

TEXTO DE BULA DA VACINA PNEUMOCÓCICA 13-VALENTE (CONJUGADA)

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

vacina pneumocócica **13**-valente (conjugada)

APRESENTAÇÕES

Cartucho com 1 estojo contendo 1 seringa preenchida com 0,5 mL de suspensão injetável (dose única) e 1 agulha.

SOMENTE USO INTRAMUSCULAR

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 SEMANAS DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Cada 0,5 mL de dose intramuscular é formulada para conter 2,2 µg de sacarídeo por sorotipo 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F; 4,4 µg de sacarídeo para o sorotipo 6B; aproximadamente 32 µg de proteína CRM₁₉₇ e 0,125 mg de alumínio como adjuvante.

Excipientes: cloreto de sódio, ácido succínico, polissorbato 80 e água para injeção.

Não contém conservante.

II) INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

A **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** é indicada para proteção de crianças entre 6 semanas e 6 anos de idade, contra os sorotipos (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F) da bactéria chamada *Streptococcus pneumoniae*, causadora de doenças pneumocócicas, como meningite (infecção da membrana que recobre o sistema nervoso central), sepse (infecção e falência de múltiplos órgãos), bacteremia (infecção na corrente sanguínea), pneumonia (infecção dos pulmões) e otite média (infecção dos ouvidos).

A vacina atua ajudando o organismo a criar seus próprios anticorpos, que protegem as crianças contra essas doenças.

Para adultos com 50 anos ou mais, a vacina pneumocócica 13-valente (conjugada) é indicada 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.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

A **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** funciona estimulando o sistema imunológico da criança a produzir resposta imune (defesa) de longa duração e com memória imunológica, ou seja, diminui o risco de crianças vacinadas contraírem doenças causadas pela bactéria pneumocócica, cujos tipos estão presentes nesta vacina. Os estudos demonstram que a resposta adequada à vacina é obtida após terem sido utilizados os esquemas de doses adequados para cada faixa etária, conforme recomendado nesta bula.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

A **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** não deve ser utilizada, ou seja, está contraindicada para crianças alérgicas a qualquer dos componentes da vacina.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Advertências e Precauções

Doenças de menor importância, como uma infecção leve do trato respiratório com ou sem febre baixa, em geral não constituem contraindicações à vacinação. A decisão de administrar ou atrasar a vacinação devido à doença febril atual ou recente deve ser tomada pelo médico, considerando a gravidade dos sintomas e da etiologia da doença. A administração da **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** deve ser adiada em indivíduos que sofrem de doença febril aguda grave.

A **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** protegerá apenas contra doenças causadas pelos tipos de *Streptococcus pneumoniae* que estão na vacina

Como qualquer vacina, a **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** pode não proteger 100% das crianças vacinadas.

Se o paciente estiver com febre alta, tiver qualquer problema de sangramentos ou tiver apresentado problemas médicos atuais ou no passado após qualquer dose da vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) ou da **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)**, você deve conversar com o seu médico para melhor orientação.

Não interromper o esquema de vacinação sem o conhecimento do seu médico.

A segurança e a eficácia da vacina pneumocócica 13-valente (conjugada) em crianças com menos de 6 semanas ou após 6 anos não foram estabelecidas. A vacina pneumocócica 13-valente (conjugada) não deve ser utilizada em crianças acima dos 6 anos de idade.

A **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** mostrou-se segura e imunogênica em pacientes idosos.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Interações Medicamentosas

Vacinas injetáveis diferentes devem sempre ser administradas em locais de vacinação diferentes.

Lactentes e Crianças com 6 Semanas a 5 Anos de Idade

A **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** pode ser administrada com qualquer uma das seguintes vacinas: vacinas contra difteria, tétano e pertussis (DTP) ou difteria, tétano e pertussis acelular (DTPa); *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib); vacina contra poliomielite inativada; hepatite B; vacina meningocócica C (conjugada); sarampo, caxumba e rubéola (MMR) e varicela.

Adultos com 50 Anos de Idade ou Mais

A **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** pode ser administrada com a vacina inativada trivalente contra influenza (VIT).

