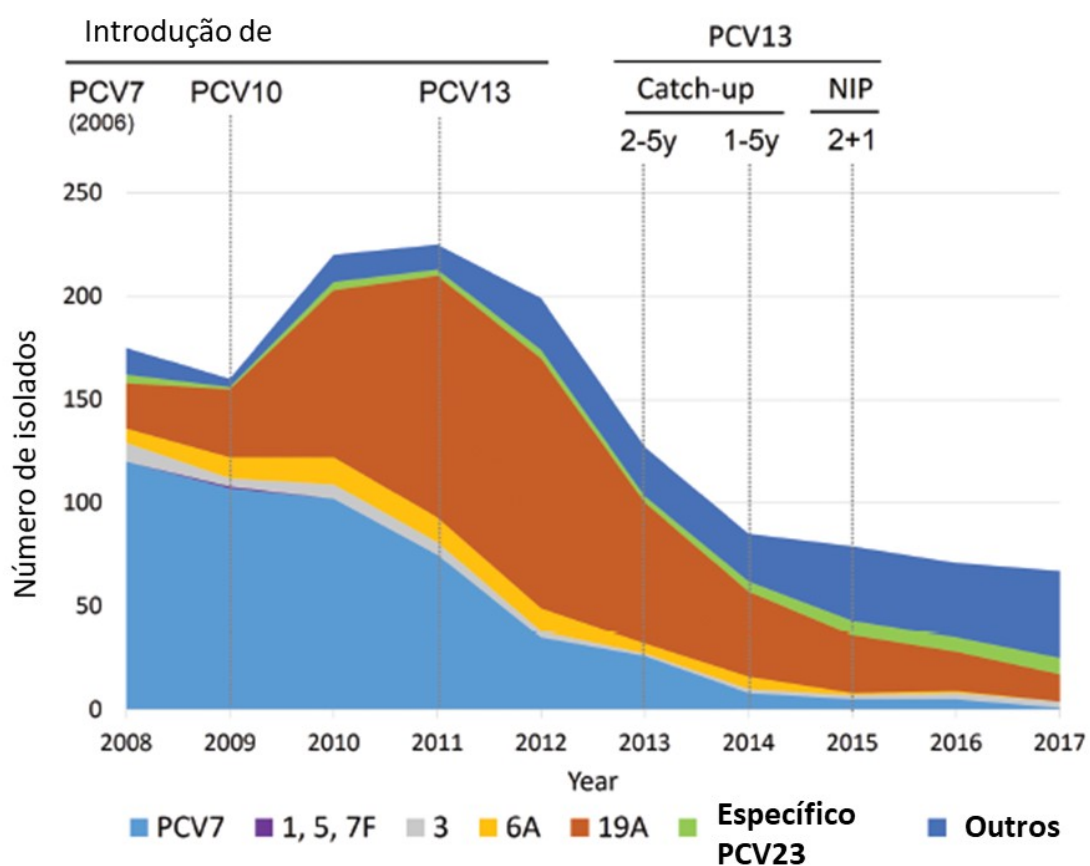




**Figura 9.** Incidência anual de doença pneumocócica invasiva em crianças de zero a cinco anos de idade em Taiwan, segundo Lu *et al.*, (2019) (12). O histórico de introdução e implementação dos programas de vacinação com PCV estão indicados na figura. PCV: vacina pneumocócica conjugada.

Apesar de a PCV7 e a PCV10 terem se tornado disponíveis em Taiwan desde 2006 e 2010, respectivamente, a incidência de DPI em crianças entre dois e cinco anos de idade aumentou antes de 2011, atingindo o pico em 2011 (23,0/100.000) e seu platô entre 2011 e 2012. Após a implementação do programa de vacinação nacional em 2013, com melhoras das taxas de cobertura, observou-se um declínio na incidência, que continuou a diminuir em 2014, quando o programa foi expandido para cobrir crianças entre um e cinco anos de idade e, em 2015, com a introdução do programa de vacinação de lactentes com PCV 13 no esquema 2 + 1. As taxas de incidência em crianças de zero a cinco anos atingiram o menor patamar em 2017, com 5,5/100.000. A *rate ratio* da incidência (RRI) de 2017 sobre 2012 entre crianças de zero a cinco anos foi de 0,31 (IC 95%: 0,23 a 0,40), o que corresponde a uma redução de 69% (IC 95%: 60% a 77%). A incidência de DPI entre crianças com dois a cinco anos de idade em 2012 e 2017 foi de 21,9/100.000 e de 6,2/100.00, respectivamente, com uma RRI de 0,29 (IC 95%: 0,21 a 0,39), correspondendo a uma redução de 71% (IC 95%: 61% a 79%) (12).

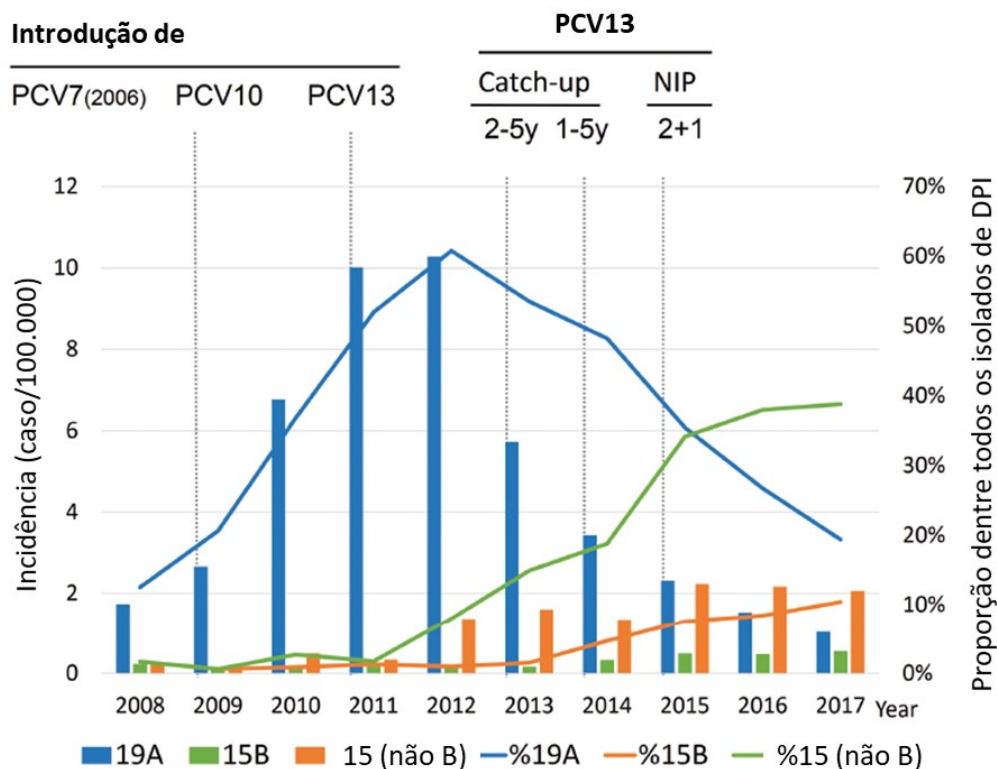
Em relação à distribuição dos sorotipos antes e depois dos programas com PCV13, observou-se que as taxas de incidência de DPI causadas pelos sorotipos específicos da PCV13 (3, 6A e 19A) durante 2008 a 2009 e o período de 2010 a 2012 não apresentaram diferenças significativas para as DPIs causadas pelos sorotipos 3 e 6A, enquanto a taxa de incidência de DPI por 19A demonstrou um aumento significativo (RRI 4,12; IC 95%: 3,08 a 5,58). Após 2013, todos os sorotipos específicos da PCV13 diminuíram significativamente. A Figura 10 mostra a distribuição dos sorotipos por PCV na população de zero a cinco anos de idade (12).



**Figura 10.** Número de isolados de doença pneumocócica invasiva, baseado nos sorotipos contidos nas diferentes PCVs para diferentes anos em Taiwan, segundo Lu *et al.*, (2019) (12).  
PCV: vacina pneumocócica conjugada.

Apesar das DPIs causadas pelos sorotipos 6A, 3 e por outros sorotipos não contemplados em PCV13 terem sido reportados, o sorotipo 19A representou a maioria das DPIs causadas por sorotipos não-PCV7/não-PCV10 em crianças de zero a cinco anos de idade entre 2008 e 2014. De 2008 a 2012, a proporção de DPIs causados pelo 19A em crianças de zero a cinco anos aumentou consistentemente e significativamente ( $p < 0,0001$ ). A proporção do

sorotipo 19A aumentou para 52,0% em 2011 e atingiu seu pico em 2012, com 60,8%. A implementação de uma única dose de PCV13 em 2013 para crianças entre dois e cinco anos reduziu a incidência de DPI causada por 19A em crianças de zero a cinco anos, de 10,3/100.000 em 2012 para 5,7/100.000 em 2013. Essa redução se manteve evidente quando o programa foi expandido para cobrir crianças entre um e cinco anos em 2014. De 2012 a 2017, a incidência de DPIs causadas pelo sorotipo 19A em crianças de zero a cinco anos foi significativamente reduzida de 32,6% a 44,3% ( $p<0,0001$ ) (Figura 11) (12).



**Figura 11.** Incidências (barras) e proporções (linhas) de casos de doença pneumocócica invasiva causados pelos sorotipos 19A e sorogrupo 15 (15B e não B) durante 2008 a 2017 em Taiwan, segundo Lu *et al.*, (2019) (12). PCV: vacina pneumocócica conjugada.

Os programas de vacinação com PCV13 em crianças entre dois a cinco anos de idade se mostraram altamente eficazes em reduzir a incidência da DPI, especialmente causadas pelo sorotipo 19A, em Taiwan (12).

## Coortes prospectivas

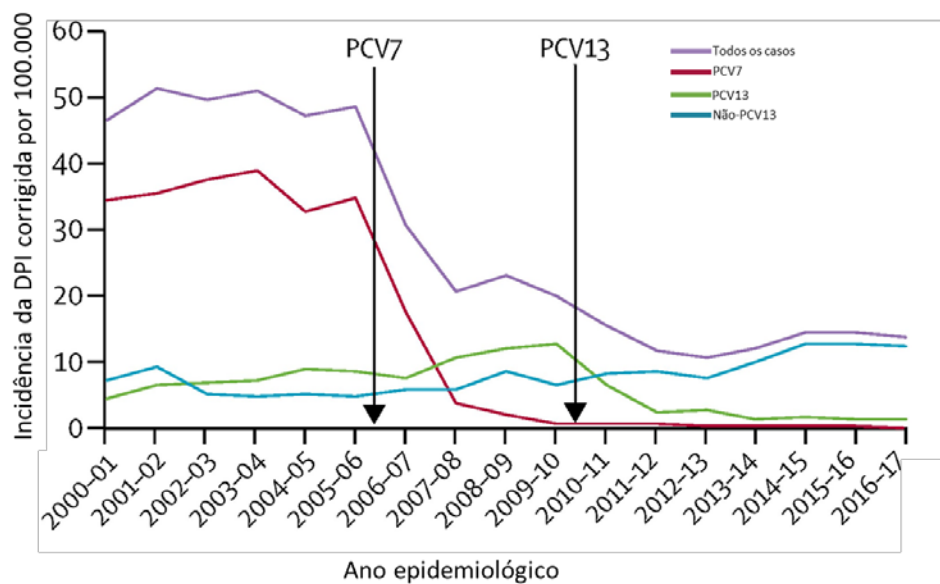
### Ladhani *et al.*, (2018) (13)

Em um estudo de coorte prospectiva, multicêntrico, Ladhani *et al.*, (2018) (13) avaliaram, por sete anos, entre 2000 e 2016, as tendências de sorotipos na DPI, após a PCV13 substituir a PCV7 no PNI da Inglaterra e do País de Gales em várias faixas etárias diferentes.

O estudo foi realizado pela autoridade de Saúde Pública da Inglaterra (*Public Health England* PHE). A PHE é responsável pela vigilância epidemiológica da DPI nos dois países. A DPI é relatada eletronicamente pelos laboratórios hospitalares e rotineiramente vinculadas, usando identificadores unificados, aos isolados submetidos ao Laboratório de Referência da PHE para confirmação e posterior sorotipagem (13).

Para realizar a sorotipagem, o Laboratório de Referência da PHE cultivou as amostras dos isolados, durante a noite, em caldo Todd Hewitt a 35°C com 5% de dióxido de carbono. Após essa etapa, um pequeno volume do caldo foi ressuspenso e submetido ao teste de aglutinação. A DPI foi definida/confirmada se um isolado de *S. pneumoniae* fosse encontrado em fluidos normalmente estéreis. Vale salientar que as amostras repetidas dentro de um período de 30 dias, de um mesmo indivíduo, foram consideradas como parte do mesmo episódio de DPI. Os testes de PCR para pneumococo, sem cultura, foram excluídos do estudo, pois não fornecem informações sobre o sorotipo. Os desfechos avaliados foram: incidência anual da DPI, taxa de incidência da DPI, sorotipagem e o número de casos prevenidos pela vacinação (13).

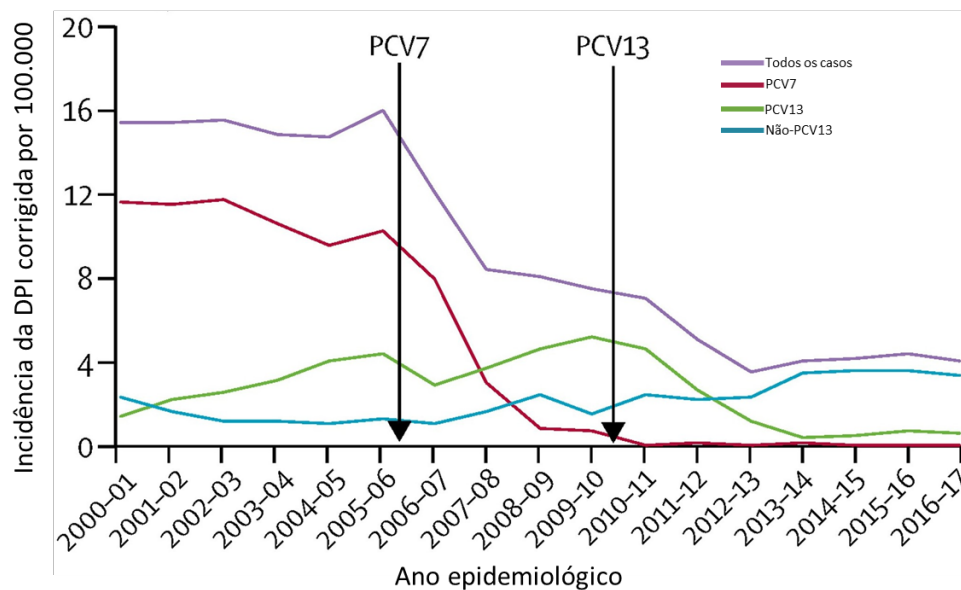
No período pré-vacinal (2000-2006), a incidência geral da DPI causada pelos sorotipos contidos na PCV13 em crianças < 2 anos era de 7,2 por 100.000, aumentou para 12,44 por 100.000 (2008-2010) e diminuiu para 1,54 por 100.000 (2016-2017) (Figura 12). Comparando-se o período pós-PCV7 (2008-2010) vs. pós-PCV13 (2016-2017), a razão de taxa de incidência foi de 0,12 (IC95% 0,06–0,23). Isto é, houve uma redução na DPI causada pelos sorotipos contidos na PCV13 nos últimos anos em crianças < 2 anos, principalmente após a introdução da PCV13 (13).



**Figura 12.** Tendências corrigidas na incidência de DPI na Inglaterra e País de Gales para crianças <2 anos de idade, segundo Ladhani *et al.*, (2018) (13).

**Legenda:** O ano epidemiológico vai de julho a junho; as linhas verticais rotuladas PCV7 e PCV13 denotam a introdução das vacinas pneumocócicas conjugadas (PCVs) sete valente e 13 valente no programa nacional de imunização infantil; PCV7 = doença pneumocócica invasiva (DPI) devido aos sorotipos incluídos na PCV7; PCV13 = DPI devido aos seis sorotipos adicionais incluídos na PCV13; Não-PCV13= sorotipos responsáveis pela DPI que não estão incluídos na PCV13.

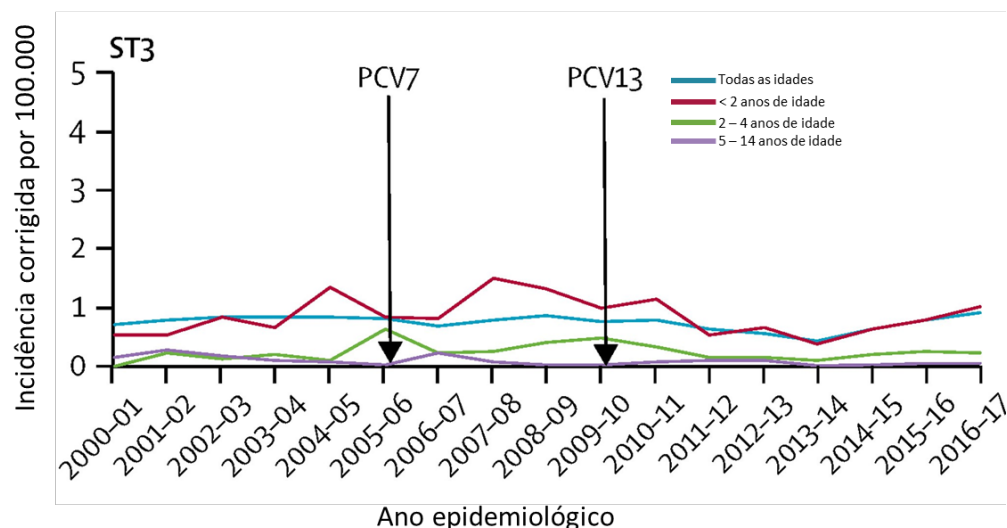
No período pré-vacinal (2000-2006), a incidência geral da DPI causada pelos sorotipos contidos na PCV13 em crianças 2-4 anos era de 2,98 por 100.000, aumentou para 4,96 por 100.000 (2008-2010) e diminuiu para 0,57 por 100.000 (2016-2017) (Figura 13). Comparando-se o período pós-PCV7 (2008-2010) vs. pós-PCV13 (2016-2017), a IRR foi de 0,12 (IC95% 0,05–0,27). Isto é, houve uma redução na DPI causada pelos sorotipos extras contidos na PCV13 nos últimos anos em crianças 2-4 anos, principalmente após a introdução da PCV13 (13).



**Figura 13.** Tendências corrigidas na incidência de DPI na Inglaterra e País de Gales para crianças 2-4 anos de idade, segundo Ladhani *et al.*, (2018) (13).

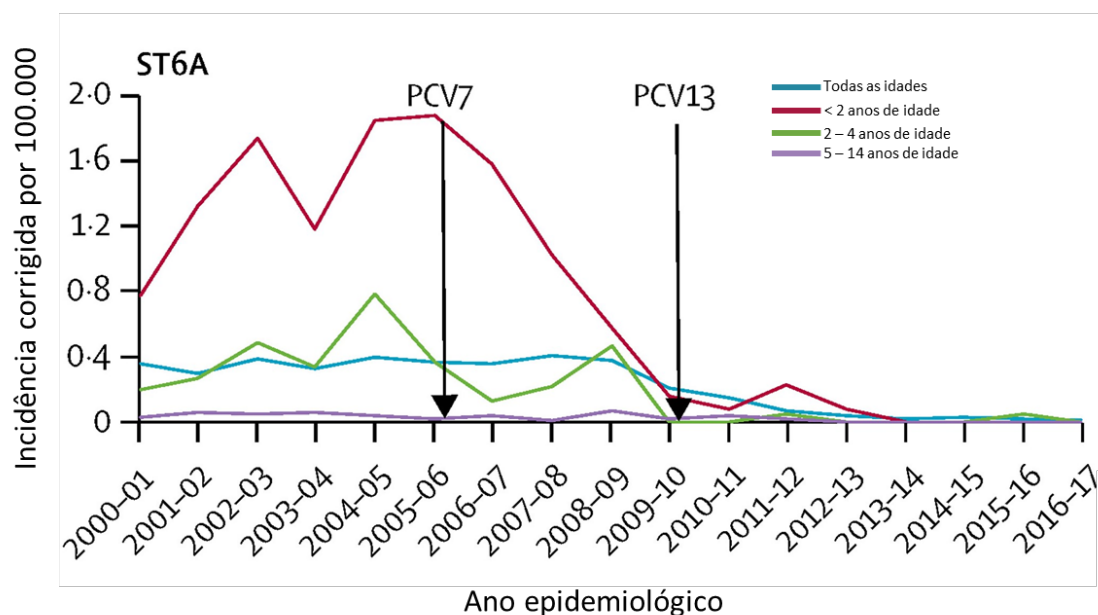
**Legenda:** O ano epidemiológico vai de julho a junho; as linhas verticais rotuladas PCV7 e PCV13 denotam a introdução das vacinas pneumocócicas conjugadas (PCVs) sete valente e 13 valente no programa nacional de imunização infantil; PCV7= doença pneumocócica invasiva (DPI) devido aos sorotipos incluídos na PCV7; PCV13= DPI devido aos seis sorotipos adicionais incluídos na PCV13; Não-PCV13=sorotipos responsáveis pela DPI que não estão incluídos na PCV13.

De uma maneira geral, a DPI causada pelos sorotipos adicionais da PCV13 aumentou após a introdução da PCV7, porém diminuiu quando a PCV13 substituiu a PCV7 no PNI em 2010. Em crianças menores de 5 anos, a DPI do sorotipo 3 diminuiu de 25 casos em 2008-2010 para 19 casos em 2016-2017 (IRR = 0,79; IC95% 0,35-1,64) (Figura 14). A DPI causada pelo sorotipo 6A diminuiu de 10 casos em 2008-2010 para 0 em 2016-2017 (IRR = 0,00; IC95% 0,00-0,41) (Figura 15). A DPI do sorotipo 19A diminuiu de 83 casos em 2008-2010 para 12 casos em 2016-2017 (IRR = 0,13; IC95% 0,06-0,34) (Figura 16) (13).



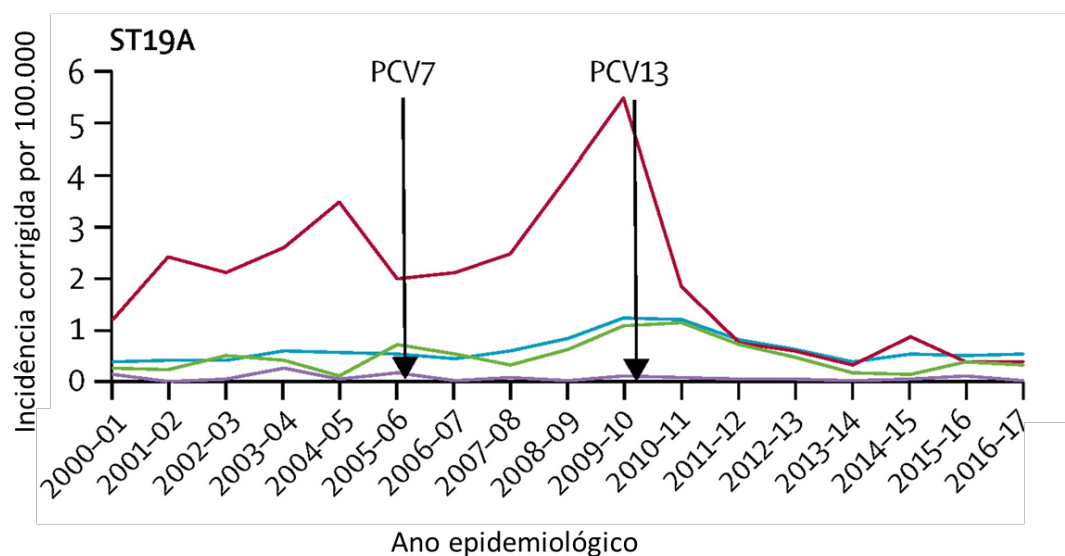
**Figura 14.** Correção das tendências específicas do sorotipo 3, por faixa etária na incidência da doença pneumocócica invasiva, 7 anos após a introdução do PCV13 na Inglaterra e no País de Gales, segundo Ladhani *et al.*, (2018) (13).

**Legenda:** O ano epidemiológico vai de julho a junho; as linhas verticais rotuladas PCV7 e PCV13 denotam a introdução das vacinas pneumocócicas conjugadas (PCVs) sete valente e 13 valente no programa nacional de imunização infantil.



**Figura 15.** Correção das tendências específicas do sorotipo 6A, por faixa etária na incidência da doença pneumocócica invasiva, 7 anos após a introdução do PCV13 na Inglaterra e no País de Gales, segundo Ladhani *et al.*, (2018) (13).

**Legenda:** O ano epidemiológico vai de julho a junho; as linhas verticais rotuladas PCV7 e PCV13 denotam a introdução das vacinas pneumocócicas conjugadas (PCVs) sete valente e 13 valente no programa nacional de imunização infantil.



**Figura 16.** Correção das tendências específicas do sorotipo 19A, por faixa etária na incidência da doença pneumocócica invasiva, 7 anos após a introdução do PCV13 na Inglaterra e no País de Gales, segundo Ladhani *et al.*, (2018) (13).

**Legenda:** O ano epidemiológico vai de julho a junho; as linhas verticais rotuladas PCV7 e PCV13 denotam a introdução das vacinas pneumocócicas conjugadas (PCVs) sete valente e 13 valente no programa nacional de imunização infantil.

#### Picazo *et al.*, 2019 (63)

Em um estudo de coorte prospectiva, multicêntrico, Picazo *et al.*, (2019) (63) avaliaram, por nove anos, entre 2007 e 2016, o impacto da PCV13 na incidência de DPI em crianças <15 anos desde a sua introdução no PNI de Madrid na Espanha. Adicionalmente, foi avaliado o impacto da vacinação no sorotipo 19A, bem como a resistência à antibióticos e o os métodos diagnósticos da DPI.

O estudo HERACLES foi realizado em uma rede de vigilância ativa de 27 hospitais, públicos e privados, de Madrid. Para melhorar a coleta de dados, o estudo contou com um plano de desempenho supervisionado e controlado para o devido cumprimento do protocolo. Este plano incluiu uma comparação dos dados coletados no formulário de relato dos casos com os dados originais. As discrepâncias foram discutidas e resolvidas com a equipe do hospital. Foram coletados dados sociodemográficos (idade, sexo e estado vacinal) e clínicos (meningite, empiema pleural, pneumonia bacteriêmica, bacteremia primária, dentre outros) (63).

A DPI foi definida/confirmada se um isolado de *S. pneumoniae* fosse encontrado em fluidos normalmente estéreis. A confirmação foi demonstrada por cultura ou PCR. As amostras foram enviadas aos laboratórios de microbiologia clínica dos hospitais para a realização de cultura microbiológica ou detecção por PCR. Após essa etapa, cerca de 912



isolados de pneumococo foram encaminhados a um único laboratório de referência (Hospital Universitário Clínico San Carlos) para sorotipagem. Nos resultados em que o líquido pleural ou cefalorraquidiano, de crianças com meningite ou empiema pleural, não produziram culturas positivas, as amostras foram enviadas para outro laboratório de referência para confirmação do sorotipo por PCR em tempo real. Vale pôr em evidência que os sorotipos foram classificados como grupo PCV13 e não-PCV13. A suscetibilidade a antibióticos (isto é, penicilina, cefotaxima, eritromicina, clindamicina e tetraciclina) foram determinadas por microdiluição de acordo com as recomendações do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) (63).

Os desfechos avaliados foram: taxa de incidência da DPI, DPI total (estratificada por idade e sorotipos PCV13 e não-PCV13), sorotipagem e a suscetibilidade a antibióticos (63).

Houve resultados estatisticamente significante favoráveis à PCV13 no total de casos de DPI (razão de taxa de incidência = 0,36 [0,26–0,49;  $p \leq 0,001$ ]), sorotipos cobertos pela PCV13 (razão de taxa de incidência = 0,11 [0,06–0,21;  $p \leq 0,001$ ]) e no sorotipo 19A (razão de taxa de incidência = 0,03 [0,26–0,49;  $p \leq 0,001$ ]) (Tabela 3) (63).

**Tabela 3.** Número de casos, incidência de doença pneumocócica invasiva, taxas de incidência e razão de taxa de incidência (2015/2016 vs. 2007/2010) em crianças < 5 anos e por tipo de sorotipo, adaptado de Picazo *et al.*, (2019) (63).

| Variáveis                                             | 2007–2010 Taxa de incidência (n) | 2015–2016 Taxa de incidência (n) | Razão de taxa de incidência (IC95%) 2015/2016 vs. 2007/2010 |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| <b>Total de casos de doença pneumocócica invasiva</b> | 35,08 (385)                      | 12,49 (42)                       | 0,36 (0,26–0,49; $p \leq 0,001$ )                           |
| <b>Sorotipos PCV7</b>                                 | 1,00 (11)                        | 0,00 (0)                         | 0,30 (0,01–2,04; NS)                                        |
| <b>Sorotipos PCV13</b>                                | 27,06 (297)                      | 0,29 (2)                         | 0,11 (0,06–0,21; $p \leq 0,001$ )                           |
| <b>Sorotipos não-PCV13</b>                            | 8,02 (88)                        | 1,17 (8)                         | 1,19 (0,79–1,78; NS)                                        |
| <b>Sorotipo 3</b>                                     | 2,00 (22)                        | 2,38 (8)                         | 1,19 (0,53–2,67; NS)                                        |
| <b>Sorotipo 6A</b>                                    | 0,36 (4)                         | 0,00 (0)                         | 0,00 (0,00–8,25; NS)                                        |
| <b>Sorotipo 19A</b>                                   | 9,11 (100)                       | 0,30 (1)                         | 0,03 (0,00–0,23; $p \leq 0,001$ )                           |

PCV7: vacina pneumocócica conjugada 7-valente; PCV13: vacina pneumocócica conjugada 13-valente; NS = não significante.

Houve resultados estatisticamente significante favoráveis à PCV13 para as seguintes manifestações clínicas: pneumonia bacterêmica (total de casos de DPI e sorotipos cobertos pela PCV13), empiema pleural (total de casos de DPI, sorotipos cobertos pela PCV13 e sorotipos não cobertos pela PCV13), meningite (total de casos de DPI e sorotipos cobertos pela PCV13), bacteremia primária (total de casos de DPI e sorotipos cobertos pela PCV13) e outras manifestações clínicas (total de casos de DPI, sorotipos cobertos pela PCV13 e sorotipos não cobertos pela PCV13) (63).

**Tabela 4.** Impacto clínico da vacinação no número de casos de doença pneumocócica invasiva (2015/2016 *versus* 2007/2010) em crianças < 5 anos, adaptado de Picazo *et al.*, (2019) (63).

| Manifestações clínicas       | Variáveis                                      | 2007–2010 Taxa de incidência (n) | 2015–2016 Taxa de incidência (n) | Razão de taxa de incidência (95% CI) 2015/2016 vs. 2007/2010 |
|------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| <b>Pneumonia bacterêmica</b> | Total de casos de doença pneumocócica invasiva | 10,3 (113)                       | 3,87 (13)                        | 0,38 (0,21–0,67; $p \leq 0,001$ )                            |
|                              | Sorotipos PCV13                                | 8,47 (93)                        | 0,00 (0)                         | 0,04 (0,01–0,25; $p \leq 0,001$ )                            |
|                              | Sorotipos não-PCV13                            | 1,82 (20)                        | 3,87 (13)                        | 2,12 (1,06–4,27; $p \leq 0,05$ )                             |
| <b>Empiema pleural</b>       | Total de casos de doença pneumocócica invasiva | 11,30 (124)                      | 2,97 (10)                        | 0,26 (0,14–0,5; $p \leq 0,001$ )                             |
|                              | Sorotipos PCV13                                | 9,20 (101)                       | 2,08 (7)                         | 0,23 (0,11–0,49; $p \leq 0,001$ )                            |
|                              | Sorotipos não-PCV13                            | 2,10 (23)                        | 0,89 (3)                         | 0,43 (0,13–1,42; <i>NS</i> )                                 |
| <b>Meningite</b>             | Total de casos de doença pneumocócica invasiva | 4,65 (51)                        | 2,68 (9)                         | 0,58 (0,28–1,17; <i>NS</i> )                                 |
|                              | Sorotipos PCV13                                | 2,64 (29)                        | 0,59 (2)                         | 0,23 (0,05–0,94; $p \leq 0,05$ )                             |
|                              | Sorotipos não-PCV13                            | 2,00 (22)                        | 2,08 (7)                         | 1,04 (0,44–2,43; <i>NS</i> )                                 |
| <b>Bacteremia primária</b>   | Total de casos de doença pneumocócica invasiva | 5,01 (55)                        | 2,68 (9)                         | 0,53 (0,26–1,08; <i>NS</i> )                                 |
|                              | Sorotipos PCV13                                | 3,92 (43)                        | 0,30 (1)                         | 0,08 (0,01–0,55; $p \leq 0,01$ )                             |
|                              | Sorotipos não-PCV13                            | 1,09 (12)                        | 2,38 (8)                         | 2,18 (0,77–5,79; <i>NS</i> )                                 |
| <b>Outras</b>                | Total de casos de doença pneumocócica invasiva | 3,83 (42)                        | 0,30 (1)                         | 0,08 (0,01–0,56; $p \leq 0,01$ )                             |
|                              | Sorotipos PCV13                                | 2,82 (31)                        | 0,00 (0)                         | 0,11 (0,01–0,77; $p \leq 0,05$ )                             |
|                              | Sorotipos não-PCV13                            | 1,00 (11)                        | 0,30 (1)                         | 0,30 (0,01–2,04; <i>NS</i> )                                 |

PCV13: vacina pneumocócica conjugada 13-valente; não-PCV13: sorotipos não cobertos pela PCV13; *NS*: não significante.

## 5.7 Considerações sobre as evidências

Após uma ampla busca por evidências na literatura, foi demonstrado que, comparado ao período sem PCV13, o período com PCV13 reduziu o número de DPI para os sorotipos 3, 6A e 19A nos estudos que avaliaram sua incorporação no PNI de cinco países. Esses achados foram obtidos a partir de dois estudos de coorte retrospectivos (12,62) e dois prospectivos (13,63). Sabe-se que os estudos pivotais das duas PCVs (54,55) não foram comparativos e que uma comparação direta ou indireta é pouco provável (56). Nesse sentido, os estudos disponíveis, que avaliam os sorotipos com relevância epidemiológica para o Brasil, são as coortes incluídas no presente dossiê. O desfecho de pneumonia com identificação dos sorotipos de pneumococo apresenta desafios técnicos, em especial quanto a definição do padrão ouro para o diagnóstico microbiológico. A detecção de pneumococos em material coletado de nasofaringe, escarro ou antígeno urinário pode ser evidência de colonização e não de infecção, limitando seu uso na prática clínica e nos estudos (65). Portanto, o presente dossiê não encontrou estudos que avaliassem ambos os desfechos (DPI e pneumonia). Cumpre ressaltar que os achados do estudo clínico pivotal da PCV13 demonstraram que a tecnologia é eficaz e segura para os 10 sorotipos presentes na PCV10 (incorporado no PNI) e, especialmente, para os três sorotipos adicionais não presentes na PCV10 (3, 6A e 19A) (54).

Apesar do grau de incerteza da evidência, é razoável confiar nos estudos de soroprevalência mencionado na introdução, isto é, existe um aumento do número de casos de DPI e pneumonia causadas pelo sorotipo 19A, inclusive na população vacinada com PCV10. A PCV10 foi introduzida em 2010 no país e tem apresentado resultados importantes na redução dos casos DPI e pneumonia; porém, somente para os sorotipos contidos na PCV10. Adicionalmente, o estudo brasileiro que realizou uma análise de cinco anos após a introdução da PCV10 no país, evidenciou um aumento da circulação dos sorotipos não contidos na PCV10, em todas as idades, em especial do sorotipo 19A (9). Os relatórios do SIREVA II apontaram para o mesmo resultado, ou seja, o sorotipo 19A foi responsável, em 2018, por 40% dos casos de DPI na população < 5 anos de idade no Brasil (4).

