

Recomendações para a vacinação anti-pneumocócica

Comissão de Vacinas

Sociedade de Infeciologia Pediátrica / Sociedade Portuguesa de Pediatria

São revistas as Recomendações sobre Vacina Conjugada contra o *Streptococcus pneumoniae* previamente publicadas (Acta Ped Port 2003;34:373-374).

Introdução

Streptococcus pneumoniae é uma bactéria que pode causar um espectro amplo de doença, desde otite média aguda, pneumonia, meningite e/ou sepsis. A nível mundial estas infecções são frequentes em idade pediátrica, particularmente abaixo dos 2 anos de idade. O aumento de estirpes resistentes aos antimicrobianos veio colocar problemas adicionais de tratamento (1).

O seu reservatório é a nasofaringe humana. Os portadores são a fonte principal de transmissão da bactéria.

São conhecidos 91 serotipos de *S. pneumoniae*, que diferem na capacidade de colonização e transmissão, virulência, idade em que predominam, manifestações de doença, resistências aos antimicrobianos, distribuição geográfica, capacidade para causar doença endémica ou surtos. Cerca de 12 a 15 serotipos causam a maioria dos casos de doença na criança (2,3).

Epidemiologia

1. Doença Invasiva Pneumocócica (DIP)

Na era pré-vacinal, nos EUA, cerca de 80% dos casos de DIP ocorriam nos 2 primeiros anos de vida e um pequeno grupo de serotipos era responsável pela maioria deles (4). Em 2000 foi introduzida neste país uma vacina conjugada que incluía 7 serotipos (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F). O impacto desta vacina traduziu-se em: diminuição muito importante da incidência de DIP causada pelos tipos vacinais; diminuição do número de casos de pneumonia e de otite média aguda; imunidade de grupo na população infantil e adulta não vacinada; diminuição progressiva de portadores de serotipos vacinais na nasofaringe, com aumento de serotipos não vacinais (fenómeno de substituição); diminuição de resistência aos antibióticos (5-12). Simultaneamente foi-se assistindo também a algum aumento do número de casos de DIP por serotipos não vacinais (13-17).

Estes dados foram sendo confirmados pela experiência de outros países após introdução da vacina conjugada 7-valente (VCP7) (18,19,20).

Em Portugal a DIP não é de declaração obrigatória, pelo que não existem dados oficiais da sua prevalência e incidência.

A vacina heptavalente foi introduzida no nosso país em 2001, mas não faz parte do Programa Nacional de Vacinação (PNV). Na era pré-vacinal os serotipos contidos na

VCP7 eram responsáveis por aproximadamente 60% da DIP em idade pediátrica (21,22). Não há dados exactos sobre a evolução da cobertura vacinal mas estima-se que se aproximava dos 70 a 80% em 2007 (dados cedidos pelo Laboratório Wyeth que comercializa a VCP7).

Em 2004 constituiu-se o Grupo de Estudo da Doença Pneumocócica, da Secção de Infeciologia Pediátrica da Sociedade Portuguesa de Pediatria, com o objectivo de estudar a DIP em idade pediátrica em Portugal. Este grupo promoveu a realização dum estudo multicêntrico numa primeira fase retrospectivo (1991-2001) e posteriormente prospectivo (2006-2008). Os resultados obtidos nos dois estudos não são comparáveis, uma vez que a metodologia utilizada foi distinta.

No estudo prospectivo, a incidência global da DIP foi 7,2:100000 crianças, sendo de 30:100 000 crianças, abaixo dos 2 anos; 42,8% dos casos de DIP ocorreram abaixo dos 2 anos. Os diagnósticos distribuíram-se da seguinte forma: meningite (17,3%), sépsis (10,2%), pneumonia (42,4%), bacteriémia oculta (18,8%) e outras bacteriémias (11,3%). A proporção de crianças com DIP pertencentes a grupos de risco foi 10,8%.

