

**DOSSIÊ DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE
PREPARADO PARA O MINISTÉRIO DA SAÚDE - CONITEC**

**Pneumovax 23[®] (vacina pneumocócica
polissacarídica 23-valente) na prevenção da
doença pneumocócica em idosos**

Setembro 2021

Sumário

1.	Descrição clínica	12
1.1	Características clínicas	12
1.2	Epidemiologia	15
1.3	Prevenção da doença pneumocócica	21
1.3.1	Programa Nacional de Imunizações	22
1.3.2	Guias de prática clínica e recomendações quanto à vacinação de idosos 27	
1.4	Carga da doença e necessidades não atendidas no Brasil.....	34
1.4.1	O impacto da morte precoce de idosos na renda familiar	34
1.4.2	Resistência bacteriana a antimicrobianos.....	36
1.4.3	Substituição de sorotipos.....	38
1.4.4	Desafios para o sistema de saúde e proposta de incorporação de VPP23 40	
2.	Tecnologia (69)	43
2.1.	Apresentação, indicações e contraindicações	43
2.2	Revacinação.....	44
2.5	Uso com outras vacinas.....	44
2.5	Imunogenicidade	44
2.6	Reações adversas	45
3.	Comparador	47
4.	Evidências científicas	48
4.1	Busca de evidências e extração dos dados	49
4.2	Resultado da seleção de estudos	50
4.3	Síntese de evidências de eficácia e efetividade	51
4.4	Avaliação de eficácia/efetividade: <i>overview</i>	51
4.4.1	Revisões sistemáticas de alta qualidade segundo critério AMSTAR-2 ..	51
4.4.2	Revisão sistemática de qualidade moderada segundo critério AMSTAR-2.....	65
4.4.3	Revisões sistemáticas de baixa qualidade segundo critério AMSTAR-2	69
4.5	Síntese das evidências científicas para segurança.....	89
4.6	Avaliação da qualidade metodológica e da evidência	94
4.6.3	Revisões sistemáticas	94
4.6.4	Ensaio clínico.....	98
4.6.5	Qualidade geral da evidência	100

4.7	Conclusões sobre a overview	103
4.8	Informações adicionais	105
4.8.3	Vacinação pneumocócica concomitante a vacinação para influenza ...	105
4.8.4	Efeito protetor da VPP23 para eventos cardiovasculares	108
5	Análise de Custo-efetividade	110
5.4	Objetivo do modelo	110
5.5	Perspectiva	110
5.6	Horizonte temporal	110
5.7	Intervenção e comparadores	110
5.8	Desconto	110
5.9	Estrutura do modelo	111
5.10	Duração do ciclo de Markov	112
5.11	Pressupostos do modelo	112
5.12	Parâmetros do modelo, cálculos e inputs	112
5.12.1	População	112
5.12.2	Tábua de vida	113
5.12.3	Parâmetros clínicos	113
5.12.1	Uso de recursos e custos	119
5.12.4	Utilidades	122
5.13	Análise de sensibilidade	123
5.14	Resultados	124
6	Análise de Impacto orçamentário	131
6.12	Objetivo do modelo	131
6.13	Principais parâmetros do modelo	131
6.13.1	População	131
6.13.2	Intervenção e comparador	131
6.13.3	Perspectiva	132
6.13.4	Horizonte temporal	132
6.14	Estrutura do modelo	132
6.15	Parâmetros do modelo	132
6.16	Resultados	133
7	Considerações finais	135
	Referências	137

Lista de figuras

Figura 1 - Patogênese das doenças pneumocócicas	13
Figura 2 - Principais causas de óbito na população com idade entre 50 e 69 anos, ambos os sexos, Brasil: 2009 e 2019.....	17
Figura 3 - Principais causas de óbito na população com idade com 70 anos de idade ou mais, ambos os sexos, Brasil: 2009 e 2019	17
Figura 4 - Número de domicílios e moradores segundo algumas categorias dos domicílios. Brasil, 2019	34
Figura 5 - Composição da renda do idoso segundo o tipo de domicílio. Brasil, 2019	35
Figura 6 - Composição da força de trabalho dos domicílios com idosos. Brasil, 2019...	35
Figura 7 - Distribuição de sorotipos de S. pneumoniae causadores de DPI entre 2006 e 2017	39
Figura 8 - Mudança relativa percentual anual nas hospitalizações por pneumonia por faixa etária no período pós-vacinação, Brasil: 2011-2015	40
Figura 9 - Gráfico de floresta da meta-análise para os desfechos de DPI e pneumonia pneumocócica em ensaios clínicos	58
Figura 10 - Gráfico de floresta da meta-análise para doença pneumocócica invasiva em estudos observacionais.....	59
Figura 11 - Gráfico de floresta da meta-análise para pneumonia pneumocócica em estudos observacionais.....	60
Figura 12 - Estudos não randomizados: análise de subgrupo de idosos imunocompetentes para o desfecho doença pneumocócica invasiva	63
Figura 13 - Estudos não randomizados: análise de subgrupo de idosos imunocompetentes para o desfecho doença pneumocócica invasiva por tipo vacinal...	64
Figura 14 - Meta-análise dos estudos que reportaram efetividade para doença pneumocócica invasiva	71
Figura 15 - Meta-análise de estudos que reportaram efetividade para pneumonia adquirida na comunidade	71
Figura 16 - Gráfico de floresta de estimativa de eficácia de VPP23 para prevenir pneumonia pneumocócica adquirida na comunidade estratificada por contexto do estudo	73
Figura 17 - Gráfico de floresta das estimativas de eficácia da VPP23 sem medida sumária	85
Figura 18 - Gráfico de floresta das estimativas de eficácia comparada de vacinação dupla e vacina pneumocócica isolada	106
Figura 19 - Gráfico de floresta das estimativas de eficácia comparada de vacinação dupla e vacina contra influenza isolada.....	107