Outro ponto importante é que a maioria das amostras dos sorotipos 19A são pertencentes ao complexo clonal CC320. O CC320 possui como principal característica a resistência aos múltiplos antibióticos considerados de primeira linha para o tratamento de infecções pneumocócica na comunidade, sendo corroborado também pelos dados do SIREVA II de 2018. Isto é, atualmente 88% das amostras coletadas em crianças de 5 anos de idade são do sorotipo 19A e apresentaram resistência à penicilina (4).

Nesse contexto, apesar do GRADE ter apontado para uma baixa qualidade da evidência, os dados apresentados neste dossiê demonstram que há, no Brasil, uma necessidade médica não atendida e que é necessário ampliação do uso da PCV13 para crianças menores de 5 anos de idade. Isto posto, futuros casos de DPI e pneumonia pelos sorotipos vacinais poderão ser evitados no Brasil, a partir da implementação de uma vacina com maior cobertura de sorotipos, como a PCV13.

## 5.8 Síntese dos resultados dos estudos incluídos

A Tabela 5 mostra, resumidamente, a síntese das evidências sobre a PCV13 na imunização de crianças de até cinco anos de idade, sistematizada a partir dos principais estudos incluídos na revisão, descritos em detalhes anteriormente.

**Tabela 5.** Síntese da metodologia e resultados das evidências científicas incluídas no parecer técnico científico sobre a eficácia e efetividade da vacina pneumocócica conjugada 13 valente na imunização de crianças com até cinco anos de idade.

| Autor                             | Delineamento do estudo | População                                                                                           | Tecnologias avaliadas | Desfechos                                                     | Resultados                               | Tamanho do efeito         | Direção do efeito  |
|-----------------------------------|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------|--------------------|
| Naucler <i>et al.</i> , 2017 (62) | Coorte retrospectiva   | Indivíduos com faixas etárias entre 0–4, 5–64 e ≥65 anos                                            | PCV7, PCV10 e PCV13   | DPI causada sorotipos 3, 6A e 19A (pós PCV13)                 | 0,3 casos por 100.000 (IC 95%: 0,1; 1,4) | 0,16 (IC 95%: 0,03; 0,81) | Favorece PCV13     |
|                                   |                        |                                                                                                     |                       | DPI causada sorotipos 3, 6A e 19A (pós PCV10)                 | 2,0 casos por 100.000 (IC 95%: 1,0; 3,9) | 0,83 (IC95%: 0,31; 2,24)  | NS                 |
|                                   |                        |                                                                                                     |                       | DPI causada sorotipos 3, 6A e 19A (PCV13 <i>versus</i> PCV10) | -                                        | 0,20 (IC 95%: 0,03; 1,39) | NS                 |
| Lu <i>et al.</i> , 2019., (12)    | Coorte retrospectiva   | Crianças com faixas etárias entre 0-5                                                               | PCV7, PCV10 e PCV13   | Total de casos de DPI                                         | 6,3 casos por 100.000                    | NR                        | NR                 |
| Ladhani <i>et al.</i> , 2018 (13) | Coorte prospectiva     | Indivíduos com faixas etárias entre <2 anos, 2-4 anos, 5-14 anos, 15-44 anos, 45-64 anos e ≥65 anos | PCV7 e PCV13          | Incidência geral da DPI                                       | 0,57 casos por 100.000                   | 0,12 (IC95% 0,05–0,27)    | Favorece PCV13     |
|                                   |                        |                                                                                                     |                       | DPI causada pelo sorotipo 3                                   | 19 casos                                 | 0,79 (IC95% 0,35–1,64)    | NS                 |
|                                   |                        |                                                                                                     |                       | DPI causada pelo sorotipo 6A                                  | 0 casos                                  | 0,00; IC95% 0,00–0,41     | Favorece PCV13     |
|                                   |                        |                                                                                                     |                       | DPI causada pelo sorotipo 19A                                 | 12 casos                                 | 0,13 (IC95% 0,06–0,34)    | Favorece PCV13     |
|                                   |                        |                                                                                                     |                       | Total de casos de DPI                                         | 12,49 casos                              | 0,36 (IC95% 0,26–0,49)    | Favorece PCV13     |
|                                   |                        |                                                                                                     |                       | Sorotipos PCV7                                                | 0,00 casos                               | 0,30 (IC95% 0,01–2,04)    | NS                 |
|                                   |                        |                                                                                                     |                       | Sorotipos PCV13                                               | 0,29 casos                               | 0,11 (IC95% 0,06–0,21)    | Favorece PCV13     |
|                                   |                        |                                                                                                     |                       | Sorotipos não-PCV13                                           | 1,17 casos                               | 1,19 (IC95% 0,53–2,67)    | NS                 |
|                                   |                        |                                                                                                     |                       | Sorotipo 3                                                    | 2,38 casos                               | 1,19 (IC95% 0,79–1,78)    | NS                 |
|                                   |                        |                                                                                                     |                       | Sorotipo 6 <sup>a</sup>                                       | 0,00 casos                               | 0,00 (IC95% 0,00–8,25)    | NS                 |
| Picazo <i>et al.</i> , 2019 (63)  | Coorte prospectiva     | Crianças com <15 anos de idade                                                                      | PCV7 e PCV13          | Sorotipo 19 <sup>a</sup>                                      | 0,30 casos                               | 0,03 (IC95% 0,00–0,23)    | Favorece PCV13     |
|                                   |                        |                                                                                                     |                       | Pneumonia bacterêmica - Total de casos de DPI                 | 3,87 casos                               | 0,38 (IC95% 0,21–0,67)    | Favorece PCV13     |
|                                   |                        |                                                                                                     |                       | Pneumonia bacterêmica - Sorotipos PCV13                       | 0,00 casos                               | 0,04 (IC95% 0,01–0,25)    | Favorece PCV13     |
|                                   |                        |                                                                                                     |                       | Pneumonia bacterêmica - Sorotipos não-PCV13                   | 3,87 casos                               | 2,12 (IC95% 1,06–4,27)    | Não Favorece PCV13 |
|                                   |                        |                                                                                                     |                       | Empiema pleural - Total de casos de DPI                       | 2,97casos                                | 0,26 (IC95% 0,14–0,5)     | Favorece PCV13     |
|                                   |                        |                                                                                                     |                       | Empiema pleural - Sorotipos PCV13                             | 2,08 casos                               | 0,23 (IC95% 0,11–0,49)    | Favorece PCV13     |
|                                   |                        |                                                                                                     |                       | Empiema pleural - Sorotipos não-PCV13                         | 0,89 casos                               | 0,43 (IC95% 0,13–1,42)    | NS                 |
|                                   |                        |                                                                                                     |                       | Meningite - Total de casos de DPI                             | 2,68 casos                               | 0,58 (IC95%0,28–1,17)     | NS                 |
|                                   |                        |                                                                                                     |                       | Meningite -- Sorotipos PCV13                                  | 0,59 casos                               | 0,23 (IC95% 0,05–0,94)    | Favorece PCV13     |
|                                   |                        |                                                                                                     |                       | Meningite -- Sorotipos não-PCV13                              | 2,08 casos                               | 1,04 (IC95% 0,44–2,43)    | NS                 |
|                                   |                        |                                                                                                     |                       | Bacteremia primária - Total de casos de DPI                   | 2,68 casos                               | 0,53 (IC95% 0,26–1,08)    | NS                 |
|                                   |                        |                                                                                                     |                       | Bacteremia primária -- Sorotipos PCV13                        | 0,30 casos                               | 0,08 (IC95% 0,01–0,55)    | Favorece PCV13     |
|                                   |                        |                                                                                                     |                       | Bacteremia primária -- Sorotipos não-PCV13                    | 2,38 casos                               | 2,18 (IC95% 0,77–5,79)    | NS                 |
|                                   |                        |                                                                                                     |                       | Outras - Total de casos de DPI                                | 0,30 casos                               | 0,08 (IC95% 0,01–0,56)    | Favorece PCV13     |
|                                   |                        |                                                                                                     |                       | Outras -- Sorotipos PCV13                                     | 0,00 casos                               | 0,11 (IC95% 0,01–0,77)    | Favorece PCV13     |
|                                   |                        |                                                                                                     |                       | Outras -- Sorotipos não-PCV13                                 | 0,30 casos                               | 0,30 (IC95% 0,01–2,04)    | NS                 |

NR: não reportado; NS: não significativo.

## 5.9 Resultado da avaliação da qualidade metodológica e qualidade da evidência

### 5.9.1 Qualidade metodológica

O risco de viés dos quatro estudos observacionais (12,13,62,63) incluídos na revisão da literatura foi avaliado pela ferramenta ROBINS-I (59). A partir da avaliação de todos os domínios, conclui-se que, de modo geral, o risco de viés variou de moderado a crítico. O resumo da avaliação de cada um dos estudos encontra-se no Quadro abaixo e a avaliação completa está localizada no Anexo 2 deste documento.

**Quadro 4.** Validação do risco de viés dos estudos observacionais do tipo coorte por meio da ferramenta ROBINS-I. (59)

|                                                          | <b>Naucier <i>et al.</i>,<br/>(2017) (62)</b> | <b>Lu <i>et al.</i>,<br/>(2018) (12)</b> | <b>Ladhani <i>et al.</i>,<br/>(2018) (13)</b> | <b>Picazo <i>et al.</i>,<br/>(2019) (63)</b> |
|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------|
| <b>Viés devido ao confundimento</b>                      | Sério                                         | Crítico                                  | Moderado                                      | Sério                                        |
| <b>Viés na seleção de participantes dentro do estudo</b> | Baixo                                         | Baixo                                    | Baixo                                         | Baixo                                        |
| <b>Viés na classificação de intervenções</b>             | Baixo                                         | Baixo                                    | Baixo                                         | Baixo                                        |
| <b>Viés devido a desvios da intervenção pretendida</b>   | Baixo                                         | Baixo                                    | Baixo                                         | Baixo                                        |
| <b>Viés devido a dados ausentes</b>                      | Moderado                                      | Sério                                    | Moderado                                      | Sério                                        |
| <b>Viés na mensuração dos desfechos</b>                  | Baixo                                         | Baixo                                    | Baixo                                         | Baixo                                        |
| <b>Viés na seleção dos resultados relatados</b>          | Baixo                                         | Baixo                                    | Baixo                                         | Baixo                                        |
| <b>Avaliação global</b>                                  | Sério                                         | Crítico                                  | Moderado                                      | Sério                                        |

### 5.9.2 Qualidade da evidência

O resumo da avaliação da qualidade da evidência para o desfecho descrito nos quatro estudos incluídos (12,13,62,63) está apresentado na Tabela abaixo, sendo que a avaliação detalhada encontra-se no Anexo 3 deste documento. Em linhas gerais, a qualidade da evidência foi considerada baixa para o desfecho de interesse, ou seja, doença pneumocócica invasiva.

**Tabela 6.** Resumo da avaliação da qualidade da evidência pelo sistema GRADE.

| <b>Desfecho</b>                     | <b>Classificação</b> |
|-------------------------------------|----------------------|
| <b>Doença pneumocócica invasiva</b> | ⊕⊕○○<br>Baixa        |

## 6 OUTRAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Nesta seção foram descritos, de forma resumida, quatro estudos (66–69) que não estão incluídos nas evidências principais deste dossiê em razão dos desfechos não estarem adequados ao que foi pré-estabelecido pela pergunta de pesquisa estruturada; no entanto, seus resultados foram considerados relevantes para demonstrar os dados de eficácia/efetividade da PCV13 em uma população de crianças.

### **Ziv et al., (2019) (66)**

Ziv et al., (2019) (66) conduziram um estudo observacional retrospectivo em Israel, a fim de avaliar a epidemiologia, microbiologia, distribuição de sorotipos de *Streptococcus pneumoniae* e ocorrência de infecções bacterianas graves em lactantes com menos de 2 meses de idade, com otite média aguda documentada, antes (2005-2009) e após (2010-2014) a introdução da PCV13. Para isso, foram revisados os prontuários médicos de todos os bebês hospitalizados com otite média aguda no *Soroka University Medical Center*, em Israel, que foram submetidos à timpanocentese entre 2005 e 2014. Cabe informar que em julho de 2009, a PCV7 foi introduzida no PNI do país e, a partir de novembro de 2010, a PCV13 foi substituindo gradualmente a PCV7 (66).

Dos 303 lactentes com otite média aguda diagnosticados por um otorrinolaringologista, 182 foram submetidos à timpanocentese, sendo 92 entre 2005 e 2009 (período pré-vacinal) e 90 no período de 2010 a 2014 (período pós-vacinal). *Streptococcus pneumoniae* e *Hemophilus influenzae* foram isolados em 50% e 40,2% dos pacientes durante 2005-2009 e diminuíram para 30% e 23,3% entre 2010-2014, respectivamente ( $p=0,006$  e  $p=0,001$ ). Os sorotipos de *S. pneumoniae* isolados mais comuns durante 2005-2009 foram 5, 3, 1, 19F e 14 (15,2%, 13,0%, 10,9%, 6,5% e 4,3%, respectivamente) e 3, 5, 1, 14 e 19A (22,2%, 11,1%, 7,4%, 7,4% e 7,4%, respectivamente) durante 2010–2014. Destaca-se que o sorotipo 19A não foi isolado entre 2011 e 2014. As infecções bacterianas graves foram registradas em 12,64% pacientes durante 2005 e 2009 e em 10% entre 2010 e 2014 ( $p=0,3$ ) (66).

Concluiu-se que o número total de casos de otite média aguda com necessidade de timpanocentese atendidos na emergência diminuiu após a introdução de PCVs (66).

**Prayitno et al., (2021) (67)**

Prayitno et al., (2021) (67) conduziram um estudo de coorte prospectivo com o objetivo de avaliar a dinâmica na mudança dos sorotipos pneumocócicos antes e depois da administração de PCV13, com duas doses primárias e uma de reforço.

A coorte prospectiva foi conduzida como um estudo de acompanhamento, que mensurou o impacto do programa de imunização com PCV13 do Ministério da Saúde da Indonésia em Lombok Island, West Nusa Tenggara, Indonésia, desde março de 2018 a junho de 2019. A população do estudo incluiu bebês saudáveis de dois meses encaminhados à unidade básica de saúde para vacinação de rotina e eles foram acompanhados até os 18 meses de idade. Foram incluídos 115 bebês no grupo controle e 118 bebês no grupo vacinado, e a imunização com a PCV foi administrada em um esquema 2+1. Foram coletados *swabs* nasofaríngeos quatro vezes durante os períodos de vacinação e as amostras foram analisadas por métodos de cultura para detectar colonização por *S. pneumoniae* e foi realizada uma reação em cadeia da polimerase multiplex (mPCR) para determinar o sorotipo. Dessa forma, os desfechos avaliados incluíram: análise das características demográficas, prevalência da colonização geral e sorotípica e distribuição dos sorotipos (67).

Ao todo, 233 lactentes com dois meses de idade foram selecionados para o estudo, sendo 48,9% do sexo masculino e 51,1% do sexo feminino. A colonização pneumocócica nasofaríngea antes da administração da PCV13 foi observada em 19,1% do grupo controle e em 22,9% do grupo vacinado. A prevalência de sorotipos incluídos na PCV13 no grupo controle com 2 meses, 4 meses, 12 meses e 18 meses foi de, respectivamente, 40,9%, 44,2%, 53,8% e 54,3% e, no grupo vacinado, 25,9%, 40,4%, 38,0% e 22,6%, respectivamente. Os sorotipos incluídos na PCV13 mais comuns em ambos os grupos foram 6A/6B, 19F, 23F e 14. Observou-se que a prevalência dos sorotipos vacinais diminuiu significativamente em comparação aos sorotipos não incluídos na PCV13 após três doses da vacina ( $p < 0,001$ ). Outra diferença observada foi o declínio na prevalência do sorotipo 6A/6B após a administração de PCV13 no esquema 2+1 (67).

O estudo conclui, portanto, que há uma menor prevalência de sorotipos incluídos na PCV13 e uma maior prevalência de sorotipos não vacinais em crianças que foram vacinadas com PCV13 comparado à uma população de crianças não vacinadas. Outro achado relevante foi que os sorotipos 6A/6B, os mais dominantes em crianças, foram encontrados em menor frequência em crianças vacinadas com a PCV13 (67).



### **Temple *et al.*, (2021) (68)**

Temple *et al.*, (2021) (68) conduziram um ensaio clínico randomizado, aberto e controlado no Vietnã, a fim de reportar o efeito das vacinas PCV10 e PCV13, em um esquema de dose 2+1, fazendo uma comparação entre elas e com grupos não vacinados.

Participantes com dois meses de idade foram recrutados e incluídos no estudo e, posteriormente, outro grupo de participantes com 18 meses de idades também foram incluídos e alocados em outro grupo adicional. No total, foram estabelecidos quatro grupos paralelos no estudo, sendo que três deles foram randomizados para receber um esquema de 2+1 da PCV10 (n=250), esquema 2+1 da PCV13 (n=251) ou um esquema de duas doses de PCV10 com 18 e 24 meses (n=197). O grupo adicional (n=199) com crianças de 18 meses foi recrutado e definido como controle. Foram coletadas amostras de *swabs* nasofaríngeos em 2, 6, 9, 12, 18 e 24 meses e foram analisadas (com cegamento) para a presença de pneumococo. Os desfechos do estudo incluíram determinar se há diferença de efeito entre a PCV10 e a PCV13 na presença de pneumococo, além de descrever a distribuição de sorotipos entre os participantes não vacinados (68).

Ao comparar o grupo controle de participantes não vacinados com o grupo que recebeu o esquema 2+1 com PCV13, observou-se uma redução dos sorotipos incluídos na PCV13 em 36% e 49% para os participantes com 12 e 18 meses de idade, respectivamente. Para a comparação *head-to-head*, observou-se que, no grupo PCV10, os sorotipos contidos na PCV10 foram consistentemente mais baixos do que no grupo PCV13 a partir do nono mês de idade (diferença estatisticamente significativa a partir dos nove meses de idade). Para o grupo que recebeu PCV13, os sorotipos específicos contidos na PCV13 (3,6A e 19A) se mantiveram constantes ao longo do tempo, sendo geralmente menos frequentes do que no grupo que recebeu PCV10 a partir dos nove meses de idade (diferença estatisticamente significativa a partir de 24 meses de idade) (68).

Os autores concluíram que ambas as vacinas, PCV10 e PCV13, reduzem os sorotipos vacinais de pneumococo, sendo que a PCV13 demonstrou uma tendência em reduzir os sorotipos 3, 6A e 19A, especificamente, o que não foi observado com a PCV10. Além disso, a maioria dos sorotipos identificados nos participantes não vacinados são aqueles incluídos nas PCVs, indicando que a introdução dessas vacinas tem o potencial de gerar uma proteção de rebanho significativa (68).

**Manenzhe *et al.*, (2019) (69)**

Manenzhe *et al.*, (2019) (69) realizaram um estudo longitudinal, cujo objetivo foi investigar a resistência antimicrobiana na colonização nasofaríngea por pneumococos de crianças da África do Sul que foram imunizadas com PCV13.

Foram incluídas crianças que receberam o esquema 2+1 de PCV13 com seis semanas, 14 semanas e depois com nove meses de idade, de acordo com o programa expandido de imunização da África do Sul. Foram então coletadas amostras por *swabs* nasofaríngeos a cada duas semanas desde o nascimento até o primeiro ano de idade. Então, os pneumococos foram identificados e sorotipados (69).

Ao todo, foram incluídas 137 crianças no estudo, sendo que todas foram imunizadas com três doses de PCV13. Das 1.520 amostras coletadas, 133 delas foram de sorotipos incluídos na PCV13 e 528 para sorotipos não incluídos na PCV13. A prevalência de não-suscetibilidade à penicilina, eritromicina e cotrimoxazol foi de 19% (IC95%: 17% a 22%) (3% totalmente resistente), 18% (IC95%: 15% a 21%) (14% totalmente resistente) e 45% (IC95%: 4% a 49%) (36% totalmente resistente), respectivamente. Os sorotipos não-susceptíveis à penicilina predominantes foram 19A, 19F, 15B/15C, 15A e 21, enquanto os sorotipos suscetíveis incluíram 23A, 34 e 17A. A multirresistência foi observada em 9% (IC95%: 7% a 11%) dos isolados. Os sorotipos da PCV13 foram mais propensos a não serem suscetíveis, em comparação aos sorotipos não-PCV13, em relação à penicilina (26% *versus* 16%,  $p=0,007$ ), eritromicina (23% *versus* 15%,  $p=0,027$ ) e cotrimoxazol (62% *versus* 41%,  $p < 0,001$ ). A não suscetibilidade à penicilina, eritromicina e cotrimoxazol permaneceu relativamente constante ao longo do primeiro ano de vida (teste  $X^2$  para tendência:  $p=0,184$ ,  $p=0,171$  e  $p=0,572$ , respectivamente). Ao avaliar as crianças individualmente que carregaram o mesmo sorotipo longitudinalmente, observou-se que 45% apresentaram alterações na suscetibilidade a antibióticos ao longo do tempo e essas alterações foram predominantes para a penicilina (76%; 79/104) (69).

Concluiu-se, portanto, que os sorotipos presentes na PCV13 foram menos susceptíveis à penicilina, eritromicina e cotrimoxazol (69).

## 7 RECOMENDAÇÕES INTERNACIONAIS

### 7.1 Recomendações por programas de imunização

No Brasil, as Sociedades Brasileiras de Pediatria e de Imunizações recomendam o uso preferencial de PCV13 na imunização de crianças a partir de dois meses de idade, devido ao seu maior espectro de proteção. Do ponto de vista de proteção individual, o esquema preconizado pelas sociedades médicas contempla de três doses no primeiro ano (dois, quatro e seis meses) e uma dose de reforço entre 12 e 15 meses de vida. Como previsto em bula, para utilização em programas universais, a proposta aqui apresentada sugere um esquema 2 + 1 para a PCV13 em lactentes, exatamente igual a atual recomendação do PNI/MS para a PCV10 (70,71).

Para crianças saudáveis com esquema completo com PCV10 recomenda-se, ainda, uma dose adicional de PCV13, até os cinco anos de idade, de forma a ampliar a proteção para os sorotipos adicionais. Também é importante observar que a proposta da empresa é a vacinação de todas as crianças com uma única vacina; por isso, no modelo de impacto orçamentário, no *cenário principal*, sugere-se a total substituição da PCV10 pela PCV13, a partir do primeiro ano da ampliação de uso (70).

Atualmente, a PCV13 é utilizada em 138 Programas Nacionais de Imunização no mundo, para população pediátrica, com exclusividade em 132 programas de distintos países. Na América Latina é disponibilizada na maioria dos programas universais de imunização infantil, exceto no Brasil, Equador e algumas ilhas da América Central. A maioria dos países preconiza o esquema de duas doses primárias, a partir dos 2 meses de idade, com uma dose de reforço aos 12 meses (2+1).<sup>2</sup>

O Programa Nacional de Imunizações do Brasil recomenda o uso de PCV13 em pessoas que apresentem as seguintes condições clínicas, independentemente da idade, consideradas de risco para doença pneumocócica: pacientes vivendo com HIV/AIDS, pacientes oncológicos, pacientes transplantados de medula óssea, pacientes transplantados de órgãos sólidos. A vacina está disponível para os pacientes acompanhados nos Centros de Referências para Imunobiológicos Especiais do SUS (CRIEs) (49,53).

---

<sup>2</sup> Dados sistematizados pela Pfizer após consulta aos Programas de Imunização dos países.

O *Centers for Disease* dos EUA (CDC) recomenda a imunização com a PCV13 em crianças no esquema de quatro doses, sendo em dois, quatro, seis e 12-15 meses de idade. Em alguns casos, pode ser necessário menos que quatro doses para completar a vacinação com PCV13. A vacina também é recomendada para pacientes com dois anos ou mais com determinadas condições clínicas, caso eles não tenham recebido ainda a PCV13 (71).

De acordo com a 10ª edição do *The Australian Immunisation Handbook*, a PCV13 é recomendada para crianças  $\leq 5$  anos em esquema de três doses (dois, quatro e 12 meses de idade) (72).

Na Argentina, a recomendação do Ministério de Saúde local, como estratégia de vacinação a partir de 2017-2018, é vacinar as pessoas de maior risco para as doenças pneumocócicas, incluindo as crianças até 5 anos e adultos acima de 65 anos de idade. As pessoas entre 5 e 64 anos com alterações no sistema imune ou doenças crônicas também tem a indicação e oferta da vacinação pelo sistema de saúde local (73).

## **7.2 Recomendações por agências internacionais de ATS**

A PCV13 não foi avaliada formalmente por agências internacionais de ATS, visto que os próprios programas de imunização dos países, que têm agências formais, como Canadá, Reino Unido, Austrália, Bélgica, Alemanha, Japão, fizeram as devidas incorporações.

Em 2010, o *National Advisory Committee on Immunization* (NACI) do Canadá recomendou o uso da PCV13 ao invés da PCV10 devido ao aumento das doenças pneumocócica provocado pelos sorotipos não cobertos na PCV10, especialmente, o sorotipo 19A (74).

## **7.3 Recomendações da Organização Mundial da Saúde sobre a imunização contra doença pneumocócica**

De acordo com a estimativa da OMS, dos 5,83 milhões de casos de mortes em crianças menores de cinco anos de idade em todo o mundo, em 2015, 294.000 foram causadas por infecções pneumocócicas (42).

Antes da introdução das PCVs em diferentes regiões avaliadas pela OMS, 6 a 11 sorotipos foram responsáveis por  $\geq 70\%$  de todos os casos de DPI. A incidência média anual relatada de DPIs em crianças menores de dois anos foi de 44,4/100,000 indivíduos/ano na

Europa e 167/100.000 indivíduos/ano nos Estados Unidos. Em comparação, esta incidência no continente africano variou de 60/100.000 na África do Sul, a 797/100.000 indivíduos/ano em Moçambique (42).

Em média, cerca de 75% dos casos de DPI e 83% dos casos de meningite pneumocócica ocorrem em crianças menores de dois anos de idade, mas esta incidência e distribuição etária podem variar de acordo com o país, método do estudo e *status* socioeconômico. A incidência de mortalidade por DPI em crianças é elevada, atingindo até 20% nos casos de septicemia e 50% para meningite em países de baixa e média renda (42).

As PCV10 e PCV13 estão disponíveis no mercado desde o ano de 2009 e ambas demonstraram ser seguras e eficazes na imunização direta, em indivíduos vacinados, e indireta, em indivíduos não vacinados vivendo em comunidades com crianças vacinadas (imunização coletiva), contra doenças pneumocócicas causadas pelos sorotipos presentes nas vacinas, independentemente do programa vacinal adotado (42).

Ambas as vacinas (PCV10 e PCV13) promovem imunogenicidade comparável contra os sorotipos comuns às duas vacinas (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F e 23F), ainda que as médias de resposta na produção de anticorpos seja diferente entre elas. Porém, a PCV13 promove imunização adicional contra os sorotipos 3, 6A e 19A, enquanto a PCV10 não promove qualquer tipo de resposta imunogênica contra o sorotipo 3; porém, contra os sorotipos 6A e 19A é observada alguma resposta na produção de anticorpos devido a presença de sorotipos com reatividade cruzada (6B e 19F, respectivamente) (42).

Em suma, com base nos resultados de eficácia e segurança observados em estudos realizados em diversos países e diferentes populações, a OMS recomenda a inclusão das PCV10 e PCV13 nos programas de imunização infantil em todo o mundo, com preferência para a inclusão da PCV13, com o objetivo de se obter um benefício adicional especialmente em países como o Brasil, nos quais a incidência de doenças pneumocócicas seja significativamente atribuída aos sorotipos exclusivos dessa vacina (3, 6A e 19A) (42).

## 8 AVALIAÇÃO ECONÔMICA

### 8.1 Apresentação e objetivo

Conforme apresentado e discutido no capítulo “Evidências científicas”, a ampliação de uso da vacina pneumocócica conjugada 13 valente (PCV13) para imunização de crianças com até cinco anos de idade poderá reduzir os casos de DPI e pneumonia em crianças no país. As evidências científicas mostram que essa redução é acompanhada, também, de redução da presença dos sorotipos 3, 6A e 19A que não estão presentes na vacina pneumocócica conjugada 10 valente (PCV10) (12,13,62,63), incorporada no SUS e ofertada por meio do PNI do Ministério da Saúde.

Assim, foi desenvolvida uma avaliação econômica com o objetivo de avaliar a relação de custo-efetividade incremental do uso da PCV13 em comparação à PCV10 na perspectiva do Ministério da Saúde<sup>3</sup>. Em linha com a pergunta de pesquisa, trata-se de um modelo desenvolvido para avaliar custos e desfechos da PCV13 em relação à PCV10 na proteção adicional para os sorotipos 3, 6A e 19A. Todavia, como explicado anteriormente, esse modelo parte do princípio de que, para a proteção dos 10 sorotipos presentes na PCV10, a PCV13 é eficaz, efetiva e segura. Portanto, o modelo busca os resultados clínicos e econômicos da proteção adicional para os sorotipos 3, 6A e 19A.

O modelo econômico foi conduzido conforme as Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde de 2014 (75) e com o checklist *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) Task Force Report* da ISPOR (76). Para isso, foi elaborada uma análise de custo-utilidade, com modelagem do tipo árvore de decisão, no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA), em linguagem *Visual Basic for Applications* (macro), com uma planilha padronizada. O Quadro 7 apresenta os aspectos gerais considerados na elaboração do respectivo modelo, que serão abordados e discutidos de forma detalhada ao longo deste capítulo.

---

<sup>3</sup> Adotou-se essa perspectiva porque o Ministério da Saúde é coordenador da Política Nacional de Imunizações (PNI)

**Quadro 5.** Características da avaliação de custo-utilidade da vacina pneumocócica conjugada 13 valente para imunização de crianças com até cinco anos de idade

|                                 |                                                                                                                                                    |
|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>População alvo</b>           | Crianças com até cinco anos de idade                                                                                                               |
| <b>Perspectiva da análise</b>   | Ministério da Saúde por ser o coordenador da Política Nacional de Imunizações (PNI)                                                                |
| <b>Intervenção</b>              | Vacina pneumocócica conjugada 13 valente em esquema vacinal de 2 + 1                                                                               |
| <b>Comparador</b>               | Vacina pneumocócica conjugada 10 valente em esquema vacinal de 2 + 1                                                                               |
| <b>Horizonte temporal</b>       | Cinco anos                                                                                                                                         |
| <b>Medidas de efetividade</b>   | QALY (anos de vida ajustados por qualidade); AVP (anos de vida perdidos) e número de eventos evitados (doença pulmonar invasiva – DPI) e pneumonia |
| <b>Taxa de desconto</b>         | 5% para custos e desfechos                                                                                                                         |
| <b>Estimativa dos custos</b>    | Custo da aquisição e administração das vacinas e custo de manejo dos eventos (DPI e pneumonia)                                                     |
| <b>Moeda</b>                    | R\$                                                                                                                                                |
| <b>Tipo de modelo</b>           | Análise de Custo-Utilidade                                                                                                                         |
| <b>Tipo de modelagem</b>        | Árvore de decisão                                                                                                                                  |
| <b>Análise de sensibilidade</b> | Determinística univariada - Diagrama de Tornado<br>Probabilística - Monte Carlo                                                                    |
| <b>Premissa do modelo</b>       | Assumiu-se que parte da população não vacinada terá imunidade coletiva                                                                             |

## 8.2 Métodos

### 8.2.1 População-alvo

A população deste modelo econômico foi baseada na revisão da literatura apresentada anteriormente no PTC, ou seja, crianças com até cinco anos de idade. Contudo, como as crianças de 2 e 5 anos já foram imunizadas com a PCV10 com elevada adesão (Tabela 9), o modelo considerou todas as crianças nascidas-vivas a cada ano da coorte hipotética.

### 8.2.2 Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do Ministério da Saúde por ser o coordenador da Política Nacional de Imunizações (PNI).

### 8.2.3 Intervenção

Conforme a questão de pesquisa apresentada na seção “Evidências científicas”, foram avaliadas a eficácia e efetividade da vacina PCV13 (Prevenar 13®), em esquema de dose 2 + 1, na redução de DPI e pneumonia, provocada pelos 13 sorotipos presentes na vacina,

especialmente os sorotipos 3, 6A e 19A não presentes na PCV10, sendo essa a intervenção usada no modelo.

#### 8.2.4 Comparador

A PCV10, em esquema de dose 2 + 1, foi usada como comparador porque é a tecnologia ofertada pelo PNI para a imunização da população alvo. Além disso, essa vacina não tem cobertura para os sorotipos 3, 6A e 19A, sendo que a DPI e pneumonia provocadas por esses sorotipos tem sido reduzida após a implementação da PCV13 em outros países, conforme descrito na literatura e apresentado na seção de “Evidências científicas” (12,13,62,63).

#### 8.2.5 Desfechos considerados – medidas de efetividade

As principais medidas de desfechos do modelo econômico foram QALY (anos de vida ajustados por qualidade); sendo considerados, também, AVP (anos de vida perdidos) e número de eventos evitados (doença pulmonar invasiva – DPI e pneumonia).

A pneumonia foi inserida no modelo por considerar que a imunização é fundamental para a redução dos casos de internação por este evento em crianças de até cinco anos de idade. Como explicado na seção 5.7 (considerações sobre as evidências científicas), do ponto de vista clínico, os casos de internação podem ser considerados casos de doença invasiva, uma vez que exige tempo de internação e cuidados compatíveis com a DPI. Como mostrado na Tabela abaixo, considerando-se os períodos pré-incorporação da PCV10 (2009) e pós-incorporação (2010 a 2019), o tempo médio de internação dos casos de pneumonia foi similar ao tempo dos casos de sepse, sendo ambos menores do que os casos de meningite.

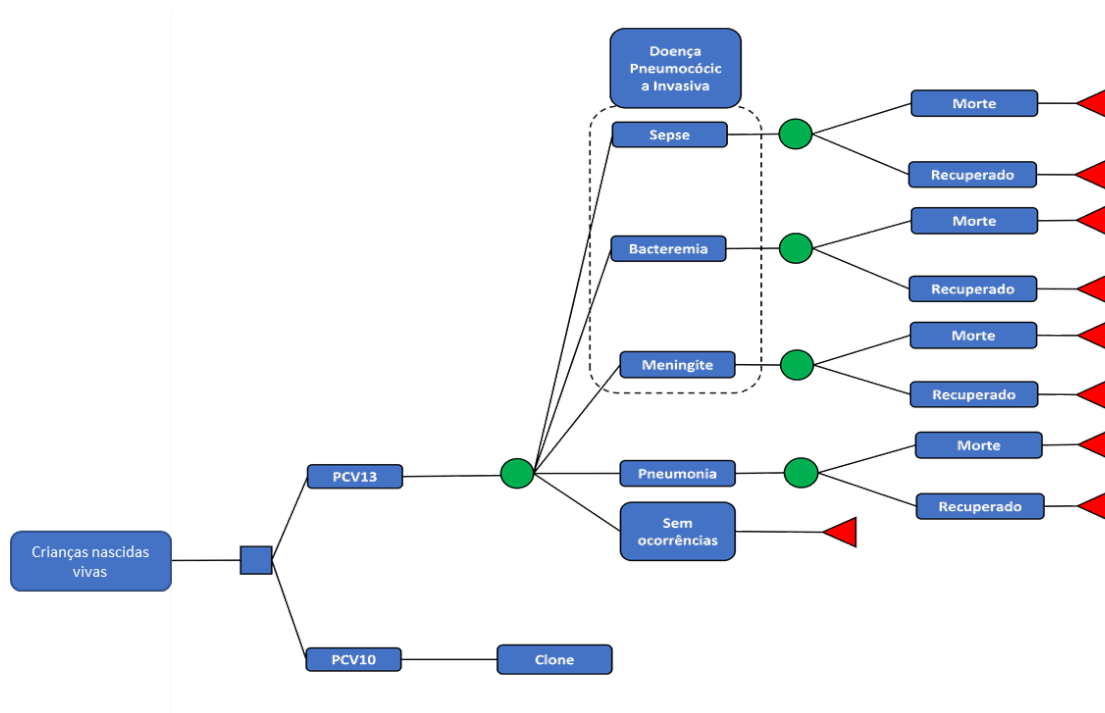
**Tabela 7.** Tempo de internação de crianças com até cinco anos de idade, pelos eventos de pneumonia, sepse e meningite.

| Evento           | Média (em dias) | Desvio padrão | Fonte   |
|------------------|-----------------|---------------|---------|
| <b>Pneumonia</b> |                 |               |         |
| 2009             | 4,9             | 5,5           |         |
| 2010 - 2019      | 5,1             | 5,4           |         |
| <b>Sepse</b>     |                 |               |         |
| 2009             | 7,2             | 9,0           | SIH-SUS |
| 2010 - 2019      | 5,3             | 6,0           |         |
| <b>Meningite</b> |                 |               |         |
| 2009             | -               | -             |         |
| 2010 - 2019      | 13,4            | 12,0          |         |



### 8.3 Modelo

Foi realizada uma análise de custo-utilidade, com modelagem do tipo árvore de decisão, considerando-se os dados locais de prevalência de DPI (meningite, sepse e bacteremia) e pneumonia, e dados da literatura em relação à efetividade das tecnologias de interesse. O modelo simula uma coorte de recém-nascidos vacinados ao nascimento com a PCV13 ou PCV10 e sua evolução ao longo do horizonte temporal de cinco anos. A cada ano, uma nova coorte de recém-nascidos é iniciada no modelo até o horizonte de tempo, cujo tamanho dessa coorte está mostrada na Tabela 8. É importante salientar que o modelo considera que as crianças entre 2 e 5 anos de idade já foram imunizadas com a PCV10, não sendo essa população incluída, mesmo a PCV13 possuindo indicação para crianças até cinco anos. A Figura 17 mostra a representação esquemática do modelo elaborado.