A resposta do sistema imunológico para **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** quando administrada junto com a vacina inativada trivalente contra influenza (VIT) foi menor quando comparada à sua administração isolada. O significado clínico, ou seja, a resposta clínica disto é desconhecida.

Não foram realizados estudos para avaliar a resposta imunológica da **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** quando administrada concomitantemente a outras vacinas além da VIT.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você este fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Conserve a vacina em geladeira (temperatura entre 2 e 8°C). A vacina não pode ser congelada. Caso ocorra congelamento, não utilize a vacina. Guardar a vacina na embalagem original.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

A vacina deve ser administrada imediatamente após a remoção da tampa protetora da seringa.

A **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** é uma suspensão branca e homogênea.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

A **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** NÃO DEVE SER ADMINISTRADA POR VIA INTRAVENOSA EM HIPÓTESE ALGUMA.

Aspecto Físico

A **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** é uma suspensão injetável pronta para uso apresentada na forma líquida.

Antes do uso deve-se agitar bem a seringa para obtenção de uma suspensão branca e homogênea.

Dosagem

Esta vacina deve ser aplicada somente no músculo (via intramuscular).

O profissional de saúde habilitado injetará a dose recomendada (0,5 mL) da vacina no músculo do braço ou da perna. A vacina não deve ser administrada na região glútea.

Como Usar

Como este produto é uma suspensão que contém um componente de alumínio, deve ser agitada com vigor, imediatamente antes de seu uso para obter uma suspensão uniforme. A vacina não deve ser utilizada se a ressuspensão não for possível.

Medicamentos de uso injetável devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de partículas e alteração da cor antes da administração. Este produto não deve ser utilizado se for observada a presença de partículas ou alteração da sua cor.

Essa vacina não pode ser misturada a outras vacinas ou outros produtos na mesma seringa.

No manuseio de seringas descartáveis é necessário manter os seguintes cuidados:

- guardar o material, ainda na embalagem original, conforme cuidados de conservação já estabelecidos na embalagem deste produto;
- lavar as mãos com água e sabão antes do manuseio;
- manusear o material em campo limpo;
- antes de abrir, verificar:
 - se a embalagem está íntegra e dentro do prazo de validade; e
 - se o material é apropriado ao procedimento, a fim de evitar desperdício;
- abrir cuidadosamente a embalagem, na direção do êmbolo para a agulha, evitando a contaminação;
- usar luvas descartáveis para manuseio e aplicação do material.

Esta seringa deve ser descartada no coletor de perfuro-cortantes, segundo recomendação das regulamentações vigentes, para evitar o risco de punção acidental do dedo ou da mão. Quando não existir o recipiente apropriado, adaptar latas vazias com tampas, caixas de papelão duplamente reforçadas.

Todo o material a ser descartado deverá ser encaminhado a uma instituição de saúde, de onde será coletado por empresas especializadas que se encarregam da coleta de resíduos biológicos e destruição por incineração.

A seringa preenchida é para administração única e NUNCA deve ser reutilizada. Descarte a seringa conforme orientação do médico, enfermeira ou farmacêutico.

Lactentes e Crianças com 6 Semanas a 5 Anos de Idade

Esquema de Vacinação

Imunização Primária

Para lactentes até 6 meses de idade, a série de imunização recomendada da **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** consiste em três doses de 0,5 mL cada, com aproximadamente 2 meses de intervalo, seguidas por uma quarta dose de 0,5 mL aos 12-15 meses de idade. A idade usual para a primeira dose corresponde a 2 meses de idade, mas esta pode ser administrada mais cedo com 6 semanas de idade. O intervalo de administração recomendado corresponde a 4 a 8 semanas. A quarta dose (dose de reforço) deve ser administrada aproximadamente aos 12-15 meses de idade, e no mínimo 2 meses após a terceira dose.

Esquema de vacinação para lactentes até 6 meses de idade				
Dose	Dose 1 *†	Dose 2 †	Dose 3 †	Dose 4 ‡ (reforço)
Idade na Dose	2 meses	4 meses	6 meses	12-15 meses

* A dose 1 pode ser administrada já com 6 semanas de idade.