Figura 20 - Qualquer evento cardíaco e vacinação pneumocócica	109
Figura 21 - Estrutura do modelo.....	111
Figura 22 - Declínio da eficácia de VPP23 imputado no modelo de custo-efetividade.	117
Figura 23 - Fluxo de pacientes da coorte da estratégia de vacinação com VPP23.....	118
Figura 24 - Diagrama de tornado	129
Figura 25 - Curva de aceitabilidade.....	130

Lista de tabelas

Tabela 1 - Número de óbitos por pneumonia em pessoas com 60 anos de idade ou mais, por ano, Brasil: 2014-2018.....	18
Tabela 2 - Casos confirmados de meningite pneumocócica em pessoas com 60 anos de idade ou mais, segundo evolução do caso e taxa de letalidade, Brasil: 2009-2019.....	19
Tabela 3 - Distribuição dos sorotipos capsulares de cepas invasivas de <i>S. pneumoniae</i> isoladas em pessoas com 60 anos de idade ou mais nos anos de 2018 a 2020 pelo SIREVA-II	20
Tabela 4 - Esquemas de vacinação pneumocócica na América Latina	33
Tabela 5 - Proporção de isolados de DPI resistentes aos antibióticos testados segundo o SIREVA, pacientes com 60 anos de idade ou mais, Brasil 2015, 2016 e 2017	37
Tabela 6 - Proporção de isolados de DPI resistentes a penicilina testados segundo o SIREVA-II, pacientes com 5 anos de idade ou mais*, Brasil 2015, 2016 e 2017.....	37
Tabela 7 - Características dos estudos incluídos na revisão sistemática da eficácia/efetividade de VPP23 de Falkenhorst et al., 2017 (87).....	54
Tabela 8 - Características dos estudos e seus resultados para pneumonia pneumocócica adquirida na comunidade	67
Tabela 9 - Características e conclusões dos estudos sobre a efetividade de VPP23 contra DPI incluídos por Niederman et al., 2021 (118)*.....	80
Tabela 10 - Características dos estudos incluídos na revisão sistemática de Berild, 2020	86
Tabela 11 - Visão geral das meta-análises incluídas do dossiê.....	88
Tabela 12 - Proporção de participantes do estudo de extensão que apresentaram reações locais ou sistêmicas no estudo original por dose de VPP23	92
Tabela 13 - Principais características dos estudos incluídos na avaliação de segurança	93
Tabela 14 - Risco de viés dos estudos incluídos para avaliação de segurança.....	99
Tabela 15 - Qualidade geral da evidência	102
Tabela 16 - Dados epidemiológicos de doença pneumocócica invasiva e pneumonia pneumocócica não-bacterêmica imputados no modelo.....	115
Tabela 17 - Porcentagem de resistência antimicrobiana e distribuição de sorotipos de <i>S. pneumoniae</i> considerados no modelo.....	116
Tabela 18 - Custos de aquisição e administração da vacina	119
Tabela 19 - Custo de tratamento ambulatorial para pneumonia pneumocócica.....	120
Tabela 20 - Número de dias por estado de saúde.....	123
Tabela 21 - Comparação de desfechos clínicos entre VPP23 e não vacinação	125

Tabela 22 - Comparação de custos diretos entre VPP23 e não vacinação	126
Tabela 23 - Comparação de QALYs, anos de vida, número de mortes e de casos entre VPP23 e não vacinação.....	127
Tabela 24 - Resultados incrementais	128
Tabela 25 - População elegível para análise de impacto orçamentário	133
Tabela 26 - Cenário referência.....	133
Tabela 27 - Cenário alternativo	133
Tabela 28 - Impacto orçamentário por categoria de custos	134