**Figura 17.** Representação esquemática do modelo utilizado na análise de custo-utilidade da vacina pneumocócica conjugada 13-valente (Prevenar 13®) para imunização de crianças com até cinco anos de idade.

### 8.4 Fonte de dados

Os dados inseridos no modelo tiveram as fontes abaixo descritas e estão, detalhadamente, explicadas na seção 8.7:

1. *Parâmetros demográficos*: Dados de nascidos vivos e expectativa de vida ao nascer foram obtidos do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).
2. *Dados referentes aos pacientes internados por DPI e pneumonia*: Dados obtidos do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), a partir da base de dados do Sistema de Informações Hospitalares (SIH-SUS).
3. *Dados referentes à mortalidade por pneumonia*: Dados obtidos do DATASUS, a partir do SIH-SUS.
4. *Dados de efetividade da PCV10*: Dados de efetividade calculados a partir dos dados do SIH-SUS e, também, obtidos da literatura científica, em estudos conduzidos com a vacina, visto que não há comparação direta e nem indireta entre a PCV10 e PCV13.
5. *Dados de efetividade da PCV13*: Dados obtidos da revisão da literatura e constante no PTC para o desfecho DPI. Para o desfecho pneumonia, foram utilizados dados da literatura adicional, pois não foram encontrados estudos para este desfecho.
6. *Dados de utility*: O modelo considera que a população-alvo apresenta *utility* igual a 1 e, na medida que são acompanhados no horizonte de tempo, perdem *utility* (*disutility*), dependendo do estado de saúde. Os dados de *Disutility* foram obtidos da literatura científica.

Todos os dados foram obtidos no dia 23 de maio de 2022 em seus formatos originais e assim arquivados para serem analisados.

## 8.5 Horizonte temporal

Foi adotado o horizonte temporal de cinco anos, visto que, apesar da DPI e pneumonia serem eventos agudos, podem apresentar consequências clínicas por mais tempo (75).

## 8.6 Taxa de desconto

Conforme as Diretrizes Metodológicas para Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (75), foi aplicada uma taxa de desconto de 5% para custos e desfechos.

## 8.7 Efetividade e utilidade

### 8.7.1 Parâmetros demográficos e epidemiológicos

Os parâmetros demográficos utilizados no modelo (nascidos vivos e expectativa de vida ao nascimento) foram extraídos do IBGE (77), considerando-se os dados obtidos em 23 de maio de 2022 (Tabela 8).

**Tabela 8.** Parâmetros demográficos utilizados no modelo de custo-utilidade da vacina pneumocócica conjugada 13 valente.

| Parâmetro                            | Valor     | Referência      |
|--------------------------------------|-----------|-----------------|
| Nascidos vivos em 2022               | 2.730.145 | IBGE, 2022 (77) |
| Expectativa de vida ao nascer (anos) | 77        | IBGE, 2019 (77) |

### 8.7.2 Parâmetros de adesão à vacinação

A adesão à vacinação (cobertura vacinal) contra a doença pneumocócica com a PCV10 foi calculada por meio da razão entre a quantidade de vacinas adquiridas pelo Ministério da Saúde entre 2016 e 2020, descontando-se 5% de possível desperdício, pela quantidade de vacinas necessárias para imunização das crianças de até cinco anos nascidas vidas em cada ano do período. Considerando-se o resultado desse cálculo, foi utilizado no modelo, o valor médio de 100% de adesão, conforme mostrado na Tabela 9.

Não foram usados os dados de 2021 e 2022 no cálculo porque, no período da pandemia por COVID-19, a adesão pode ter sido reduzida devido às medidas de distanciamento social ou outro fator desconhecido.

**Tabela 9.** Cálculo da adesão à vacinação contra doença pneumocócica com a vacina conjugada 10 valente no país, considerando-se o período de 2016 a 2020.

| Variável                                                | 2016      | 2017       | 2018      | 2019      | 2020      | Média | Mínimo | Máximo | Fonte               |
|---------------------------------------------------------|-----------|------------|-----------|-----------|-----------|-------|--------|--------|---------------------|
| Crianças nascidas vivas                                 | 2.903.933 | 2.962.815  | 2.983.567 | 2.888.218 | 2.728.273 |       |        |        | IBGE, 2020 (77)     |
| Doses adquiridas da PCV10                               | 9.434.076 | 11.000.000 | 9.000.000 | 9.547.650 | 7.055.848 |       |        |        | Ministério da Saúde |
| Desperdício de vacinas (5%)                             | 8.962.372 | 10.450.000 | 8.550.000 | 9.070.268 | 6.703.056 |       |        |        | Pressuposto         |
| Quantidade PCV10 para vacinar os nascidos vivos (2 + 1) | 8.711.799 | 8.888.445  | 8.950.701 | 8.664.654 | 8.184.819 |       |        |        | Bula PCV10 (78)     |
| Adesão à vacinação                                      | 103%      | 118%       | 96%       | 105%      | 82%       | 101%  | 80%    | 100%   |                     |

PCV10: vacina pneumocócica conjugada 10 valente

### 8.7.3 Determinação dos riscos para os eventos avaliados

Os riscos (probabilidade) de DPI (sepse, bacteremia, meningite) e pneumonia em crianças com até 5 anos de idade foram calculados a partir dos dados extraídos da base de dados SIH-SUS (79). Para isso, foram determinadas as probabilidades anuais dos eventos mencionados, a partir do registro de internações hospitalares. A extração da base de dados foi realizada a partir do *software* Tabwin versão 3.6b<sup>4</sup>, considerando filtro de CID-10 mostrado no Quadro 6, para o ano de atendimento de 2009 a 2019 (período anterior à pandemia) e idade menor ou igual a 5 anos.

**Quadro 6.** CID-10 usados para os cálculos dos riscos dos eventos incluídos no modelo de custo-utilidade da vacina pneumocócica conjugada 13 valente na imunização de crianças de até cinco anos de idade.

| Condição clínica   | CID-10                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Referência                                     |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Sepse e bacteremia | A40.3 (septicemia por <i>Streptococcus pneumonia</i> )                                                                                                                                                                                                                                                   | Opinião de especialista, ver explicação abaixo |
| Meningite          | G00.1 (meningite pneumocócica);                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                |
| Pneumonia          | J13 (pneumonia devido a <i>Streptococcus pneumonia</i> ); J18.0 (broncopneumonia não especificada); J18.1 (pneumonia lobar não especificada); J18.2 (pneumonia hipostática não especificada); J18.8 (outras pneumonias devidas a micro-organismos não especificados e J18.9 (pneumonia não especificada) |                                                |

Com a base extraída, os dados foram trabalhados utilizando o *software* Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA). O ano da internação foi obtido do campo DT\_INTER (Data de internação no formato aaaammdd). Com o objetivo de selecionar apenas pacientes únicos, foi criado um código de paciente concatenando as informações de CEP de residência, sexo e data de nascimento. O número de pacientes foi obtido segundo diagnóstico principal (DIAG\_PRINC), considerando-se o campo IDENT = 1, que identifica que é o registro da Autorização de Internação Hospitalar inicial da internação. Em seguida, foram obtidas as frequências segundo diagnóstico novamente considerando o campo MORTE = 1, que indica óbito do paciente.

<sup>4</sup> Disponível em: <http://siab.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=060805&item=3>

A população do ano de 2009 utilizada foi da retroprojeção da população divulgada pelo IBGE (77). O cálculo das probabilidades foi realizado fazendo a fração entre 'número de pacientes' e 'população de 0 a 5 anos' e a mortalidade foi a fração entre 'número de óbitos' e 'número de pacientes'.

Os códigos CID-10 usados nos cálculos dos riscos seguem o racional médico para registro dos CIDs nas internações hospitalares. No atendimento médico de rotina, o diagnóstico de pneumonia é realizado por meio da história clínica do paciente, exame físico e radiografia de tórax, sendo que um achado radiológico de infiltrado pulmonar, alveolar ou intersticial tem uma sensibilidade de 93% (IC 95% 80-98%) para infecção pneumocócica (80). A radiografia de tórax com um dos achados sugestivos descritos acima é aceita como padrão para definir um caso de pneumonia provavelmente causado por bactéria (43). Os exames para identificação do agente etiológico, como hemocultura, cultura de lavado broncoalveolar e cultura de líquido pleural, não são feitos de rotina, pois são exames de maior complexidade, mais invasivos e nem sempre disponíveis prontamente na prática clínica. Além disso, a hemocultura em pacientes com pneumonia é positiva em apenas 1-10% das crianças hospitalizadas por pneumonia, dificultando a identificação do agente etiológico (43).

Na literatura (81), há um consenso de que o pneumococo é o agente causador bacteriano mais comum de pneumonia em crianças menores de 5 anos, e as diretrizes nacionais e internacionais indicam o tratamento com antibioticoterapia (amoxicilina via oral em pacientes ambulatoriais e ampicilina ou penicilina cristalina em pacientes hospitalizados), mesmo sem ter comprovação microbiológica do agente patogênico (80,82–86). A pneumonia bacteriana deve ser o alvo de tratamento inicial, já que crianças com infecções bacterianas isoladas ou complicadas por coinfeção viral podem ter pior evolução clínica do que crianças infectadas por um vírus isolado.

Em conclusão, muitas das internações de crianças menores de cinco anos por pneumonia, possivelmente causadas por pneumococo, estarão registradas com os CID-10 mostrados acima e usadas no modelo.

#### **8.7.3.1 Determinação do risco de internação para os eventos avaliados**

Usando-se a metodologia descrita acima, os riscos de internação por DPI (seps, bacteremia e meningite) e pneumonia foram calculados para o período antes da disponibilização da vacina PCV10 (ano de 2009) e após a oferta desta vacina pelo PNI (período de 2010 a 2019).

Esses dados permitem a comparação entre os riscos desses eventos antes e após a imunização das crianças de até os cinco anos de idade. Para o período de 2010 a 2019 (período antes da pandemia de COVID-19), foi utilizada a média calculada no período, sendo esse dado usado no modelo como as probabilidades de risco para os eventos.

Os riscos de internação para os eventos de interesse foram estimados pela razão entre o número de casos absolutos existentes na base do SUS e o número de crianças vivas com até cinco anos de idade, estratificado por ano. Foi gerada então, as tabelas com os parâmetros centrais e os valores mínimos e máximos de cada evento.

Assim, a Tabela 10 mostra os dados utilizados no modelo em relação ao risco de hospitalização para os eventos sepse, bacteremia, meningite e pneumonia antes e após a implementação da vacina PCV10 no PNI/SUS.

**Tabela 10.** Risco (probabilidade) de hospitalização por evento de interesse utilizados no modelo de custo-utilidade.

| Parâmetro de hospitalização | Estimativa pontual | Limite inferior | Limite superior | Referência               |
|-----------------------------|--------------------|-----------------|-----------------|--------------------------|
| <b>Sepse</b>                | 0,0008%            | 0,0007%         | 0,0010%         | DATASUS (idade < 5 anos) |
| <b>Meningite</b>            | 0,0000%            | 0,00%           | 0,00%           | DATASUS (idade < 5 anos) |
| <b>Bacteremia</b>           | 0,0008%            | 0,0007%         | 0,0010%         | DATASUS (idade < 5 anos) |
| <b>Pneumonia</b>            | 0,9954%            | 0,9908%         | 1,0000%         | DATASUS (idade < 5 anos) |

#### 8.7.3.2 Determinação do risco de morte para os eventos avaliados

O risco de morte por sepse, bacteremia, meningite e pneumonia foi calculado para o período antes da disponibilização da vacina PCV10 (ano de 2009) e após a oferta desta vacina pelo PNI (período de 2010 a 2019). Esses dados permitem a comparação entre o risco desses eventos antes e após a imunização das crianças de até os cinco anos de idade. Para o período de 2010 a 2019, foi utilizada a média calculada no período, sendo esse dado usado no modelo como as probabilidades de risco para os eventos.

O risco de morte para os eventos de interesse foi estimado pela razão entre o número de casos absolutos de casos de internação na base do SUS e o número de óbitos de crianças com até cinco anos de idade, estratificado por ano. Foi gerada então, as tabelas com os parâmetros centrais e os valores mínimos e máximos de cada evento.

Assim, a Tabela 11 mostra os dados utilizados no modelo em relação ao risco de morte para os eventos sepse, meningite, bacteremia e pneumonia antes e após a implementação da vacina PCV10 no PNI/SUS.

**Tabela 11.** Risco (probabilidade) de morte pelos eventos de interesse para o modelo de custo-utilidade.

| Parâmetro de morte | Estimativa pontual | Limite inferior | Limite superior | Referência               |
|--------------------|--------------------|-----------------|-----------------|--------------------------|
| <b>Sepse</b>       | 8,5526%            | 4,11%           | 13,00%          | DATASUS (idade < 5 anos) |
| <b>Meningite</b>   | 0,0000%            | 0,00%           | 0,00%           | DATASUS (idade < 5 anos) |
| <b>Bacteremia</b>  | 8,5526%            | 4,11%           | 13,00%          | DATASUS (idade < 5 anos) |
| <b>Pneumonia</b>   | 0,5449%            | 0,51%           | 0,58%           | DATASUS (idade < 5 anos) |

#### 8.7.4 Parâmetros de efetividade

Como explicado na seção “Evidências científicas”, não existem comparações diretas entre as duas vacinas avaliadas e, dada a heterogeneidade dos estudos individuais, há pouca possibilidade para a realização de meta-análise em rede ou em pares. Por esse motivo, os dados de efetividade das duas vacinas foram calculados com dados de mundo real (no caso da PCV10 para o desfecho DPI) ou obtidos da literatura (no caso da PCV13 para todos os desfechos e pneumonia para PCV10).

A efetividade da PCV10 para o desfecho DPI foi obtida da literatura porque, no período analisado (2010 a 2019), houve aumento dos casos de internação por sepse e meningite, o que poderia gerar uma efetividade igual a zero (0) ou negativa para a vacina, situação que não reflete a realidade. Para isso, foram usados os resultados do estudo clínico de fase 3 conduzido por Tregnaghi et al., 2014 (87) para avaliar a eficácia da vacina PCV10 em crianças residentes na Argentina, Colômbia e Panamá. No caso da pneumonia, o método para o cálculo da efetividade está mostrado nas seções 8.7.3.1 e 8.7.3.2.

A efetividade da vacina PCV13 para o desfecho DPI (sepse, bacteremia e meningite) e pneumonia foi obtida da literatura, considerando-se o resultado do PTC. No caso do desfecho DPI, empregou-se os dados do estudo conduzido por Naucler *et al.*, (2017) (62), cuja metodologia e resultados foram explicados no PTC. Em síntese, trata-se de uma coorte retrospectiva de 11 anos que avaliou a taxa de redução por DPI no período de 11 anos. No modelo, utilizou-se a taxa bruta do período como valor principal, tendo como valor mínimo, a taxa de 10% que corresponde ao valor para um ano. No caso do desfecho pneumonia, usou-se os dados do estudo conduzido por López *et al.*, (2018) (20), que foi excluído do PTC após análise



completa por ser um estudo transversal. Trata-se de uma avaliação da efetividade da vacina PCV13 na Argentina para os desfechos DPI e pneumonia. Os dados de efetividade das vacinas estão mostrados na Tabela 12.

**Tabela 12.** Parâmetros de efetividade da vacina pneumocócica conjugada 13 valente utilizados no modelo de custo-utilidade.

| Parâmetro         | Estimativa pontual | Limite inferior | Limite superior | Referência                            |
|-------------------|--------------------|-----------------|-----------------|---------------------------------------|
| DPI - PCV10       | 65,0%              | 52,0%           | 78,0%           | Tregnaghi <i>et al.</i> , (2014) (87) |
| DPI - PCV13       | 84,0%              | 10,00%          | 100,00%         | Naucner <i>et al.</i> , (2017) (62)   |
| Pneumonia - PCV10 | 22,5%              | 16,2%           | 28,8%           | Calculado                             |
| Pneumonia - PCV13 | 49,0%              | 39,2%           | 58,8%           | López <i>et al.</i> , (2018) (20)     |

PCV10: vacina pneumocócica conjugada 10 valente; PCV13: vacina pneumocócica conjugada 13 valente; DPI: considera-se os eventos meningite, sepse e bacteremia

#### 8.7.5 Dados de utilidade (*utility*)

O modelo considera que a população-alvo apresenta *utility* igual a 1 e, na medida que são acompanhados no horizonte de tempo, perdem *utility* (*disutility*), dependendo do estado de saúde. Os dados de *disutility* foram obtidos do estudo conduzido por Bennet *et al.*, 2000 (88), e estão apresentados na Tabela 13. Esse estudo foi conduzido para avaliar a qualidade de vida em pacientes com bacteremia e validou os dados de *utility* e *disutility* para esta população.

**Tabela 13.** Perda de utilidade (*disutility*) por doença pneumocócica invasiva (sepse, bacteremia e meningite) e pneumonia e que foram utilizados no modelo de custo-utilidade.

| Parâmetro  | Estimativa pontual | Limite inferior | Limite superior | Fonte                               |
|------------|--------------------|-----------------|-----------------|-------------------------------------|
| Sepse      | -0,008             | -0,218          | 0,000           | Bennet <i>et al.</i> ,<br>2000 (88) |
| Bacteremia | -0,008             | -0,403          | 0,000           |                                     |
| Meningite  | -0,023             | -0,218          | 0,000           |                                     |
| Pneumonia  | -0,006             | -0,205          | 0,000           |                                     |

## 8.8 Custos

O modelo considerou os seguintes custos diretos, cuja metodologia para cada cálculo está apresentada na sequência:

- a) *Aquisição das vacinas*: Considerou-se o preço proposto pelo fabricante para a PCV13 e os preços praticados pelo Ministério da Saúde para a PCV10
- b) *Custo da administração das vacinas*: Valor de ressarcimento do Ministério da Saúde aos entes subnacionais.
- c) *Custo do manejo dos eventos (DPI e pneumonia)*: Calculado por meio de macrocusteio.

### 8.8.1 Custo de aquisição das vacinas

Considerando-se a perspectiva adotada, utilizou-se apenas os custos diretos referentes à aquisição das duas vacinas. Portanto, o modelo considerou os preços mostrados na Tabela 14. **Importante ressaltar que este preço terá validade somente se houver a ampliação de uso da PCV13, também, para a imunização de crianças de até cinco anos de idade, como proposto neste dossiê técnico-científico.**

**Tabela 14.** Comparação entre os preços e custo de imunização das crianças com as duas vacinas avaliadas.

| Vacina | Preço por dose | Número de dose por criança | Custo total da vacinação, por criança | Fonte                                |
|--------|----------------|----------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|
| PCV10  | R\$ 64,17      | 3                          | R\$ 192,51                            | Ministério da Saúde                  |
| PCV13  | R\$ 63,85      | 3                          | R\$ 191,55                            | Preço proposto para ampliação de uso |

PCV10: vacina pneumocócica conjugada 10 valente; PCV13: vacina pneumocócica conjugada 13 valente;

O preço proposto pela empresa é 0,5% menor do que o último preço praticado pelo Ministério da Saúde na aquisição da vacina pneumocócica conjugada 10 valente e 16,5% menor do que o atual contrato da PCV13, conforme mostrado na Tabela 14.

Ainda sobre o preço proposto pela empresa para a ampliação de uso da PCV13 no PNI, e a título de referência, a Tabela 15 mostra os preços aprovados pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) e o preço praticado pelo Ministério da Saúde em sua última aquisição, por meio do contrato nº 38/2022. Isso é importante para a comparação entre o preço registrado no país, o preço atualmente praticado pelo Ministério da Saúde e a proposta apresentada pela empresa.

**Tabela 15.** Preços da vacina pneumocócica conjugada 13 valente.

| Apresentação*                                                          | Preço unitário CMED (sem imposto) |            | Preço MS (sem imposto) |
|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------|------------------------|
|                                                                        | Preço Fábrica                     | PMVG*      | Contrato 2022**        |
| Vacina pneumocócica conjugada 13 valente, seringa preenchida com 0,5ml | R\$ 168,11                        | R\$ 131,82 | R\$ 76,50              |

\* PMVG: Preço máximo de venda ao governo que corresponde a aplicação do CAP (21,53%) sobre o Preço Fábrica sem imposto, considerando as informações da CMED de maio de 2022

\*\* Considerando o contrato nº 38/2022 firmado pelo Ministério da Saúde para aquisição da PCV13, visto que está incorporada no SUS para imunização das pessoas com alto risco para doença pneumocócica.

Não foram considerados os custos da aquisição de seringas e agulhas porque são de responsabilidade dos entes subnacionais, conforme pactuação federativa. Ou seja, independentemente de qual vacina estiver no Programa, esses custos serão de responsabilidades descentralizadas. Porém, é importante salientar que, para a administração da vacina PCV10, os gestores subnacionais precisam usar recursos próprios para a aquisição de agulhas e seringas, o que não ocorrerá no caso da PCV13, visto que é comercializada na forma de seringa preenchida. Considerando-se o custo de R\$ 0,21 por seringa + agulhas usadas pela Conitec em seu relatório de recomendação nº 634/2021 (89,90) e a quantidade de 8 milhões de doses da vacina PCV10 adquiridas pelo Ministério da Saúde em 2022 (ver seção 9.2.2), a economia anual, para os entes subnacionais, com a aquisição desses insumos é R\$ 1,68 milhão.

### 8.8.2 Custo da administração das vacinas

O custo de administração de vacinas PCV10 e PCV13 são aqueles definidos no procedimento 03.01.10.001-2 (custo de administração de vacinas) e está apresentado na Tabela 16.

**Tabela 16.** Custo de administração de vacinas no SUS, considerando o procedimento 03.01.10.001-2, inseridos no modelo de custo-utilidade.

| Procedimento                             | Apresentação                                      | Valor do procedimento | Fonte                          |
|------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------------|
| <b>Custo de administração de vacinas</b> | Procedimento de reembolso mensal (03.01.10.001-2) | R\$ 0,63              | Tabela de procedimentos do SUS |

### 8.8.3 Custo do manejo da doença pneumocócica invasiva e pneumonia

Os custos relacionados ao manejo da doença pneumocócica invasiva (seps, bacteremia e meningite) e pneumonia intra-hospitalar foram definidos com base em

macrocusteio, sendo que o padrão de uso dos recursos foi definido a partir de consulta de especialistas médicos e custeado por meio dos valores definidos da Tabela de Procedimentos do SUS. A Tabela 17 apresenta a síntese do macrocusteio dos custos relacionados a tais eventos. Vale saliente que 12% dos pacientes com pneumonia da coorte hipotética foram tratados na UTI e os outros 88% na enfermaria (91), sendo que o detalhamento está apresentado no Anexo 4.

**Tabela 17.** Custos de monitoramento dos eventos (doença pneumocócica invasiva – sepse, bacteremia e meningite) e pneumonia utilizados no modelo de custo-utilidade.

| Parâmetro            | Estimativa pontual | Limite inferior | Limite superior | Fonte                 |
|----------------------|--------------------|-----------------|-----------------|-----------------------|
| Manejo da sepse      | R\$ 5.433,05       | R\$ 4.346,44    | R\$ 6.519,66    | Macrocusteio, Anexo 4 |
| Manejo da meningite  | R\$ 7.674,24       | R\$ 6.139,39    | R\$ 9.209,08    |                       |
| Manejo da bacteremia | R\$ 5.433,05       | R\$ 4.346,44    | R\$ 6.519,66    |                       |
| Manejo da pneumonia  | R\$ 4.472,92       | R\$ 3.578,34    | R\$ 5.367,50    |                       |

## 8.9 Análise de sensibilidade determinística

As análises de sensibilidade univariada foram realizadas para análises de pares, variando-se cada parâmetro incerto entre seus valores de limite superior e inferior. Os valores dos limites superior e inferior dos parâmetros foram obtidos de intervalos de confiança de 95% ou estimados com base em erros padrão e tamanho da amostra, se esses dados estivessem disponíveis. Na ausência desses dados, o erro padrão foi assumido como sendo 20% do valor base.

## 8.10 Análise de sensibilidade probabilística

Para análise de sensibilidade probabilística foi atribuída a distribuição de probabilidade normal para cobertura vacinal, gama para custos e beta para os demais parâmetros, assumindo-se um erro padrão de 20% em relação ao valor do cenário base. A análise de sensibilidade probabilística foi calculada com 1.000 iterações.

## 8.11 Resultados da análise de custo-utilidade

A simulação produziu estimativas de custo e efetividade para as coortes de nascidos vivos vacinadas com PCV10 e PCV13. O *cost saving* médio do uso da vacina PCV13 é de - R\$ 121.054.625,60, traduzidos em uma efetividade incremental de 164 QALY ao longo de cinco

anos. A razão de custo-utilidade incremental por QALY foi dominante de -R\$ 737.368,53. A Tabela 18 resume esses resultados.

A imunização com a PCV13 foi capaz de reduzir custos com ganhos significativos em QALY, além de reduzir significativamente o número de eventos relacionados à DPI e, especialmente, à pneumonia. O modelo indicou uma redução de 26.420 casos de internação por pneumonia, reduzindo-se 146 anos de vida perdidos por esse evento (Tabela 19), e redução de R\$ 118.174.807,51 para manejo dessas internações (Tabela 20).

**Tabela 18.** Resultados da análise da custo-utilidade da vacina pneumocócica conjugada 13-valente (PCV13) em comparação à vacina pneumocócica conjugada 10-valente (PCV10), em cinco anos.

| Tecnologia   | Custo total        | Efetividade           |            | Incremental         |                       |      | RCEI/                                    |                                          |
|--------------|--------------------|-----------------------|------------|---------------------|-----------------------|------|------------------------------------------|------------------------------------------|
|              |                    | Anos de vida perdidos | QALY       | Custo               | Anos de vida perdidos | QALY | Anos de vida perdidos                    | QALY                                     |
| <b>PCV10</b> | R\$ 925.867.032,61 | 287                   | 11.401.493 |                     |                       |      |                                          |                                          |
| <b>PCV13</b> | R\$ 804.812.407,01 | 141                   | 11.401.657 | -R\$ 121.054.625,60 | -146                  | 164  | <b>-R\$ 829.141,27<br/>(cost saving)</b> | <b>-R\$ 737.368,53<br/>(cost saving)</b> |

PCV10: vacina pneumocócica conjugada 10 valente; PCV13: vacina pneumocócica conjugada 13 valente

**Tabela 19.** Resultados para o desfecho de efetividade da análise de custo-utilidade da vacina pneumocócica conjugada 13-valente (PCV13) em comparação à vacina pneumocócica conjugada 10-valente (PCV10), em cinco anos.

| Desfechos de efetividade                            | PCV13             | PCV10             | Incremental    |
|-----------------------------------------------------|-------------------|-------------------|----------------|
| <b>Eventos</b>                                      | <b>61.849</b>     | <b>88.293</b>     | <b>-26.444</b> |
| Sepse                                               | 8                 | 31                | -23            |
| Meningite                                           | 0                 | 0                 | 0              |
| Bacteremia                                          | 8                 | 32                | -24            |
| Pneumonia                                           | 61.841            | 88.261            | -26.420        |
| <b>Mortes</b>                                       | <b>2</b>          | <b>4</b>          | <b>-2</b>      |
| Sepse                                               | 0                 | 0                 | 0              |
| Meningite                                           | 0                 | 0                 | 0              |
| Bacteremia                                          | 0                 | 0                 | 0              |
| Pneumonia                                           | 2                 | 4                 | -2             |
| <b>Anos de vida perdidos (YLL)</b>                  | <b>141</b>        | <b>287</b>        | <b>-146</b>    |
| Sepse                                               | 0                 | 0                 | 0              |
| Meningite                                           | 0                 | 0                 | 0              |
| Bacteremia                                          | 0                 | 0                 | 0              |
| Pneumonia                                           | 141               | 287               | -146           |
| <b>Anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ)</b> | <b>11.401.657</b> | <b>11.401.493</b> | <b>164</b>     |
| Sepse                                               | 8                 | 31                | -23            |
| Meningite                                           | 0                 | 0                 | 0              |
| Bacteremia                                          | 8                 | 32                | -24            |
| Pneumonia                                           | 61.470            | 87.731            | -26.262        |
| Sem eventos                                         | 11.340.172        | 11.313.699        | 26.473         |

PCV10: vacina pneumocócica conjugada 10 valente; PCV13: vacina pneumocócica conjugada 13 valente

**Tabela 20.** Resultados para o desfecho de custo da análise de custo-utilidade da vacina pneumocócica conjugada 13-valente (PCV13) em comparação à vacina pneumocócica conjugada 10-valente (PCV10), em cinco anos.

| <b>Desfechos de custo</b>  | <b>PCV13</b>           | <b>PCV10</b>           | <b>Incremental</b>      |
|----------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|
| <b>Custo total</b>         | <b>R\$ 804.812.407</b> | <b>R\$ 925.867.033</b> | <b>-R\$ 121.054.626</b> |
| <b>Custo da imunização</b> | <b>R\$ 528.119.249</b> | <b>R\$ 530.740.188</b> | <b>-R\$ 2.620.939</b>   |
| <b>Administração</b>       | R\$ 5.159.974          | R\$ 5.159.974          | R\$ 0                   |
| <b>Vacina</b>              | R\$ 522.959.275        | R\$ 525.580.214        | -R\$ 2.620.939          |
| <b>Custo com eventos</b>   | <b>R\$ 276.693.158</b> | <b>R\$ 395.126.845</b> | <b>-R\$ 118.433.686</b> |
| <b>Sepse</b>               | R\$ 41.502             | R\$ 167.642            | -R\$ 126.140            |
| <b>Meningite</b>           | R\$ 0                  | R\$ 0                  | R\$ 0                   |
| <b>Bacteremia</b>          | R\$ 43.674             | R\$ 176.414            | -R\$ 132.740            |
| <b>Pneumonia</b>           | R\$ 276.607.982        | R\$ 394.782.789        | -R\$ 118.174.807        |

PCV10: vacina pneumocócica conjugada 10 valente; PCV13: vacina pneumocócica conjugada 13 valente

## 8.12 Resultado das análises de sensibilidade

### 8.12.1 Análise de sensibilidade determinística

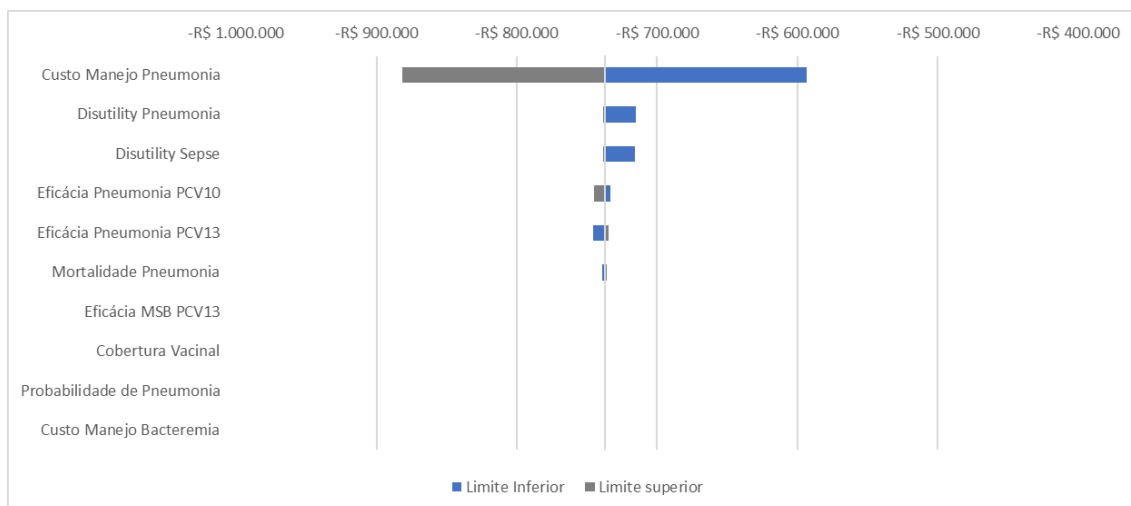
Os parâmetros avaliados em análise de sensibilidade determinística, bem como seus respectivos intervalos de variação, estão apresentados na Tabela 21.

**Tabela 21.** Parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística do modelo de custo-utilidade.

| Parâmetros                  | Estimativa pontual | Limite inferior | Limite superior | Distribuição |
|-----------------------------|--------------------|-----------------|-----------------|--------------|
| Custo Manejo Pneumonia      | 4472,92            | 3578,34         | 5367,50         | Gama         |
| Disutility Pneumonia        | -0,01              | -0,22           | 0,00            | Beta         |
| Disutility Sepsis           | -0,01              | -0,22           | 0,00            | Beta         |
| Eficácia Pneumonia PCV10    | 0,22               | 0,16            | 0,29            | Beta         |
| Eficácia Pneumonia PCV13    | 0,45               | 0,36            | 0,54            | Beta         |
| Mortalidade Pneumonia       | 0,01               | 0,01            | 0,01            | Beta         |
| Eficácia MSB PCV13          | 0,91               | 0,10            | 1,00            | Beta         |
| Cobertura Vacinal           | 1,00               | 0,80            | 1,00            | Normal       |
| Probabilidade de Pneumonia  | 0,01               | 0,01            | 0,01            | Beta         |
| Custo Manejo Bacteremia     | 5433,05            | 4346,44         | 6519,66         | Gama         |
| Custo Manejo Sepsis         | 5433,05            | 4346,44         | 6519,66         | Gama         |
| Eficácia MSB PCV10          | 0,65               | 0,52            | 0,78            | Beta         |
| Probabilidade de Bacteremia | 0,00               | 0,00            | 0,00            | Beta         |
| Probabilidade de Sepsis     | 0,00               | 0,00            | 0,00            | Gama         |
| Mortalidade Bacteremia      | 0,09               | 0,04            | 0,13            | Beta         |
| Mortalidade Sepsis          | 0,08               | 0,04            | 0,13            | Beta         |
| Efeito Rebanho              | 0,47               | 0,38            | 0,56            | Beta         |
| Disutility Bacteremia       | -0,02              | -0,40           | 0,00            | Beta         |
| Custo administração         | 0,63               | 0,50            | 0,76            | Gama         |

Abaixo, o diagrama de tornado da Figura 18 apresenta os resultados da análise, considerando o desfecho QALY. O parâmetro de maior impacto nos resultados da avaliação econômica foi o custo do manejo da pneumonia. No entanto, nenhum destes parâmetros foi capaz de alterar de maneira significativa os resultados da análise, ou seja, o cenário de dominância da PCV13 se manteve.