† O intervalo de administração recomendado corresponde a 4 a 8 semanas.

‡ A quarta dose deve ser administrada aproximadamente aos 12-15 meses de idade, e no mínimo 2 meses após a terceira dose.

Para crianças acima da idade do esquema de rotina para lactentes até 6 meses de idade, o seguinte esquema de vacinação deve ser aplicado:

Esquema de imunização de rotina recomendado para o uso da vacina pneumocócica 13-valente (conjugada) para lactentes acima de 6 meses e crianças não vacinadas previamente com a vacina pneumocócica 7-valente ou 13-valente (conjugada) na idade da primeira vacinação		
Idade na primeira dose	Série primária	Dose de reforço
7 – 11 meses	2 doses *	1 dose entre 12 – 15 meses
12 – 23 meses	2 doses **	--
24 meses – 5 anos (antes do 6º aniversário)	1 dose	--

* Intervalo mínimo entre doses é de 4 semanas.

** Intervalo mínimo entre doses é de 8 semanas.

Alternativamente, quando a **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** é parte do programa de imunização de rotina em lactentes, ou seja, opta-se por um programa de imunização em massa, um esquema de 3 doses pode ser considerado. A primeira dose pode ser administrada a partir de 2 meses de idade, com a segunda dose 2 meses depois, e a terceira dose (dose de reforço) é recomendada entre 11 a 15 meses de idade, conforme tabela abaixo.

Esquema de vacinação para programa de imunização de rotina (em massa) em lactentes			
Dose	Dose 1	Dose 2	Dose 3
Idade na Dose	A partir de 2 meses de idade	2 meses após a Dose 1	11 a 15 meses de idade

Esquema de vacinação com a vacina pneumocócica 13-valente (conjugada) para lactentes e crianças previamente vacinadas com a vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) (*Streptococcus pneumoniae* dos sorotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F):

A **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** contém os mesmos 7 sorotipos contidos na vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) e é fabricada com base na mesma tecnologia de conjugação usando a mesma proteína transportadora CRM₁₉₇.

Crianças que tenham iniciado a imunização com a vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) podem completar a imunização trocando para a **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** em qualquer ponto no esquema de vacinação. Nos estudos clínicos, os perfis de imunogenicidade e segurança foram comparáveis. Crianças de 15 meses a 5 anos de idade (antes do 6º aniversário) que foram consideradas completamente imunizadas, ou com algum esquema da vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) incompleto, podem receber uma dose da **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** para obter resposta imune aos 6 sorotipos adicionais. Esta dose de resgate (*catch up / dose suplementar*) da **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** deve ser administrada com um intervalo de, pelo menos, 8 semanas após a dose final da vacina pneumocócica 7-valente (conjugada).

Para assegurar a proteção adequada contra todos os 13 sorotipos, crianças de 15 a 23 meses de idade que receberam somente uma única dose da vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) antes de 12 meses de idade, devem receber 2 doses da **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** pelo menos com 2 meses de intervalo e separada da primeira dose por pelo menos 2 meses.

Esquema de vacinação com a vacina pneumocócica 13-valente (conjugada) para crianças de 12 meses a 5 anos de idade incompletamente vacinadas com a vacina pneumocócica 13-valente (conjugada):

Para crianças de 7 meses a 5 anos de idade que não tenham recebido nenhuma dose prévia da **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)**, veja o esquema de vacinação para crianças ≥ 7 meses de idade não vacinadas previamente.

Crianças consideradas incompletamente vacinadas com a **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)**, são crianças que tenham recebido 3 doses ou menos da **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** antes de 12 meses de idade e nenhuma dose da **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** após 12 meses de idade, ou crianças que não completaram o esquema de vacinação recomendado para crianças não vacinadas previamente [veja o esquema de vacinação para crianças ≥ 7 meses de idade não vacinadas].

Para crianças de 12 meses a 5 anos de idade com algum esquema da **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** incompleto, aplique o seguinte esquema para completar o esquema de imunização da **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)**:

Esquema de vacinação para crianças de 12 meses a 5 anos de idade incompletamente vacinadas com vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)		
Idade na dose (meses)	História prévia de vacinação com vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)	Número total de doses de 0,5 mL
12 – 23 meses	1 dose < 12 meses	2*
	2 ou 3 doses < 12 meses	1**
24 – 71 meses	Algum esquema incompleto	1**

* Duas doses com pelo menos 2 meses de intervalo e separadas da primeira dose por pelo menos 2 meses.