Lista de abreviaturas e siglas

ACIP	<i>Advisory Committee on Immunization Practices</i>
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
AIH	Autorizações de Internação Hospitalar
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CGIAE	Coordenação-Geral de Informações e Análises Epidemiológicas
CID	Classificação Internacional de Doenças
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
CRIE	Centros de Referência para Imunológicos Especiais
DPI	Doença pneumocócica invasiva
ECR	Estudo clínico randomizado
ECDC	<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>
EUA	Estados Unidos
GT-GR	<i>Grupo de trabajo Vacunación en población adulta y grupos de riesgo (Espanha)</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
MS	Ministério da Saúde
NACI	<i>National Advisory Committee on Immunization</i>
NNV	Número necessário para vacinar
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
PAC	Pneumonia adquirida na comunidade
PNI	Programa Nacional de Imunizações
RR	Risco relativo
RS	Revisão sistemática
SBIIm	Sociedade Brasileira de Imunizações
SBGG	Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia
SIM	Sistema de Informações sobre Mortalidade
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação

SIREVA	Sistema Regional de Vacinas
STIKO	<i>German Standing Committee on Vaccination</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
TMO	Transplantados de células-tronco hematopoiéticas
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VPC10	Vacina pneumocócica conjugada 10-valente
VPC13	Vacina pneumocócica conjugada 13-valente
VPP23	Vacina polissacarídica 23-valente

Resumo executivo

Título: Pneumovax 23® (vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente) na prevenção da doença pneumocócica em idosos

Condição Clínica: O *Streptococcus pneumoniae* é o principal agente etiológico em diversas infecções, não invasivas, como otite média e pneumonia adquirida na comunidade (PAC); e infecções invasivas (ou doenças pneumocócicas invasivas, DPI), quando o pneumococo é isolado em parte do corpo normalmente estéril, sendo a pneumonia bacterêmica a manifestação mais comum. Segundo a literatura, a proporção estimada de PAC atribuível ao *Streptococcus pneumoniae* é de até 30%. O país disponibiliza três vacinas pneumocócicas, a vacina pneumocócica conjugada 10-valente (VPC10) para vacinação de rotina de crianças; a vacina pneumocócica conjugada 13-valente (VPC13) e a vacina pneumocócica polissacarídea 23-valente (VPP23) para populações especiais de crianças e idosos. Diferente do observado em outros países, no Brasil, a vacinação de crianças com a vacina pneumocócica conjugada 10-valente (VPC10) não foi associada à redução de internações por pneumonia em idosos. Dados do Sistema de Informação Hospitalar, entre 2014 e 2019, mostram que 78,6% dos idosos foram internados por pneumonia e 21,4% por doença pneumocócica invasiva. A taxa de letalidade foi 18,53% para pneumonia e 54,55% para doença pneumocócica invasiva. Além disso, no período pós introdução da VPC10, observou-se mudança na prevalência de sorotipos associados à DPI, com aumento de casos relacionados a sorotipos não cobertos pela VPC10, mas cobertos pela VPP23 (3 e 19A). Estes dois sorotipos são os mais prevalentes (28%) entre isolados de pacientes com 60 anos ou mais, sendo que o sorotipo 19A apresenta taxas preocupantes de resistência a penicilina.

Descrição da tecnologia: Pneumovax® 23 é uma vacina líquida estéril para injeção intramuscular ou subcutânea. Ela consiste em uma mistura de polissacarídeos capsulares altamente purificados dos 23 tipos de pneumococos mais prevalentes ou invasivos de *S. pneumoniae*.

População alvo: Idosos

Evidências científicas: Foram realizadas buscas eletrônicas nas bases de dados Medline (via PubMed), Embase, Cochrane Library e Lilacs. Foram considerados elegíveis revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte, estudos de caso-controle e estudos de caso-caso. Duas revisões sistemáticas de alta qualidade, incluindo ensaios clínicos e estudos observacionais, demonstraram que a VPP23 reduz entre 48%-63% o risco de contrair pneumonia adquirida na comunidade e entre 68%-73% o risco de desenvolver doença pneumocócica invasiva. Revisões sistemáticas de moderada a baixa qualidade foram incluídas neste *overview* demonstrando a mesma tendência nos resultados de efetividade contra doença pneumocócica invasiva em relação a não vacinação, e variação na efetividade contra pneumonia devido a inclusão de estudos com problemas metodológicos graves, que enviesam os resultados. Dois ensaios clínicos reportaram resultados de segurança da vacina, sendo mais comuns eventos adversos locais e autolimitados. Eventos adversos graves foram raros. Não foram reportados eventos adversos sérios.

Avaliação econômica em saúde: Uma avaliação econômica em saúde do tipo custo-utilidade e custo-efetividade, na perspectiva SUS, foi conduzida a partir de um modelo de Markov, em que os pacientes são acompanhados desde os 60 anos até o fim da vida. Custos e benefícios foram descontados em 5% a cada ano. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da vacinação de idosos com VPP23 em comparação a não vacinação foi R\$ 22.370/QALY incremental. Ao considerar outros desfechos, como *anos de vida ganho*, o RCEI passa para R\$ 6.741, indicador esse sugerindo que a estratégia seja custo-efetiva.