Os serotipos vacinais constituíram 19,6% e emergiram alguns serotipos não vacinais: em 2006 – 2007 o 19A (33,1%) e em 2007-2008 o serotipo 1 (16,2%). Os isolamentos de serotipo 19A ocorreram quase sempre em crianças abaixo dos 2 anos (94,4%), sendo responsáveis por meningites, sépsis e bacteriémias ocultas (72,2%). Os isolamentos de serotipo 1 ocorreram maioritariamente em crianças acima dos 5 anos (66,7%), sendo responsáveis por pneumonia (87,5%). No último ano não se registou aumento das resistências do *S. pneumoniae* aos antimicrobianos. A proporção de casos com complicações foi de 22,7%. A mortalidade foi de 0,76% (23).

Melo-Cristino e colaboradores compararam resultados pré (1999-2002) e pós vacinais (2003-05), mostrando haver alterações nos serotipos causadores de DIP em Portugal: redução importante dos tipos vacinais 4, 6B, 14 e 23F em crianças com idade ≤ 5 anos, diminuição dos serotipos 4 e 14 em adultos e aumento dos serotipos não vacinais 19A em todos os grupos etários e 7F no adulto. Globalmente não houve alteração do padrão de resistências (24-26).

2. Colonização

Há vários estudos de colonização em Portugal na era pré e pós vacinal (27-29). Num dos estudos efectuados da zona de Lisboa, comparando os períodos pré (2001) e pós vacinal (2006, em que 45,9% tinham vacinação adequada e 11,5% vacinação incompleta), foi demonstrado que a proporção de crianças colonizadas se manteve estável (64,9% e 68,7% respectivamente). Os serotipos vacinais passaram de 53,1% para 11,2%. As taxas de resistências mantiveram-se estáveis devido a um aumento das mesmas nos serotipos não vacinais (29).

Estes resultados são semelhantes aos descritos noutros estudos internacionais (30).

Vacinas disponíveis

Actualmente existem 2 tipos de vacinas anti-pneumocócicas disponíveis em Portugal.

1 - A mais antiga é uma vacina polissacarida 23-valente (VPP23) que protege contra os serotipos **1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F**.

Esta vacina é pouco eficaz abaixo dos dois anos de idade, uma vez que a resposta imunológica a antigénios polissacaridos é timo-independente e está ainda pouco desenvolvida nesta faixa etária (31). A sua utilização tem sido reservada para grupos de risco acima desta idade

2 - Mais recentemente foram introduzidas vacinas anti-pneumocócicas conjugadas, em que os antigénios capsulares são conjugados com proteínas que desencadeiam uma resposta imunológica timo-dependente. Esta resposta é eficaz, mesmo em lactentes e em crianças com menos de 2 anos, grupo etário que apresenta elevado risco de formas graves de DIP. Têm ainda a vantagem de, contrariamente à VPP23, induzirem memória imunológica, actuarem no estado de portador nasofaríngeo e consequentemente conferirem protecção indirecta a não vacinados (31).

De momento estão comercializadas duas vacinas anti-pneumocócias conjugadas:

- Vacina anti-pneumocócica 7 valente, (VCP7, Prevenar®, Wyeth, comercializada em 2001): inclui os serotipos **4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F**.

Foi já objecto de recomendações da SIP em 2003 (Acta Ped Port 2003;34:373-374). e de um comunicado conjunto SIP/SPP em 2008 (disponível em www.spp.pt).

- Vacina anti-pneumocócica 10-valente, (VCP10, Synflorix®, GSK, comercializada em 2009): inclui os serotipos **1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23FA** vacina VPC10 que inclui três novos serotipos não incluídos na PCV7 (1, 5 e 7F), foi aprovada pela EMEA, estando disponível em vários países europeus incluindo Portugal.

Esta vacina cumpriu os critérios definidos pela OMS para o desenvolvimento de novas vacinas pneumocócicas conjugadas, nomeadamente: demonstração de não inferioridade relativamente à VCP7, através do doseamento de anticorpos por ELISA (percentagem de vacinados que atingiram um valor $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$) e avaliação da capacidade funcional dos anticorpos (OPA; % vacinados que atingiram um valor ≥ 8); bem como a demonstração de memória imunológica, através da administração de uma dose de reforço.