**Separada da dose prévia por pelo menos 2 meses.

As respostas imunes induzidas por este esquema da **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)**, pode resultar em concentrações mais baixas de anticorpos em comparação às concentrações de anticorpos de quatro doses seguidas da **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** (dadas com 2, 4, 6 e 12 a 15 meses).

A imunidade protetora para os seis novos sorotipos da **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** requer a administração apropriada para a idade, como descrito acima.

Adultos com 50 Anos de Idade ou Mais

A **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** deve ser administrada como uma dose única em adultos com 50 anos de idade ou mais, incluindo aqueles vacinados anteriormente com a vacina pneumocócica polissacarídica.

A necessidade de revacinação com a dose subsequente da **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** não foi estabelecida. Para diretrizes específicas, favor referir-se a recomendações locais.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Quando uma dose não for administrada, o esquema vacinal deve ser continuado assim que possível. A quantidade de doses dependerá da idade do lactente ou da criança naquele momento (ver item **6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**).

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Esta vacina, como qualquer outra, não é isenta de causar reações desagradáveis. Abaixo listamos as reações observadas com a utilização dessa vacina:

Lactentes e Crianças com 6 Semanas a 5 Anos de Idade

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): diminuição do apetite, irritabilidade, sonolência/aumento do sono, sono inquieto/diminuição do sono, febre, qualquer dor, sensibilidade, vermelhidão, tumefação ou endurecimento no local da vacinação.

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): diarreia, vômitos, erupção cutânea, febre acima de 39°C, sensibilidade no local da vacinação interferindo com o movimento.

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): choro, convulsões (incluindo convulsões febris), urticária ou erupção cutânea semelhante à urticária, erupção cutânea, vermelhidão, tumefação, ou endurecimento no local da vacinação maior que 7,0 cm.

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): episódio hipotônico-hiporresponsivo, reação de hipersensibilidade incluindo tumefação da face e/ou lábio, dificuldade para respirar.

Adultos com 50 Anos de Idade ou Mais

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): diminuição do apetite, cefaleias, diarreia, erupção cutânea, dor generalizada nas articulações generalizada recente/agravada, dor muscular generalizada recente/agravada, calafrios, fadiga, eritema no local da vacinação, endurecimento / inchaço no local da vacinação, dor / sensibilidade no local da vacinação, limitação do movimento do braço.

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): vômitos, febre.

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): náusea, reação de hipersensibilidade incluindo edema de face, dispneia e broncoespasmo, linfadenopatia localizada na região do local da vacinação.

Reações Adversas Solicitadas em Estudos com Adultos com a vacina pneumocócica 13-valente (conjugada) e a VIT

A segurança da administração concomitante da **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** com a VIT foi avaliada em 2 estudos com adultos não vacinados com a VPPS23.

As frequências das reações locais em adultos com 50 a 59 anos de idade e em adultos com mais de 65 anos foram similares após a **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** ser administrada com a VIT em comparação com a **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** administrada isolada.

Foram observadas frequências maiores em algumas reações solicitadas quando a **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** foi administrada concomitantemente com a VIT em comparação com a VIT administrada isolada (cefaleia, calafrios, erupção cutânea, diminuição do apetite, dor muscular e nas juntas) ou com a **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** administrada isolada (cefaleia, fadiga, calafrios, diminuição do apetite e dor nas juntas).

Outros efeitos colaterais foram observados na experiência pós-comercialização com a **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)**:

- Aumento dos linfonodos (linfadenopatia) na região do local da vacinação;
- Reação anafilática/anafilatoide incluindo choque (colapso cardiovascular);
- Angioedema, eritema multiforme;
- Dermatite, urticária e/ou prurido no local da vacinação.

Em bebês nascidos muito prematuramente (com 28 semanas de gestação ou menos), podem ocorrer intervalos maiores que o normal entre as respirações por 2-3 dias após a vacinação.