Análise de impacto orçamentário: A análise de impacto orçamentário na perspectiva SUS, com horizonte temporal de 5 anos e assumindo 100% de cobertura populacional, incluiu

indivíduos de 60 anos visando racionalizar a utilização da estratégia de vacinação, a partir das evidências científicas disponíveis. Os resultados sugerem impacto orçamentário não superior a R\$ 110 milhões ao longo dos anos. Importante frisar que esse investimento em saúde tem capacidade de favorecer mais de 2 milhões de indivíduos, o que explica o valor agregado do investimento observado na avaliação econômica em saúde.

Considerações finais: A VPP23 é uma vacina largamente utilizada no mundo. No Brasil, no SUS, ela está restrita às populações especiais no âmbito dos CRIEs. Para a população geral de idosos, está posta a sua proteção contra pneumonia adquirida na comunidade e doença pneumocócica invasiva. Essas condições clínicas estão intimamente relacionadas com os casos de internação no SUS. O investimento para viabilizar o seu acesso demonstrou ser uma estratégia custo-efetiva e que agrega mais saúde à população brasileira. Esses resultados podem ser ainda mais favoráveis ao considerar outros custos da esfera estadual e municipal (não apresentados nesse dossiê). Além disso, do ponto de vista político e social, é sabido que a população de idosos permanece economicamente ativa e tem grande protagonismo na movimentação econômica do país. O Instituto Butantan compartilha dessa visão e o ofício pode ser encontrado no anexo a este dossiê. A esse fenômeno dá-se o nome de *tsunami grisalho* ou ainda *economia prateada*. Tanto a Organização Mundial da Saúde, quanto governo federal e estaduais, estão atentos a essa questão e já titulam os próximos anos como a década do envelhecimento saudável.

1. Descrição clínica

1.1 Características clínicas

No Brasil, as infecções do trato respiratório superior e inferior estão entre as doenças mais incidentes na população de idosos, sendo a principal causa de morte depois das doenças cardiovasculares. No SUS, observa-se que a pneumonia já é a primeira causa de hospitalizações nessa população, mesmo antes da pandemia.

Dentre os principais agentes etiológicos relacionados, merece destaque o *Streptococcus pneumoniae*, causador da doença pneumocócica. Levantamento no DATASUS mostra que os números absolutos de pneumonia pneumocócica e de doença pneumocócica invasiva permanecem elevados e que estão associados a alta letalidade, 22,8% e 56,2% respectivamente.

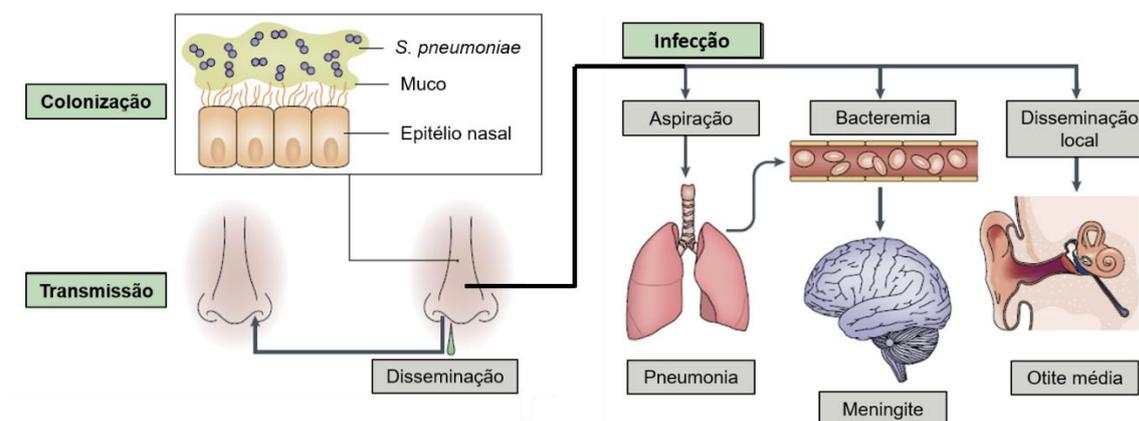
Até o presente momento, o Programa Nacional de Imunização não contempla proteção vacinal contra o *S. pneumoniae* para idosos sem as comorbidades listadas no Manual Dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE).

Doença pneumocócica é o nome dado a qualquer infecção causada pelo *Streptococcus pneumoniae*, ou pneumococo, sendo esse o principal agente etiológico bacteriano de uma gama de infecções, incluindo infecções não invasivas, como otite média e pneumonia adquirida na comunidade, e infecções invasivas, quando o pneumococo é isolado do sangue ou de outra parte do corpo normalmente estéril, como bacteremia, sepse e meningite (1). **Essas doenças são umas das principais causas de morbidade e mortalidade em crianças e idosos no mundo** (2,3). Entretanto, após a introdução das vacinas pneumocócicas, o cenário tem apresentado melhora (4).