Cinco estudos clínicos publicados no suplemento de Abril de 2009 do *Pediatric Infectious Diseases*, apresentam os resultados da resposta imunológica e segurança da VPC10 em comparação com a VPC7 (27-31), nos quais se baseiam os dados em seguida apresentados (32-37).

A percentagem de lactentes que atingiram o limite de anticorpos $0,20 \mu\text{g/mL}$ para os serotipos 6B e 23F, um mês após a terceira dose de Synflorix® foi respectivamente 65,9% e 81,4%, atingindo valores de 79% e 94,1% das crianças vacinadas com Prevenar®. Não se

conhece a relevância clínica destas diferenças. No entanto, Synflorix® demonstrou gerar anticorpos funcionais contra todos os serotipos comuns às duas vacinas. A percentagem de indivíduos vacinados que atingiram os parâmetros definidos para os três serotipos adicionais de Synflorix (1, 5 e 7F) foi respectivamente 97,3%, 99,0% e 99,5% no doseamento por ELISA, enquanto nos valores de OPA atingiram 65,7%, 90,9% e 99,6% após o esquema de vacinação primária e 91,0%, 96,3% e 100% após a dose reforço. A administração da quarta dose no segundo ano de vida conferiu uma resposta de anticorpos anamnésica, medida por ELISA e OPA, para os 10 serotipos incluídos na vacina, demonstrando a indução de memória imunológica após o esquema de vacinação primária de 3 doses.

Primovacinação com Prevenar® seguida de reforço com Synflorix® foi avaliada num estudo. Embora os títulos de ELISA e OPA tenham sido mais baixos quando comparados com os títulos obtidos com 4 doses da mesma vacina, 97% dos indivíduos atingiram níveis de ELISA $\geq 0.2\mu\text{g/mL}$ e 95% atingiram OPA ≥ 8 para os serotipos comuns. Quando o reforço das crianças vacinadas com Prevenar® foi efectuado com Synflorix®, 85% atingiram títulos de ELISA $\geq 0.2\mu\text{g/mL}$ para os serotipos 1 e 5 e 95% para o serotipo 7F mas os títulos de OPA permaneceram baixos para os serotipos 1 e 5 (31.4 e 36.9% respectivamente). Para o serotipo 7F, 98.3% tinham OPA ≥ 8 . Se estas respostas obtidas com uma dose de reforço serão suficientes para originar protecção contra estes serotipos adicionais, não é actualmente conhecido.

Não se observaram diferenças na resposta imunológica às vacinas co-administradas com VPC7 ou VPC10.

O perfil de segurança não apresentou diferenças significativas quando comparado com a VPC7.

O esquema de administração das vacinas conjugadas varia de acordo com a idade da criança:

- Quando a vacinação se inicia entre os 2 e os 6 meses de idade, são necessárias 3 doses. A primeira é administrada a partir dos dois meses de idade, com um intervalo mínimo de um mês entre cada dose. Recomenda-se uma quarta dose (reforço) no segundo ano de vida.
- Quando a vacinação se inicia entre os 7 e os 11 meses de idade, são necessárias 2 doses administradas com um intervalo mínimo de um mês. Recomenda-se uma terceira dose no segundo ano de vida.
- Quando a vacinação se inicia entre os 12 e os 23 meses de idade necessitam de 2 doses administradas com um intervalo mínimo de 2 meses.

Um esquema de 2 doses a partir dos 2 meses de idade com intervalo de pelo menos 2 meses seguidas de uma dose de reforço tão precoce quanto possível a partir dos 11 meses (2 + 1) foi recentemente aprovado pela European Medicines Agency (EMA) e adicionado ao Resumo das Características do Medicamento (RCM) da vacina Prevenar® quando a vacina é administrada no âmbito de programas de vacinação universal. É ressalvado que algumas respostas após primovacinação podem ser inferiores às das 3 doses e que a protecção para

as infecções mucosas precisa ainda de ser demonstrada (38). Embora os dados existentes sugiram para a vacina 10-valente (Synflorix®) respostas imunes semelhantes às obtidas com PCV7, não há até à data estudos a demonstrar que este esquema poderá ser utilizado com a PCV10. Deverão assim ser administradas 3 + 1 doses de PCV10.