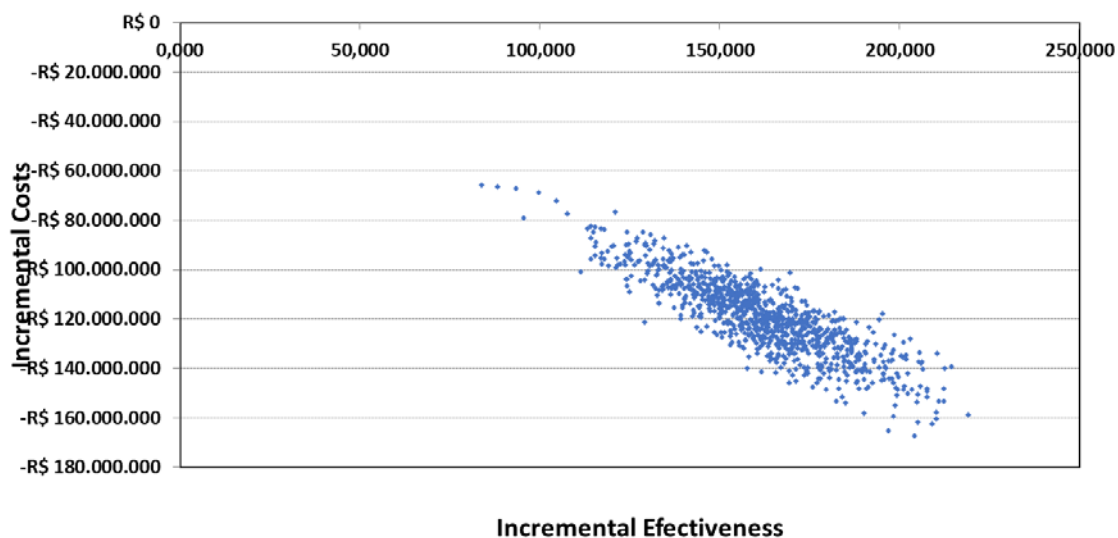




**Figura 18.** Diagrama de tornado com o resultado da análise de sensibilidade determinística.

### 8.12.2 Análise de sensibilidade probabilística

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística estão apresentados no plano de custo-efetividade incremental da Figura 19. De acordo com os resultados da análise, 100% das iterações permaneceram no quadrante IV (menor custo e maior efetividade – cenário de dominância).



**Figura 19.** Resultados da análise de sensibilidade probabilística – Planos de custo-efetividade para o desfecho anos de vida ajustado por qualidade (QALY).

### 8.13 Considerações sobre o modelo de custo-utilidade

Conforme mostrado no PTC, o uso da PCV13 pode contribuir para a redução da DPI e pneumonia em crianças, naqueles países que o implantaram como forma de imunização dessa população. Essa evidência é altamente relevante porque esses eventos provocam hospitalizações, óbitos e, conseqüentemente, aumento de custos para os sistemas de saúde. Além disso, a oferta de uma vacina efetiva nesta faixa etária pode contribuir para a imunização coletiva, reduzindo os eventos de pneumonia nas faixas etárias superiores, como adolescentes, adultos e idosos.

A oferta da vacina PCV10 por meio do PNI a partir de 2010, tem sido fundamental para a prevenção da doença pneumocócica no Brasil; mas entre 2016 a 2019, tem-se percebido um aumento na taxa de hospitalização por pneumonia em crianças nesta faixa etária (até 4 anos de idade), justificado pela falta de proteção aos sorotipos 3, 6A e, especialmente, o 19A.

Nesse contexto, foi desenvolvida uma avaliação de custo-utilidade para comparar os benefícios da PCV13 na redução da DPI e pneumonia em crianças com até cinco anos de idade, em comparação à PCV10, no horizonte de cinco anos. O modelo considera que a cada ano, no horizonte de cinco anos, uma coorte de nascidos vivos é imunizada com PCV10 ou PCV13. Crianças entre 2 e 5 anos de idade, apesar de poderem ser imunizadas com a PCV13, já foram vacinadas previamente com a PCV10, conforme a alta taxa de adesão verificada no período. Sempre que possível, o modelo foi abastecido com dados do próprio sistema de saúde, usando-se a série histórica (2010 a 2019, período antes da pandemia de COVID-19) de adesão à vacinação, internação pelos eventos de DPI e pneumonia, além dos custos envolvidos. Esses dados permitiram o cálculo da efetividade da PCV10 em mundo real, conferindo mais confiança na evidência clínica usada no modelo.

O resultado dessa avaliação é que a ampliação de uso da PCV13 no PNI proporcionará redução dos custos totais com aumento de efetividade, tanto pelo aumento do QALY quanto pela redução dos anos perdidos devido aos óbitos; portanto, um cenário de *cost saving* na perspectiva do Ministério da Saúde (RCEI/QALY = - R\$737.368,53). Esse resultado é justificado, especialmente, pelo menor custo de imunização com a PCV13, dada a proposta de preço apresentada pela empresa; e pela significativa redução dos eventos de pneumonia, que como explicado na introdução deste documento, tem apresentado tendência de aumento a partir de 2016.

Como é sabido, todos os modelos apresentam limitações, não sendo diferente nesta avaliação econômica. A principal limitação diz respeito às evidências clínicas, oriundas de dados separados entre as duas vacinas, visto que não há comparação direta ou indireta entre

PCV10 e PCV13. Conforme discutido no PTC, pode-se considerar muito baixa a possibilidade de realização de uma meta-análise em rede, dada a heterogeneidade dos estudos desenvolvidos com essas vacinas (56). Essas variáveis foram avaliadas nas análises de sensibilidade, mas que não influenciam de forma significativa nos resultados no cenário base.

Por último, cumpre destacar que esse método (uso de dados individuais de duas vacinas em estudos separados) foi usado pela Conitec em seu relatório de avaliação e recomendação de duas vacinas para imunização contra a COVID-19 (Relatório nº 634/2021) (89,90).

## 9 ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

### 9.1 Apresentação

Conforme apresentado e discutido anteriormente, a ampliação de uso da vacina pneumocócica conjugada 13 valente (PCV13) para imunização de crianças com até cinco anos de idade agregará valor clínico às crianças, especialmente pela redução dos casos de DPI provocados pelos sorotipos não cobertos pela vacina pneumocócica conjugada 10 valente (PCV10), aliado a um cenário de dominância (*cost saving*), como demonstrado na avaliação de custo-utilidade.

Como a avaliação de custo-efetividade não se destina a responder às questões específicas de financiamento das tecnologias em avaliação, foi realizada uma análise de impacto orçamentário (AIO), na perspectiva do Ministério da Saúde<sup>5</sup>. Assim, foi elaborado um modelo estático no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA), sendo que o desenho do estudo seguiu as premissas das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (92). Além disso, com a finalidade de aumentar a clareza e a transparência, os principais aspectos do AIO foram sumarizados conforme *checklist CHEERS* (76), conforme mostrado no Quadro 1.

**Quadro 7.** Características do modelo de impacto orçamentário para a ampliação de uso da vacina pneumocócica conjugada 13 valente para imunização de crianças com até cinco anos de idade.

|                                 |                                                                                                                                      |
|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>População alvo</b>           | Crianças com até cinco anos de idade                                                                                                 |
| <b>Perspectiva da análise</b>   | Ministério da Saúde por ser o coordenador da Política Nacional de Imunizações (PNI)                                                  |
| <b>Intervenção</b>              | Vacina pneumocócica conjugada 13 valente em esquema vacinal de 2 + 1                                                                 |
| <b>Comparador</b>               | Vacina pneumocócica conjugada 10 valente em esquema vacinal de 2 + 1                                                                 |
| <b>Horizonte temporal</b>       | Cinco anos                                                                                                                           |
| <b>Taxa de desconto</b>         | Não se aplica                                                                                                                        |
| <b>Estimativa dos custos</b>    | Custo direto com a aquisição das duas vacinas pneumocócicas e custo do manejo dos eventos (doença pneumocócica invasiva e pneumonia) |
| <b>Moeda</b>                    | R\$                                                                                                                                  |
| <b>Modelo escolhido</b>         | Modelo estático em Excel                                                                                                             |
| <b>Análise de sensibilidade</b> | Em cenários (principal e alternativo)                                                                                                |

<sup>5</sup> Considerando que a gestão do Programa Nacional de Imunizações é de responsabilidade majoritária do Ministério da Saúde.

## 9.2 Métodos

### 9.2.1 Premissas e estimativas de parâmetros

Os valores dos parâmetros utilizados no modelo são baseados, predominantemente, das fontes públicas oficiais, tais como Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (nascidos vivos), Ministério da Saúde (preço e quantidade da PCV10 incorporada atualmente) e informação oficial da empresa (preço para ampliação de uso).

De forma geral, no *cenário principal*, primeiramente, foi estimada a população-alvo para a imunização contra doença pneumocócica no país; e posteriormente, aplicados os respectivos custos das vacinas e do manejo dos eventos de relevância – DPI e pneumonia (dados do modelo de custo-utilidade). Além disso, considerou-se que 100% dos vacinados fariam o esquema completo de três doses (esquema 2 + 1), que a coorte de crianças com 2 a 5 anos de idade já foi vacinada previamente com a PCV10 e que a substituição da PCV10 pela PCV13 ocorrerá no primeiro ano da ampliação de uso.

No *cenário alternativo*, após a definição da população-alvo, aplicou-se apenas os custos diretos para aquisição das vacinas, considerando-se as premissas de *switch* entre as vacinas ao longo do horizonte de tempo. Considerou-se que 100% dos vacinados fariam o esquema completo de três doses (esquema 2 + 1). Igualmente ao anterior, neste cenário, a coorte de crianças com 2 a 5 anos de idade já foi vacinada previamente com a PCV10.

### 9.2.2 População alvo

Como a PCV10 está incorporada no PNI desde 2010 para imunização de crianças com até 5 anos de idade, para a definição da população elegível à imunização com a PCV13, optou-se pela utilização da estimativa de doses adquiridas, a partir da série histórica do Ministério da Saúde. Os critérios utilizados estão mostrados abaixo:

- a) **Série histórica de aquisição da PCV10:** A partir dos contratos públicos do Ministério da Saúde, foram sistematizadas as quantidades adquiridas da vacina entre 2015 a 2022, conforme mostrado na Tabela 22.

**Tabela 22.** Quantidade, em doses, da vacina pneumocócica conjugada 10 valente adquirida pelo Ministério da Saúde para atender ao Programa Nacional de Imunizações, no período de 2015 a 2022.

| Ano  | Volume de PCV10 adquirida pelo MS |
|------|-----------------------------------|
| 2015 | 11.000.000                        |
| 2016 | 9.434.076                         |
| 2017 | 11.000.000                        |
| 2018 | 9.000.000                         |
| 2019 | 9.547.650                         |
| 2020 | 7.055.848                         |
| 2021 | 8.000.000                         |
| 2022 | 8.000.000                         |

PCV10: vacina pneumocócica conjugada 10 valente

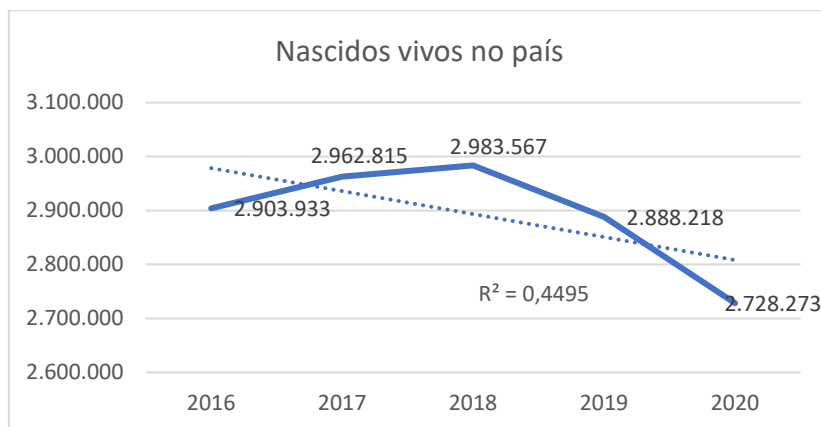
**b) Estimativa do número de doses da vacina pneumocócica entre 2023 a 2027:**

Como o número de crianças nascidas vivas no Brasil está em tendência de queda, de acordo com os dados do IBGE (ver Figura 20) (77), a estimativa do número de doses da PCV13 foi calculada por meio da aplicação de um crescimento de 5% ao ano, a partir da quantidade adquirida em 2022, cujos dados estão mostrados na Tabela 23. Importante salientar que a quantidade estimada será suficiente para imunizar entre 2,8 milhões a 3,4 milhões de crianças de até cinco anos de idade, por ano.

**Tabela 23.** Estimativa da quantidade, em doses, da vacina pneumocócica conjugada 13 valente a ser adquirida pelo Ministério da Saúde para atender ao Programa Nacional de Imunizações, no período de 2023 a 2027.

| Ano  | Quantidade anual (em doses) de vacina pneumocócica | Número de crianças imunizadas com essa quantidade de dose |
|------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| 2023 | 8.400.000                                          | 2.800.000                                                 |
| 2024 | 8.820.000                                          | 2.940.000                                                 |
| 2025 | 9.261.000                                          | 3.087.000                                                 |
| 2026 | 9.724.050                                          | 3.241.350                                                 |
| 2027 | 10.210.253                                         | 3.403.418                                                 |

Cumprir informar que, para o cálculo da população elegível, não foi considerado o número de crianças nascidas vivas porque, a partir de 2019, há uma tendência de queda neste número. A aplicação de uma tendência poderia gerar uma estimativa pouco confiável pelo fato de que a série histórica é muito curta (dois anos de dados mostrando decréscimo), conforme mostrado na Figura 20.



**Figura 20.** Número de nascidos vivos no Brasil entre 2016 a 2020, segundo os dados Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística de 2022.

### 9.2.3 Perspectiva da análise

O modelo foi construído na perspectiva do Ministério da Saúde, visto ser a entidade coordenadora da Política Nacional de Imunizações (PNI); portanto, responsável pela elaboração dos calendários de vacinação no país e pelo financiamento e aquisição das vacinas incorporadas.

### 9.2.4 Intervenção

Vacina pneumocócica conjugada 13 valente em esquema vacinal de 2 + 1 doses.

### 9.2.5 Comparador

Vacina pneumocócica conjugada 10 valente em esquema vacinal de 2 + 1 doses.

### 9.2.6 Horizonte temporal

O impacto orçamentário foi estimado em 5 anos.

### 9.2.7 Cenário principal

Neste cenário, além das variáveis acima descritas, considerou-se que a substituição da PCV10 para a PCV13 ocorrerá no primeiro ano da ampliação de uso e os eventos de DPI e pneumonia obtidos dos resultados da custo-utilidade, conforme abaixo descrito.

### 9.2.7.1 Participação das vacinas no Programa Nacional de Imunizações

Considerando-se que há muito mais eventos de DPI e pneumonia nas crianças imunizadas com a PCV10, qualquer participação de mercado em concomitância com a PCV13, poderá confundir os benefícios econômicos da PCV13. Por isso, nesse cenário, foi considerado que desde o primeiro ano, a PCV13 terá 100% de participação no PNI, conforme mostrado na Tabela 24.

**Tabela 24.** Participação da vacina pneumocócica conjugada 13 valente, no cenário atual.

| Cenário base | 2023        | 2024        | 2025        | 2026        | 2027        |
|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| PCV10        | 100%        | 100%        | 100%        | 100%        | 100%        |
| PCV13        | 0%          | 0%          | 0%          | 0%          | 0%          |
| <b>Total</b> | <b>100%</b> | <b>100%</b> | <b>100%</b> | <b>100%</b> | <b>100%</b> |

PCV10: vacina pneumocócica conjugada 10 valente; PCV13: vacina pneumocócica conjugada 13 valente

**Tabela 25.** Participação da vacina pneumocócica conjugada 13 valente, no cenário principal.

| Cenário base | 2023        | 2024        | 2025        | 2026        | 2027        |
|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| PCV10        | 0%          | 0%          | 0%          | 0%          | 0%          |
| PCV13        | 100%        | 100%        | 100%        | 100%        | 100%        |
| <b>Total</b> | <b>100%</b> | <b>100%</b> | <b>100%</b> | <b>100%</b> | <b>100%</b> |

PCV10: vacina pneumocócica conjugada 10 valente; PCV13: vacina pneumocócica conjugada 13 valente

### 9.2.7.2 Casos evitados de doença pneumocócica invasiva e pneumonia

Esse cenário considera os custos evitados com o manejo dos eventos de interesse (DPI e pneumonia) e que foram obtidos da análise de custo-utilidade, conforme mostrado nas Tabelas abaixo.

**Tabela 26.** Eventos de doença pneumocócica invasiva e pneumonia para as vacinas PCV10 e PCV13 usados no modelo de impacto orçamentário. Ano 1

| Desfechos de efetividade da coorte - Ano 1 | PCV13         | PCV10         | Redução absoluta | Redução percentual | Fonte             |
|--------------------------------------------|---------------|---------------|------------------|--------------------|-------------------|
| <b>Eventos</b>                             | <b>14.809</b> | <b>21.141</b> | <b>6.332</b>     | <b>30%</b>         | Resultados da ACU |
| Sepse                                      | 2             | 7             | 6                | 75%                |                   |
| Bacteremia                                 | 2             | 8             | 6                | 75%                |                   |
| Pneumonia                                  | 14.807        | 21.133        | 6.326            | 30%                |                   |



**Tabela 27.** Eventos de doença pneumocócica invasiva e pneumonia para as vacinas PCV10 e PCV13 usados no modelo de impacto orçamentário. Ano 2

| <b>Desfechos de efetividade da coorte - Ano 2</b> | <b>PCV13</b> | <b>PCV10</b> | <b>Redução absoluta</b> | <b>Redução percentual</b> | <b>Fonte</b>      |
|---------------------------------------------------|--------------|--------------|-------------------------|---------------------------|-------------------|
| <b>Eventos</b>                                    | 14.104       | 20.135       | 6.030                   | <b>30%</b>                | Resultados da ACU |
| Sepse                                             | 2            | 7            | 5                       | <b>75%</b>                |                   |
| Bacteremia                                        | 2            | 7            | 6                       | <b>75%</b>                |                   |
| Pneumonia                                         | 14.102       | 20.127       | 6.025                   | <b>30%</b>                |                   |

**Tabela 28.** Eventos de doença pneumocócica invasiva e pneumonia para as vacinas PCV10 e PCV13 usados no modelo de impacto orçamentário. Ano 3

| <b>Desfechos de efetividade da coorte - Ano 3</b> | <b>PCV13</b> | <b>PCV10</b> | <b>Redução absoluta</b> | <b>Redução percentual</b> | <b>Fonte</b>      |
|---------------------------------------------------|--------------|--------------|-------------------------|---------------------------|-------------------|
| <b>Eventos</b>                                    | 12.793       | 18.263       | 5.470                   | <b>30%</b>                | Resultados da ACU |
| Sepse                                             | 2            | 6            | 5                       | <b>75%</b>                |                   |
| Bacteremia                                        | 2            | 7            | 5                       | <b>75%</b>                |                   |
| Pneumonia                                         | 12.791       | 18.256       | 5.465                   | <b>30%</b>                |                   |

**Tabela 29.** Eventos de doença pneumocócica invasiva e pneumonia para as vacinas PCV10 e PCV13 usados no modelo de impacto orçamentário. Ano 4

| <b>Desfechos de efetividade da coorte - Ano 4</b> | <b>PCV13</b> | <b>PCV10</b> | <b>Redução absoluta</b> | <b>Redução percentual</b> | <b>Fonte</b>      |
|---------------------------------------------------|--------------|--------------|-------------------------|---------------------------|-------------------|
| <b>Eventos</b>                                    | 11.051       | 15.776       | 4.725                   | <b>30%</b>                | Resultados da ACU |
| Sepse                                             | 1            | 6            | 4                       | <b>75%</b>                |                   |
| Bacteremia                                        | 1            | 6            | 4                       | <b>75%</b>                |                   |
| Pneumonia                                         | 11.049       | 15.770       | 4.721                   | <b>30%</b>                |                   |

**Tabela 30.** Eventos de doença pneumocócica invasiva e pneumonia para as vacinas PCV10 e PCV13 usados no modelo de impacto orçamentário. Ano 5

| <b>Desfechos de efetividade da coorte - Ano 5</b> | <b>PCV13</b> | <b>PCV10</b> | <b>Redução absoluta</b> | <b>Redução percentual</b> | <b>Fonte</b>      |
|---------------------------------------------------|--------------|--------------|-------------------------|---------------------------|-------------------|
| <b>Eventos</b>                                    | 9.092        | 12.979       | 3.887                   | <b>30%</b>                | Resultados da ACU |
| Sepse                                             | 1            | 5            | 3                       | <b>75%</b>                |                   |
| Bacteremia                                        | 1            | 5            | 4                       | <b>75%</b>                |                   |
| Pneumonia                                         | 9.090        | 12.974       | 3.884                   | <b>30%</b>                |                   |

### 9.2.8 Cenário alternativo

No cenário alternativo, após a definição da população-alvo, aplicou-se apenas os custos diretos para aquisição das vacinas, considerando-se as premissas de *switch* entre as vacinas ao longo do horizonte de tempo, conforme explicado abaixo.

### 9.2.8.1 Participação das vacinas no Programa Nacional de Imunizações

Como se trata de demanda de substituição de vacinas no PNI (PCV10 pela PCV13), neste cenário, o modelo considerou que, no máximo, em até três anos, as crianças serão imunizadas somente com a PCV13. As premissas de taxas de substituição estão mostradas na Tabela 31, Tabela 32, Tabela 33 e Tabela 34. Esse tempo pode ser considerado conservador, visto que em países que incorporaram a PCV13 após a PCV10, o tempo para a total substituição foi de 12 meses, como na Colômbia, por exemplo (93). Por isso, esse cenário foi colocado como alternativo.

**Tabela 31.** Participação da vacina pneumocócica conjugada 13 valente, no cenário atual (base).

| Cenário base | 2023        | 2024        | 2025        | 2026        | 2027        |
|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| PCV10        | 100%        | 100%        | 100%        | 100%        | 100%        |
| PCV13        | 0%          | 0%          | 0%          | 0%          | 0%          |
| <b>Total</b> | <b>100%</b> | <b>100%</b> | <b>100%</b> | <b>100%</b> | <b>100%</b> |

PCV10: vacina pneumocócica conjugada 10 valente; PCV13: vacina pneumocócica conjugada 13 valente

**Tabela 32.** Participação da vacina pneumocócica conjugada 13 valente, no cenário 1.

| Cenário base | 2023        | 2024        | 2025        | 2026        | 2027        |
|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| PCV10        | 40%         | 30%         | 20%         | 0%          | 0%          |
| PCV13        | 60%         | 70%         | 80%         | 100%        | 100%        |
| <b>Total</b> | <b>100%</b> | <b>100%</b> | <b>100%</b> | <b>100%</b> | <b>100%</b> |

PCV10: vacina pneumocócica conjugada 10 valente; PCV13: vacina pneumocócica conjugada 13 valente

**Tabela 33.** Participação da vacina pneumocócica conjugada 13 valente, no cenário 2.

| Cenário base | 2023        | 2024        | 2025        | 2026        | 2027        |
|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| PCV10        | 30%         | 20%         | 10%         | 0%          | 0%          |
| PCV13        | 70%         | 80%         | 90%         | 100%        | 100%        |
| <b>Total</b> | <b>100%</b> | <b>100%</b> | <b>100%</b> | <b>100%</b> | <b>100%</b> |

PCV10: vacina pneumocócica conjugada 10 valente; PCV13: vacina pneumocócica conjugada 13 valente

**Tabela 34.** Participação da vacina pneumocócica conjugada 13 valente, no cenário 3.

| Cenário base | 2023        | 2024        | 2025        | 2026        | 2027        |
|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| PCV10        | 20%         | 10%         | 0%          | 0%          | 0%          |
| PCV13        | 80%         | 90%         | 100%        | 100%        | 100%        |
| <b>Total</b> | <b>100%</b> | <b>100%</b> | <b>100%</b> | <b>100%</b> | <b>100%</b> |

PCV10: vacina pneumocócica conjugada 10 valente; PCV13: vacina pneumocócica conjugada 13 valente

### 9.2.9 Custos

Para ambos os cenários (principal e alternativo), o modelo considerou os preços das duas vacinas mostrados na seção 8.8.1, sendo que este foi o único custo utilizado no cenário alternativo.

Para o cenário principal, utilizou-se os custos para os manejos dos eventos DPI e pneumonia, mostrados na seção 9.2.7.2. Os custos do manejo de tais eventos foram aqueles usados no modelo de custo-utilidade e que estão mostrados na seção 8.8.3 (Tabela 17).

## 9.3 Análise de sensibilidade

Considerando-se que as principais variáveis empregadas no modelo têm pouca incerteza, como a quantidade de doses adquiridas da vacina PCV10 ao longo do tempo e os preços envolvidos (PCV10 e proposta de preço para ampliação de uso da PCV13), optou-se por desenvolver a análise de impacto orçamentário em dois cenários (principal e alternativo), como anteriormente explicado.

## 9.4 Resultados do impacto orçamentário

### 9.4.1 Cenário principal

No cenário principal, onde o modelo consegue captar a economia com recursos diretos pelos casos evitados de DPI e pneumonia, a economia para o Ministério da Saúde será na ordem de R\$ 134 milhões, em cinco anos, como mostrado na Tabela 35.

Essa economia é justificada pela redução significativa dos casos de internação de DPI e, especialmente, pneumonia conforme mostrado nos resultados da custo-utilidade, além do menor preço de aquisição da PCV13 em relação à PCV10.

**Tabela 35.** Estimativa do impacto orçamentário, em 5 anos, da ampliação de uso da vacina pneumocócica conjugada 13-valente no Programa Nacional de Imunizações do Ministério da Saúde. Cenário principal

| Ano   | Cenário base         | Cenário projetado 1  | Cost saving          |
|-------|----------------------|----------------------|----------------------|
| 2023  | R\$ 633.822.874,96   | R\$ 602.572.295,52   | - R\$ 31.250.579,44  |
| 2024  | R\$ 656.260.203,63   | R\$ 626.297.989,14   | - R\$ 29.962.214,49  |
| 2025  | R\$ 676.165.693,33   | R\$ 648.585.579,21   | - R\$ 27.580.114,12  |
| 2026  | R\$ 694.729.614,00   | R\$ 670.353.193,71   | - R\$ 24.376.420,29  |
| 2027  | R\$ 713.387.656,55   | R\$ 692.625.847,01   | - R\$ 20.761.809,54  |
| Total | R\$ 3.374.366.042,47 | R\$ 3.240.434.904,59 | - R\$ 133.931.137,88 |

### 9.4.2 Cenário alternativo

Neste cenário alternativo, considerando-se o total de doses necessárias para a imunização de todas as crianças até cinco anos de idade, a participação das duas vacinas no PNI e a diferença nos custos de imunização por criança, por ano, pôde-se calcular o impacto orçamentário resultante da ampliação de uso da PCV13 ao SUS (Tabela 34, Tabela 35 e Tabela 36).

No cenário base, com essas premissas, o investimento do Ministério da Saúde será de aproximadamente R\$ 2,98 bilhões, sendo que a ampliação de uso da PCV13 resultará em uma economia de R\$ 12,3 milhões (cenário 1), R\$ 13,2 milhões (cenário 2) e de R\$ 14,0 milhões (cenário 3), em cinco anos. Ou seja, no cenário mais conservador, a proposta de preço ofertada pela empresa proporcionará economia nos recursos do Ministério da Saúde na aquisição das vacinas contra as doenças pneumocócicas.

**Tabela 36.** Estimativa do impacto orçamentário, em 5 anos, da ampliação de uso da vacina pneumocócica conjugada 13-valente no Programa Nacional de Imunizações do Ministério da Saúde. Cenário 1

| Ano   | Cenário base         | Cenário projetado 1  | Cost saving        |
|-------|----------------------|----------------------|--------------------|
| 2023  | R\$ 539.028.000,00   | R\$ 537.415.200,00   | -R\$ 1.612.800,00  |
| 2024  | R\$ 565.979.400,00   | R\$ 564.003.720,00   | -R\$ 1.975.680,00  |
| 2025  | R\$ 594.278.370,00   | R\$ 591.907.554,00   | -R\$ 2.370.816,00  |
| 2026  | R\$ 623.992.288,50   | R\$ 620.880.592,50   | -R\$ 3.111.696,00  |
| 2027  | R\$ 655.191.902,93   | R\$ 651.924.622,13   | -R\$ 3.267.280,80  |
| Total | R\$ 2.978.469.961,43 | R\$ 2.966.131.688,63 | -R\$ 12.338.272,80 |

**Tabela 37.** Estimativa do impacto orçamentário, em 5 anos, da ampliação de uso da vacina pneumocócica conjugada 13-valente no Programa Nacional de Imunizações do Ministério da Saúde. Cenário 2

| Ano   | Cenário base         | Cenário projetado 2  | Cost saving        |
|-------|----------------------|----------------------|--------------------|
| 2023  | R\$ 539.028.000,00   | R\$ 537.146.400,00   | -R\$ 1.881.600,00  |
| 2024  | R\$ 565.979.400,00   | R\$ 563.721.480,00   | -R\$ 2.257.920,00  |
| 2025  | R\$ 594.278.370,00   | R\$ 591.611.202,00   | -R\$ 2.667.168,00  |
| 2026  | R\$ 623.992.288,50   | R\$ 620.880.592,50   | -R\$ 3.111.696,00  |
| 2027  | R\$ 655.191.902,93   | R\$ 651.924.622,13   | -R\$ 3.267.280,80  |
| Total | R\$ 2.978.469.961,43 | R\$ 2.965.284.296,63 | -R\$ 13.185.664,80 |

**Tabela 38.** Estimativa do impacto orçamentário, em 5 anos, da ampliação de uso da vacina pneumocócica conjugada 13-valente no Programa Nacional de Imunizações do Ministério da Saúde. Cenário 3

| Ano          | Cenário base                | Cenário projetado 3         | Cost saving               |
|--------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| 2023         | R\$ 539.028.000,00          | R\$ 536.877.600,00          | -R\$ 2.150.400,00         |
| 2024         | R\$ 565.979.400,00          | R\$ 563.439.240,00          | -R\$ 2.540.160,00         |
| 2025         | R\$ 594.278.370,00          | R\$ 591.314.850,00          | -R\$ 2.963.520,00         |
| 2026         | R\$ 623.992.288,50          | R\$ 620.880.592,50          | -R\$ 3.111.696,00         |
| 2027         | R\$ 655.191.902,93          | R\$ 651.924.622,13          | -R\$ 3.267.280,80         |
| <b>Total</b> | <b>R\$ 2.978.469.961,43</b> | <b>R\$ 2.964.436.904,63</b> | <b>-R\$ 14.033.056,80</b> |

## 9.5 Considerações sobre o impacto orçamentário

A análise do impacto orçamentário avaliou a ampliação de uso da PCV13 no PNI, como forma mais efetiva de imunização das crianças brasileiras com até cinco anos de idade, especialmente, pela redução dos casos de DPI e pneumonia provocadas pelos sorotipos 3, 6A e 19A não presentes na vacina PCV10 ofertada pelo PNI desde 2010.

O modelo foi desenvolvido para captar os benefícios clínicos com a redução dos casos de DPI e pneumonia e a diferença no preço das vacinas e, consequentemente, dos custos da imunização das crianças nascidas vivas. Neste cenário, onde se propõe a substituição da PCV10 pela PCV13 em um ano, a economia direta para o Ministério da Saúde será de aproximadamente R\$ 134 milhões, em cinco anos. Essa economia é justificada, especialmente, pela proposta de preço ofertada pela empresa e pela redução de 26.420 casos de internação por pneumonia no período.

Considerando-se apenas a quantidade estimada de doses e o preço ofertado pela empresa para a ampliação de uso da PCV13 (cenário alternativo), em todos os cenários de participação de mercado analisado, haverá economia de recursos do Ministério da Saúde, que varia entre R\$ 12,3 milhões a R\$ 14,0 milhões, em cinco anos.

Como o modelo foi elaborado a partir do histórico de aquisição da PCV10 e que há uma estimativa de redução dos nascidos vivos no país, a demanda estimada para a PCV13 no horizonte da análise, pode superestimar a economia projetada, nos dois cenários. Contudo, tal limitação pode ser atenuada pelo fato de que a estimativa da quantidade necessária do imunizante (PCV13) foi calculada a partir da última aquisição do Ministério da Saúde (2022), segunda menor quantidade adquirida desde 2015.

## 10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A efetividade da vacina pneumocócica conjugada 13 valente (PCV13 - Prevenar 13®) na prevenção de DPI e pneumonia causadas por pneumococos em crianças com até cinco anos de idade foi avaliada a partir de uma revisão da literatura e sistematizada na forma de PTC. Foram incluídos quatro estudos de coorte, sendo dois estudos de coorte retrospectivos (12,62) e dois prospectivos (13,63). Em síntese, os resultados mostraram que a PCV13 reduz os eventos de DPI provocados pelos sorotipos 3, 6A e 19A em taxas superiores ao período anterior à introdução desta vacina, no cenário em que outras PCVs já tinha sido implementada (PCV7/PCV10). E tal resposta favorável tem sido justificada pela redução da circulação dos sorotipos presentes na PCV10, notadamente, o sorotipo 19A.

Devido à heterogeneidade das evidências disponíveis e a escassez de dados *head-to-head*, quaisquer comparações diretas ou indiretas entre as duas vacinas (PCV10 e PCV13) tornam-se limitadas. Digno de nota, cumpre informar que McGirr *et al.*, (2019) (56) publicaram uma revisão sistemática para comparar as duas vacinas (PCV10 *versus* PCV13), mas concluíram que não há possibilidade da realização de uma comparação quantitativa por meta-análise em rede (NMA) porque não há possibilidade de conexão entre os dois ensaios clínicos pivotais conduzidos com as duas tecnologias. Isso porque os estudos pivotais foram comparados com “não vacinação” para o desfecho de imunogenicidade (54,55). Consequentemente, os achados do estudo publicado por Yeh *et al.*, (2010) (54) demonstraram que a PCV13 é eficaz e segura para os 10 sorotipos presentes na PCV10 e, adicionalmente, se mostrou efetiva na proteção para os sorotipos 3, 6A e 19A (não presentes na PCV10).

Vale ressaltar que a análise da imunogenicidade, favorece a capacidade de produção de IgG e opsonofagocitose da PCV13, tanto para os sorotipos em comum, quanto para seus sorotipos exclusivos. No dado avaliado, a magnitude da resposta após as doses primárias e a dose de reforço foi maior com PCV13 para oito e sete dos sorotipos compartilhados, respectivamente. Adicionalmente, a vacina PCV13 promoveu fortes respostas para sorotipos não-PCV10, com mais de 94% e 99% das crianças respondendo após as doses primárias e de reforço, respectivamente, em especial ao sorotipo 19A. A diferença de imunogenicidade para sorotipos exclusivos da PCV13 também foi apontada no citado relatório da OMS.

Tal diferença pode explicar os distintos cenários epidemiológicos descritos em países que utilizaram PCV10 e PCV13 em seus programas nacionais de imunização. Conforme avaliado, apesar de alguns estudos relatarem eficácia e imunogenicidade da PCV10 ao sorotipo 19A, o que se observou do ponto de vista epidemiológico em países que utilizaram PCV10

universalmente, foi na verdade, um aumento do número de casos de doença invasiva causada pelo sorotipo 19A, inclusive em população vacinada. Isso torna questionável a eventual proteção cruzada conferida pelo sorotipo 19F, contido na vacina PCV10. Esse aumento foi mais observado em períodos tardios de introdução da vacina PCV10 e vem se mostrando sustentável ao longo dos anos.

Os dados brasileiros são relevantes nesse contexto. A vacina PCV10 foi introduzida em 2010 no país e tem apresentado bons resultados de efetividade, com redução de DPI, por exemplo. Contudo, estudos contemplando a análise de cinco anos após a introdução da PCV10 no país, já evidenciavam aumento da circulação de sorotipos não contidos na PCV10, em todas as idades, em especial do sorotipo 19A (9). Esse aumento na prevalência se manteve nos relatórios mais recentes de vigilância epidemiológica, através dos dados do SIREVA II, onde o sorotipo 19A chegou a representar, em 2018, 40% dos casos de DPI analisados pelo sistema, na população menor de 5 anos de idade no Brasil (4).