O pneumococo é uma bactéria oportunista, gram-positiva, que coloniza as superfícies mucosas do trato respiratório superior humano. Esta colonização é pré-requisito tanto para a transmissão para outros indivíduos quanto para doença invasiva no portador. A transmissão do pneumococo se dá pela liberação nas secreções nasais dos portadores. A disseminação para além do trato respiratório superior, seja por aspiração, bacteremia ou disseminação local, pode levar a doenças pneumocócicas (

Figura 1) (5).

Figura 1 - Patogênese das doenças pneumocócicas



Fonte: adaptado de Weiser et al. (2018) (5)

A classificação em sorotipos de *S. pneumoniae* é baseada nos antígenos da cápsula polissacarídica da bactéria, que, ao protegê-la do sistema imune do hospedeiro, consistem em um importante fator de virulência. Um sorotipo é definido como cepas pneumocócicas que produzem um polissacarídeo com estrutura química e propriedades sorológicas (imunológicas) únicas. Um sorogrupo abrange sorotipos que compartilham muitas propriedades sorológicas. Um sorogrupo recebe um número e os sorotipos pertencentes a esse grupo recebem uma letra (p. ex. 6A e 6C) (6). Atualmente, 94 sorotipos são conhecidos, mas a minoria é responsável pela maioria das infecções (7).

Sem a identificação laboratorial, não é possível distinguir as doenças pneumocócicas de outras infecções bacterianas. O *S. pneumoniae* é a bactéria mais frequentemente isolada na otite média e pneumonia adquirida na comunidade, e em ambos os casos é comum que a infecção bacteriana seja precedida por uma infecção viral no trato respiratório (8). O quadro clínico da pneumonia se apresenta abruptamente, com calafrios e febre alta, frequentemente seguida de tosse produtiva e dor pleurítica. Em idosos e pacientes imunocomprometidos a apresentação pode ter sintomas mais inespecíficos (1). Os casos podem ser leves e tratados em domicílio, ou necessitarem internação inclusive em unidades de terapia intensiva (UTI) (9).

Estudo realizado em um hospital público no interior do Rio Grande do Sul com 304 pacientes com 14 anos de idade ou mais com pneumonia adquirida na comunidade diagnosticada clínica ou laboratorialmente revelou que o quadro da doença foi considerado grave no período de até 24h da admissão para 71% dos pacientes. A taxa

de mortalidade foi de 15,5% e a necessidade de internação em UTI foi de 29,3%. Apenas um terço dos pacientes (n= 101) teve amostra de sangue ou escarro avaliada para identificação do agente etiológico, o que ocorreu em 53 pacientes (17%). O agente etiológico mais prevalente foi o *S. pneumoniae* (36% das culturas positivas) (10).

Em uma revisão de literatura avaliando vários métodos diagnósticos, a proporção estimada de pneumonia adquirida na comunidade atribuível ao *S. pneumoniae* foi de 27.3% (95% CI: 23.9%, 31.1%) (11).

A efusão pleural é a complicação mais comum da pneumonia pneumocócica. Abscessos pulmonares e pericardites são complicações menos frequentes, mas bem reconhecidas, assim como eventos cardíacos agudos, como arritmias e infarto do miocárdio (1,9). Bacteremia é encontrada em 15 a 30% dos casos de pneumonia (9).

Avaliando retrospectivamente internações potencialmente associadas a doença pneumocócica em idosos, usando dados do Sistema de Informação Hospitalar do SUS, 78,6% foram internados por pneumonia e 18,53% foram a óbito entre 2014 e 2019 no Brasil (12).

Fatores prognósticos incluem a presença de comorbidades, a extensão das complicações, bem como o tempo até o início da antibioticoterapia e sua efetividade (13).

O pneumococo é a principal causa de mastoidite, uma infecção do processo mastoide, que é uma divisão do osso temporal que se conecta ao ouvido médio, assim como das suas complicações, a meningite e o abscesso cerebral (1). A invasão das meninges normalmente ocorre via bacteremia, mas pode ocorrer por entrada direta decorrente de uma fratura do crânio. A apresentação pode ser aguda com a ocorrência de febre, cefaleias, vômitos, irritabilidade, confusão e convulsão. Os sinais de meningismo são frequentemente proeminentes, e os pacientes podem apresentar *déficits* neurológicos focais e paralisias em nervos craniais.

A pneumonia bacterêmica é a manifestação mais comum de doença pneumocócica invasiva (DPI). Uma grande proporção (até 90%) da DPI confirmada por cultura em adultos é o resultado de uma infecção pulmonar primária, pois a bacteremia é comum na pneumonia pneumocócica. A bacteremia pode se manifestar sem sintomas e sinais localizados, embora, principalmente em adultos, muitas vezes haja um foco a partir do qual a infecção se espalhou. A bacteremia pode resultar na propagação da infecção pneumocócica nas meninges, peritônio, ossos, articulações ou pulmões. Portanto, é uma condição mais grave do que a bacteremia, que pode ser transitória ou oculta (1).