Por favor, converse com seu médico se tiver qualquer dúvida ou preocupação. Se qualquer reação desagradável ficar séria, ou se você perceber uma reação adversa não incluída nesta bula, por favor, informe seu médico.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, informe seu médico ou cirurgião-dentista.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Em geral, os eventos adversos relatados com a superdosagem em lactentes e crianças são consistentes com aqueles relatados para doses administradas nos esquemas pediátricos recomendados da **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)**.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

MS - 1.2110.0277

Farm. Resp.: Edina S. M. Nakamura – CRF-SP nº. 9258

Registrado por:

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.

Rua Alexandre Dumas, 1.860

São Paulo – SP – Brasil

CNPJ nº. 61.072.393/0001-33

Fabricado e embalado (emb. primária) por:

Baxter Pharmaceutical Solutions LLC – Bloomington, Indiana, Estados Unidos

Embalado (emb. secundária) por:

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda. – Itapevi, SP, Brasil

Importado e distribuído por:

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.
Rodovia Castelo Branco, km 32,5
Itapevi – SP – Brasil
CNPJ nº. 61.072.393/0039-06
Indústria Brasileira

Logotipo do Serviço de Atendimento ao Consumidor – 08000-16-0625

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 29/05/2013.

Wyeth®

Referências:

- 1 Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995. *N Engl J Med.* 1997;337(14):970-976.
2. Informe Regional de SIREVA II, 2007: Datos por país y por grupos de edad sobre las características de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*, en procesos invasores. Disponível em: http://www.opsecu.org/imagenes/uploads/File/Sireva_2007.pdf. Acessado em 24/09/09.
3. Informe Regional de SIREVA II, 2008: Manual de bioseguridad para el procesamiento de muestras y cepas relacionadas con el diagnóstico de laboratorio de las neumonías y meningitis bacterianas por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*, en procesos invasores. Disponível em: http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=836&Itemid=. Acessado em 13/11/09.
4. Vespa G, Constenla DO, Pepe C, Safadi MA, Berezin E, Moraes JC, Campos CAH, Araujo DV, Andrade ALSS. Estimating the cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in Brazil. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health* 2009;26(6):518-28.
5. Berezin EM, Carvalho LH, Lopes CR, Sanajotta AT, Brandileone MCC, Menegatti S, et al. Meningite pneumocócica na infância: características clínicas, sorotipos mais prevalentes e prognóstico. *J Pediatría* 2002;78(1):19-23.
6. Escosteguy CC, Medronho RA, Madruga R, Dias HG, Braga RC e Azevedo OP. Vigilância epidemiológica e avaliação da assistência às meningites. *Rev Saúde Pública* 2004;38(5):657-63.
7. Constenla D. Evaluating the costs of pneumococcal disease in selected Latin American countries. *Rev Panam Salud Publica* 2007;22(4):268-78.
8. McIntyre PD, MacIntyre CR, Gilmour R, et al. A population based study of the impact of corticosteroid therapy and delayed diagnosis on the outcome of childhood pneumococcal meningitis. *Arch Dis Child* 2005;90:391-6.
9. Østergaard C, Konradsen HB, Samuelsson S. Clinical presentation and prognostic factors of *Streptococcus pneumoniae* meningitis according to the focus of infection. *BMC Infect Dis.* 2005 Oct 27;5:93.
10. Casado-Flores J, Aristegui J, de Liria CR, Martín JM, Fernández C, et al. Clinical data and factors associated with poor outcome in pneumococcal meningitis. *Eur J Pediatr.* 2006 May;165(5):285-9.