Um estudo de eficácia da vacina precursora da VCP10 (vacina 11-valente da GSK) demonstrou protecção de OMA por *S. pneumoniae* e sugestão de que a OMA por *Haemophilus influenzae* (Hi) não tipável poderia ser parcialmente prevenida (estudo POET) (39). Aguardam-se resultado dos estudos em curso para informação adicional.

A avaliação da efectividade da vacina Synflorix® só poderá ser conhecida após a sua utilização em larga escala.

Tabela comparativa das 2 vacinas conjugadas

Vacina	Prevenar®, Wyeth	Synflorix®, GSK
Ano comercialização em Portugal	2001	2009
Serotipos	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F
Proteína de transporte	Toxoide diftérico	Proteína D do Hi (8); Toxoide tetânico (1); Toxoide diftérico (1)
Esquemas aprovados pela EMEA	3+1 ^(a) 2+1 ^(b)	3+1
Co-administração com outras vacinas do PNV	Possível	Possível
Aprovada para os grupos etários	2M-5A	6 semanas – 2A
Indicações (RCM) (38,40)	DIP	DIP, OMA

a) 3 doses no 1º ano de vida (com início até aos 6 meses de vida), com intervalo mínimo de 4 semanas e reforço dos 12 aos 15 meses. b) 2 doses no 1º ano de vida, com intervalo mínimo de 2 meses e reforço a partir dos 11 meses, em programas de vacinação universal

De acordo com os dados dos estudos de vigilância epidemiológica de 2006 a 2008 em Portugal, a VCP10 cobre cerca de 60% dos serotipos causadores de DIP em crianças e a VCP7 cobre cerca de 20% (23).

Novas vacinas conjugadas irão surgir. A 29 de Setembro de 2009 o Committee for Medical Products of Human Use (CHMP) da EMEA deu parecer positivo, recomendando autorização para comercialização de uma vacina pneumocócica conjugada 13 valente, que inclui os serotipos adicionais 3, 6A e 19A (41).

Recomendações

Vacinas conjugadas 7 valente e 10 valente

- Vacinação universal das crianças com idade inferior a 2 anos com vacina conjugada pneumocócica.
- Esquemas de administração das vacinas sugeridos para Portugal

Idade de início da vacinação	Esquema vacinal	Idades sugeridas
2 – 6M Prevenar®*	3 doses + 1 dose de reforço*	2, 4, 6 e 12 a 15 meses ou 3, 5, 7 e 12 a 15 meses
6S – 6M Synflorix®		
7-11M	2 doses + 1 dose de reforço	Reforço após os 12 meses com um intervalo de 2 meses em relação à 2ª dose
12-23M	2 doses separadas de pelo menos 2 meses	Tão precoce quanto possível
24-59 M Prevenar®	Em grupos de risco 2 doses separadas de pelo menos 2 meses	Tão precoce quanto possível

* O esquema 2+1 está indicado no RCM da Prevenar® apenas quando utilizado no âmbito de um programa universal de imunização de lactentes e foi adoptado em vários países europeus, associada a recomendações de vacinação universal (42).

- A primovacinação deverá ser efectuada com a mesma vacina uma vez que não existem estudos de intercambialidade nesta situação.
- O reforço com Synflorix® após primovacinação com Prevenar® é possível. No entanto, os títulos de OPA para os serotipos 1 e 5 foram baixos, desconhecendo-se o grau de protecção conferida após esta dose única.
- Não deverão ser usados esquemas vacinais não suportados por evidência científica, relativamente ao número de doses ou intercambialidade de vacinas.

Vacina polissacarida 23 valente

A Vacina polissacarida 23-valente (VPP23) deverá ser administrada a crianças com idade igual ou superior a 2 anos que apresentem:

- 1- Doença de células falciformes ou outras formas de asplenia funcional ou anatómica
- 2- Imunodeficiência primária ou adquirida, incluindo infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH).
- 3- Doença crónica, incluindo doença cardíaca, doença pulmonar, insuficiência renal e diabetes *mellitus*.