Mais ainda, no Brasil, o aumento da circulação do sorotipo 19A deve chamar atenção pelo seu perfil genético. As amostras isoladas no país, pertencentes ao complexo clonal CC320 tem, por característica, a resistência a múltiplos antibióticos considerados de primeira linha para o tratamento de infecções pneumocócica na comunidade. Os dados do Brasil, de acordo com SIREVA II de 2018, já apontam em menores de 5 anos de idade, que 88% das amostras de 19A isoladas de doença invasiva em sítio meníngeo apresentaram resistência à penicilina. Enquanto nas amostras isoladas de 19A em sítios não meníngeos, em menores de 5 anos, 49% já apresentavam resistência intermediária à penicilina (4). Os benefícios da disponibilidade de PCV13 para a população estão amparados ainda na vasta experiência de seu uso em programas nacionais de imunização em todo mundo, e na tendência de substituição de vacinas menos valentes por PCV13 em muitos países. O Brasil também já disponibiliza no PNI a vacina PCV13 para grupos de risco para doença pneumocócica.

Aliado a esses aspectos clínicos/epidemiológicos, a análise de custo-utilidade desenvolvida na perspectiva do Ministério da Saúde (PNI) mostrou que a ampliação de uso da PCV13 é dominante em relação à vacina PCV10, ou seja, apresenta maior efetividade com a redução dos custos envolvidos (*cost saving*). Essa dominância é mantida em todos os desfechos analisados, ou seja, QALY e anos de vida perdidos. Importante salientar que o modelo foi construído usando, sempre que possível, dados locais, visto a boa série histórica de implementação da PCV10. Esse cenário de *cost saving* é justificado, especialmente, pelo menor preço da PCV13 em relação à PCV10 (proposta da empresa) e a significativa redução dos eventos

de pneumonia (26.420 casos no período). Mesmo com a implementação da PCV10, em 2019 (ano mais recente antes da pandemia por COVID-19) foram registrados, aproximadamente, 190 mil casos de internação por este evento. Esses benefícios podem ser ainda maiores, visto a possibilidade de proteção de outras faixas etárias pela imunização de rebanho e outros desfechos não considerados, como otite média.

Do ponto de vista orçamentário, o modelo mostrou uma redução do impacto orçamentário para o Ministério da Saúde na ordem de R\$ 134 milhões em cinco anos, considerando-se a proposta de preço apresentada pela empresa e a redução dos custos diretos com a redução significativa dos custos dos eventos (DPI e pneumonia). Quando apenas os custos da aquisição das vacinas são considerados, a economia direta para o orçamento do PNI/MS é de R\$ 12 a 14 milhões em cinco anos.

Vale salientar que, como a PCV13 tem a apresentação de caneta preenchida, adicionalmente, os entes subnacionais poderão ter uma economia anual de aproximadamente R\$ 1,7 milhão com aquisição de seringas e agulhas usadas na preparação da PCV10. Esses cálculos não estão nos modelos porque a perspectiva adotada é do Ministério da Saúde.

Para concluir, o conjunto dos dados epidemiológicos sistematizados e as evidências clínicas, somados ao resultado favorável da análise de custo-utilidade, se coadunam com a atual recomendação da OMS (42), publicada em 2019, que destaca que a escolha de um tipo de vacina num país deve considerar as condições do programa, garantia de abastecimento, preços sustentáveis à realidade local, a prevalência local dos sorotipos e o padrão de resistência antimicrobiana desses sorotipos. Nesse contexto, os dados apresentados neste dossiê cumprem com esses requisitos, podendo contribuir para justificar a ampliação do uso da PCV13 para vacinação de forma universal para crianças menores de 5 anos de idade, em substituição total à PCV10 atualmente ofertada pelo Programa Nacional de Imunizações do Ministério da Saúde.



## 11 REFERÊNCIAS

1. Moore MR, Gertz RE, Woodbury RL, Barkocy-Gallagher GA, Schaffner W, Lexau C, et al. Population snapshot of emergent *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A in the United States, 2005. *J Infect Dis*. 2008;197(7):1016–27.
2. Pai R, Moore MR, Pilishvili T, Gertz RE, Whitney CG, Beall B. Postvaccine genetic structure of *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A from children in the United States. *J Infect Dis*. 2005;192(11):1988–95.
3. Reinert R, Jacobs MR, Kaplan SL. Pneumococcal disease caused by serotype 19A: Review of the literature and implications for future vaccine development. *Vaccine*. 2010;28(26):4249–59.
4. Secretaria do Estado da Saúde. Informação da vigilância das pneumonias e meningites bacterianas [Internet]. Secretaria do Estado da Saúde. 2020 [citado 23 de maio de 2022]. p. 1–36. Available at: [www.ial.sp.gov.br/resources/insituto-adolfo-lutz/publicacoes/sireva\\_2020\\_hi\\_men\\_spn\\_portal\\_ial\\_06-06-2021.pdf](http://www.ial.sp.gov.br/resources/insituto-adolfo-lutz/publicacoes/sireva_2020_hi_men_spn_portal_ial_06-06-2021.pdf)
5. Cassiolato AP, Almeida SCG, Andrade AL, Minamisava R, Brandileone MC de C. Expansion of the multidrug-resistant clonal complex 320 among invasive *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A after the introduction of a ten-valent pneumococcal conjugate vaccine in Brazil. *PLoS One*. 2018;13(11):e0208211.
6. Negash AA, Asrat D, Abebe W, Hailemariam T, Gebre M, Aseffa A, et al. Pneumococcal serotype 19A is the major cause of pediatric acute otitis media with ruptured tympanic membrane in Addis Ababa, Ethiopia, 5 years after the introduction of the ten-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. novembro de 2019;126:109638.
7. Potin M, Fica A, Wilhem J, Cerda J, Contreras L, Escobar C, et al. [Statement of the Advisory Immunization Committee of the Chilean Society of Infectious Diseases on the emergence of serotype 19A pneumococcal infection and the use of pneumococcal conjugated vaccine in Chilean children]. *Rev Chil Infectol organo Of la Soc Chil Infectol*. junho de 2016;33(3):304–6.
8. World Health Organization (WHO). Pneumococcal disease [Internet]. World Health Organization. 2019 [citado 23 de maio de 2022]. Available at: <https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/vaccine-standardization/pneumococcal-disease>
9. Brandileone M-CC, Almeida SCG, Minamisava R, Andrade A-L. Distribution of invasive *Streptococcus pneumoniae* serotypes before and 5 years after the introduction of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in Brazil. *Vaccine*. maio de 2018;36(19):2559–66.
10. Brandileone M-C de C, Zanella RC, Almeida SCG, Cassiolato AP, Lemos APS de, Salgado MM, et al. Long-term effect of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in children in Brazil. *Vaccine*. agosto de 2019;37(36):5357–63.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Prevenar 13 (vacina pneumocócica 13-valente (conjugada) [Internet]. ANVISA. 2022 [citado 23 de maio de 2022]. p. 1–42. Available at: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=121100468>
12. Lu C-Y, Chiang C-S, Chiu C-H, Wang E-T, Chen Y-Y, Yao S-M, et al. Successful Control of *Streptococcus pneumoniae* 19A Replacement With a Catch-up Primary Vaccination Program in Taiwan. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. outubro de 2019;69(9):1581–7.

13. Ladhani SN, Collins S, Djennad A, Sheppard CL, Borrow R, Fry NK, 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*. abril de 2018;18(4):441–51.
14. Moore MR, Link-Gelles R, Schaffner W, Lynfield R, Lexau C, Bennett NM, et al. Effect of use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children on invasive pneumococcal disease in children and adults in the USA: Analysis of multisite, population-based surveillance. *Lancet Infect Dis* [Internet]. março de 2015;15(3):301–9. Available at: <http://www.journals.elsevier.com/the-lancet-infectious-diseases>
15. Waight PA, Andrews NJ, Ladhani SN, Sheppard CL, Slack MPE, Miller E. Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. maio de 2015;15(5):535–43.
16. Mackenzie GA, Hill PC, Jeffries DJ, Hossain I, Uchendu U, Ameh D, et al. Effect of the introduction of pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in The Gambia: a population-based surveillance study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. junho de 2016;16(6):703–11. Available at: <http://www.journals.elsevier.com/the-lancet-infectious-diseases>
17. Ben-Shimol S, Greenberg D, Givon-Lavi N, Schlesinger Y, Somekh E, Aviner S, et al. Early impact of sequential introduction of 7-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on IPD in Israeli children <5 years: an active prospective nationwide surveillance. *Vaccine*. junho de 2014;32(27):3452–9.
18. Becker-Dreps S, Amaya E, Liu L, Moreno G, Rocha J, Briceño R, et al. Changes in childhood pneumonia and infant mortality rates following introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Nicaragua. *Pediatr Infect Dis J*. junho de 2014;33(6):637–42.
19. Gabarrot GG, Ló Pez Vega M, Pé Rez Giffoni G, Herná Ndez S, Cardinal P, Fé Lix V, et al. Effect of Pneumococcal Conjugate Vaccination in Uruguay, a Middle-Income Country. Available at: [www.plosone.org](http://www.plosone.org)
20. López EL, Glatstein E, Ezcurra GC, Iacono M, Teplitz E, Garnero A V., et al. Rapid decrease in rates of hospitalization resulting from invasive pneumococcal disease and community-acquired pneumonia in children aged < 60 months after 13-valent pneumococcal conjugate vaccine introduction in Argentina. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2018;7(1):30–5.
21. Greenberg D, Givon-Lavi N, Ben-Shimol S, Ziv JB, Dagan R. Impact of PCV7/PCV13 introduction on community-acquired alveolar pneumonia in children <5 years. *Vaccine*. agosto de 2015;33(36):4623–9.
22. Griffin MR, Mitchel E, Moore MR, Whitney CG, Grijalva CG, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Declines in pneumonia hospitalizations of children aged. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2014;63(44):995–8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25375070><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4860731>
23. Janoir C, Lepoutre A, Gutmann L, Varon E. Insight into resistance phenotypes of emergent non 13-valent pneumococcal conjugate vaccine type pneumococci isolated from invasive disease after 13-valent Pneumococcal conjugate vaccine implementation in France. *Open Forum Infect Dis*. 2016;3(1):1–9.
24. Kawai K, Adil EA, Barrett D, Manganella J, Kenna MA. Ambulatory Visits for Otitis Media before and after the Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccination. *J Pediatr* [Internet]. 2018;201:122-127.e1. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.05.047>

25. Sings HL, De Wals P, Gessner BD, Isturiz R, Laferriere C, McLaughlin JM, et al. Effectiveness of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Against Invasive Disease Caused by Serotype 3 in Children: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am.* maio de 2019;68(12):2135–43.
26. Lepoutre A, Varon E, Georges S, Dorléans F, Janoir C, Gutmann L, et al. Impact of the pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in France, 2001-2012. *Vaccine.* janeiro de 2015;33(2):359–66.
27. Marom T, Tan A, Wilkinson GS, Pierson KS, Freeman JL, Chonmaitree T. Trends in otitis media-related health care use in the united states, 2001-2011. *JAMA Pediatr.* 2014;168(1):68–75.
28. Pérez MC, Algorta G, Chamorro F, Romero C, Varela A, Cedres A, et al. Changes in hospitalizations for pneumonia after universal vaccination with pneumococcal conjugate vaccines 7/13 valent and haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in a pediatric referral hospital in Uruguay. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33(7):753–9.
29. Pérez MC, Mota MI, Giachetto G, Sánchez Varela M, Galazka J, Gutierrez S, et al. Pneumococcal Meningitis Before and After Universal Vaccination With Pneumococcal Conjugate Vaccines 7/13, Impact on Pediatric Hospitalization in Public and Nonpublic Institutions, in Uruguay. *Pediatr Infect Dis J.* outubro de 2017;36(10):1000–1.
30. Jayasinghe S, Menzies R, Chiu C, Toms C, Blyth CC, Krause V, et al. Long-term Impact of a “3 + 0” Schedule for 7- and 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccines on Invasive Pneumococcal Disease in Australia, 2002-2014. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am.* janeiro de 2017;64(2):175–83.
31. Angoulvant F, Levy C, Grimprel E, Varon E, Lorrot M, Biscardi S, et al. Early impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on community-acquired pneumonia in children. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am.* abril de 2014;58(7):918–24.
32. Azzari C, Serranti D, Nieddu F, Moriondo M, Casini A, Lodi L, et al. Significant impact of pneumococcal conjugate vaccination on pediatric parapneumonic effusion: Italy 2006–2018. *Vaccine* [Internet]. 2019;37(20):2704–11. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.04.012>
33. Van Der Linden M, Falkenhorst G, Perniciaro S, Fitzner C, Imöhl M. Effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines (PCV7 and PCV13) against invasive pneumococcal disease among children under two years of age in Germany. *PLoS One.* 2016;11(8):1–15.
34. Harboe ZB, Dalby T, Weinberger DM, Benfield T, Mølbak K, Slotved HC, et al. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in invasive pneumococcal disease incidence and mortality. *Clin Infect Dis* [Internet]. outubro de 2014;59(8):1066–73. Available at: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed15&NEWS=N&AN=604637911>
35. Steens A, Bergsaker MAR, Aaberge IS, Rønning K, Vestrheim DF. Prompt effect of replacing the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine with the 13-valent vaccine on the epidemiology of invasive pneumococcal disease in Norway. *Vaccine* [Internet]. 2013;31(52):6232–8. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.10.032>
36. Oligbu G, Collins S, Sheppard CL, Fry NK, Slack M, Borrow R, et al. Childhood Deaths Attributable to Invasive Pneumococcal Disease in England and Wales, 2006-2014. *Clin Infect Dis.* 2017;65(2):308–14.
37. Bogaert D, de Groot R, Hermans PWM. Dynamics of nasopharyngeal colonisation: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2004;4(March):144–54. Available at: <http://infection.thelancet.com>

38. Jeffrey N. Weiser DMF& JCP. *Streptococcus pneumoniae*: transmission, colonization and invasion. *Nat Rev Microbiol*. 2018;16:355–367.
39. Henriques-Normark B, Tuomanen EI. The pneumococcus: Epidemiology, microbiology, and pathogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013;3(7):1–16.
40. dos Santos SR, Passadore LF, Takagi EH, Fujii CM, Yoshioka CRM, Gilio AE, et al. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* isolated from patients with invasive pneumococcal disease in Brazil before and after ten-pneumococcal conjugate vaccine implementation. *Vaccine*. dezembro de 2013;31(51):6150–4.
41. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Disease factsheet about pneumococcal disease [Internet]. European Union. 2022 [citado 23 de maio de 2022]. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/pneumococcal-disease/facts>
42. World Health Organization (WHO). Pneumococcal conjugate vaccines in infants and children under 5 years of age: WHO position paper – February 2019 [Internet]. World Health Organization. 2019 [citado 23 de maio de 2022]. p. 1–19. Available at: [https://www.who.int/immunization/policy/position\\_papers/who\\_pp\\_pcv\\_2019\\_summary.pdf?ua=1](https://www.who.int/immunization/policy/position_papers/who_pp_pcv_2019_summary.pdf?ua=1)
43. Andrade AL, Oliveira R, Vieira MA, Minamisava R, Pessoa V, Brandileone MCC, et al. Population-based surveillance for invasive pneumococcal disease and pneumonia in infants and young children in Goiânia, Brazil. *Vaccine* [Internet]. 2012;30(10):1901–9. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.12.012>
44. Berezin EN, Jarovsky D, Cardoso MRA, Mantese OC. Invasive pneumococcal disease among hospitalized children in Brazil before and after the introduction of a pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine*. fevereiro de 2020;38(7):1740–5.
45. Nascimento-Carvalho CM, Ribeiro CT, Cardoso MR, Barral A, Araújo-Neto CA, Oliveira JR, Sobral LS, Viriato D, Souza AL, Saukkoriipi A, Paldanius M, Vainionpää R, Leinonen M RO. The role of respiratory viral infections among children hospitalized for community-acquired pneumonia in a developing country. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(10):939–41.
46. Brasil. Ministério da Saúde. Morbidade Hospitalar do SUS (SIH/SUS) [Internet]. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde. 2022 [citado 23 de maio de 2022]. Available at: <https://datasus.saude.gov.br/acesso-a-informacao/morbidade-hospitalar-do-sus-sih-sus/>
47. Pinto TCA, Neves FPG, Souza ARV, Oliveira LMA, Costa NS, Castro LFS, et al. Evolution of penicillin non-susceptibility among *streptococcus pneumoniae* isolates recovered from asymptomatic carriage and invasive disease over 25 years in Brazil, 1990-2014. *Front Microbiol* [Internet]. 2019;10(MAR):486. Available at: <http://www.frontiersin.org/Microbiology>
48. Brandileone M-CC, Almeida SCG, Bokermann S, Minamisava R, Berezin EN, Harrison LH, et al. Dynamics of antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* following PCV10 introduction in Brazil: Nationwide surveillance from 2007 to 2019. *Vaccine*. maio de 2021;39(23):3207–15.
49. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 14. Torna pública a decisão de incorporar a vacina pneumocócica conjugada 13-valente contra doenças pneumocócicas em pacientes de risco, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. DOU. 2019.
50. Troeger C, Blacker B, Khalil IA, Rao PC, Cao J, Zimsen SRM, et al. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(11):1191–210.
51. Mackenzie GA, Hill PC, Jeffries DJ, Hossain I, Uchendu U, Ameh D, et al. Effect of the

- introduction of pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in The Gambia: a population-based surveillance study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(6):703–11.
52. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos [Internet]. BVS. 2021 [citado 16 de maio de 2022]. p. 124. Available at: [http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_metodologicas\\_elaboracao\\_parecer\\_tecnico\\_1ed.pdf](http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_elaboracao_parecer_tecnico_1ed.pdf)
  53. Brasil. Ministério da Saúde. Vacina pneumocócica conjugada 13-valente contra doenças pneumocócicas em pacientes de risco, [Internet]. Conitec. 2019 [citado 16 de maio de 2022]. p. 90. Available at: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio\\_Vacina-VP-13-valente\\_pneumococo\\_SECRETARIO\\_435\\_2019.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_Vacina-VP-13-valente_pneumococo_SECRETARIO_435_2019.pdf)
  54. Yeh SH, Gurtman A, Hurley DC, Block SL, Schwartz RH, Patterson S, et al. Immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants and toddlers. *Pediatrics* [Internet]. 2010;126(3 CC-Acute Respiratory Infections):e493-505. Available at: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00760264/full>
  55. Vesikari T, Forsten A, Seppä I, Kaijalainen T, Puimalainen T, Soininen A, et al. Effectiveness of the 10-Valent Pneumococcal Nontypeable Haemophilus influenzae Protein D-Conjugated Vaccine (PHiD-CV) Against Carriage and Acute Otitis Media-A Double-Blind Randomized Clinical Trial in Finland. *J Pediatric Infect Dis Soc* [Internet]. 2016;5(3):237-248. Available at: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01243796/full>
  56. McGirr A, Iqbal SM, Izurieta P, Talarico C, Luijken J, A. M, et al. A systematic literature review and network meta-analysis feasibility study to assess the comparative efficacy and comparative effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines. *Hum Vaccines Immunother* [Internet]. 2019;15(11):2713–24. Available at: <http://www.tandfonline.com/loi/khvi20>
  57. Ouzzani M. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* [Internet]. 2016;1–10. Available at: <http://dx.doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
  58. Minozzi S, Cinquini M, Gianola S, Gonzalez-lorenzo M, Banzi R. The revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials ( RoB 2 ) showed low interrater reliability and challenges in its application. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2020;126:37–44. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2020.06.015>
  59. Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I : a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions ( “ Risk Of Bias In Non-randomised tool for evaluating risk of bias in. 2016;1–7.
  60. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2 : a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions , or both. 2017;
  61. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [Internet]. Cochrane. 2022 [citado 16 de maio de 2022]. Available at: <https://training.cochrane.org/handbook/current>
  62. Naucle P, Galanis I, Morfeldt E, Darenberg J, Örtqvist Å, Henriques-Normark B, et al. Comparison of the Impact of Pneumococcal Conjugate Vaccine 10 or Pneumococcal Conjugate Vaccine 13 on Invasive Pneumococcal Disease in Equivalent Populations. *Clin Infect Dis* [Internet]. novembro de 2017;65(11):1780–9. Available at: <http://cid.oxfordjournals.org/content/by/year>
  63. Picazo JJ, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J, Negreira S, Baquero-Artigao F, Hernández-Sampelayo T, et al. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination on invasive

- pneumococcal disease in children under 15years old in Madrid, Spain, 2007 to 2016: The HERACLES clinical surveillance study. *Vaccine* [Internet]. abril de 2019;37(16):2200–7. Available at: <http://www.elsevier.com/locate/vaccine>
64. Page MJ, Mckenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann C, Mulrow CD, et al. RESEARCH METHODS AND REPORTING The PRISMA 2020 statement : an updated guideline for reporting systematic reviews Systematic reviews and Meta-Analyses. *BMJ*. 2021;372(71):9.
  65. Lewnard JA, Givon-Lavi N, Dagan R. Effectiveness of Pneumococcal Conjugate Vaccines Against Community-acquired Alveolar Pneumonia Attributable to Vaccine-serotype *Streptococcus pneumoniae* Among Children. *Clin Infect Dis*. 2021;73(7):e1423–33.
  66. Ziv O, Kraus M, Holcberg R, Dinur AB, Kordeluk S, Kaplan D, et al. Acute otitis media in infants younger than two months of age: Epidemiologic and microbiologic characteristics in the era of pneumococcal conjugate vaccines. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. abril de 2019;119(January):123–30.
  67. Prayitno A, Supriyatno B, Munasir Z, Karuniawati A, Hadinegoro SRS, Prihartono J, et al. Pneumococcal nasopharyngeal carriage in Indonesia infants and toddlers post-PCV13 vaccination in a 2+1 schedule: A prospective cohort study. *PLoS One* [Internet]. 2021;16(1 January):e0245789. Available at: <https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0245789&type=printable>
  68. Temple B, Nation ML, Dai VTT, Beissbarth J, Bright K, Dunne EM, et al. Effect of a 2+1 schedule of ten-valent versus 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal carriage: results from a randomised controlled trial in Vietnam. *Vaccine* [Internet]. 2021;39(16):2303-2310. Available at: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02267527/full>
  69. Manenzhe RI, Moodley C, Abdulgader SM, Robberts FJL, Zar HJ, Nicol MP, et al. Nasopharyngeal carriage of antimicrobial-resistant pneumococci in an intensively sampled South African Birth Cohort. *Front Microbiol* [Internet]. 2019;10(MAR):610. Available at: <http://www.frontiersin.org/Microbiology>
  70. Sociedade Brasileira de Pediatria. Calendário de Vacinação da SBP 2019 [Internet]. Rio de Janeiro. 2019 [citado 23 de maio de 2022]. p. 1–5. Available at: [https://www.sbp.com.br/fileadmin/user\\_upload/21273m-DocCient-Calendario\\_Vacinacao\\_2019-ok1.pdf](https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/21273m-DocCient-Calendario_Vacinacao_2019-ok1.pdf)
  71. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [Internet]. Vaccine Information Statements. 2022 [citado 23 de maio de 2022]. p. 1–2. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis/vis-statements/pcv.pdf>
  72. Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI) Canberra. The Australian Immunisation Handbook 10th edition [Internet]. Australian Government Department of Health. 2018 [citado 23 de maio de 2022]. Available at: <https://immunisationhandbook.health.gov.au/about-the-handbook>
  73. Ministerio de Salud (Argentina). Vacuna contra el neumococo: Estrategia 2017-2018 [Internet]. Ministerio de Salud (Argentina). 2018 [citado 5 de junho de 2022]. Available at: <https://www.argentina.gob.ar/salud/vacunas/novedadneumococo>
  74. Desai S, McGeer A, Quach-Thanh C, Elliott D. Update on the Use of Conjugate Pneumococcal Vaccines in Childhood. *Canada Commun Dis Rep*. 2010;36(ACS-12):1–21.
  75. Brasil. Ministério da Saúde. Diretriz de Avaliação Econômica [Internet]. BVS. 2014 [citado 27 de maio de 2022]. p. 134. Available at: [https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_metodologicas\\_diretriz\\_avaliac](https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliac)

76. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS)-explanation and elaboration: A report of the ISPOR health economic evaluation publication guidelines good reporting practices task force. *Value Heal* [Internet]. 2013;16(2):231–50. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2013.02.002>
77. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Estatísticas Sociais [Internet]. IBGE. 2022 [citado 23 de maio de 2022]. Available at: <https://www.ibge.gov.br/>
78. GlaxoSmithKline Brasil. Synflorix vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) [Internet]. Brasil. Ministério da Saúde. 2021 [citado 5 de junho de 2022]. p. 17. Available at: [https://consultas.anvisa.gov.br/api/consulta/medicamentos/arquivo/bula/parecer/eyJhbGciOiJIUzUxMiJ9.eyJqdGkiOiIxMzY4MzM1MCIslm5iZiI6MTY1NDM5ODQ2MiwiZXhwIjoxNjU0Mzk4NzYyYyQ.-2LexF40qcbkrKBIU02cuk\\_XLvC-XidRH5MFWRyo96S4yx\\_dwD9x6nCRlIWO3BkzYKM45Kem1pAtZfiy8sGc](https://consultas.anvisa.gov.br/api/consulta/medicamentos/arquivo/bula/parecer/eyJhbGciOiJIUzUxMiJ9.eyJqdGkiOiIxMzY4MzM1MCIslm5iZiI6MTY1NDM5ODQ2MiwiZXhwIjoxNjU0Mzk4NzYyYyQ.-2LexF40qcbkrKBIU02cuk_XLvC-XidRH5MFWRyo96S4yx_dwD9x6nCRlIWO3BkzYKM45Kem1pAtZfiy8sGc)
79. Brasil. Ministério da Saúde. MANUAL TÉCNICO DO SISTEMA DE INFORMAÇÃO HOSPITALAR [Internet]. BVS. 2007 [citado 27 de maio de 2022]. p. 198. Available at: [https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/07\\_0066\\_M.pdf](https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/07_0066_M.pdf)
80. Nascimento-Carvalho CM, Araújo-Neto CA, Ruuskanen O. Association between bacterial infection and radiologically confirmed pneumonia among children. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(5):490–3.
81. Nascimento-Carvalho CM. Community-acquired pneumonia among children: the latest evidence for an updated management. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2020;96:29–38. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jped.2019.08.003>
82. Saux N Le, Robinson JL. Uncomplicated pneumonia in healthy Canadian children and youth: Practice points for management. *Paediatr Child Heal*. 2015;20(8):441–5.
83. Working Groups of the Paediatric Assembly of the South African Thoracic Society. Diagnosis and management of community-acquired pneumonia in children: South African Thoracic Society guidelines. Available at: <https://doi.org/10.7196/AJTCCM.2020.v26i3.104>
84. Uehara S, Sunakawa K, Eguchi H, Ouchi K, Okada K, Kurosaki T, et al. Japanese guidelines for the management of respiratory infectious diseases in children 2007 with focus on pneumonia. *Pediatr Int*. 2011;53(2):264–76.
85. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C, et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: Clinical practice guidelines by the pediatric infectious diseases society and the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;53(7):25–76.
86. Harris M, Clark J, Coote N, Fletcher P, Harnden A, McKean M, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: Update 2011. *Thorax*. 2011;66(SUPPL. 2).
87. Tregnaghi MW, Sáez-Llorens X, López P, Abate H, Smith E, Pósleman A, et al. Efficacy of pneumococcal nontypable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in young Latin American children: a double-blind randomized controlled trial. *PLoS Med* [Internet]. 2014;11(6):e1001657. Available at: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00995331/full>
88. Downs JEBWSISM, Al E. Parents' Utilities for Outcomes of Occult Bacteremia. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000;154(1):43–58.
89. Brasil. Ministério da Saúde. PORTARIA GM/MS Nº 1.446 - Torna pública a decisão de incorporar a vacina da Fiocruz [ChAdOx-1 (vacina Covid-19 recombinante)] e a da

- Pfizer/Wyeth [BNT162b2(vacina Covid-19)] para prevenção da Covid-19, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. [Internet]. DOU. 2021 [citado 27 de maio de 2022]. p. 1. Available at: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2021/20210630\\_Portaria\\_GM-MS\\_1446.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2021/20210630_Portaria_GM-MS_1446.pdf)
90. Brasil. Ministério da Saúde. Vacina da Fiocruz [ChAdOx-1 (Vacina Covid-19 recombinante)] e da Pfizer/Wyeth [BNT162b2 (Vacina Covid-19)] para prevenção da Covid-19 [Internet]. Conitec. 2021 [citado 27 de maio de 2022]. p. 78. Available at: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210630\\_Relatorio\\_634\\_vacinas\\_COVID-19\\_Final.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210630_Relatorio_634_vacinas_COVID-19_Final.pdf)
  91. Nunes SEA, Minamisava R, Vieira MA da S, Itria A, Pessoa VP, Andrade ALSS de, et al. Hospitalization costs of severe bacterial pneumonia in children: comparative analysis considering different costing methods. *Einstein (Sao Paulo)*. 2017;15(2):212–9.
  92. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário [Internet]. BVS. 2012 [citado 23 de maio de 2022]. p. 1–74. Available at: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_metodologicas\\_analise\\_impact\\_o.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_analise_impact_o.pdf)
  93. Ministerio de Salud y Protección Social. Minsalud acoge recomendaciones del CNPI para actualización de vacuna contra el neumococo [Internet]. 2022 [citado 23 de maio de 2022]. Available at: <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Minsalud-acoge-recomendaciones-del-CNPI-para-actualización-de-vacuna-contra-el-neumococo.aspx>



## ANEXO 1. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão estão apresentados na Tabela 39. As referências completas dos estudos excluídos estão mostradas na seção seguinte.

**Tabela 39.** Estudos excluídos após análise completa do texto e motivo da exclusão.

| Primeiro autor                                    | Título                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Motivo da exclusão       |
|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| <b>Beissbarth <i>et al.</i>, (2021) (1)</b>       | Nasopharyngeal carriage of otitis media pathogens in infants receiving 10-valent non-typeable <i>Haemophilus influenzae</i> protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10), 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) or a mixed primary schedule of both vaccines: A randomised controlled trial. | População errada         |
| <b>Van Westen <i>et al.</i>, (2015) (2)</b>       | Differential B-cell memory around the 11-month booster in children vaccinated with a 10- or 13-valent pneumococcal conjugate vaccine.                                                                                                                                                              | Desenho de estudo errado |
| <b>Wijmenga-Monsuur <i>et al.</i>, (2015) (3)</b> | Direct Comparison of Immunogenicity Induced by 10- or 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine around the 11-Month Booster in Dutch Infants.                                                                                                                                                       | Desenho de estudo errado |
| <b>Trück <i>et al.</i>, (2016) (4)</b>            | The Antibody Response Following a Booster With Either a 10- or 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Toddlers Primed With a 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Early Infancy.                                                                                                       | Desenho de estudo errado |
| <b>Leach <i>et al.</i>, (2021) (5)</b>            | Otitis media outcomes of a combined 10-valent pneumococcal <i>Haemophilus influenzae</i> protein D conjugate vaccine and 13-valent pneumococcal conjugate vaccine schedule at 1-2-4-6 months: PREVIX_COMBO, a 3-arm randomised controlled trial.                                                   | População errada         |
| <b>Clarke <i>et al.</i>, (2020) (6)</b>           | Safety and immunogenicity of a novel 10-valent pneumococcal conjugate vaccine candidate in adults, toddlers, and infants in The Gambia-Results of a phase 1/2 randomized, double-blinded, controlled trial.                                                                                        | Intervenção errada       |
| <b>Leach <i>et al.</i>, (2021) (7)</b>            | Interchangeability, immunogenicity and safety of a combined 10-valent pneumococcal <i>Haemophilus influenzae</i> protein D conjugate vaccine (Synflorix) and 13-valent-PCV (Prevenar13) schedule at 1-2-4-6 months: PREVIX_COMBO, a 3-arm randomised controlled trial.                             | Desenho de estudo errado |
| <b>Berman-Rosa <i>et al.</i>, (2020) (8)</b>      | Efficacy and Effectiveness of the PCV-10 and PCV-13 Vaccines Against Invasive Pneumococcal Disease.                                                                                                                                                                                                | Desenho de estudo errado |
| <b>Van Westen <i>et al.</i>, (2018) (9)</b>       | Serotype-Specific IgG Antibody Waning after Pneumococcal Conjugate Primary Series Vaccinations with either the 10-Valent or the 13-Valent Vaccine.                                                                                                                                                 | Desenho de estudo errado |
| <b>Quesada <i>et al.</i>, (2021) (10)</b>         | Serotype Distribution of Remaining Pneumococcal Meningitis in the Mature PCV10/13 Period: Findings from the PSERENADE Project.                                                                                                                                                                     | Desenho de estudo errado |
| <b>Wilson <i>et al.</i>, (2021) (11)</b>          | Validation of a Novel Forecasting Method for Estimating the Impact of Switching Pneumococcal Conjugate Programs: Evidence from Belgium.                                                                                                                                                            | Desenho de estudo errado |
| <b>Anglemyer <i>et al.</i>, (2022) (12)</b>       | Invasive Pneumococcal Disease: Concerning Trends in Serotype 19A Notifications in New Zealand.                                                                                                                                                                                                     | Desenho de estudo errado |
| <b>Lister <i>et al.</i>, (2021) (13)</b>          | Serotype distribution of invasive, non-invasive and carried <i>Streptococcus pneumoniae</i> in Malaysia: a meta-analysis.                                                                                                                                                                          | Desenho de estudo errado |

|                                            |                                                                                                                                                                                                                                 |                          |
|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| <b>Petousis-Harris et al., (2019) (14)</b> | Pneumococcal Conjugate Vaccines Turning the Tide on Inequity: A Retrospective Cohort Study of New Zealand Children Born 2006-2015.                                                                                              | Desenho de estudo errado |
| <b>McGirr et al., (2019) (15)</b>          | A systematic literature review and network meta-analysis feasibility study to assess the comparative efficacy and comparative effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines.                                                 | Desenho de estudo errado |
| <b>Bergman et al., (2021) (16)</b>         | Invasive pneumococcal disease in persons with predisposing factors is dominated by non-vaccine serotypes in Southwest Sweden.                                                                                                   | População errada         |
| <b>Domínguez et al., (2017) (17)</b>       | Effectiveness of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in preventing invasive pneumococcal disease in children aged 7-59 months. A matched case-control study.                                                           | População errada         |
| <b>Moore et al., (2016) (18)</b>           | Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for prevention of invasive pneumococcal disease in children in the USA: a matched case-control study.                                                                 | Intervenção errada       |
| <b>Kent et al., (2019) (19)</b>            | Invasive Pneumococcal Disease in UK Children <1 Year of Age in the Post-13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Era: What Are the Risks Now?                                                                                   | População errada         |
| <b>Guevara et al., (2014) (20)</b>         | Reduced incidence of invasive pneumococcal disease after introduction of the 13-valent conjugate vaccine in Navarre, Spain, 2001-2013.                                                                                          | Intervenção errada       |
| <b>Van der Linden et al., (2015) (21)</b>  | Increase of serotypes 15A and 23B in IPD in Germany in the PCV13 vaccination era.                                                                                                                                               | Desenho de estudo errado |
| <b>Kaur et al., (2021) (22)</b>            | Dynamic changes in otopathogens colonizing the nasopharynx and causing acute otitis media in children after 13-valent (PCV13) pneumococcal conjugate vaccination during 2015-2019.                                              | Desenho de estudo errado |
| <b>Hernández et al., (2019) (23)</b>       | Invasive Pneumococcal Disease and Influenza Activity in a Pediatric Population: Impact of PCV13 Vaccination in Pandemic and Nonpandemic Influenza Periods.                                                                      | Desenho de estudo errado |
| <b>Heinsbroek et al., (2018) (24)</b>      | Pneumococcal carriage in households in Karonga District, Malawi, before and after introduction of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination.                                                                                 | Desenho de estudo errado |
| <b>Ahmed et al., (2021) (25)</b>           | High Prevalence of Vaccine-Type Infections Among Children with Pneumococcal Pneumonia and Effusion After 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Introduction in the Dominican Republic.                                       | Desenho de estudo errado |
| <b>Mackenzie et al., (2016) (26)</b>       | Effect of the introduction of pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in The Gambia: a population-based surveillance study.                                                                         | Intervenção errada       |
| <b>Aguiar et al., (2014) (27)</b>          | Decreasing incidence and changes in serotype distribution of invasive pneumococcal disease in persons aged under 18 years since introduction of 10-valent and 13-valent conjugate vaccines in Portugal, July 2008 to June 2012. | Desenho de estudo errado |
| <b>Torné et al., (2014) (28)</b>           | European enhanced surveillance of invasive pneumococcal disease in 2010: data from 26 European countries in the post-heptavalent conjugate vaccine era.                                                                         | Desenho de estudo errado |
| <b>Cho et al., (2017) (29)</b>             | Redistribution of Streptococcus pneumoniae Serotypes After Nationwide 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Program in Children in Northern Taiwan.                                                                          | Desenho de estudo errado |
| <b>De Wals et al., (2018) (30)</b>         | Incidence of invasive pneumococcal disease before and during an era of use of three different pneumococcal conjugate vaccines in Quebec.                                                                                        | Desenho de estudo errado |
| <b>Gaviria-Agudelo et al., (2017) (31)</b> | The Effect of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on the Serotype Distribution and Antibiotic Resistance Profiles in Children With Invasive Pneumococcal Disease.                                                          | População errada         |