11. Saha SK, Khan NZ, Ahmed AS, Amin MR, Hanif M, Mahbub M, et al. Neurodevelopmental sequelae in pneumococcal meningitis cases in Bangladesh: a comprehensive follow-up study. *Clin Infect Dis*. 2009 Mar 1;48 Suppl 2:S90-6.
12. Mantese OC, de Paula A, Almeida VVP, Aguiar PADF, Wolkers PCB, Alvares JR. Prevalência de sorotipos e resistência antimicrobiana de cepas invasivas do pneumococo em crianças: análise de 9 anos. *J Pediatr*. (Rio J) 2009;85(6):495-502.
13. Bender JM, Ampofo K, Korgenski K, et al. Pneumococcal necrotizing pneumonia in Utah: Does serotype matter? *Clin Infect Dis*. 2008;46:1346-1352.
14. Poehling KA, Talbot TR, Griffin MR, et al. Invasive pneumococcal disease among infants before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA*. 2006;295(14):1668-1674.
15. Choi EH, Kim SH, Eun BW, Kim SJ, Kim NH, Lee J, Lee HJ. Streptococcus pneumoniae Serotype 19A in Children, South Korea. *Emerg. Inf. Dis*. 2008;14:275-281.
16. Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, et al. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med*. 2006;354(14):1455-1463.
17. Kaplan SL, Mason EO Jr, for the US Pediatric Multicenter Pneumococcal Surveillance Study Group. Invasive serotype 19A pneumococcal infections in 8 children's hospitals in the United States. Presented at the 45th Annual Meeting of the IDSA, October 4-7, 2007; abstract 127.
18. Pelton SI, Huot H, Finkelstein JA, et al. Emergence of 19A as virulent and multidrug resistant pneumococcus in Massachusetts following universal immunization of infants with pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(6):468-472.
19. Centers for Disease Control and Prevention. Emergence of antimicrobial-resistant serotype 19A *Streptococcus pneumoniae* □□Massachusetts, 2001-2006. *MMWR*. 2007;56(41):1077-1080.
20. Messina AF, Katz-Gaynor K, Barton T, et al. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on serotype distribution and antimicrobial resistance of invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates in Dallas, TX, children from 1999 through 2005. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(6):461-467.
21. Levine OS, Farley M, Harrison LH, Lefkowitz L, McGeer A, Schwartz B. Risk factors for invasive pneumococcal disease in children: A population-based case-control study in North America. *Pediatrics*. 1999;103:1-5.
22. Kaplan SL, Mason EO Jr, Barson WJ, et al. Three-year multicenter surveillance of systemic pneumococcal infections in children. *Pediatrics*. 1998;102:538-545.
23. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais 2006; Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância à Saúde. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/livro_cries_3ed.pdf. Acessado em 11/02/10.
24. Nesti MMM, Goldbaum M. As creches e pré-escolas e as doenças transmissíveis. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(4):299-312.
25. Bluestone CD, Stephenson JS, Martin LM. Ten-year review of otitis media pathogens. *Pediatr Infect Dis J*. 1992;11:S7-S11.
26. Rodriguez WJ, Schwartz RH. *Streptococcus pneumoniae* causes otitis media with higher fever and more redness of tympanic membranes than *Haemophilus influenzae* or *Moraxella catarrhalis*. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18:942-944.
27. Barnett ED, Klein JO. The problem of resistant bacteria for the management of acute otitis media. *Ped Clin North Am*. 1995;42:509-517.
28. Franco CS, et al. Survey of nonsusceptible nasopharyngeal *Streptococcus pneumoniae* isolates in children attending day-care centers in Brazil. *The Pediatr Infect Dis J* 2010;29(1):1-2.
29. Hull MW, Chow AW. Indigenous microflora and innate immunity of the head and neck. *Infect Dis Clin North Am* 2007;21:265-282.
30. Chi DH, Hendley JO, French P, Arango P, Hayden FG, Winther B. Nasopharyngeal reservoir of bacterial otitis media and sinusitis pathogens in adults during wellness and viral respiratory illness. *Am J Rhinol* 2003;17(4):209-214.