- Crianças com idades entre 2 e 5 anos pertencentes aos grupos acima mencionados, que tenham recebido menos de 3 doses de vacina conjugada deverão efectuar 2 doses da mesma com pelo menos 8 semanas de intervalo, seguidas de 1 dose de VPP23 pelo menos 8 semanas depois da última dose da vacina conjugada (43, 44).

- Embora existam dados limitados de segurança e eficácia da vacina conjugada em crianças com mais de 5 anos sem imunização prévia, alguns estudos em crianças com infecção VIH e doença de células falciformes sugerem que a VPC7 é segura e imunogénica pelo que a sua administração é considerada aceitável pela Academia Americana de Pediatria (AAP) e pelo National Advisory Committee on Immunization do Canada . (43, 45). Pretende-se otimizar a protecção conferida para os serotipos comuns às duas vacinas uma vez que esta é superior com as vacinas conjugadas. Quando se utilizam as duas vacinas deverá ser efectuada uma dose de vacina conjugada seguida de uma dose de VPP23 com intervalo mínimo de 8 semanas.

- Uma segunda dose da vacina PPSV23 deverá ser administrada 5 anos após a primeira apenas nas situações de 1 e 2 (43, 46)

Recomendações gerais

- As vacinas pneumocócicas conjugadas ou polissacarida podem ser administradas simultaneamente com outras vacinas do PNV
- Crianças que tiveram DIP devem receber todas as doses recomendadas para a idade e situação clínica.
- Em crianças com indicação para esplenectomia electiva, que vão iniciar terapêutica imunossupressora ou colocar implantes cocleares a imunização antipneumocócica deve,

sempre que possível, ser completada pelo menos duas semanas antes do procedimento.
(47)

- É fundamental manter vigilância epidemiológica.

Estas recomendações serão revistas sempre que houver novos factos relevantes que o justifiquem.

Agradecimentos: Ao Professor Melo-Cristino pela revisão destas recomendações

BIBLIOGRAFIA

1. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al. Increasing prevalence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *N Engl J Med*. 2000;343:1917–1924.
2. Hausdorff W, Brueggemann A, Hackell J et al. Pneumococcal Serotype Epidemiology. In: Siber J, Klugman K, Makela H, ed *Pneumococcal Vaccines*. Washington: MAS Press 2008;10:139-160
3. Hausdorff Wp, BrysntJ, Paradiso Pr, Siber GR. Wich pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use, part 1. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 100-21.
4. Black S, Shinefield H, Fireman B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:187–195.
5. O'Brien KL, Moulton LH, Reid R, et al. Efficacy and safety of a seven-valent conjugate pneumococcal vaccine in American Indian children: group-randomised trial. *Lancet*. 2003;362:355–361.
6. Cutts FT, Zaman SM, Enwere G, et al. Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in The Gambia: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;365:1139–1146.
7. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med*. 2001;344:403–409.
8. Dagan R, Sikuler-Cohen M, Zamir O, Janco J, Givon-Lavi N, Fraser D. Effect of a conjugate pneumococcal vaccine on the occurrence of respiratory infections and antibiotic use in day-care center attendees. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:951-958.
9. Ghaffar F, Barton T, Lozano J, et al. Effect of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal colonization by *Streptococcus pneumoniae* in the first 2 years of life. *Clin Infect Dis*. 2004;39:930–938.