|                                                |                                                                                                                                                                                                                 |                          |
|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| <b>Ziv <i>et al.</i>, (2019) (32)</b>          | Acute otitis media in infants younger than two months of age: Epidemiologic and microbiologic characteristics in the era of pneumococcal conjugate vaccines.                                                    | Desenho de estudo errado |
| <b>Kapla <i>et al.</i>, (2015) (33)</b>        | Multicenter surveillance of <i>Streptococcus pneumoniae</i> isolates from middle ear and mastoid cultures in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine era.                                                  | Desenho de estudo errado |
| <b>Kumar <i>et al.</i>, (2021) (34)</b>        | Carriage rates and antimicrobial sensitivity of pneumococci in the upper respiratory tract of children less than ten years old, in a north Indian rural community.                                              | Desenho de estudo errado |
| <b>Petráš <i>et al.</i>, (2016) (35)</b>       | Epidemiology of Invasive Pneumococcal Disease in Czech Children under 5 Years of Age after Routine Immunisation.                                                                                                | População errada         |
| <b>Varon <i>et al.</i>, (2015) (36)</b>        | Invasive disease potential of pneumococci before and after the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine implementation in children.                                                                             | Desenho de estudo errado |
| <b>De Wals <i>et al.</i>, (2014) (37)</b>      | Impact of 2+1 pneumococcal conjugate vaccine program in the province of Quebec, Canada.                                                                                                                         | População errada         |
| <b>Huang <i>et al.</i>, (2015) (38)</b>        | Serotype distribution and antibiotic resistance of <i>Streptococcus pneumoniae</i> isolates collected at a Chinese hospital from 2011 to 2013.                                                                  | Desenho de estudo errado |
| <b>Chen <i>et al.</i>, (2019) (39)</b>         | Evaluation of the impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine immunization in children by surveillance of culture-confirmed pneumococcal disease: A prospective clinical microbiological study.          | População errada         |
| <b>Makwana <i>et al.</i>, (2018) (40)</b>      | Characteristics of Children With Invasive Pneumococcal Disease After the Introduction of the 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in England and Wales, 2010-2016.                                          | Desenho de estudo errado |
| <b>Hernández <i>et al.</i>, (2017) (41)</b>    | Paediatric invasive pneumococcal disease on the island of Gran Canaria: 16-year prospective study (2001-2016).                                                                                                  | População errada         |
| <b>Richter <i>et al.</i>, (2013) (42)</b>      | Pneumococcal serotypes before and after introduction of conjugate vaccines, United States, 1999-2011                                                                                                            | População errada         |
| <b>Sings <i>et al.</i>, (2019) (43)</b>        | Effectiveness of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Against Invasive Disease Caused by Serotype 3 in Children: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies.                            | População errada         |
| <b>Pichichero <i>et al.</i>, (2018) (44)</b>   | Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination for protection against acute otitis media caused by <i>Streptococcus pneumoniae</i> in healthy young children: a prospective observational study. | Desenho de estudo errado |
| <b>Nakano <i>et al.</i>, (2020) (45)</b>       | Nationwide surveillance of paediatric invasive and non-invasive pneumococcal disease in Japan after the introduction of the 13-valent conjugated vaccine, 2015-2017.                                            | Desenho de estudo errado |
| <b>Njuma Libwea <i>et al.</i>, (2021) (46)</b> | Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on laboratory-confirmed pneumococcal meningitis and purulent meningitis among children 5 years in Cameroon, 2011-2018.                                       | População errada         |
| <b>Goettler <i>et al.</i>, (2020) (47)</b>     | Increase in <i>Streptococcus pneumoniae</i> serotype 3 associated parapneumonic pleural effusion/empyema after the introduction of PCV13 in Germany.                                                            | População errada         |
| <b>Ludwig <i>et al.</i>, (2020) (48)</b>       | Serotype and clonal distribution dynamics of invasive pneumococcal strains after PCV13 introduction (2011-2016): Surveillance data from 23 sites in Catalonia, Spain.                                           | População errada         |
| <b>Neves <i>et al.</i>, (2019) (49)</b>        | Direct effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine use on pneumococcal colonization among children in Brazil.                                                                                        | Desenho de estudo errado |

|                                               |                                                                                                                                                                                                                             |                          |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| <b>Bao <i>et al.</i>, (2019) (50)</b>         | The changing phenotypes and genotypes of invasive pneumococcal isolates from children in Shenzhen during 2013-2017.                                                                                                         | População errada         |
| <b>Sidorenko <i>et al.</i>, (2020) (51)</b>   | Multicenter study of serotype distribution of Streptococcus pneumoniae nasopharyngeal isolates from healthy children in the Russian Federation after introduction of PCV13 into the National Vaccination Calendar.          | Desenho de estudo errado |
| <b>Mitchell <i>et al.</i>, (2019) (52)</b>    | Population genomics of pneumococcal carriage in Massachusetts children following introduction of PCV-13.                                                                                                                    | Desenho de estudo errado |
| <b>Nunes &amp; Madhi (2011) (53)</b>          | Review on the immunogenicity and safety of PCV-13 in infants and toddlers.                                                                                                                                                  | Desenho de estudo errado |
| <b>Corcoran <i>et al.</i>, (2020) (54)</b>    | Invasive Streptococcus pneumoniae Infections and Vaccine Failures in Children in Ireland From the Postvaccine Era From 2007 to 2018.                                                                                        | População errada         |
| <b>Wouters <i>et al.</i>, (2020) (55)</b>     | How nasopharyngeal pneumococcal carriage evolved during and after a PCV13-to-PCV10 vaccination programme switch in Belgium, 2016 to 2018.                                                                                   | Intervenção errada       |
| <b>Urbancikova <i>et al.</i>, (2017) (56)</b> | Immunogenicity and safety of a booster dose of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children primed with the 10-valent or 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in the Czech Republic and Slovakia            | Intervenção errada       |
| <b>Weiss <i>et al.</i>, (2015) (57)</b>       | Impact of 10- and 13-Valent pneumococcal conjugate vaccines on incidence of invasive pneumococcal disease in children aged under 16 years in Germany, 2009 to 2012                                                          | População errada         |
| <b>Strachan <i>et al.</i>, (2020) (58)</b>    | Pneumococcal serotypes causing pneumonia in the 13 valent pneumococcal conjugate vaccine era in Australian children                                                                                                         | Desenho de estudo errado |
| <b>Ahn <i>et al.</i>, (2015) (59)</b>         | Changes in pneumococcal nasopharyngeal colonization among children with respiratory tract infections before and after use of the two new extended-valency pneumococcal conjugated vaccines                                  | População errada         |
| <b>Leach <i>et al.</i>, (2016) (60)</b>       | General health, otitis media, nasopharyngeal carriage and middle ear microbiology in Northern Territory Aboriginal children vaccinated during consecutive periods of 10-valent or 13-valent pneumococcal conjugate vaccines | Desenho de estudo errado |
| <b>Hays <i>et al.</i>, (2017) (61)</b>        | Demonstration of the herd effect in adults after the implementation of pneumococcal vaccination with PCV13 in children                                                                                                      | Desenho de estudo errado |
| <b>Yüksek <i>et al.</i>, (2020) (62)</b>      | Nasopharyngeal pneumococcal carriage in healthy Turkish children after 13-valent conjugated pneumococcal vaccine implementation in the national immunization program                                                        | Desenho de estudo errado |
| <b>Dayie <i>et al.</i>, (2019) (63)</b>       | Pneumococcal carriage among children under five in Accra, Ghana, five years after the introduction of pneumococcal conjugate vaccine                                                                                        | Desenho de estudo errado |
| <b>Tai <i>et al.</i>, (2016) (64)</b>         | Streptococcus pneumoniae serotype distribution and pneumococcal conjugate vaccine serotype coverage among pediatric patients in east and southeast Asia, 2000-2014: A pooled data analysis                                  | Desenho de estudo errado |
| <b>Wouters <i>et al.</i>, (2018) (65)</b>     | Nasopharyngeal s. pneumoniae carriage and density in Belgian infants after 9years of pneumococcal conjugate vaccine programme                                                                                               | Desenho de estudo errado |
| <b>Kozakova <i>et al.</i>, (2021) (66)</b>    | Impact of pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in children under 5 years of age in the Czech Republic                                                                                            | Desenho de estudo errado |
| <b>Asner <i>et al.</i>, (2019) (67)</b>       | Burden of Streptococcus pneumoniae Sepsis in Children after Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccines: A Prospective Population-based Cohort Study                                                                    | Intervenção errada       |

|                                                  |                                                                                                                                                                             |                          |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| <b>Prayitno <i>et al.</i>, (2021) (68)</b>       | Pneumococcal nasopharyngeal carriage in Indonesia infants and toddlers post-PCV13 vaccination in a 2+1 schedule: A prospective cohort study                                 | Desenho de estudo errado |
| <b>Tomczyk <i>et al.</i>, (2016) (69)</b>        | Prevention of Antibiotic-Nonsusceptible Invasive Pneumococcal Disease with the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine                                                     | População errada         |
| <b>Guzvinec <i>et al.</i>, (2008) (70)</b>       | The epidemiology of invasive <i>Streptococcus pneumoniae</i> disease in Croatian children                                                                                   | Desenho de estudo errado |
| <b>Tagarro <i>et al.</i>, (2016) (71)</b>        | Bacteremic Pneumonia before and after Withdrawal of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine from a Public Vaccination Program in Spain: A Case-Control Study               | População errada         |
| <b>Chang <i>et al.</i>, (2020) (72)</b>          | Impact of thirteen-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal carriage in healthy children under 24 months in Okinawa, Japan                                   | Intervenção errada       |
| <b>Savulescu <i>et al.</i>, (2017) (73)</b>      | Effect of high-valency pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in children in SpIDnet countries: an observational multicentre study                | Desenho de estudo errado |
| <b>Shouval <i>et al.</i>, (2009) (74)</b>        | Serotype coverage of invasive and mucosal pneumococcal disease in Israeli children younger than 3 years by various pneumococcal conjugate vaccines                          | População errada         |
| <b>Desai <i>et al.</i>, (2015) (75)</b>          | Decline in pneumococcal nasopharyngeal carriage of vaccine serotypes after the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children in Atlanta, Georgia | População errada         |
| <b>Wijayasri <i>et al.</i>, (2019) (76)</b>      | The shifting epidemiology and serotype distribution of invasive pneumococcal disease in Ontario, Canada, 2007-2017                                                          | Desenho de estudo errado |
| <b>Pan <i>et al.</i>, (2015) (77)</b>            | Serotype distribution, antimicrobial susceptibility, and molecular epidemiology of <i>Streptococcus pneumoniae</i> isolated from children in Shanghai, China                | População errada         |
| <b>Van der Linden <i>et al.</i>, (2013) (78)</b> | Epidemiology of serotype 19A isolates from invasive pneumococcal disease in German children                                                                                 | População errada         |
| <b>Balsells <i>et al.</i>, (2017) (79)</b>       | Serotype distribution of <i>Streptococcus pneumoniae</i> causing invasive disease in children in the post-PCV era: A systematic review and meta-analysis                    | Desenho de estudo errado |
| <b>Kamng'ona <i>et al.</i>, (2015) (80)</b>      | High multiple carriage and emergence of <i>Streptococcus pneumoniae</i> vaccine serotype variants in Malawian children                                                      | População errada         |
| <b>Desmet <i>et al.</i>, (2021) (81)</b>         | Dynamic changes in paediatric invasive pneumococcal disease after sequential switches of conjugate vaccine in Belgium: a national retrospective observational study         | Intervenção errada       |
| <b>Lee <i>et al.</i>, (2020) (82)</b>            | A longitudinal hospital-based epidemiology study to assess acute otitis media incidence and nasopharyngeal carriage in Korean children up to 24 months                      | Intervenção errada       |
| <b>Suzuki <i>et al.</i>, (2019) (83)</b>         | Impact of the introduction of a 13-valent pneumococcal vaccine on pneumococcal serotypes in non-invasive isolates from 2007 to 2016 at a teaching hospital in Japan         | Desenho de estudo errado |
| <b>Devine <i>et al.</i>, (2017) (84)</b>         | The rise and fall of pneumococcal serotypes carried in the PCV era                                                                                                          | Desenho de estudo errado |
| <b>Perniciaro <i>et al.</i>, (2019) (85)</b>     | Regional variations in serotype distribution and vaccination status in children under six years of age with invasive pneumococcal disease in Germany                        | Intervenção errada       |
| <b>Sings <i>et al.</i>, (2021) (86)</b>          | Pneumococcal Conjugate Vaccine Impact on Serotype 3: A Review of Surveillance Data                                                                                          | Desenho de estudo errado |
| <b>Hadjipanayis <i>et al.</i>, (2016) (87)</b>   | Nasopharyngeal pneumococcal carriage among healthy children in Cyprus post widespread simultaneous implementation of PCV10 and PCV13 vaccines                               | Intervenção errada       |

|                                             |                                                                                                                                                                                                                                          |                          |
|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| <b>Mameli <i>et al.</i>, (2015) (88)</b>    | A longitudinal study of streptococcus pneumoniae carriage in healthy children in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine era                                                                                                        | População errada         |
| <b>Demczuk <i>et al.</i>, (2015) (89)</b>   | Serotype distribution of invasive Streptococcus pneumoniae in Canada after the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine, 2010-2012                                                                                   | Intervenção errada       |
| <b>Madhi <i>et al.</i>, (2019) (90)</b>     | Change in bacterial causes of community-acquired parapneumonic effusion and pleural empyema in children 6 years after 13-valent pneumococcal conjugate vaccine implementation                                                            | Desenho de estudo errado |
| <b>Cho <i>et al.</i>, (2016) (91)</b>       | Early Changes in the Serotype Distribution of Invasive Pneumococcal Isolates from Children after the Introduction of Extended-valent Pneumococcal Conjugate Vaccines in Korea, 2011-2013                                                 | Desenho de estudo errado |
| <b>Yang <i>et al.</i>, (2021) (92)</b>      | Comparing Changes in Pneumococcal Meningitis Incidence to all Invasive Pneumococcal Disease Following Introduction of PCV10 and PCV13: The PSERENADE Project                                                                             | Desenho de estudo errado |
| <b>Bennett <i>et al.</i>, (2021) (93)</b>   | Changes in Invasive Pneumococcal Disease Incidence Following Introduction of PCV10 and PCV13 among Children < 5 Years: The PSERENADE Project                                                                                             | Desenho de estudo errado |
| <b>Broner <i>et al.</i>, (2022) (94)</b>    | Impact of the 13-valent conjugate pneumococcal vaccine on the incidence of invasive pneumococcal disease in Catalonia: Retrospective study, 2014-2015 vs. 2017-2018                                                                      | População errada         |
| <b>Subhi <i>et al.</i>, (2022) (95)</b>     | Characteristics, management and changing incidence of children with empyema in a paediatric intensive care unit                                                                                                                          | População errada         |
| <b>Zintgraff <i>et al.</i>, (2022) (96)</b> | Invasive Streptococcus pneumoniae isolates from pediatric population in Argentina for the period 2006-2019. Temporal progression of serotypes distribution and antibiotic resistance                                                     | Desenho de estudo errado |
| <b>Hanquet <i>et al.</i>, (2022) (97)</b>   | Serotype Replacement after Introduction of 10-Valent and 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccines in 10 Countries, Europe                                                                                                               | População errada         |
| <b>Lee <i>et al.</i>, (2021) (98)</b>       | Impact of pneumococcal conjugate vaccination on hospitalized childhood pneumonia in Taiwan                                                                                                                                               | Desenho de estudo errado |
| <b>Felix <i>et al.</i>, (2021) (99)</b>     | Impact of private use of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) on pneumococcal carriage among Portuguese children living in urban and rural regions                                                                       | Desenho de estudo errado |
| <b>Kaur <i>et al.</i>, (2021) (100)</b>     | Rising Pneumococcal Antibiotic Resistance in the Post-13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Era in Pediatric Isolates from a Primary Care Setting                                                                                     | População errada         |
| <b>Baxter <i>et al.</i>, (2021) (101)</b>   | Impact of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Invasive Pneumococcal Disease after Introduction into Routine Pediatric Use                                                                                                    | População errada         |
| <b>Temple <i>et al.</i>, (2021) (102)</b>   | Effect of a 2+1 schedule of ten-valent versus 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal carriage: Results from a randomised controlled trial in Vietnam                                                                   | Desenho de estudo errado |
| <b>Desmet <i>et al.</i>, (2021) (103)</b>   | In-depth analysis of pneumococcal serotypes in Belgian children (2015-2018): Diversity, invasive disease potential, and antimicrobial susceptibility in carriage and disease                                                             | Intervenção errada       |
| <b>Madhi <i>et al.</i>, (2020) (104)</b>    | Immunogenicity of a single-dose compared with a two-dose primary series followed by a booster dose of ten-valent or 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in South African children: an open-label, randomised, non-inferiority trial | Desenho de estudo errado |
| <b>Olarte <i>et al.</i>, (2018) (105)</b>   | Invasive Pneumococcal Disease in Infants Aged 0-60 Days in the United States in the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Era                                                                                                         | Desenho de estudo errado |

|                                                    |                                                                                                                                                                                                                                 |                          |
|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| <b>Izquierdo <i>et al.</i>, (2020) (106)</b>       | Pneumococcal serotypes in children, clinical presentation and antimicrobial susceptibility in the PCV13 era                                                                                                                     | População errada         |
| <b>Levy <i>et al.</i>, (2019) (107)</b>            | Bacterial causes of otitis media with spontaneous perforation of the tympanic membrane in the era of 13 valent pneumococcal conjugate vaccine                                                                                   | População errada         |
| <b>Manenzhe <i>et al.</i>, (2019) (108)</b>        | Nasopharyngeal carriage of antimicrobial-resistant pneumococci in an intensively sampled South African Birth Cohort                                                                                                             | Desenho de estudo errado |
| <b>Fu <i>et al.</i>, (2019) (109)</b>              | Etiology of acute otitis media and phenotypic-molecular characterization of <i>Streptococcus pneumoniae</i> isolated from children in Liuzhou, China                                                                            | Desenho de estudo errado |
| <b>Syrogianopoulos <i>et al.</i>, (2019) (110)</b> | Pneumococcal carriage of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and non-PCV13 serotypes among Greek children vaccinated with PCV13 in a 3 + 1 schedule during the first 6 years after the fourth dose of PCV13        | Desenho de estudo errado |
| <b>Bao <i>et al.</i>, (2019) (111)</b>             | The changing phenotypes and genotypes of invasive pneumococcal isolates from children in shenzhen during 2013-2017                                                                                                              | Desenho de estudo errado |
| <b>Neves <i>et al.</i>, (2018) (112)</b>           | Population structure of <i>Streptococcus pneumoniae</i> colonizing children before and after universal use of pneumococcal conjugate vaccines in Brazil: Emergence and expansion of the MDR serotype 6C-CC386 lineage           | População errada         |
| <b>Yildirim <i>et al.</i>, (2018) (113)</b>        | Evolving impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease                                                                                                                                    | Desenho de estudo errado |
| <b>Nieves <i>et al.</i>, (2018) (114)</b>          | County-wide pediatric IPD experience following prevnar 13 implementation                                                                                                                                                        | Desenho de estudo errado |
| <b>Lee <i>et al.</i>, (2018) (115)</b>             | Invasive pneumococcal pneumonia caused by 13-valent pneumococcal conjugate vaccine types in children with different schedules                                                                                                   | Desenho de estudo errado |
| <b>Yun <i>et al.</i>, (2018) (116)</b>             | Genetic structures of <i>streptococcus pneumoniae</i> invasive isolates from Korean children obtained between 1995 and 2013                                                                                                     | Desenho de estudo errado |
| <b>Koutouzis <i>et al.</i>, (2018) (117)</b>       | Characteristics of <i>streptococcus pneumoniae</i> serotype 19a isolates from children in the pre-and post-conjugate vaccine era                                                                                                | População errada         |
| <b>Picazo <i>et al.</i>, (2017) (118)</b>          | Effect of the different 13-valent pneumococcal conjugate vaccination uptakes on the invasive pneumococcal disease in children: Analysis of a hospital-based and population-based surveillance study in Madrid, Spain, 2007-2015 | Intervenção errada       |
| <b>Ribitzky-Eisner <i>et al.</i>, (2016) (119)</b> | Epidemiologic and Microbiologic Characteristics of Occult Bacteremia Among Febrile Children in Southern Israel, Before and After Initiation of the Routine Antipneumococcal Immunization (2005-2012)                            | Desenho de estudo errado |
| <b>Janoir <i>et al.</i>, (2016) (120)</b>          | Insight into resistance phenotypes of emergent non-13-valent pneumococcal conjugate vaccine type pneumococci isolated from invasive disease after 13-valent Pneumococcal conjugate vaccine implementation in France             | População errada         |
| <b>Olarte <i>et al.</i>, (2016) (121)</b>          | Pneumococcal invasive disease in infants younger than 60 days in the United States in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine era                                                                                          | Desenho de estudo errado |
| <b>McGeer <i>et al.</i>, (2016) (122)</b>          | Invasive pneumococcal disease (IPD) in children and adults following introduction of pneumococcal conjugate vaccines: Data from population-based surveillance 2001-2015                                                         | Desenho de estudo errado |
| <b>Esposito <i>et al.</i>, (2016) (123)</b>        | Impact of <i>streptococcus pneumoniae</i> in acute otitis media (AOM) with spontaneous tympanic membrane perforation                                                                                                            | Desenho de estudo errado |

|                                                  |                                                                                                                                                                                                         |                          |
|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
|                                                  | (STMP): Serotype distribution 4 years after 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) introduction                                                                                               |                          |
| <b>Swanson <i>et al.</i>, (2016) (124)</b>       | Emergence of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) nonvaccine-specific streptococcus pneumoniae serogroups 15, 23, 33, and 35 isolated from children in Kansas City, Missouri                | Desenho de estudo errado |
| <b>Suaya <i>et al.</i>, (2016) (125)</b>         | Vaccine-type pneumococcal disease (IPD) and patterns of penicillin and cefotaxime non-susceptibility following routine use of 13-valent conjugate pneumococcal infant vaccination in The United States  | Desenho de estudo errado |
| <b>Waight <i>et al.</i>, (2015) (126)</b>        | Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: An observational cohort study                              | População errada         |
| <b>Farnham <i>et al.</i>, (2015) (127)</b>       | Invasive pneumococcal disease following the introduction of 13-valent conjugate vaccine in children in New York city from 2007 to 2012                                                                  | Intervenção errada       |
| <b>Abad <i>et al.</i>, (2015) (128)</b>          | Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children. Effect of their withdrawal of the childhood vaccination schedule (Madrid)                                                               | Desenho de estudo errado |
| <b>Yoo <i>et al.</i>, (2015) (129)</b>           | Analysis of association between clinical characteristics and molecular type of Streptococcus Pneumoniae                                                                                                 | Desenho de estudo errado |
| <b>Gounder <i>et al.</i>, (2014) (130)</b>       | Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal colonization by streptococcus pneumoniae - Alaska, 2008-2012                                                                   | Desenho de estudo errado |
| <b>Chang <i>et al.</i>, (2014) (131)</b>         | The impact of pneumococcal conjugate vaccines (PCV) immunization program on invasive pneumococcal disease in New Taipei City, Taiwan                                                                    | Desenho de estudo errado |
| <b>Chacon-Cruz <i>et al.</i>, (2014) (132)</b>   | Early trends in invasive pneumococcal disease in children following the introduction of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: Results from eight years of active surveillance in a Mexican hospital | População errada         |
| <b>Croney <i>et al.</i>, (2013) (133)</b>        | Invasive and Noninvasive Streptococcus pneumoniae Capsule and Surface Protein Diversity following the Use of a Conjugate Vaccine                                                                        | Desenho de estudo errado |
| <b>Demczuk <i>et al.</i>, (2013) (134)</b>       | Distribution of invasive pneumococcal serotypes in Canada: 2010-2012                                                                                                                                    | Desenho de estudo errado |
| <b>Cohen <i>et al.</i>, (2012) (135)</b>         | Nasopharyngeal carriage of children 6 to 60 months during the implementation of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine                                                                            | População errada         |
| <b>Gonzalez-Abad <i>et al.</i>, (2012) (136)</b> | Paediatric invasive pneumococcal disease: What can be expected from the new 13-valent conjugated pneumococcal vaccine?                                                                                  | Desenho de estudo errado |
| <b>Ruvinsky <i>et al.</i>, (2010) (137)</b>      | Surveillance of invasive in Streptococcus pneumoniae in Argentina 1994-2007: Changes in serotype distribution, serotype coverage of pneumococcal conjugate vaccines and antibiotic resistance           | Desenho de estudo errado |



## REFERÊNCIAS DOS ESTUDOS EXCLUÍDOS

1. Beissbarth J, Wilson N, Arrowsmith B, Binks MJ, Oguoma VM, Lawrence K, et al. Nasopharyngeal carriage of otitis media pathogens in infants receiving 10-valent non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10), 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) or a mixed primary schedule of both vaccines: A . Vaccine [Internet]. 2021;39(16):2264–73. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.03.032>
2. Van Westen E, Wijmenga-Monsuur AJ, Van Dijken HH, Van Gaans-Van Den Brink JAM, Kuipers B, Knol MJ, et al. Differential B-Cell Memory Around the 11-Month Booster in Children Vaccinated with a 10- or 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine. *Clin Infect Dis*. 2015;61(3):342–9.
3. Wijmenga-Monsuur AJ, van Westen E, Knol MJ, Jongerius RM, Zancolli M, Goldblatt D, et al. Direct Comparison of Immunogenicity Induced by 10- or 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine around the 11-Month Booster in Dutch Infants. *PLoS One* [Internet]. 2015;10(12):e0144739. Available at: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01168694/full>
4. Trück J, Jawad S, Goldblatt D, Roalfe L, Snape MD, Voysey M, et al. The antibody response following a booster with either a 10- or 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in toddlers primed with a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in early infancy. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(7):787–93.
5. Leach AJ, Mulholland EK, Santosham M, Torzillo PJ, McIntyre P, Smith-Vaughan H, et al. Otitis media outcomes of a combined 10-valent pneumococcal *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine and 13-valent pneumococcal conjugate vaccine schedule at 1-2-4-6 months: PREVIX\_COMBO, a 3-arm randomised controlled trial. *BMC Pediatr* [Internet]. 2021;21(1):117. Available at: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02265397/full>
6. Clarke E, Bashorun AO, Okoye M, Umesi A, Badjie Hydara M, Adigweme I, et al. Safety and immunogenicity of a novel 10-valent pneumococcal conjugate vaccine candidate in adults, toddlers, and infants in The Gambia-Results of a phase 1/2 randomized, double-blinded, controlled trial. *Vaccine* [Internet]. 2020;38(2):399–410. Available at: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02049425/full>
7. Leach AJ, Mulholland EK, Santosham M, Torzillo PJ, McIntyre P, Smith-Vaughan H, et al. Interchangeability, immunogenicity and safety of a combined 10-valent pneumococcal *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (Synflorix) and 13-valent-PCV (Prevenar13) schedule at 1-2-4-6 months: PREVIX\_COMBO, a 3-arm randomised controlled trial. *Vaccine X* [Internet]. 2021;7:100086. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jvax.2021.100086>
8. Berman-Rosa M, O'Donnell S, Barker M, Quach C. Efficacy and effectiveness of the PCV-10 and PCV-13 vaccines against invasive pneumococcal disease. *Pediatrics*. 2020;145(4):1–12.
9. van Westen E, Knol MJ, Wijmenga-Monsuur AJ, Tcherniaeva I, Schouls LM, Sanders EAM, et al. Serotype-specific igg antibody waning after pneumococcal conjugate primary series vaccinations with either the 10-valent or the 13-valent vaccine. *Vaccines*. 2018;6(4).
10. Quesada MG, Yang Y, Bennett JC, Hayford K, Zeger SL, Feikin DR, et al. Serotype distribution of remaining pneumococcal meningitis in the mature PCV10/13 period: Findings from the PSERENADE Project. *Microorganisms*. 2021;9(4).
11. Wilson MR, McDade CL, Perdrizet JE, Mignon A, Farkouh RA, Wasserman MD. Validation of a Novel Forecasting Method for Estimating the Impact of Switching Pneumococcal Conjugate Programs: Evidence from Belgium. *Infect Dis Ther* [Internet]. 2021;10(3):1765–78. Available at: <https://doi.org/10.1007/s40121-021-00485-9>
12. Anglemeyer A, McNeill A, DuBray K, Sonder GJB, Walls T, A. A, et al. Invasive Pneumococcal Disease: Concerning Trends in Serotype 19A Notifications in New Zealand. *Clin Infect Dis*

- [Internet]. setembro de 2021; Available at: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emexa&NEWS=N&AN=636070541>
13. Lister AJJ, Le CF, Cheah ESG, Desa MNM, Cleary DW, Clarke SC. Serotype distribution of invasive, non-invasive and carried *Streptococcus pneumoniae* in Malaysia: a meta-analysis. *Pneumonia (Nathan Qld)*. maio de 2021;13(1):9.
  14. Petousis-Harris H, Howe AS, Paynter J, Turner N, Griffin J. Pneumococcal Conjugate Vaccines Turning the Tide on Inequity: A Retrospective Cohort Study of New Zealand Children Born 2006-2015. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. fevereiro de 2019;68(5):818–26.
  15. Mcgirr A, Iqbal SM, Izurieta P, Talarico C, Luijken J. RESEARCH PAPER A systematic literature review and network meta-analysis feasibility study to assess the comparative efficacy and comparative effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines. *Hum Vaccin Immunother* [Internet]. 2019;15(11):2713–24. Available at: <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1612667>
  16. Bergman K, Härnqvist T, Backhaus E, Trollfors B, Dahl MS, Kolberg H, et al. Invasive pneumococcal disease in persons with predisposing factors is dominated by non-vaccine serotypes in Southwest Sweden. *BMC Infect Dis*. agosto de 2021;21(1):756.
  17. Domínguez Á, Ciruela P, Hernández S, García-García JJ, Soldevila N, Izquierdo C, et al. Effectiveness of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in preventing invasive pneumococcal disease in children aged 7-59 months. A matched case-control study. *PLoS One*. 2017;12(8):1–15.
  18. Moore MR, Link-Gelles R, Schaffner W, Lynfield R, Holtzman C, Harrison LH, et al. Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for prevention of invasive pneumococcal disease in children in the USA: A matched case-control study. *Lancet Respir Med*. 2016;4(5):399–406.
  19. Kent A, Makwana A, Sheppard CL, Collins S, Fry NK, Heath PT, et al. Invasive Pneumococcal Disease in UK Children <1 Year of Age in the Post-13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Era: What Are the Risks Now? *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. junho de 2019;69(1):84–90.
  20. Guevara M, Ezpeleta C, Gil-Setas A, Torroba L, Beristain X, Aguinaga A, et al. Reduced incidence of invasive pneumococcal disease after introduction of the 13-valent conjugate vaccine in Navarre, Spain, 2001-2013. *Vaccine*. maio de 2014;32(22):2553–62.
  21. van der Linden M, Perniciaro S, Imöhl M, M. van der L, S. P. Increase of serotypes 15A and 23B in IPD in Germany in the PCV13 vaccination era. *BMC Infect Dis* [Internet]. maio de 2015;15(1):207. Available at: <http://www.biomedcentral.com/bmcinfectdis/>
  22. Kaur R, Fuji N, Pichichero ME. Dynamic changes in otopathogens colonizing the nasopharynx and causing acute otitis media in children after 13-valent (PCV13) pneumococcal conjugate vaccination during 2015-2019. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. janeiro de 2022;41(1):37–44.
  23. Hernández S, Muñoz-Almagro C, Ciruela P, Soldevila N, Izquierdo C, Codina MG, et al. Invasive pneumococcal disease and influenza activity in a pediatric population: Impact of PCV13 vaccination in pandemic and nonpandemic influenza periods. *J Clin Microbiol*. 2019;57(8):1–15.
  24. Heinsbroek E, Tafatatha T, Phiri A, Swarthout TD, Alaerts M, Crampin AC, et al. Pneumococcal carriage in households in Karonga District, Malawi, before and after introduction of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination. *Vaccine*. novembro de 2018;36(48):7369–76.
  25. Ahmed SS, Lessa FC, Coradin H, Sánchez J, Carvalho M da G, Soda E, et al. High Prevalence of Vaccine-Type Infections Among Children with Pneumococcal Pneumonia and Effusion After 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Introduction in the Dominican Republic. *J Infect Dis*. setembro de 2021;224(12 Suppl 2):S228–36.