31. CDC. Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease — United States, 1998–2003. *MMWR* 2005; 54(36):893-7.
32. Ramsay ME, Andrews NJ, Trotter CL, Kaczmarski EB, Miller E. Herd immunity from meningococcal serogroup C conjugate vaccination in England: database analysis. *BMJ*. 2003;326:365-6.
33. Wolkers PCB, Mantese OC, de Paula A, Almeida VVP, Aguiar PADF, Alvares JR. Novos pontos de corte de sensibilidade nas taxas de resistência antimicrobiana de cepas invasivas de pneumococo. *J Pediatr (Rio J)*. 2009;85(5):421-425.
34. World Health Organization (WHO), Bi-regional meeting on Prevention of Childhood Pneumonia and Meningitis by Vaccination, Kuala Lumpur, Malaysia, 30-31 March 2006. World Health Organization Regional Office for the Western Pacific.
35. Fedson DS, Scott JA. The burden of pneumococcal disease among adults in developed and developing countries: what is and is not known. *Vaccine*. 1999;17(Suppl 1):S11-8.
36. Isaacman DJ, Fletcher MA, Fritzell B, et al. Indirect effects associated with widespread vaccination of infants with heptavalent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7; Prevnar). *Vaccine*. 2007;25(13):2420-2427.
37. Lynch JP 3rd, Zhanel GG. Streptococcus pneumoniae: epidemiology, risk factors, and strategies for prevention. *Semin Respir Crit Care Med*. 2009;30(2):189-209.
38. CDC. Prevention of pneumococcal disease. Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR*. 1997;46(RR-8):1-24.
39. Loeb MB. Pneumonia in nursing homes and long-term care facilities. *Semin Respir Crit Care Med*. 2005;26(6):650-656.
40. World Health Organization. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine [position paper]. *Wkly Epidemiol Rec*. 2008;83:373-384.
41. CDC. Preventing pneumococcal disease among infants and young children. Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR*. 2000;49(RR-9):1-35.
42. CDC. Recommended adult immunization schedule - United States, 2009. *MMWR*. 2009;57(53):Q1-Q4.
43. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia: a metaanalysis. *JAMA*. 1996;275:134-141.
44. Feiken DR, Schuchat A, Kolczak M, et al. Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance, 1995-1997. *Am J Public Health*. 2000;90:223-229.
45. Reuda A, Serpa J, Matloobi M, et al. The spectrum of invasive pneumococcal disease at an adult tertiary care hospital in the early 21st century. *Medicine*. 2010;89(5):331-336.
46. Austrian R, Gold J. Pneumococcal bacteremia with special reference to bacteremic pneumococcal pneumonia. *Ann Intern Med*. 1964;60:759-766.
47. Fedson DS, Musher D. In Plotkin A, Orenstein WA editors. Vaccines. 4th ed. Philadelphia, USA: WB Saunders Company; 2004: 529-588.
48. Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis*. 2010;201(1):32-41.
49. Albrich WC, Baughman W, Schmotzer B, et al. Changing characteristics of invasive pneumococcal disease in Metropolitan Atlanta, Georgia, after introduction of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis*. 2007;44(12):1569-1576.
50. Watt JP, O'Brien KL, Benin AL, et al. Invasive pneumococcal disease among Navajo adults, 1989-1998. *Clin Infect Dis*. 2004;38(4):496-501.
51. Christenson B, Lundbergh P, Hedlund J, et al. Effects of a large-scale intervention with influenza and 23-valent pneumococcal vaccines in adults aged 65 years or older: a prospective study. *Lancet*. 2001;357(9261):1008-1011.