No Brasil, entre 2014 e 2019, **a proporção de internação por doença pneumocócica invasiva potencial em idosos foi 21,4% e a mortalidade foi 54,55%** (12). O Chile é o único país da América Latina que faz vigilância ativa de doença pneumocócica invasiva. Segundo o boletim publicado em 2021 pelo *Instituto de Salud Pública del Chile*, entre 2012 e 2020, **14,1% dos casos de doença pneumocócica invasiva correspondiam a meningite** (14). **A prevalência de sequelas após meningite pneumocócica foi 31,7%** em uma revisão sistemática com 63 estudos (15)

O fenômeno da imunossenescência, ou seja, o aumento progressivo da fragilidade do sistema imunológico com o avançar da idade, predispõe as pessoas com 60 anos de idade ou mais a contrair doenças infecciosas, como infecções respiratórias (16). A idade avançada é um reconhecido fator de risco para doença pneumocócica. Esse risco aumenta de forma acentuada em idosos com comorbidades (17).

Estudo com indivíduos com 50 anos de idade ou mais não vacinados revelou que a mortalidade por doença pneumocócica aumenta 55% a cada comorbidade a mais que o paciente apresenta. As comorbidades consideradas foram as seguintes: idade ≥ 65 anos; abuso de álcool; doença cardíaca crônica incluindo insuficiência cardíaca crônica; doença hepática crônica; doença respiratória crônica, incluindo asma e doença pulmonar obstrutiva crônica; diabetes mellitus; imunodeficiência e tabagismo (18).

Por fim, é importante destacar que as infecções agudas, incluindo as doenças pneumocócicas, tem impacto importante na saúde e no bem-estar do indivíduo mesmo após sua recuperação, inclusive sua mobilidade, produtividade e independência. Destaca-se ainda que o impacto global das pneumonias é frequentemente subestimado em adultos já que estudos recentes mostram associação entre pneumonia adquirida na comunidade e eventos cardiovasculares, incluindo infarto agudo do miocárdio (17).

Em um estudo de coorte prospectivo multicêntrico que acompanhou pacientes tratados por pneumonia adquirida na comunidade em níveis hospitalar e ambulatorial por 30 dias foram identificadas complicações cardíacas, entre os quais novos episódios de insuficiência cardíaca ou piora, arritmias ou piora ou infarto do miocárdio, em 26,7% (358/1.343) e 2,1% (20/944), respectivamente .

A ocorrência de complicações cardíacas aumentou o risco de óbito em 30 dias em 60%, independentemente da gravidade da pneumonia (19).

1.2 Epidemiologia

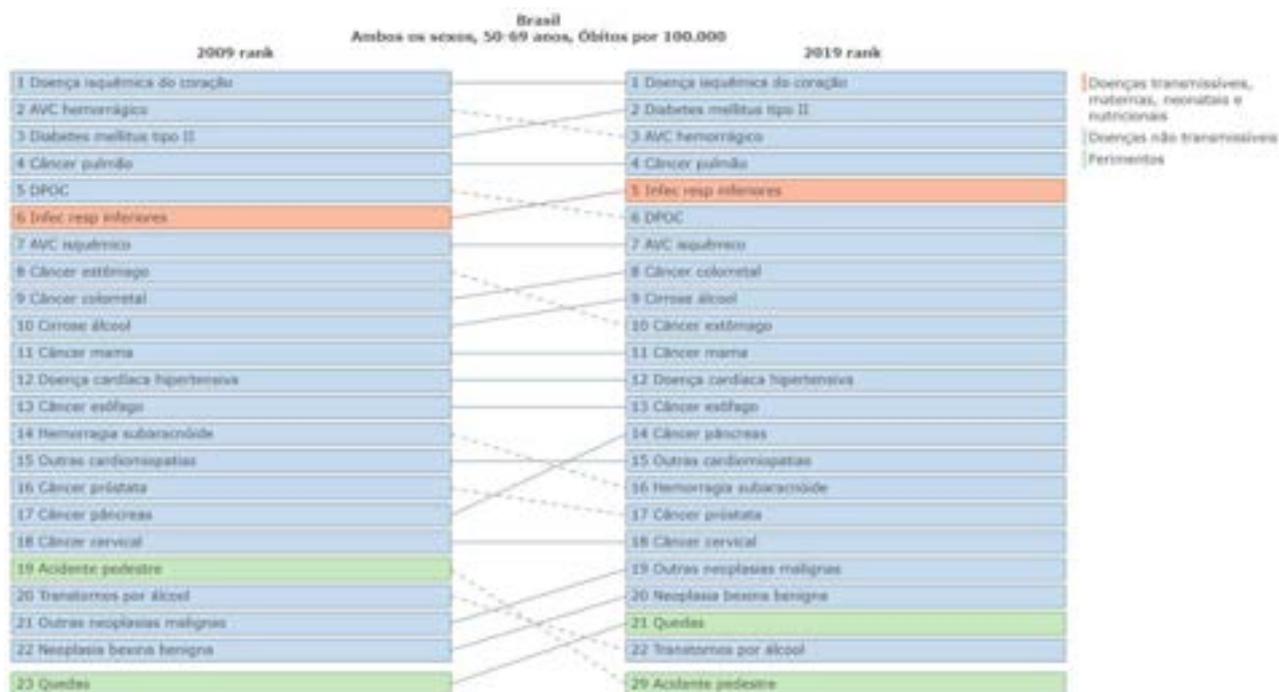
Na maioria dos países, com exceção da meningite, as doenças pneumocócicas não são doenças de notificação compulsória, e não há estimativas específicas locais de incidência na população com 60 anos de idade ou mais.