26. Mackenzie GA, Hill PC, Jeffries DJ, Hossain I, Uchendu U, Ameh D, et al. Effect of the introduction of pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in The Gambia: a population-based surveillance study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(6):703–11.
27. Aguiar SI, Brito MJ, Horacio AN, Lopes JP, Ramirez M, Melo-Cristino J, et al. Decreasing incidence and changes in serotype distribution of invasive pneumococcal disease in persons aged under 18 years since introduction of 10-valent and 13-valent conjugate vaccines in Portugal, July 2008 to June 2012s. *Eurosurveillance* [Internet]. março de 2014;19(12):4. Available at: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20750>
28. Torné AN, Dias JG, Quinten C, Hrubá F, Busana MC, Lopalco PL, et al. European enhanced surveillance of invasive pneumococcal disease in 2010: Data from 26 European countries in the post-heptavalent conjugate vaccine era. *Vaccine*. 2014;32(29):3644–50.
29. Cho Y-C, Chiu N-C, Lu C-Y, Huang DT-N, Huang F-Y, Chang L-Y, et al. Redistribution of *Streptococcus pneumoniae* Serotypes After Nationwide 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Program in Children in Northern Taiwan. *Pediatr Infect Dis J*. dezembro de 2017;36(12):e334–40.
30. De Wals P, Lefebvre B, Deceuninck G, Longtin J, P. DW, B. L, et al. Incidence of invasive pneumococcal disease before and during an era of use of three different pneumococcal conjugate vaccines in Quebec. *Vaccine* [Internet]. janeiro de 2018;36(3):421–6. Available at: <http://www.elsevier.com/locate/vaccine>
31. Gaviria-Agudelo CL, Jordan-Villegas A, Garcia C, McCracken GHJ, C.L. G-A, A. J-V, et al. The effect of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on the serotype distribution and antibiotic resistance profiles in children with invasive pneumococcal disease. *J Pediatric Infect Dis Soc* [Internet]. setembro de 2017;6(3):253–9. Available at: <http://jpid.oxfordjournals.org/>
32. Ziv O, Kraus M, Holcberg R, Dinur AB, Kordeluk S, Kaplan D, et al. Acute otitis media in infants younger than two months of age: Epidemiologic and microbiologic characteristics in the era of pneumococcal conjugate vaccines. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2019;119(January):123–30.
33. Kaplan SL, Center KJ, Barson WJ, Ling-Lin P, Romero JR, Bradley JS, et al. Multicenter surveillance of streptococcus pneumoniae isolates from middle ear and mastoid cultures in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine era. *Clin Infect Dis* [Internet]. maio de 2015;60(9):1339–45. Available at: <http://cid.oxfordjournals.org/content/by/year>
34. Kumar S, Purakayastha DR, Kapil A, Saha S, Dawood FS, Das BK, et al. Carriage rates and antimicrobial sensitivity of pneumococci in the upper respiratory tract of children less than ten years old, in a north Indian rural community. *PLoS One*. 2021;16(2):e0246522.
35. Petráš M, Adámková V. Epidemiology of invasive pneumococcal disease in Czech children under 5 years of age after routine immunisation. *Cent Eur J Public Health* [Internet]. 2016;24(2):133–6. Available at: <https://doi.org/10.21101/cejph.a4161>
36. Varon E, Cohen R, Béchet S, Doit C, Levy C, E. V, et al. Invasive disease potential of pneumococci before and after the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine implementation in children. *Vaccine* [Internet]. novembro de 2015;33(46):6178–85. Available at: <http://www.elsevier.com/locate/vaccine>
37. De Wals P, Lefebvre B, Markowski F, Deceuninck G, Defay F, Douville-Fradet M, et al. Impact of 2+1 pneumococcal conjugate vaccine program in the province of Quebec, Canada. *Vaccine* [Internet]. 2014;32(13):1501–6. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.11.028>
38. Huang S, Liu X, Lao W, Zeng S, Liang H, Zhong R, et al. Serotype distribution and antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates collected at a Chinese hospital from 2011 to 2013. *BMC Infect Dis*. agosto de 2015;15:312.
39. Chen C-H, Su L-H, Li H-C, Hsu M-H, Wu T-L, Chen C-L, et al. Evaluation of the impact of 13-

- valent pneumococcal conjugate vaccine immunization in children by surveillance of culture-confirmed pneumococcal disease: A prospective clinical microbiological study. *Vaccine*. agosto de 2019;37(36):5147–52.
40. Makwana A, Sheppard C, Borrow R, Fry N, Andrews NJ, Ladhani SN, et al. Characteristics of children with invasive pneumococcal disease after the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in England and Wales, 2010-2016. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. julho de 2018;37(7):697–703. Available at: <http://journals.lww.com/pidj>
  41. Santana Hernández M, Aguiar-Santana IA, Artilles Campelo F, Colino Gil E. Paediatric invasive pneumococcal disease on the island of Gran Canaria: 16-year prospective study (2001-2016). *Enfermedades Infecc y Microbiol Clin (English ed)*. dezembro de 2018;36(10):607–11.
  42. Richter SS, Heilmann KP, Dohrn CL, Riahi F, Diekema DJ, Doern G V. Pneumococcal serotypes before and after introduction of conjugate vaccines, United States, 1999-2011(1.). *Emerg Infect Dis*. julho de 2013;19(7):1074–83.
  43. Sings HL, De Wals P, Gessner BD, Isturiz R, Laferriere C, McLaughlin JM, et al. Effectiveness of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Against Invasive Disease Caused by Serotype 3 in Children: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. maio de 2019;68(12):2135–43.
  44. Pichichero M, Kaur R, Scott DA, Gruber WC, Trammel J, Almudevar A, et al. Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination for protection against acute otitis media caused by *Streptococcus pneumoniae* in healthy young children: a prospective observational study. *Lancet Child Adolesc Heal*. agosto de 2018;2(8):561–8.
  45. Nakano S, Fujisawa T, Ito Y, Chang B, Matsumura Y, Yamamoto M, et al. Nationwide surveillance of paediatric invasive and non-invasive pneumococcal disease in Japan after the introduction of the 13-valent conjugated vaccine, 2015-2017. *Vaccine*. fevereiro de 2020;38(7):1818–24.
  46. Njuma Libwea J, Fletcher MA, Koki Ndombo P, Boula A, Ashukem NT, Ngo Baleba M, et al. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on laboratory-confirmed pneumococcal meningitis and purulent meningitis among children <5 years in Cameroon, 2011-2018. *PLoS One*. 2021;16(4):e0250010.
  47. Goettler D, Streng A, Kemmling D, Schoen C, von Kries R, Rose MA, et al. Increase in *Streptococcus pneumoniae* serotype 3 associated parapneumonic pleural effusion/empyema after the introduction of PCV13 in Germany. *Vaccine*. janeiro de 2020;38(3):570–7.
  48. Ludwig G, Garcia-Garcia S, Lanaspá M, Ciruela P, Esteva C, Fernandez de Sevilla M, et al. Serotype and clonal distribution dynamics of invasive pneumococcal strains after PCV13 introduction (2011-2016): Surveillance data from 23 sites in Catalonia, Spain. *PLoS One* [Internet]. 2020;15(2):e0228612. Available at: <https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0228612&type=printable>
  49. Neves FPG, Cardoso NT, Cardoso CAA, Teixeira LM, Riley LW. Direct effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine use on pneumococcal colonization among children in Brazil. *Vaccine*. agosto de 2019;37(36):5265–9.
  50. Bao Y, Wang Q, Yao K, Xie G, Gao W, Huang L, et al. The changing phenotypes and genotypes of invasive pneumococcal isolates from children in Shenzhen during 2013-2017. *Vaccine* [Internet]. novembro de 2019;37(49):7248–55. Available at: <http://www.elsevier.com/locate/vaccine>
  51. Sidorenko S, Rennert W, Lobzin Y, Briko N, Kozlov R, Namazova-Baranova L, et al. Multicenter study of serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* nasopharyngeal isolates from healthy children in the Russian Federation after introduction of PCV13 into the National Vaccination Calendar. *Diagn Microbiol Infect Dis*. janeiro de 2020;96(1):114914.

52. Mitchell PK, Azarian T, Croucher NJ, Callendrello A, Thompson CM, Pelton SI, et al. Population genomics of pneumococcal carriage in Massachusetts children following introduction of PCV-13. *Microb genomics*. fevereiro de 2019;5(2).
53. Nunes MC, Madhi SA. Review on the immunogenicity and safety of PCV-13 in infants and toddlers. *Expert Rev Vaccines*. 2011;10(7):951–80.
54. Corcoran M, Mereckiene J, Cotter S, Murchan S, Cunney R, Humphreys H. Invasive *Streptococcus pneumoniae* Infections and Vaccine Failures in Children in Ireland from the Postvaccine Era from 2007 to 2018. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(4):339–44.
55. Wouters I, Desmet S, Van Heirstraeten L, Herzog SA, Beutels P, Verhaegen J, et al. How nasopharyngeal pneumococcal carriage evolved during and after a PCV13-to-PCV10 vaccination programme switch in Belgium, 2016 to 2018. *Euro Surveill Bull Eur sur les Mal Transm = Eur Commun Dis Bull*. fevereiro de 2020;25(5).
56. Urbancikova I, Prymula R, Goldblatt D, Roalfe L, Prymulova K, Kosina P, et al. Immunogenicity and safety of a booster dose of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children primed with the 10-valent or 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in the Czech Republic and Slovakia. *Vaccine* [Internet]. 2017;35(38):5186–93. Available at: <http://www.elsevier.com/locate/vaccine>
57. Weiss S, Falkenhorst G, van der Linden M, Imohl M, von Kries R. Impact of 10- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on incidence of invasive pneumococcal disease in children aged under 16 years in Germany, 2009 to 2012. *Euro Surveill Bull Eur sur les Mal Transm = Eur Commun Dis Bull*. março de 2015;20(10):21057.
58. Strachan R, Gilbert L, Homaira N, Oftadeh S, Snelling T, Jaffe A. Pneumococcal serotypes causing pneumonia in the 13 valent pneumococcal conjugate vaccine era in Australian children. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2020;101(1):134–5. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.09.366>
59. Ahn JG, Choi SY, Kim DS, Kim KH, J.G. A, S.Y. C, et al. Changes in pneumococcal nasopharyngeal colonization among children with respiratory tract infections before and after use of the two new extended-valency pneumococcal conjugated vaccines. *Infect Dis (London, England)* [Internet]. junho de 2015;47(6):385–92. Available at: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed16&NEWS=N&AN=608256750>
60. Leach AJ, Wigger C, Beissbarth J, Woltring D, Andrews R, Chatfield MD, et al. General health, otitis media, nasopharyngeal carriage and middle ear microbiology in Northern Territory Aboriginal children vaccinated during consecutive periods of 10-valent or 13-valent pneumococcal conjugate vaccines. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* [Internet]. 2016;86:224–32. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2016.05.011>
61. C. H, Q. V, A. A, A. D, E. V, C. P, et al. Demonstration of the herd effect in adults after the implementation of pneumococcal vaccination with PCV13 in children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. maio de 2017;36(5):831–8. Available at: <http://link.springer.de/link/service/journals/10096/index.htm>
62. Kanık Yüksek S, Tezer H, Gülhan B, Özkaya Parlakay A, Güldemir D, Coskun-Ari FF, et al. Nasopharyngeal pneumococcal carriage in healthy Turkish children after 13-valent conjugated pneumococcal vaccine implementation in the national immunization program. *J Infect Public Health*. 2020;13(2):266–74.
63. N.T.K.D. D, E.Y. T, M.J. N, E. B, E.S. D, A.-K. L, et al. Pneumococcal carriage among children under five in Accra, Ghana, five years after the introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *BMC Pediatr* [Internet]. setembro de 2019;19(1):316. Available at: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed20&NEWS=N&AN=629227874>
64. Tai SS. *Streptococcus pneumoniae* serotype distribution and pneumococcal conjugate vaccine serotype coverage among pediatric patients in east and southeast asia, 2000-2014: A pooled data analysis. *Vaccines* [Internet]. fevereiro de 2016;4(1):4. Available at:

<http://www.mdpi.com/2076-393X/4/1/4/pdf>

65. Wouters I, Van Heirstraeten L, Desmet S, Blaizot S, Verhaegen J, Goossens H, et al. Nasopharyngeal s. pneumoniae carriage and density in Belgian infants after 9 years of pneumococcal conjugate vaccine programme. *Vaccine* [Internet]. janeiro de 2018;36(1):15–22. Available at: <http://www.elsevier.com/locate/vaccine>
66. Kozakova J, Krizova P, Maly M. Impact of pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in children under 5 years of age in the Czech Republic. *PLoS One* [Internet]. 2021;16(2 February):1–11. Available at: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0247862>
67. S.A. A, P.K.A. A, E. GG, K.M. P-B, U. H, E. GG, et al. Burden of Streptococcus pneumoniae Sepsis in Children after Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccines: A Prospective Population-based Cohort Study. *Clin Infect Dis* [Internet]. outubro de 2019;69(9):1574–80. Available at: <http://cid.oxfordjournals.org/content/by/year>
68. Prayitno A, Supriyatno B, Munasir Z, Karuniawati A, Hadinegoro SRS, Prihartono J, et al. Pneumococcal nasopharyngeal carriage in Indonesia infants and toddlers post-PCV13 vaccination in a 2+1 schedule: A prospective cohort study. *PLoS One*. 2021;16(1):e0245789.
69. Tomczyk S, Lynfield R, Schaffner W, Reingold A, Miller L, Petit S, et al. Prevention of Antibiotic-Nonsusceptible Invasive Pneumococcal Disease with the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine. *Clin Infect Dis* [Internet]. maio de 2016;62(9):1119–25. Available at: <http://cid.oxfordjournals.org/content/by/year>
70. Gužvinac M, Tešović G, Tambić-Andrašević A, Židovec-Lepej S, Vukić BT, Begovac J. The epidemiology of invasive Streptococcus pneumoniae disease in Croatian children. *Med Sci Monit*. 2008;14(12):59–64.
71. Tagarro A, Benito A, Sánchez A, Aznar E, Otheo E, Sanz-Rosa D. Bacteremic Pneumonia before and after Withdrawal of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine from a Public Vaccination Program in Spain: A Case-Control Study. *J Pediatr*. abril de 2016;171:111–3.
72. Chang B, Akeda H, Nakamura Y, Hamabata H, Ameku K, Toma T, et al. Impact of thirteen-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal carriage in healthy children under 24 months in Okinawa, Japan. *J Infect Chemother* [Internet]. maio de 2020;26(5):465–70. Available at: <http://www.journals.elsevier.com/journal-of-infection-and-chemotherapy/>
73. Savulescu C, Krizova P, Lepoutre A, Mereckiene J, Vestrheim DF, Ciruela P, et al. Effect of high-valency pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in children in SpIDnet countries: an observational multicentre study. *Lancet Respir Med*. agosto de 2017;5(8):648–56.
74. Shouval DS, Greenberg D, Givon-Lavi N, Porat N, Dagan R. Serotype coverage of invasive and mucosal pneumococcal disease in Israeli children younger than 3 years by various pneumococcal conjugate vaccines. *Pediatr Infect Dis J*. abril de 2009;28(4):277–82.
75. A.P. D, D. S, E.K. C, W. B, S. T, A. T, et al. Decline in pneumococcal nasopharyngeal carriage of vaccine serotypes after the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children in Atlanta, Georgia. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. novembro de 2015;34(11):1168–74. Available at: <http://journals.lww.com/pidj>
76. Wijayasri S, Hillier K, Lim GH, Harris TM, Wilson SE, Deeks SL. The shifting epidemiology and serotype distribution of invasive pneumococcal disease in Ontario, Canada, 2007–2017. *PLoS One*. 2019;14(12):2007–17.
77. F. P, L. H, W. H, J. T, S. X, C. W, et al. Serotype distribution, antimicrobial susceptibility, and molecular epidemiology of Streptococcus pneumoniae isolated from children in Shanghai, China. *PLoS One* [Internet]. 2015;10(11):e0142892. Available at: <http://www.plosone.org/article/fetchObject.action?uri=info:doi/10.1371/journal.pone.0142892&representation=PDF>
78. van der Linden M, Reinert RR, Kern W V., Imöhl M. Epidemiology of serotype 19A isolates

- from invasive pneumococcal disease in German children. *BMC Infect Dis*. 2013;13(1).
79. Balsells E, Guillot L, Nair H, Kyaw MH, E. B, L. G, et al. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* causing invasive disease in children in the post-PCV era: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. 2017;12(5):e0177113. Available at: <http://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0177113&type=printable>
  80. Kamng'ona AW, Hinds J, Bar-Zeev N, Gould KA, Chaguza C, Msefula C, et al. High multiple carriage and emergence of *Streptococcus pneumoniae* vaccine serotype variants in Malawian children. *BMC Infect Dis*. 2015;15(1):1–11.
  81. Desmet S, Lagrou K, Wyndham-Thomas C, Braeye T, Verhaegen J, Maes P, et al. Dynamic changes in paediatric invasive pneumococcal disease after sequential switches of conjugate vaccine in Belgium: a national retrospective observational study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. janeiro de 2021;21(1):127–36. Available at: <http://www.journals.elsevier.com/the-lancet-infectious-diseases>
  82. Lee J, Kim KH, Jo DS, Ma SH, Kim J-H, Kim CS, et al. A longitudinal hospital-based epidemiology study to assess acute otitis media incidence and nasopharyngeal carriage in Korean children up to 24 months. *Hum Vaccin Immunother*. dezembro de 2020;16(12):3090–7.
  83. Suzuki S, Osato R, Wajima T, Hasebe T, Ishikawa H, Mitsumori H, et al. Impact of the introduction of a 13-valent pneumococcal vaccine on pneumococcal serotypes in non-invasive isolates from 2007 to 2016 at a teaching hospital in Japan. *J Med Microbiol* [Internet]. junho de 2019;68(6):903–9. Available at: [https://jmm.microbiologyresearch.org/deliver/fulltext/jmm/68/6/903\\_jmm000992.pdf?itemId=/content/journal/jmm/10.1099/jmm.0.000992&mimeType=pdf&isFastTrackArticle=](https://jmm.microbiologyresearch.org/deliver/fulltext/jmm/68/6/903_jmm000992.pdf?itemId=/content/journal/jmm/10.1099/jmm.0.000992&mimeType=pdf&isFastTrackArticle=)
  84. Devine VT, Cleary DW, Jefferies JMC, Anderson R, Morris DE, Tuck AC, et al. The rise and fall of pneumococcal serotypes carried in the PCV era. *Vaccine*. março de 2017;35(9):1293–8.
  85. Perniciaro S, Imöhl M, Fitzner C, van der Linden M, S. P, M. I, et al. Regional variations in serotype distribution and vaccination status in children under six years of age with invasive pneumococcal disease in Germany. *PLoS One* [Internet]. 2019;14(1):e0210278. Available at: <https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0210278&type=printable>
  86. Sings HL, Gessner BD, Wasserman MD, Jodar L. Pneumococcal Conjugate Vaccine Impact on Serotype 3: A Review of Surveillance Data. *Infect Dis Ther*. março de 2021;10(1):521–39.
  87. Hadjipanayis A, Efstathiou E, Alexandrou M, Panayiotou L, Zachariadou C, Petrou P, et al. Nasopharyngeal pneumococcal carriage among healthy children in Cyprus post widespread simultaneous implementation of PCV10 and PCV13 vaccines. *PLoS One* [Internet]. 2016;11(10):e0163269. Available at: <http://journals.plos.org/plosone/article/asset?id=10.1371/journal.pone.0163269.PDF>
  88. Mameli C, Fabiano V, Daprai L, Bedogni G, Faccini M, Garlaschi ML, et al. A longitudinal study of *streptococcus pneumoniae* carriage in healthy children in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine era. *Hum Vaccines Immunother* [Internet]. 2015;11(4):811–7. Available at: <http://www.tandfonline.com/loi/khvi20>
  89. W.H.B. D, I. M, A. G, B. L, A. M, M. L, et al. Serotype distribution of invasive *Streptococcus pneumoniae* in Canada after the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine, 2010-2012. *Can J Microbiol* [Internet]. dezembro de 2013;59(12):778–88. Available at: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed14&NEWS=N&AN=>

370453436

90. Madhi F, Levy C, Morin L, Minodier P, Dubos F, Zenkhri F, et al. Change in Bacterial Causes of Community-Acquired Parapneumonic Effusion and Pleural Empyema in Children 6 Years After 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Implementation. *J Pediatric Infect Dis Soc*. novembro de 2019;8(5):474–7.
91. Cho EY, Choi EH, Kang JH, Kim K-H, Kim DS, Kim Y-J, et al. Early Changes in the Serotype Distribution of Invasive Pneumococcal Isolates from Children after the Introduction of Extended-valent Pneumococcal Conjugate Vaccines in Korea, 2011–2013. *J Korean Med Sci*. julho de 2016;31(7):1082–8.
92. Y. Y. Comparing Changes in Pneumococcal Meningitis Incidence to all Invasive Pneumococcal Disease Following Introduction of PCV10 and PCV13: The PSERENADE Project. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2021;8(SUPPL 1):S682–3. Available at: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emexb&NEWS=N&AN=637443537>
93. Bennett JC, Knoll MD. 1173. Changes in Invasive Pneumococcal Disease Incidence Following Introduction of PCV10 and PCV13 Among Children < 5 Years: The PSERENADE Project. Julia C Bennett, Maria Deloria Knoll [Internet]. 2021;8(1):S677–S678. Available at: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab466.1366>
94. Broner S, Izquierdo C, Nogueras MM, Hernández S, Muñoz-Almagro C, Pallarés R, et al. Impact of the 13-valent conjugate pneumococcal vaccine on the incidence of invasive pneumococcal disease in Catalonia: Retrospective study, 2014–2015 vs. 2017–2018. *Vacunas* (English Ed. 2022;3(1):32–41.
95. Subhi R, Gelbart B, Ching N, Thompson J, Osowicki J, Rozen TH, et al. Characteristics, management and changing incidence of children with empyema in a paediatric intensive care unit. *J Paediatr Child Health*. 2022;58(January):1046–52.
96. Zintgraff J, Galletti P, Napoli D, Sanchez Eluchans N, Irazu L, Moscoloni M, et al. Invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates from pediatric population in Argentina for the period 2006–2019. Temporal progression of serotypes distribution and antibiotic resistance. *Vaccine* [Internet]. 2022;40(3):459–70. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.12.008>
97. Hanquet G, Krizova P, Dalby T, Ladhani SN, Nuorti JP, Danis K, et al. Serotype Replacement after Introduction of 10-Valent and 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccines in 10 Countries, Europe. *Emerg Infect Dis*. janeiro de 2022;28(1):137–8.
98. Lee J Te, Lin JW, Chen HM, Wang CY, Lu CY, Chang LY, et al. Impact of pneumococcal conjugate vaccination on hospitalized childhood pneumonia in Taiwan. *Pediatr Res*. 2021;(March):1–7.
99. 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;39(32):4524–33.
100. Kaur R, Pham M, Yu KOA, Pichichero ME. Rising Pneumococcal Antibiotic Resistance in the Post-13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Era in Pediatric Isolates from a Primary Care Setting. *Clin Infect Dis*. 2021;72(5):797–805.
101. Baxter R, Aukes L, Pelton SI, Yee A, Klein NP, Gruber WC, et al. Impact of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Invasive Pneumococcal Disease after Introduction into Routine Pediatric Use. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2021;10(2):141–50.
102. Temple B, Nation ML, Dai VTT, Beissbarth J, Bright K, Dunne EM, et al. Effect of a 2+1 schedule of ten-valent versus 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal carriage: Results from a randomised controlled trial in Vietnam. *Vaccine* [Internet]. 2021;39(16):2303–10. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.02.043>
103. Desmet S, Wouters I, Heirstraeten L Van, Beutels P, Van Damme P, Malhotra-Kumar S, et



- al. In-depth analysis of pneumococcal serotypes in Belgian children (2015-2018): Diversity, invasive disease potential, and antimicrobial susceptibility in carriage and disease. *Vaccine*. janeiro de 2021;39(2):372–9.
104. Madhi SA, Mutsaerts EA, Izu A, Boyce W, Bhikha S, Ikulinda BT, et al. Immunogenicity of a single-dose compared with a two-dose primary series followed by a booster dose of ten-valent or 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in South African children: an open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020;20(12):1426–1436. Available at: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02178884/full>
  105. Olarte L, Barson WJ, Bradley JS, Tan TQ, Lin PL, Romero JR, et al. Invasive Pneumococcal Disease in Infants Aged 0-60 Days in the United States in the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Era. *J Pediatric Infect Dis Soc*. agosto de 2018;7(3):249–52.
  106. Izquierdo C, Ciruela P, Hernández S, García-García JJ, Esteva C, Moraga-Llop F, et al. Pneumococcal serotypes in children, clinical presentation and antimicrobial susceptibility in the PCV13 era. *Epidemiol Infect*. novembro de 2020;148:e279.
  107. Levy C, Varon E, Ouldali N, Wollner A, Thollot F, Corrad F, et al. Bacterial causes of otitis media with spontaneous perforation of the tympanic membrane in the era of 13 valent pneumococcal conjugate vaccine. *PLoS One*. 2019;14(2):1–10.
  108. Manenzhe RI, Moodley C, Abdulgader SM, Robberts FJL, Zar HJ, Nicol MP, et al. Nasopharyngeal carriage of antimicrobial-resistant pneumococci in an intensively sampled South African Birth Cohort. *Front Microbiol* [Internet]. 2019;10(MAR):610. Available at: <http://www.frontiersin.org/Microbiology>
  109. Fu J, Li L, Liang Z, Xu S, Lin N, Qin P, et al. Etiology of acute otitis media and phenotypic-molecular characterization of *Streptococcus pneumoniae* isolated from children in Liuzhou, China. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):1–9.
  110. Syrogiannopoulos GA, Grivea IN, Moriondo M, Nieddu F, Michoula AN, Azzari C. 2703. Pneumococcal Carriage of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV13) and Non-PCV13 Serotypes among Greek Children Vaccinated with PCV13 in a 3 + 1 Schedule During the First 6 years after the Fourth Dose of PCV13. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(Suppl 2):S950–S951.
  111. Bao Y, Zheng Y. 133. The Changing Phenotypes and Genotypes of Invasive Pneumococcal Isolates From Children in Shenzhen During 2013–2017. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2019;6(Suppl 2):S95. Available at: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofz360.208>
  112. Neves FPG, Cardoso NT, Souza AR V, Snyder RE, Marlow MM, Pinto TCA, et al. Population structure of *Streptococcus pneumoniae* colonizing children before and after universal use of pneumococcal conjugate vaccines in Brazil: emergence and expansion of the MDR serotype 6C-CC386 lineage. *J Antimicrob Chemother*. maio de 2018;73(5):1206–12.
  113. Yildirim I, Little BA, Shea KM, Pelton SI. 1430. Evolving Impact of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Invasive Pneumococcal Disease. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(Suppl 1):S441–S442.
  114. Nieves D, Osborne S, Cheung M, Arrieta A. 1432. County-Wide Pediatric IPD Experience Following Prevnar 13 Implementation. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(Suppl 1):S442–S443.
  115. Lee HY, Hsieh YC, Liu CC, Huang YC, Chang KY, Chi H, et al. Invasive pneumococcal pneumonia caused by 13-valent pneumococcal conjugate vaccine types in children with different schedules. *J Microbiol Immunol Infect* [Internet]. 2018;51(2):199–206. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2017.08.022>
  116. Yun KW, Choi EH, Lee HJ, Kang JH, Kim KH, Kim DS, et al. Genetic structures of invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates from Korean children obtained between 1995 and 2013. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):1–11.
  117. Koutouzis EI, Daikos GL, Chatzichristou P, Michos AG, Koutouzi FI, Chrousos GP, et al. Characteristics of *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A isolates from children in the

- pre and post Conjugate Vaccine Era. Single center experience 1986–2015. *Vaccine* [Internet]. 2018;36(35):5245–50. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.07.055>
118. Picazo J, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J, Negreira S, Baquero F, Hernández-Sampelayo T, et al. Effect of the different 13-valent pneumococcal conjugate vaccination uptakes on the invasive pneumococcal disease in children: Analysis of a hospital-based and population-based surveillance study in Madrid, Spain, 2007-2015. *PLoS One*. 2017;12(2):1–14.
  119. Ribitzky-Eisner H, Minuhin Y, Greenberg D, Greenberg N, Chodick G, Craiu M, et al. Epidemiologic and Microbiologic Characteristics of Occult Bacteremia Among Febrile Children in Southern Israel, Before and After Initiation of the Routine Antipneumococcal Immunization (2005–2012). *Pediatr Neonatol* [Internet]. 2016;57(5):378–84. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pedneo.2015.10.004>
  120. Janoir C, Lepoutre A, Gutmann L, Varon E. Insight into resistance phenotypes of emergent non 13-valent pneumococcal conjugate vaccine type pneumococci isolated from invasive disease after 13-valent Pneumococcal conjugate vaccine implementation in France. *Open Forum Infect Dis*. 2016;3(1):1–9.
  121. Olarte L, Barson WJ, Bradley JS, Tan TQ, Lin PL, Romero JR, et al. Invasive Pneumococcal Disease in Infants Aged 0-60 Days in the United States in the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Era. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2018;7(3):249–52.
  122. McGeer A, Rudnick W, Green K, Pong-Porter S, Plevneshi A. Invasive Pneumococcal Disease (IPD) in Children and Adults Following Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccines: Data From Population Based Surveillance 2001–2015. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2016;3(Suppl 1):1. Available at: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofw194.80>
  123. Esposito S, Marchisio P, Sciarabba CS, Baggi E, Nazzari E, Terranova L, et al. Impact of *Streptococcus pneumoniae* in Acute Otitis Media (AOM) With Spontaneous Tympanic Membrane Perforation (sTMP): Serotype Distribution 4 Years After 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV13) Introduction. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2016;3(Suppl 1):780. Available at: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofw172.643>
  124. Swanson D, Harrison CJ, Tort MJ, McDaniel A. Emergence of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV13) Nonvaccine-Specific *Streptococcus pneumoniae* Serogroups 15, 23, 33, and 35 Isolated From Children in Kansas City, Missouri. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2016;3(Suppl 1):1. Available at: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofw172.642>
  125. Suaya J, Sings H, Quintana A, Isturiz R. 778. Vaccine-Type Pneumococcal Disease (IPD) and Patterns of Penicillin and Cefotaxime Non-susceptibility Following Routine Use of 13-Valent Conjugate Pneumococcal Infant Vaccination in the United States. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2016;1(Suppl 1):1. Available at: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofw172.641>
  126. Waight PA, Andrews NJ, Ladhani SN, Sheppard CL, Slack MPE, Miller E. Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: An observational cohort study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2015;15(5):535–43. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)70044-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(15)70044-7)
  127. Farnham AC, Zimmerman CM, Papadouka V, Konty KJ, Zucker JR, Nattanmai G V., et al. Invasive pneumococcal disease following the introduction of 13-valent conjugate vaccine in children in New York city from 2007 to 2012. *JAMA Pediatr*. 2015;169(7):646–52.
  128. Abad MJG, Sanz MA. Impacto de la vacuna neumocócica conjugada 13-valente en niños. Efecto de su retirada del calendario infantil de vacunación (Madrid). *Vacunas Investig y práctica* [Internet]. 2015;16(2):51–5. Available at: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5986816>
  129. J.R. Y, K.H. L, Y.R. K, D.S. J, H. L. Analysis of association between clinical characteristics and molecular type of *Streptococcus Pneumoniae*. *Int J Antimicrob Agents* [Internet].

- 2015;45(SUPPL. 2):S117. Available at: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed16&NEWS=N&AN=71915985>
130. Gounder PP, Bruce MG, Bruden DJT, Singleton RJ, Rudolph K, Hurlburt DA, et al. Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal colonization by streptococcus pneumoniae - Alaska, 2008-2012. *J Infect Dis*. 2014;209(8):1251–8.
  131. C.J. C, C.H. F, L. C, Y.C. H, W.Y. S, L.M. H. The Impact Of Pnenumococcal Conjugate Vaccines (Pcv) Immunization Program On Invasive Pneumococcal Disease In New Taipei City, Taiwan. *Value Heal* [Internet]. 2014;17(3):PA265. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2014.03.1547>
  132. Chacon-Cruz E, Rivas-Landeros RM, Volker-Soberanes ML. Early trends in invasive pneumococcal disease in children following the introduction of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: results from eight years of active surveillance in a Mexican hospital. *Ther Adv Vaccines*. 2014;2(6):155–8.
  133. Croney CM, Nahm MH, Juhn SK, Briles DE, Crain MJ. Invasive and Noninvasive Streptococcus pneumoniae Capsule and Surface Protein Diversity following the Use of a Conjugate Vaccine. *Clin Vaccine Immunol*. 2013;20(11):1711–8.
  134. W. D, I. M, A. G, L. S, S. D, B. L. Distribution of invasive pneumococcal serotypes in Canada: 2010-2012. *Can J Infect Dis Med Microbiol* [Internet]. 2013;24(SUPPL. SB):21B. Available at: [http://www.pulsus.com/journals/pdf\\_frameset.jsp?jnlKy=3&atlKy=778&isArt=f&jnlAdvert=Infdis&adverifHCTp=&supKy=517&sTitle=2013 AMMI Canada – CACMID Annual Conference Abstracts%2C Pulsus Group Inc&VisitorType=Consumer](http://www.pulsus.com/journals/pdf_frameset.jsp?jnlKy=3&atlKy=778&isArt=f&jnlAdvert=Infdis&adverifHCTp=&supKy=517&sTitle=2013 AMMI Canada – CACMID Annual Conference Abstracts%2C Pulsus Group Inc&VisitorType=Consumer)
  135. R. C, C. L, E. B, S. B, V. D, A. W, et al. Nasopharyngeal carriage of children 6 to 60 months during the implementation of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Arch Pediatr* [Internet]. 2012;19(10):1132–9. Available at: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed13&NEWS=N&AN=52177399>
  136. M.J. G-A. Paediatric invasive pneumococcal disease: What can be expected from the new 13-valent conjugated pneumococcal vaccine? *Vacunas* [Internet]. 2012;13(3):95–9. Available at: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed13&NEWS=N&AN=368025093>
  137. R.O. R, M. R, M.S. F, P. G, J. P, M. R, et al. Surveillance of invasive in Streptococcus pneumoniae in Argentina 1994-2007: Changes in serotype distribution, serotype coverage of pneumococcal conjugate vaccines and antibiotic resistance. *J Pediatr Infect Dis* [Internet]. 2010;5(3):263–9. Available at: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed11&NEWS=N&AN=360181534>

## ANEXO 2. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA PELA FERRAMENTA ROBINS-I

A Tabela abaixo mostra os detalhes da avaliação do risco de viés dos quatro estudos incluídos na revisão da literatura (12,13,62,63) para cada domínio da ferramenta ROBINS I.