52. Harboe ZB, Valentiner-Branth P, Benfield TL, et al. Early effectiveness of eptavalent conjugate pneumococcal vaccination on invasive pneumococcal disease after the introduction in the Danish Childhood Immunization Programme. *Vaccine*. 2010;28(14):2642-2647.
53. Jansen AG, Rodenburg GD, de Greeff SC, et al. Invasive pneumococcal disease in the Netherlands: syndromes, outcome and potential vaccine benefits. *Vaccine*. 2009;27(17):2394-2401.
54. Miller E, Campbell H, et al. Impact of the seven-valent pneumococcal conjugate childhood vaccination programme in England and Wales, Summary Surveillance Report From The Health Protection Agency Centre for Infections (2009/2010 Epidemiological Year).
55. Lexau CA, Lynfield R, Danila R, et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA*. 2005;294(16):2043-2051.
56. Tyrrell GJ, Lovgren M, Chui N, et al. Serotypes and antimicrobial susceptibilities of invasive *Streptococcus pneumoniae* preand post-seven valent pneumococcal conjugate vaccine introduction in Alberta, Canada, 2000–2006. *Vaccine*. 2009;27(27):3553–3560.
57. Tyrrell GJ, Lovgren M, Chui N, et al. Serotypes and antimicrobial susceptibilities of invasive *Streptococcus pneumoniae* preand post-seven valent pneumococcal conjugate vaccine introduction in Alberta, Canada, 2000–2006. *Vaccine*. 2009;27(27):3553-60.
58. Restrepo MI, Mortensen EM, Velez JA, et al. A comparative study of community-acquired pneumonia patients admitted to the ward and the ICU. *Chest*. 2008;133(3):610-617.
59. File TM Jr, Marrie TJ. Burden of community-acquired pneumonia in North American adults. *Postgrad Med*. 2010;122(2):130-141.
60. Trotter CL, Stuart JM, George R, et al. Increasing hospital admissions for pneumonia, England. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(5):727-733.
61. Almirall J, Bolibar I, Vidal J, et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population-based study. *Eur Respir J*. 2000;15(4):757-763.
62. Isturiz RE, Luna CM, Ramirez J. Clinical and economic burden of pneumonia among adults in Latin America. *Int J Infect Dis*. 2010;e1-e5.
63. Burton DC, Flannery B, Bennett NM, et al. Socioeconomic and racial/ethnic disparities in the incidence of bacteremic pneumonia among US adults. *Am J Public Health*. 2010;100(10):1904-1911.
64. Alaghebandan R, Gates KD, MacDonald D. Hospitalization due to pneumonia among Innu, Inuit and non-Aboriginal communities, Newfoundland and Labrador, Canada. *Int J Infect Dis*. 2007;11(1):23-28.
65. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 1997;336(4):243–250.
66. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*. 2003;58(5):377-382.
67. Angus DC, Marrie TJ, Scott Obrosky D, et al. Severe community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:717-723.
68. Ruiz M, Ewig S, Marcos MA, et al. Etiology of community-acquired pneumonia: impact of age, comorbidity, and severity. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(2):397-405.
69. Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, et al. Microbial etiology of community-acquired pneumonia in the adult population of 4 municipalities in eastern Finland. *Clin Infect Dis*. 2001;32(8):1141-1154.
70. Johansson N, Kalin M, Tiveljung-Lindell A, et al. Etiology of community-acquired pneumonia: increased microbiological yield with new diagnostic methods. *Clin Infect Dis*. 2010;50(2):202-209.
71. CDC. Prevention of pneumococcal disease. Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR*. 1997;46(RR-8):1-24.
72. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A metaanalysis. *JAMA*. 1996;275(2):134-141.
73. Weinberger DM, Harboe ZB, Sanders EA, et al. Association of serotype with risk of death due to pneumococcal pneumonia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 51(6):692-699.

74. Liñares J, Ardanuy C, Pallares R, et al. Changes in antimicrobial resistance, serotypes and genotypes in *Streptococcus pneumoniae* over a 30-year period. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16(5):402-410.
75. Liñares J, Ardanuy C, Pallares R, et al. Changes in antimicrobial resistance, serotypes and genotypes in *Streptococcus pneumoniae* over a 30-year period. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16(5):402-410.
76. Weinberger DM, Harboe ZB, Sanders EA, et al. Association of serotype with risk of death due to pneumococcal pneumonia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 51(6):692-699.
77. Liñares J, Ardanuy C, Pallares R, et al. Changes in antimicrobial resistance, serotypes and genotypes in *Streptococcus pneumoniae* over a 30-year period. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16(5):402-410.
78. World Health Organization. Recommendations for the production and control of pneumococcal conjugate vaccines. WHO Technical Report Series. 2005;927 (Annex 2):64-98.
79. Schwarz, T.F.; Flamaing, J.; Rümke, H.C.; Penzes, J.; Juergens, C.; Wenz, A.; Jayawardene, D.; Giardina, P.; Emini, E.A.; Gruber, W.C.; Schmoele-thoma, B. A randomized, double-blind trial to evaluate immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine given concomitantly with trivalent influenza vaccine in adults aged. *Vaccine*, v. 29, n. 32, p. 5195-202, 2011.

LLD_PRV13_12