Dados brasileiros do *Global Burden of Disease* de 2019 revelaram que, dentre as causas monitoradas para incidência, as **doenças do trato respiratório superior (de qualquer causa etiológica) corresponderam a doença mais incidente em indivíduos com 50 a 69 (232,921 casos/100.000) e com 70 anos de idade ou mais (198,856 casos /100.000). As doenças do trato respiratório inferior (de qualquer causa etiológica) foram a sétima (14,167 casos /100.000) e quarta (43,990 casos/100.000) mais incidentes, respectivamente.** Essas causas mantiveram-se nessas posições quando se compara as principais doenças incidentes em 2009 e 2019, para ambas faixas etárias, sugerindo que não houve melhora no cenário entre os períodos avaliados (20).

Com relação às internações no SUS, foi observado um **crescimento entre o número de admissões hospitalares de pessoas com 60 anos** de idade ou mais entre 2005 (2.304.544, 19,4% dos idosos) e 2015 (2.852.393; 24,5%). Em 2005, a pneumonia foi a quarta causa de internação, precedida por insuficiência cardíaca no primeiro lugar, seguida pelas doenças pulmonares obstrutivas crônicas. **Em 2015, a pneumonia assumiu o primeiro lugar no ranking** e a insuficiência cardíaca caiu para a segunda posição entre as principais causas de internação (21).

Com relação à mortalidade, dados do *Global Burden of Disease* de 2019 mostram que as **doenças do trato respiratório inferior** foram a quinta causa de óbito entre os indivíduos com 50 a 69 anos de idade (42 mortes/100.000) e a terceira causa para aqueles com 70 anos de idade ou mais (454 mortes/100.000) no Brasil. Em ambas as faixas etárias, foi a **principal causa de morte por doença infecciosa**. Em 10 anos, as doenças do trato respiratório inferior subiram uma posição no *ranking* de causas de óbito para a população brasileira de 50 a 69 anos de idade (Figura 2) e para a população com 70 anos ou mais (Figura 3) (20).

Figura 2 - Principais causas de óbito na população com idade entre 50 e 69 anos, ambos os sexos, Brasil: 2009 e 2019



Fonte: Global Burden of Disease – Data Visualization Tools (20)

Figura 3 - Principais causas de óbito na população com idade com 70 anos de idade ou mais, ambos os sexos, Brasil: 2009 e 2019



Fonte: Global Burden of Disease – Data Visualization Tools (20)

Dados do Datasus (Tabnet) revelam que a maioria dos óbitos por pneumonia na população com 60 anos de idade ou mais não tem especificação do patógeno (Tabela 1) (22), apontando que ainda existem limitações diagnósticas que dificultam a identificação e classificação correta dos agentes etiológicos (23).

Em 2018, ocorreram 11.794 mortes por pneumonia sabidamente de causa bacteriana (CID-10 J13 + J15) em pessoas com 60 anos de idade ou mais e, embora saiba-se que o *S. pneumoniae* é o principal agente etiológico das pneumonias bacterianas (11), na **Erro! Fonte de referência não encontrada.** é possível observar que o número de pneumonias pneumocócicas confirmadas é subreportado (22).

Tabela 1 - Número de óbitos por pneumonia em pessoas com 60 anos de idade ou mais, por ano, Brasil: 2014-2018

Causa do óbito	2014	2015	2016	2017	2018
J12 Pneumonia viral não classificada em outra parte	166	139	203	226	267
J13 Pneumonia devida a <i>Streptococcus pneumoniae</i>	48	58	78	160	80
J14 Pneumonia devida a <i>Haemophilus influenzae</i>	4	3	3	11	8
J15 Pneumonia bacteriana não classificada em outra parte	5.730	6.933	8.342	10.279	11.714
J16 Pneumonia devida a outros microorganismos infecciosos especificados não classificados em outra parte	35	36	56	142	149
J18 Pneumonia por microrganismo não especificada	51.860	57.225	59.155	56.558	54.445
Total	57.843	64.394	67.837	67.376	66.663

Fonte: MS/SVS/CGIAE - Sistema de Informações sobre Mortalidade – SIM / extração usando o Tabnet (22)

Dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) revelam tendência de aumento no número de casos confirmados de meningite pneumocócica em pessoas com 60 anos de idade ou mais no período de 2009 a 2018 e queda em 2019. A razão entre o número de óbitos por meningite e o total de casos manteve-se estável entre 2009 e 2015, apresentando uma queda seguida de elevação e queda nos anos seguintes (Tabela 2) (22).