**Tabela 40.** Avaliação do risco de viés dos quatro estudos incluídos na revisão sistemática da literatura, de acordo com a ferramenta ROBINS-I (59).

| Domínios              | Questões                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Naucner <i>et al.</i> ,<br>2017 (62) | Lu <i>et al.</i> , 2018<br>(12) | Ladhani <i>et al.</i> ,<br>2018 (13) | Picazo <i>et al.</i> , 2019<br>(63) |
|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| Viés de confundimento | 1.1 Existe potencial para confundimento do efeito da intervenção neste estudo?<br>Se N / PN para 1.1: o estudo pode ser considerado de baixo risco de viés devido ao confundimento e não precisam ser consideradas outras perguntas de sinalização                                                                                       | S (sim)                              | S (sim)                         | S (sim)                              | S (sim)                             |
|                       | Se S / PS para 1.1: determine se há necessidade de cessar confundimento por variação de tempo.                                                                                                                                                                                                                                           |                                      |                                 |                                      |                                     |
|                       | 1.2 A análise foi baseada na divisão de tempo de seguimento dos participantes de acordo com intervenção recebida?<br>Se N / PN, responda às questões relacionadas ao confundimento na linha de base (1.4 a 1.6). Se S / PS prossiga para a questão 1.3.                                                                                  | NA (Não Aplicado)                    | NA (Não Aplicado)               | NA (Não Aplicado)                    | NA (Não Aplicado)                   |
|                       | 1.3 As descontinuações ou trocas da intervenção estiveram provavelmente relacionadas a fatores que são prognósticos para o desfecho?<br>Se N / PN, responda às questões relacionadas ao confundimento na linha de base (1.4 a 1.6) Se S / PS, responda às questões relacionadas à linha de base e ao confundimento por variação de tempo | NA (Não Aplicado)                    | NA (Não Aplicado)               | NA (Não Aplicado)                    | NA (Não Aplicado)                   |
|                       | Questões relacionadas apenas ao confundimento na linha de base                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                      |                                 |                                      |                                     |
|                       | 1.4 Os autores usaram um método de análise apropriado que controlou todos os domínios de confundimento importantes?                                                                                                                                                                                                                      | N                                    | N                               | S                                    | N                                   |

|                                                    |                                                                                                                                                                                                   |       |         |          |       |
|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------|----------|-------|
| <b>Viés na seleção dos participantes do estudo</b> | 1.5 Se S / PS para 1.4: os domínios de confundimento foram controlados por mensurações validadas e confiáveis pelas variáveis disponíveis neste estudo?                                           | NA    | NA      | NI       | NA    |
|                                                    | 1.6 Os autores controlaram quaisquer variáveis pós-intervenção que poderiam ser afetadas pela intervenção?                                                                                        | N     | N       | N        | N     |
|                                                    | Questões relacionadas à linha de base e ao confundimento de variação no tempo                                                                                                                     |       |         |          |       |
|                                                    | 1.7 Os autores usaram um método de análise apropriado que ajustou todos os domínios de confundimento importantes e os domínios de confundimento por variação de tempo?                            | PS    | N       | PS       | N     |
|                                                    | 1.8 Se S / PS para 1.7: Os domínios de confundimento foram ajustados por mensurações validadas e confiáveis pelas variáveis disponíveis neste estudo?                                             | NI    | NA      | NI       | NA    |
|                                                    | Julgamento do risco de viés (ver Tabela 1)                                                                                                                                                        | Sério | Crítico | Moderado | Sério |
|                                                    | 2.1 A seleção dos participantes no estudo (ou na análise) foi realizada com base nas características dos participantes observadas após o início da intervenção?<br>Se N/PN para 2.1: vá para 2.4. | N     | N       | N        | N     |
|                                                    | 2.2 Se S/PS para 2.1: as variáveis pós- intervenção que influenciaram a seleção provavelmente estavam associadas à intervenção?                                                                   | NA    | NA      | NA       | NA    |
|                                                    | 2.3 Se S/PS para 2.2: as variáveis pós- intervenção que influenciaram a seleção provavelmente foram influenciadas pelo desfecho ou pela causa do desfecho?                                        | NA    | NA      | NA       | NA    |
|                                                    | 2.4 O início do seguimento e o início da intervenção coincidem para a maioria dos participantes?                                                                                                  | S     | S       | S        | S     |
| <b>Viés na classificação</b>                       | 2.5 Se S / PS para 2.2 e 2.3, ou N / PN para 2.4: foram utilizadas técnicas de ajuste com probabilidade de corrigir a presença de vieses de seleção?                                              | NA    | NA      | NA       | NA    |
|                                                    | Julgamento do risco de viés (ver Tabela 1)                                                                                                                                                        | Baixo | Baixo   | Baixo    | Baixo |
|                                                    | 3.1 Os grupos de intervenção foram claramente definidos?                                                                                                                                          | S     | S       | S        | S     |

|                                               |                                                                                                                                                         |       |       |       |       |
|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|-------|-------|
| <b>das intervenções</b>                       | 3.2 As informações utilizadas para definir grupos de intervenção foram registradas no início da intervenção?                                            | S     | S     | S     | S     |
|                                               | 3.3 A classificação do status da intervenção pode ter sido afetada pelo conhecimento do desfecho ou do risco do desfecho?                               | N     | N     | N     | N     |
|                                               | Julgamento do risco de viés (ver Tabela 1)                                                                                                              | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo |
|                                               | Se o objetivo deste estudo é acessar o efeito da atribuição para intervenção, responda às questões 4.1 e 4.2                                            |       |       |       |       |
|                                               | 4.1 Houve desvios da intervenção pretendida além do que seria esperado na prática usual?                                                                | NA    | NA    | NA    | NA    |
|                                               | 4.2 Se S / PS para 4.1: os desvios de intervenção pretendida foram desequilibrados entre os grupos e provavelmente afetaram os desfechos?               | NA    | NA    | NA    | NA    |
| <b>Viés devido às intervenções planejadas</b> | Se o objetivo deste estudo é avaliar o efeito do início e da aderência à intervenção, responda às questões 4.3 a 4.6                                    |       |       |       |       |
|                                               | 4.3 Importantes cointervenções foram balanceadas entre os grupos de intervenção?                                                                        | NI    | NI    | NI    | NI    |
|                                               | 4.4 A intervenção foi implementada com sucesso para a maioria dos participantes?                                                                        | S     | S     | S     | S     |
|                                               | 4.5 Os participantes do estudo aderiram ao regime de intervenção designado?                                                                             | S     | S     | S     | S     |
|                                               | 4.6 Se N / PN para 4.3, 4.4 ou 4.5: uma análise apropriada foi usada para estimar o efeito do início e da aderência à intervenção?                      | NA    | NA    | NA    | NA    |
|                                               | Julgamento do risco de viés                                                                                                                             | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo |
| <b>Viés devido a dados faltantes</b>          | 5.1 Os dados dos desfechos estavam disponíveis para todos, ou quase todos, os participantes?                                                            | N     | N     | N     | N     |
|                                               | 5.2 Os participantes foram excluídos pela perda de dados do status da intervenção?                                                                      | N     | NI    | N     | NI    |
|                                               | 5.3 Os participantes foram excluídos pela perda de dados das variáveis necessárias para a análise?                                                      | N     | NI    | N     | NI    |
|                                               | 5.4 Se PN / N para 5.1 ou S / PS para 5.2 ou 5.3: a proporção de participantes e as razões para perda de dados foram semelhantes entre as intervenções? | NA    | NA    | NA    | NA    |

|                                                |                                                                                                                                            |          |          |          |          |
|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------|----------|----------|
| <b>Viés na mensuração dos desfechos</b>        | 5.5 Se PN / N para 5.1 ou S / PS para 5.2 ou 5.3: existem evidências de que os desfechos eram robustos para a presença de dados faltantes? | S        | S        | S        | S        |
|                                                | Julgamento do risco de viés (ver Tabela 2)                                                                                                 | Moderado | Moderado | Moderado | Moderado |
|                                                | 6.1 A mensuração do desfecho poderia ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?                                      | N        | N        | N        | N        |
|                                                | 6.2 Os avaliadores dos desfechos estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?                                    | S        | S        | S        | S        |
|                                                | 6.3 Os métodos de avaliação dos desfechos foram comparáveis entre os grupos de intervenção?                                                | S        | S        | S        | S        |
|                                                | 6.4 Houve algum erro sistemático na mensuração do desfecho relacionado à intervenção recebida?                                             | PN       | PN       | PN       | PN       |
| <b>Viés de seleção no relato dos desfechos</b> | Julgamento do risco de viés (ver Tabela 2)                                                                                                 | Baixo    | Baixo    | Baixo    | Baixo    |
|                                                | É provável que a estimativa do efeito relatada seja selecionada, com base nos resultados, de...                                            | N        | N        | N        | N        |
|                                                | 7.1...múltiplas mensurações de desfechos dentro do domínio desfecho?                                                                       | N        | N        | N        | N        |
|                                                | 7.2...múltiplas análises da relação entre intervenção e desfechos?                                                                         | N        | N        | N        | N        |
|                                                | 7.3 ...subgrupos diferentes?                                                                                                               | N        | N        | N        | N        |
| <b>Viés Geral</b>                              | Julgamento do risco de viés (ver Tabela 2)                                                                                                 | Baixo    | Baixo    | Baixo    | Baixo    |
|                                                | Julgamento do risco de viés (ver Tabela 3)                                                                                                 | Sério    | Crítico  | Moderado | Sério    |

### ANEXO 3. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA PELO SISTEMA GRADE

A Tabela abaixo mostra os detalhes da avaliação da qualidade da evidência por desfecho, por meio do sistema GRADE.

**Tabela 41.** Avaliação da qualidade da evidência de acordo com a ferramenta GRADE.

| Tabela 41: Avaliação da qualidade da evidência de acordo com a ferramenta GRADE. |                        |               |                      |                    |            |                      |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------|------------------------|---------------|----------------------|--------------------|------------|----------------------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nº dos estudos                                                                   | Delineamento do estudo | Risco de viés | Certeza da evidência |                    |            |                      | Certeza da evidência | Síntese dos resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                                                  |                        |               | Inconsistência       | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Doença pneumocócica invasiva                                                     |                        |               |                      |                    |            |                      |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 4                                                                                | estudo observacional   | grave         | não grave            | grave <sup>a</sup> | não grave  | nenhum               | ⊕⊕○○<br>Baixa        | <p>Naucler, 2016: redução da incidência de 13,5% entre 2005 e 2016</p> <p>Ladhani, 2018: redução a incidência de 37% (taxa de incidência: 0,63 [IC 95%: 0,60 a 0,65]) em 2016/2017 versus período pré-PCV7</p> <p>Lu, 2018: redução da incidência de 69% (taxa de incidência: 0,31 [IC 95%: 0,23 a 0,40]) entre 2012 e 2017 em crianças de 0 a 5 anos</p> <p>Picazo, 2019: redução da incidência de 70,1% (taxa de incidência: 0,3 [IC 95%: 0,22 a 0,4]; p-valor≤0,001) entre 2010 e 2016 em crianças com &lt;15 anos</p> |

IC: intervalo de confiança. <sup>a</sup> O estudo publicado por Nacler *et al.*, 2017 (62) considera a PCV10, avaliando-a em conjunto com a PCV13, que é a intervenção de interesse da PICO.



## ANEXO 4 – MACROCUSTEIO TOP DOWN

| Parâmetro                                              | Valor        | Referência     | Código         |
|--------------------------------------------------------|--------------|----------------|----------------|
| Custo de administração de vacinas                      | R\$ 0,63     | SGITAP 05/2022 | 03.01.10.001-2 |
| Custo do manejo de sepse/bacteremia (custo por evento) | R\$ 5.433,05 | SGITAP 05/2022 | -              |
| Custo do manejo de meningite (custo por evento)        | R\$ 7.674,24 | SGITAP 05/2022 | -              |
| Custo do manejo de pneumonia (custo por evento)        | R\$ 4.472,92 | SGITAP 05/2022 | -              |

### Pneumonia

|              | % em uso | Custo unitário | Custo total         |
|--------------|----------|----------------|---------------------|
| Diárias      | 100%     | R\$ 4.175,71   | R\$ 4.175,71        |
| Medicamentos | 100%     | R\$ 33,79      | R\$ 31,92           |
| Exames       | 100%     | R\$ 162,29     | R\$ 162,29          |
| Pós alta     | 100%     | R\$ 103,00     | R\$ 103,00          |
| <b>TOTAL</b> |          |                | <b>R\$ 4.472,92</b> |

|                                               | % em uso | Quantidade | Custo unitário | Custo total         | Fonte          | Código         |
|-----------------------------------------------|----------|------------|----------------|---------------------|----------------|----------------|
| Diárias                                       |          |            |                |                     |                |                |
| TRATAMENTO DE PNEUMONIAS OU INFLUENZA (GRIPE) | 100%     | 7          | R\$ 582,42     | R\$ 4.076,94        | SGITAP 05/2022 | 03.03.14.015-1 |
| <b>Total diárias</b>                          |          |            |                | <b>R\$ 4.076,94</b> |                |                |

|                                                                                 |      |   |         |                  |           |           |
|---------------------------------------------------------------------------------|------|---|---------|------------------|-----------|-----------|
| Medicamentos                                                                    |      |   |         |                  |           |           |
| BENZILPENICILINA, APRESENTAÇÃO: BENZATINA, DOSAGEM: 1.200.000UI, USO: INJETÁVEL | 100% | 7 | R\$4,56 | R\$31,92         | BPS SIASG | BR0270612 |
| <b>Total medicamentos</b>                                                       |      |   |         | <b>R\$ 31,92</b> |           |           |

| <b>Exames</b>                                                 |      |   |           |                   |                |                |
|---------------------------------------------------------------|------|---|-----------|-------------------|----------------|----------------|
| HEMOGRAMA COMPLETO                                            | 100% | 7 | R\$ 4,11  | R\$ 28,77         | SGITAP 05/2022 | 02.02.02.038-0 |
| DOSAGEM DE GLICOSE                                            | 100% | 7 | R\$ 1,85  | R\$ 12,95         | SGITAP 05/2022 | 02.02.01.047-3 |
| DOSAGEM DE UREIA                                              | 100% | 7 | R\$ 1,85  | R\$ 12,95         | SGITAP 05/2022 | 02.02.01.069-4 |
| DOSAGEM DE CREATININA                                         | 100% | 7 | R\$ 1,85  | R\$ 12,95         | SGITAP 05/2022 | 02.02.01.031-7 |
| DOSAGEM DO SÓDIO                                              | 100% | 7 | R\$ 1,85  | R\$ 12,95         | SGITAP 05/2022 | 02.02.01.063-5 |
| DOSAGEM DO POTASSIO                                           | 100% | 7 | R\$ 1,85  | R\$ 12,95         | SGITAP 05/2022 | 02.02.01.060-0 |
| PROTEINA DO PROTEÍNA C REATIVA                                | 100% | 2 | R\$ 2,83  | R\$ 5,66          | SGITAP 05/2022 | 02.02.03.020-2 |
| RADIOGRAFIA DE TÓRAX (PA + INSPIRAÇÃO + EXPIRAÇÃO + LATERAL)  | 100% | 2 | R\$ 14,32 | R\$ 28,64         | SGITAP 05/2022 | 02.04.03.013-7 |
| ANALISE DE CARACTERES FISICOS, ELEMENTOS E SEDIMENTO DA URINA | 100% | 1 | R\$ 3,70  | R\$ 3,70          | SGITAP 05/2022 | 02.02.05.001-7 |
| <b>Total exames</b>                                           |      |   |           | <b>R\$ 127,82</b> |                |                |

|                                                               | % em uso | Quantidade | Custo unitário | Custo total         | Fonte          | Código         |
|---------------------------------------------------------------|----------|------------|----------------|---------------------|----------------|----------------|
| <b>Diárias</b>                                                |          |            |                |                     |                |                |
| DIARIA DE UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA EM PEDIATRIA (UTI III) | 100%     | 7          | R\$ 700,00     | R\$ 4.900,00        | SGITAP 05/2022 | 08.02.01.007-5 |
| <b>Total diárias</b>                                          |          |            |                | <b>R\$ 4.900,00</b> |                |                |

|                       |      |   |          |           |                |                |
|-----------------------|------|---|----------|-----------|----------------|----------------|
| <b>Exames</b>         |      |   |          |           |                |                |
| HEMOGRAMA COMPLETO    | 100% | 7 | R\$ 4,11 | R\$ 28,77 | SGITAP 05/2022 | 02.02.02.038-0 |
| DOSAGEM DE GLICOSE    | 100% | 7 | R\$ 1,85 | R\$ 12,95 | SGITAP 05/2022 | 02.02.01.047-3 |
| DOSAGEM DE UREIA      | 100% | 7 | R\$ 1,85 | R\$ 12,95 | SGITAP 05/2022 | 02.02.01.069-4 |
| DOSAGEM DE CREATININA | 100% | 7 | R\$ 1,85 | R\$ 12,95 | SGITAP 05/2022 | 02.02.01.031-7 |
| DOSAGEM DO SÓDIO      | 100% | 7 | R\$ 1,85 | R\$ 12,95 | SGITAP 05/2022 | 02.02.01.063-5 |
| DOSAGEM DO POTASSIO   | 100% | 7 | R\$ 1,85 | R\$ 12,95 | SGITAP 05/2022 | 02.02.01.060-0 |

|                                                                                                  |      |   |            |                   |                |                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---|------------|-------------------|----------------|----------------|
| PROTEINA DO PROTEÍNA C REATIVA                                                                   | 100% | 2 | R\$ 2,83   | R\$ 5,66          | SGITAP 05/2022 | 02.02.03.020-2 |
| ANALISE DE CARACTERES FISICOS, ELEMENTOS E SEDIMENTO DA URINA                                    | 100% | 1 | R\$ 3,70   | R\$ 3,70          | SGITAP 05/2022 | 02.02.05.001-7 |
| GASOMETRIA ARTERIAL (PH PCO2 PO2 BICARBONATO AS2 [EXCESSO OU DEFICIT BASE])                      | 20%  | 7 | R\$ 15,65  | R\$ 21,91         | SGITAP 05/2022 | 02.02.01.073-2 |
| HEMOCULTURA                                                                                      | 100% | 1 | R\$ 11,49  | R\$ 11,49         | SGITAP 05/2022 | 02.02.08.015-3 |
| ELETROCARDIOGRAMA                                                                                | 100% | 1 | R\$ 5,15   | R\$ 5,15          | SGITAP 05/2022 | 02.11.02.003-6 |
| ECOCARDIOGRAFIA TRANSTORACICA                                                                    | 100% | 1 | R\$ 39,94  | R\$ 39,94         | SGITAP 05/2022 | 02.05.01.003-2 |
| RADIOGRAFIA TÓRAX (PA + INSPIRAÇÃO + EXPIRAÇÃO + LATERAL)                                        | 100% | 2 | R\$ 14,32  | R\$ 28,64         | SGITAP 05/2022 | 02.04.03.013-7 |
| TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE TORAX                                                              | 100% | 1 | R\$ 136,41 | R\$ 136,41        | SGITAP 05/2022 | 02.06.02.003-1 |
| ULTRASSONOGRAFIA DE TORAX (EXTRACARDIACA)                                                        | 100% | 1 | R\$ 24,20  | R\$ 24,20         | SGITAP 05/2022 | 02.05.02.013-5 |
| ATENDIMENTO FISIOTERAPÊUTICO EM PACIENTE COM TRANSTORNO RESPIRATÓRIO COM COMPLICAÇÕES SISTÊMICAS | 100% | 7 | R\$ 6,35   | R\$ 44,45         | SGITAP 05/2022 | 03.02.04.001-3 |
| <b>Total exames</b>                                                                              |      |   |            | <b>R\$ 415,07</b> |                |                |

|                                                                                               |      |   |          |                  |           |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------|---|----------|------------------|-----------|-----------|
| <b>Medicamentos</b>                                                                           |      |   |          |                  |           |           |
| VANCOMICINA CLORIDRATO, DOSAGEM:1 G, APRESENTAÇÃO:INJETÁVEL (60mg/kg)                         | 20%  | 7 | R\$ 6,50 | R\$ 9,10         | BPS SIASG | BR0268541 |
| CEFTRIAXONA SÓDICA, CONCENTRAÇÃO:1 G, FORMA FARMACEUTICA:PÓ P/ SOLUÇÃO INJETÁVEL (80mg/dia)   | 100% | 7 | R\$ 0,19 | R\$ 1,33         | BPS SIASG | BR0442701 |
| CEFTRIAXONA SÓDICA, CONCENTRAÇÃO:250 MG, FORMA FARMACEUTICA:PÓ P/ SOLUÇÃO INJETÁVEL (80mg/kg) | 100% | 7 | R\$ 5,30 | R\$ 37,10        | BPS SIASG | BR0442702 |
| <b>Total medicamentos</b>                                                                     |      |   |          | <b>R\$ 47,53</b> |           |           |

|                                                                                                  |                 |                   |                       |                    |                |                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------|-----------------------|--------------------|----------------|----------------|
| <b>Tratamento ambulatorial após alta hospitalar</b>                                              |                 |                   |                       |                    |                |                |
|                                                                                                  | <b>% em uso</b> | <b>Quantidade</b> | <b>Custo unitário</b> | <b>Custo total</b> | <b>Fonte</b>   | <b>Código</b>  |
| CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA                                                         | 100%            | 2                 | R\$ 10,00             | R\$ 20,00          | SGITAP 05/2022 | 03.01.01.007-2 |
| ATENDIMENTO FISIOTERAPÊUTICO EM PACIENTE COM TRANSTORNO RESPIRATÓRIO COM COMPLICAÇÕES SISTÊMICAS | 100%            | 7                 | R\$ 6,35              | R\$ 44,45          | SGITAP 05/2022 | 03.02.04.001-3 |

|                                                           |      |   |            |                   |                |                |
|-----------------------------------------------------------|------|---|------------|-------------------|----------------|----------------|
| HEMOGRAMA COMPLETO                                        | 100% | 1 | R\$ 4,11   | R\$ 4,11          | SGITAP 05/2022 | 02.02.02.038-0 |
| RADIOGRAFIA TÓRAX (PA + INSPIRAÇÃO + EXPIRAÇÃO + LATERAL) | 50%  | 1 | R\$ 14,32  | R\$ 7,16          | SGITAP 05/2022 | 02.04.03.013-7 |
| TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE TORAX                       | 20%  | 1 | R\$ 136,41 | R\$ 27,28         | SGITAP 05/2022 | 02.06.02.003-1 |
| <b>TOTAL</b>                                              |      |   |            | <b>R\$ 103,00</b> |                |                |

#### DPI (Sepse/Bacteremia)

|                     | % em uso | Custo unitário | Custo total         |
|---------------------|----------|----------------|---------------------|
| <b>Diárias</b>      | 100%     | R\$ 706,35     | R\$ 4.944,45        |
| <b>Medicamentos</b> | 100%     | R\$ 4,30       | R\$ 6,47            |
| <b>Exames</b>       | 100%     | R\$ 271,49     | R\$ 320,78          |
| <b>Pós alta</b>     | 100%     | R\$ 449,19     | R\$ 161,35          |
| <b>TOTAL</b>        |          |                | <b>R\$ 5.433,05</b> |

|                                                                                                        | % em uso | Quantidade | Custo unitário | Custo total         | Fonte          | Código         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|------------|----------------|---------------------|----------------|----------------|
| <b>Diárias</b>                                                                                         |          |            |                |                     |                |                |
| DIARIA DE UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA EM PEDIATRIA (UTI III)                                          | 100%     | 7          | R\$ 700,00     | R\$ 4.900,00        | SGITAP 05/2022 | 08.02.01.010-5 |
| ATENDIMENTO FISIOTERAPÊUTICO EM PACIENTE COM TRANSTORNO RESPIRATÓRIO COM COMPLICAÇÕES SISTÊMICAS       | 100%     | 7          | R\$ 6,35       | R\$ 44,45           | SGITAP 05/2022 | 03.02.04.001-3 |
| <b>Total diárias</b>                                                                                   |          |            |                | <b>R\$ 4.944,45</b> |                |                |
| <b>Medicamentos</b>                                                                                    |          |            |                |                     |                |                |
| VANCOMICINA CLORIDRATO, DOSAGEM:500 MG, APRESENTAÇÃO:INJETÁVEL (60mg/kg)                               | 20%      | 7          | R\$ 4,22       | R\$ 5,91            | BPS SIASG      | BR0268540      |
| CEFTRIAXONA SÓDICA, CONCENTRAÇÃO:1 G, FORMA FARMACEUTICA:PÓ P/ SOLUÇÃO INJETÁVEL + DILUENTE (80mg/dia) | 100%     | 7          | R\$ 0,08       | R\$ 0,56            | BPS SIASG      | BR0442701      |
| <b>Total medicamentos</b>                                                                              |          |            |                | <b>R\$ 6,47</b>     |                |                |
| <b>Exames</b>                                                                                          |          |            |                |                     |                |                |

|                                                                             |      |   |            |                   |                |                |
|-----------------------------------------------------------------------------|------|---|------------|-------------------|----------------|----------------|
| ANALISE DE CARACTERES FISICOS, ELEMENTOS E SEDIMENTO DA URINA               | 100% | 1 | R\$ 3,70   | R\$ 3,70          | SGITAP 05/2022 | 02.02.05.001-7 |
| HEMOGRAMA COMPLETO                                                          | 100% | 7 | R\$ 4,11   | R\$ 28,77         | SGITAP 05/2022 | 02.02.02.038-0 |
| DOSAGEM DE GLICOSE                                                          | 100% | 7 | R\$ 1,85   | R\$ 12,95         | SGITAP 05/2022 | 02.02.01.047-3 |
| DOSAGEM DE UREIA                                                            | 100% | 7 | R\$ 1,85   | R\$ 12,95         | SGITAP 05/2022 | 02.02.01.069-4 |
| DOSAGEM DE CREATININA                                                       | 100% | 7 | R\$ 1,85   | R\$ 12,95         | SGITAP 05/2022 | 02.02.01.031-7 |
| DOSAGEM DO SÓDIO                                                            | 100% | 7 | R\$ 1,85   | R\$ 12,95         | SGITAP 05/2022 | 02.02.01.063-5 |
| DOSAGEM DO POTASSIO                                                         | 100% | 7 | R\$ 1,85   | R\$ 12,95         | SGITAP 05/2022 | 02.02.01.060-0 |
| GASOMETRIA ARTERIAL (PH PCO2 PO2 BICARBONATO AS2 [EXCESSO OU DEFICIT BASE]) | 100% | 7 | R\$ 15,65  | R\$ 109,55        | SGITAP 05/2022 | 02.02.01.073-2 |
| PROTEINA DO PROTEÍNA C REATIVA                                              | 100% | 3 | R\$ 2,83   | R\$ 8,49          | SGITAP 05/2022 | 02.02.03.020-2 |
| HEMOCULTURA                                                                 | 100% | 1 | R\$ 11,49  | R\$ 11,49         | SGITAP 05/2022 | 02.02.08.015-3 |
| PESQUISA DE PROTEINAS URINARIAS (POR ELETROFORESE)                          | 100% | 2 | R\$ 4,44   | R\$ 8,88          | SGITAP 05/2022 | 02.02.05.030-0 |
| RADIOGRAFIA TÓRAX (PA + INSPIRAÇÃO + EXPIRAÇÃO + LATERAL)                   | 100% | 1 | R\$ 14,32  | R\$ 14,32         | SGITAP 05/2022 | 02.04.03.013-7 |
| TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE TORAX                                         | 10%  | 1 | R\$ 136,41 | R\$ 13,64         | SGITAP 05/2022 | 02.06.02.003-1 |
| ULTRASSONOGRAFIA DE APARELHO URINÁRIO                                       | 50%  | 1 | R\$ 24,20  | R\$ 12,10         | SGITAP 05/2022 | 02.05.02.005-4 |
| ELETROCARDIOGRAMA                                                           | 100% | 1 | R\$ 5,15   | R\$ 5,15          | SGITAP 05/2022 | 02.11.02.003-6 |
| ECOCARDIOGRAFIA TRANSTORACICA                                               | 100% | 1 | R\$ 39,94  | R\$ 39,94         | SGITAP 05/2022 | 02.05.01.003-2 |
| <b>Total exames</b>                                                         |      |   |            | <b>R\$ 320,78</b> |                |                |

#### Tratamento ambulatorial após alta hospitalar

|                                                                                                  | % em uso | Quantidade | Custo unitário | Custo total | Fonte          | Código         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|------------|----------------|-------------|----------------|----------------|
| CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA                                                         | 100%     | 4          | R\$ 10,00      | R\$ 40,00   | SGITAP 05/2022 | 03.01.01.007-2 |
| ATENDIMENTO FISIOTERAPÊUTICO EM PACIENTE COM TRANSTORNO RESPIRATÓRIO COM COMPLICAÇÕES SISTÊMICAS | 20%      | 20         | R\$ 6,35       | R\$ 25,40   | SGITAP 05/2022 | 03.02.04.001-3 |
| HEMOGRAMA COMPLETO                                                                               | 100%     | 2          | R\$ 4,11       | R\$ 8,22    | SGITAP 05/2022 | 02.02.02.038-0 |

|                                                           |      |   |            |                   |                |                |
|-----------------------------------------------------------|------|---|------------|-------------------|----------------|----------------|
| DOSAGEM DE GLICOSE                                        | 100% | 2 | R\$ 1,85   | R\$ 3,70          | SGITAP 05/2022 | 02.02.01.047-3 |
| DOSAGEM DE UREIA                                          | 100% | 2 | R\$ 1,85   | R\$ 3,70          | SGITAP 05/2022 | 02.02.01.069-4 |
| DOSAGEM DE CREATININA                                     | 100% | 2 | R\$ 1,85   | R\$ 3,70          | SGITAP 05/2022 | 02.02.01.031-7 |
| DOSAGEM DO SÓDIO                                          | 100% | 2 | R\$ 1,85   | R\$ 3,70          | SGITAP 05/2022 | 02.02.01.063-5 |
| DOSAGEM DO POTASSIO                                       | 100% | 2 | R\$ 1,85   | R\$ 3,70          | SGITAP 05/2022 | 02.02.01.060-0 |
| RADIOGRAFIA TÓRAX (PA + INSPIRAÇÃO + EXPIRAÇÃO + LATERAL) | 10%  | 1 | R\$ 14,32  | R\$ 1,43          | SGITAP 05/2022 | 02.04.03.013-7 |
| TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DO CRANIO                      | 30%  | 1 | R\$ 136,41 | R\$ 40,92         | SGITAP 05/2022 | 02.06.01.003-6 |
| RESSONANCIA MAGNETICA DE CRANIO                           | 10%  | 1 | R\$ 268,75 | R\$ 26,88         | SGITAP 05/2022 | 02.07.01.006-4 |
| <b>TOTAL</b>                                              |      |   |            | <b>R\$ 161,35</b> |                |                |

### Meningite

|                     | % em uso | Custo unitário | Custo total         |
|---------------------|----------|----------------|---------------------|
| <b>Diárias</b>      | 100%     | R\$ 706,35     | R\$ 7.063,50        |
| <b>Medicamentos</b> | 100%     | R\$ 11,19      | R\$ 78,12           |
| <b>Exames</b>       | 100%     | R\$ 428,03     | R\$ 371,27          |
| <b>Pós alta</b>     | 100%     | R\$ 449,19     | R\$ 161,35          |
| <b>TOTAL</b>        |          |                | <b>R\$ 7.674,24</b> |

|                                                                                                  | Frequência | Quantidade | Custo unitário | Custo Total         | Fonte          | Código         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------|----------------|---------------------|----------------|----------------|
| <b>Diárias</b>                                                                                   |            |            |                |                     |                |                |
| DIARIA DE UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA EM PEDIATRIA (UTI III)                                    | 100%       | 10         | R\$ 700,00     | R\$ 7.000,00        | SGITAP 05/2022 | 08.02.01.010-5 |
| ATENDIMENTO FISIOTERAPÊUTICO EM PACIENTE COM TRANSTORNO RESPIRATÓRIO COM COMPLICAÇÕES SISTÊMICAS | 100%       | 10         | R\$ 6,35       | R\$ 63,50           | SGITAP 05/2022 | 03.02.04.001-3 |
| <b>Total diárias</b>                                                                             |            |            |                | <b>R\$ 7.063,50</b> |                |                |
| <b>Medicamentos</b>                                                                              |            |            |                |                     |                |                |

|                                                                                                        |      |    |            |                   |                |                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|----|------------|-------------------|----------------|----------------|
| VANCOMICINA CLORIDRATO, DOSAGEM:500 MG, APRESENTAÇÃO:INJETÁVEL (60mg/kg)                               | 20%  | 10 | R\$ 4,22   | R\$ 8,44          | BPS SIASG      | BR0268540      |
| CEFTRIAXONA SÓDICA, CONCENTRAÇÃO:1 G, FORMA FARMACEUTICA:PÓ P/ SOLUÇÃO INJETÁVEL + DILUENTE (80mg/dia) | 100% | 10 | R\$ 0,08   | R\$ 0,80          | BPS SIASG      | BR0442701      |
| DEXAMETASONA, CONCENTRAÇÃO:2 MG/ML, FORMA FARMACÊUTICA:SOLUÇÃO INJETÁVEL (0,6mg/kg)                    | 100% | 10 | R\$ 6,89   | R\$ 68,88         | BPS SIASG      | BR0300733      |
| <b>Total medicamentos</b>                                                                              |      |    |            | <b>R\$ 78,12</b>  |                |                |
| <b>Exames</b>                                                                                          |      |    |            |                   |                |                |
| TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DO CRANIO                                                                   | 100% | 1  | R\$ 97,44  | R\$ 97,44         | SGITAP 05/2022 | 02.06.01.007-9 |
| RESSONANCIA MAGNETICA DE CRANIO                                                                        | 30%  | 1  | R\$ 268,75 | R\$ 80,63         | SGITAP 05/2022 | 02.07.01.006-4 |
| PUNÇÃO LOMBAR                                                                                          | 100% | 1  | R\$ 7,04   | R\$ 7,04          | SGITAP 05/2022 | 02.01.01.063-1 |
| CONTAGEM ESPECIFICA DE CELULAS NO LIQUOR                                                               | 100% | 1  | R\$ 1,89   | R\$ 1,89          | SGITAP 05/2023 | 02.02.09.005-1 |
| BACTERIOSCOPIA (GRAM)                                                                                  | 100% | 1  | R\$ 2,80   | R\$ 2,80          | SGITAP 05/2024 | 02.02.08.007-2 |
| CULTURA DE BACTERIAS P/ IDENTIFICACAO                                                                  | 100% | 1  | R\$ 5,62   | R\$ 5,62          | SGITAP 05/2025 | 02.02.08.008-0 |
| ELETOFORESE DE PROTEINAS C/ CONCENTRACAO NO LIQUOR                                                     | 100% | 1  | R\$ 5,23   | R\$ 5,23          | SGITAP 05/2022 | 02.02.09.015-9 |
| HEMOGRAMA COMPLETO                                                                                     | 100% | 10 | R\$ 4,11   | R\$ 41,10         | SGITAP 05/2022 | 02.02.02.038-0 |
| HEMOCULTURA                                                                                            | 100% | 1  | R\$ 11,49  | R\$ 11,49         | SGITAP 05/2022 | 02.02.08.015-3 |
| PROTEINA DO PROTEÍNA C REATIVA                                                                         | 100% | 3  | R\$ 2,83   | R\$ 8,49          | SGITAP 05/2022 | 02.02.03.020-2 |
| DETERMINAÇÃO DE VELOCIDADE DE HEMOSSedimentação                                                        | 100% | 3  | R\$ 2,73   | R\$ 8,19          | SGITAP 05/2022 | 02.02.02.015-0 |
| ELETROCARDIOGRAMA                                                                                      | 100% | 1  | R\$ 5,15   | R\$ 5,15          | SGITAP 05/2022 | 02.11.02.003-6 |
| DOSAGEM DE GLICOSE                                                                                     | 100% | 10 | R\$ 1,85   | R\$ 18,50         | SGITAP 05/2022 | 02.02.01.047-3 |
| DOSAGEM DE UREIA                                                                                       | 100% | 10 | R\$ 1,85   | R\$ 18,50         | SGITAP 05/2022 | 02.02.01.069-4 |
| DOSAGEM DE CREATININA                                                                                  | 100% | 10 | R\$ 1,85   | R\$ 18,50         | SGITAP 05/2022 | 02.02.01.031-7 |
| DOSAGEM DO SÓDIO                                                                                       | 100% | 10 | R\$ 1,85   | R\$ 18,50         | SGITAP 05/2022 | 02.02.01.063-5 |
| ANALISE DE CARACTERES FISICOS, ELEMENTOS E SEDIMENTO DA URINA                                          | 100% | 1  | R\$ 3,70   | R\$ 3,70          | SGITAP 05/2022 | 02.02.05.001-7 |
| DOSAGEM DO POTASSIO                                                                                    | 100% | 10 | R\$ 1,85   | R\$ 18,50         | SGITAP 05/2022 | 02.02.01.060-0 |
| <b>Total exames</b>                                                                                    |      |    |            | <b>R\$ 371,27</b> |                |                |

**Tratamento ambulatorial após alta hospitalar**

|                                                                                                  | % em uso | Quantidade | Custo unitário | Custo total       | Fonte          | Código         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|------------|----------------|-------------------|----------------|----------------|
| CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA                                                         | 100%     | 4          | R\$ 10,00      | R\$ 40,00         | SGITAP 05/2022 | 03.01.01.007-2 |
| ATENDIMENTO FISIOTERAPÊUTICO EM PACIENTE COM TRANSTORNO RESPIRATÓRIO COM COMPLICAÇÕES SISTÊMICAS | 20%      | 20         | R\$ 6,35       | R\$ 25,40         | SGITAP 05/2022 | 03.02.04.001-3 |
| HEMOGRAMA COMPLETO                                                                               | 100%     | 2          | R\$ 4,11       | R\$ 8,22          | SGITAP 05/2022 | 02.02.02.038-0 |
| DOSAGEM DE GLICOSE                                                                               | 100%     | 2          | R\$ 1,85       | R\$ 3,70          | SGITAP 05/2022 | 02.02.01.047-3 |
| DOSAGEM DE UREIA                                                                                 | 100%     | 2          | R\$ 1,85       | R\$ 3,70          | SGITAP 05/2022 | 02.02.01.069-4 |
| DOSAGEM DE CREATININA                                                                            | 100%     | 2          | R\$ 1,85       | R\$ 3,70          | SGITAP 05/2022 | 02.02.01.031-7 |
| DOSAGEM DO SÓDIO                                                                                 | 100%     | 2          | R\$ 1,85       | R\$ 3,70          | SGITAP 05/2022 | 02.02.01.063-5 |
| DOSAGEM DO POTASSIO                                                                              | 100%     | 2          | R\$ 1,85       | R\$ 3,70          | SGITAP 05/2022 | 02.02.01.060-0 |
| RADIOGRAFIA TÓRAX (PA + INSPIRAÇÃO + EXPIRAÇÃO + LATERAL)                                        | 10%      | 1          | R\$ 14,32      | R\$ 1,43          | SGITAP 05/2022 | 02.04.03.013-7 |
| TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DO CRANIO                                                             | 30%      | 1          | R\$ 136,41     | R\$ 40,92         | SGITAP 05/2022 | 02.06.01.003-6 |
| RESSONANCIA MAGNETICA DE CRANIO                                                                  | 10%      | 1          | R\$ 268,75     | R\$ 26,88         | SGITAP 05/2022 | 02.07.01.006-4 |
| <b>TOTAL</b>                                                                                     |          |            |                | <b>R\$ 161,35</b> |                |                |