10. O'Brien KL, Millar EV, Zell ER, et al. Effect of Pneumococcal Conjugate Vaccine on Nasopharyngeal Colonization among Immunized and Unimmunized Children in a Community-Randomized Trial. *J Infect Dis.* 2007;196:1211-1220.
11. Kaplan SL, Mason EO, Wald ER, et al. Decrease of invasive pneumococcal infections in children among 8 children's hospitals in the United States after the introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics.* 2004;113:443-449.
12. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med.* 2003;348:1737-1746.
13. Gonzalez BE, Hulten KG, Lamberth L, Kaplan SL, Mason EO. Streptococcus pneumoniae serogroups 15 and 33: an increasing cause of pneumococcal infections in children in the United States after the introduction of the pneumococcal 7-valent conjugate vaccine. US Pediatric Multicenter Pneumococcal Surveillance Group. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25:301-305.
14. Poehling KA, Talbot TR, Griffin MR, et al. Invasive pneumococcal disease among infants before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA.* 2006;295:1668-1674.
15. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Emergence of antimicrobial-resistant serotype 19A Streptococcus pneumoniae--Massachusetts, 2001-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2007;56(41):1077-80.
16. Mera R, Miller LA, Fritsche TR, Jones RN Serotype replacement and multiple resistance in Streptococcus pneumoniae after the introduction of the conjugate pneumococcal vaccine. *Microb Drug Resist.* 2008;14(2):101-7.
17. Jacobs MR, Good CE, Bajaksouzian S, Windau AR. Emergence of Streptococcus pneumoniae serotypes 19A, 6C, and 22F and serogroup 15 in Cleveland, Ohio, in relation to introduction of the protein-conjugated pneumococcal vaccine. *Clin Infect Dis.* 2008;47(11):1388-95.
18. Kellner JD, Vanderkooi OG, MacDonald J, Church DL, Tyrrell GJ, Scheifele DW. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease in Canada, 1998-2007: update from the Calgary-area Streptococcus pneumoniae research (CASPER) study. *Clin Infect Dis.* 2009;15;49(2):205-12.
19. Salleras L, Domínguez A, Ciruela P, Izquierdo C, Navas E, Torner N, Borrás E. Changes in serotypes causing invasive pneumococcal disease (2005-2007 vs. 1997-1999) in children under 2 years of age in a population with intermediate coverage of the 7-valent pneumococcal conjugated vaccine. *Clin Microbiol Infect.* 2009 Aug 18. [Epub ahead of print]

20. Kaye P, Malkani R, Martin S et al. Invasive Pneumococcal Disease (IPD) in England & Wales after 7 Valent Conjugate Vaccine (PCV7). Potential impact of 10 and 13 valent vaccines. http://www.hpa.org.uk/web/HPAwebFile/HPAweb_C/1245581527892
21. Dias R, Louro D, Caniça M & The Multicenter Study Group (GEMVSA). 14th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), 2004.
22. Serrano I, Melo-Cristino J, Carriço JA, Ramirez M. Characterization of the genetic lineages responsible for pneumococcal invasive disease in Portugal. *J Clin Microbiol.* 2005;43(4):1706-15.
23. Grupo de Estudo da Doença Pneumocócica, da Secção de Infeciologia Pediátrica da Sociedade Portuguesa de Pediatria, Comunicação Oral, XI Jornadas Nacionais de Infeciologia Pediátrica e I Jornadas Lusófonas de Infeciologia Pediátrica, Aveiro, 7 a 9 de Maio de 2009.
24. Serrano I, Ramirez M, the Portuguese Surveillnace Group For the Study of Respiratory Pathogens and J. Melo-Cristino: Invasive *Streptococcus pneumoniae* from Portugal: implications for vaccination and antimicrobial therapy *Clin Microbiol Infect* 2004;10:652–656.
25. Serrano I, Melo-Crsitino M, Carriço A, Ramirez M. Characterization of the Genetic Lineages Responsible for Pneumococcal Invasive Disease in Portugal. *J Clin Microbiol* 2005;43:1706-15.
26. Aguiar SI, Serrano I, Pinto FR, Melo-Cristino J, Ramirez M; Portuguese Surveillance Group for the Study of Respiratory Pathogens. Changes in *Streptococcus pneumoniae* serotypes causing invasive disease with non-universal vaccination coverage of the seven-valent conjugate vaccine. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14(9):835-43.
27. Frazão N, Brito-Avô A, Simas C, et al. Effect of the Seven-Valent Conjugate Pneumococcal Vaccine on Carriage and Drug Resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Healthy Children Attending Day-Care Centers in Lisbon. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24:243-252.
28. Rodrigues F, Gonçalves G, Finn A, Foster D. Changes in carriage of *Streptococcus pneumoniae* in children attending day care centres (DCC) in Coimbra, Portugal. 27th Annual Meeting of the European Society or Paediatric Infectious Diseases, Brussels, Belgium, 2009
29. Sá_Leão R, Nunes S, Brito-Avô A, Frazão N, Simões AS, Crisóstomo MI, Paulo AC, Saldanha J, Santos-Sanches I, de Lencastre H. Changes in pneumococcal serotypes and antibiotypes carried by vaccinated and unvaccinated day-care centre attendees in Portugal, a country with widespread use of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Microbiol Infect.* 2009 Apr 23. [Epub ahead of print]

30. Huang SS, Platt R, Rifas-Shiman SL, Pelton SI, Goldmann D, Finkelstein JA.. Post-PCV7 changes in colonizing pneumococcal serotypes in 16 Massachusetts communities, 2001 and 2004. *Pediatrics* 2005;116:e408-13.
31. Preventing Pneumococcal Disease Among Infants and Young Children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) MMWR October 06, 2000 / 49(RR09);1-38.
32. Dagan R, Frasch C. Clinical characteristics of a novel 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine candidate (PHiD-CV). *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(4 Suppl):S63-5.
33. Vesikari T, Wysocki J, Chevallier B, Karvonen A, Czajka H, Arsène JP, Lommel P, Dieussaert I, Schuerman L. Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) compared to the licensed 7vCRM vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(4 Suppl):S66-76.
34. Wysocki J, Tejedor J, Grunert D et al. Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) when coadministered with different Neisseria meningitidis Serogroup C conjugate vaccines. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 Apr;28(4 Suppl):S77-88.
35. Bernal N, Szenborn L, Chrobot A et al. The 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) when coadministered with DTPw-HBV/Hib and Poliovirus Vaccines: Assessment of Immunogenicity. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(4 Suppl):S89-96.
36. Knuf M, Szenborn L, Mora M et al. Immunogenicity of routinely used childhood vaccines when coadministered with the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV). *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(4 Suppl):S97-108.
37. Chevallier B, Vesikari T, Brzostek J et al. Safety and Reactogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) when coadministered with routine childhood vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(4 Suppl):S109-1118.
38. Prevenar® summary of product characteristics. Disponível em: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/prevenar/prevenar.htm>
39. Prymula R, Peeters P, Chrobok V, Kriz P, Novakova E, Kaliskova E, Kohl I, Lommel P, Poolman J, Prieels JP, Schuerman L. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both Streptococcus pneumoniae and non-typable Haemophilus influenzae: a randomised double-blind efficacy study. *Lancet*. 2006 Mar 4;367(9512):740-8.
40. Synflorix® summary of product characteristics. Disponível em: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/synflorix/synflorix.htm>

41. www.emea.europa.eu/pdfs/human/.../Prevenar13_54641709en.pdf
42. De Carvalho A, Gomes H, Muscat M et al., Use of seven - valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV 7) in Europe, 2001-2007. *Eurosurveillance* 2009;14(12): www.eurosurveillance.org
43. American Academy of Pediatrics. Pneumococcal Infections. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. *Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 28th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009: 524-5.
44. King JC Jr, Vink PE, Farley JJ, Parks M, Smilie M, Madore D, Lichenstein R, Malinoski F. Comparison of the safety and immunogenicity of a pneumococcal conjugate with a licensed polysaccharide vaccine in human immunodeficiency virus and non-human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15(3):192.
45. Canada Communicable Disease Report. 15 January 2002 • Volume 28 • ACS-2 <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/02vol28/28sup/acs2.html>
46. Advisory Committee on Immunization Practices: ACIP Provisional Recommendations for Use of Pneumococcal Vaccines, 2008. <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/provisional/downloads/pneumo-oct-2008-508.pdf>
47. ACIP: Pneumococcal Vaccination for Cochlear Implant Candidates and Recipients: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices *MMWR* August 8, 2003 / 52(31);739-740.