Tabela 2 - Casos confirmados de meningite pneumocócica em pessoas com 60 anos de idade ou mais, segundo evolução do caso e taxa de letalidade, Brasil: 2009-2019

Evolução	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Ignorado/Em branco	6	11	8	8	15	9	15	12	18	15	18
Alta	49	58	72	77	68	66	68	99	99	106	97
Óbito por meningite	44	44	66	61	55	57	59	58	80	84	55
Óbito por outra causa	6	7	8	7	9	6	7	6	14	8	8
Razão óbito por meningite/total de casos	0,42	0,37	0,43	0,40	0,37	0,41	0,40	0,33	0,38	0,39	0,31
Total	105	120	154	153	147	138	149	175	211	213	178

Fonte: Ministério da Saúde/SVS - Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan Net / extração usando o Tabnet (22)

Ainda em relação à mortalidade, em nível nacional, dados do DATASUS, de 2014 a 2017, revelam que a taxa de letalidade de pneumonia pneumocócica potencial é de 22,8%. Em outras palavras, isso quer dizer que a cada 100 pessoas diagnosticadas, aproximadamente 23 irão morrer. A taxa de letalidade para doença pneumocócica invasiva é ainda mais grave, 56,2%. Logo, para cada 100 pessoas com o diagnóstico, 56 irão morrer (24).

Diante do exposto, é possível afirmar que no Brasil, os números absolutos de casos da doença pneumocócica vêm aumentando na população de idosos. Esses casos estão intimamente relacionados ao aumento das internações hospitalares, sendo a pneumonia a primeira causa de internação a partir de 2015. Por fim, vê-se nos dados de vida real do DATASUS que a taxa de letalidade, tanto da pneumonia pneumocócica potencial quanto da doença pneumocócica invasiva, é bastante elevada.

De acordo com dados de 754 isolados avaliados em 2017 pelo Instituto Adolfo Lutz, instituição brasileira referência da rede sentinela Sistema Regional de Vacinas (SIREVA) para vigilância de pneumonias e meningites bacterianas na região da América Latina e Caribe, a maior parte (27,2%) dos isolados avaliados correspondia a casos de infecções por *S. pneumoniae* em pessoas na faixa etária de 60 ou mais anos de idade,

com diagnóstico principalmente de sepse/bacteremia (58%), seguido de meningite (27%) e de pneumonia (14%) (25).

Nos boletins epidemiológicos de 2018 a 2020 a maior parte das infecções nesta faixa etária foi provocada pelos sorotipos 3, 19A e 6C, conforme descrito na Tabela 3 (26).

Tabela 3 - Distribuição dos sorotipos capsulares de cepas invasivas de *S. pneumoniae* isoladas em pessoas com 60 anos de idade ou mais nos anos de 2018 a 2020 pelo SIREVA-II

Sorotipos	2018	2019	2020	Total
1	1	1	0	2
10A	3	5	3	11
11A	9	6	5	20
12F	6	7	4	17
13	0	2	4	6
14	3	3	1	5
15A	12	2	2	16
15B	1	3	2	6
15C	0	3	3	6
16F	8	5	1	14
17F	4	2	0	6
18A	2	0	0	2
19A	30	26	14	70
19F	1	0	0	1
20	5	5	0	10
22F	5	8	4	17
23A	12	5	1	18
23B	5	4	0	9
23F	1	1	0	2
24F	3	3	2	8
25A	2	3	3	7
28A	2	2	1	5
28F	0	1	0	1
29	2	2	0	4
3	26	32	15	73
31	0	0	5	5

Sorotipos	2018	2019	2020	Total
33F	1	0	0	1
34	0	4	2	6
35A	1	0	1	2
35B	3	9	2	14
35C	0	1	0	1
35F	0	3	0	3
4	16	9	1	26
5	4	1	1	6
6A	0	2	0	2
6B	1	1	1	3
6C	19	30	8	57
7C	1	1	0	2
7F	5	5	0	10
8	9	10	4	23
9N	5	6	4	15
9V	0	2	1	3
Total de outros	0	3	3	6
Não tipável	1	0	0	1
Total	209	223	98	530

Fonte: Informação da vigilância das pneumonias e meningites bacterianas 2018-2020 (26)

É importante ressaltar que o SIREVA é uma rede de vigilância passiva, ou seja, não há busca ativa pelos isolados. No Brasil, os hospitais participantes enviam as amostras aos laboratórios centrais de saúde pública (LACENs), os quais enviam os isolados ao Instituto Adolfo Lutz (25). Isso reflete em variações no número de instituições participantes de ano a ano, e pode haver ano em que estados brasileiros não são representados. Com relação à origem dos isolados, observa-se grande representação de meningites, provavelmente devido ao fato de que essa é uma doença de notificação compulsória.

1.3 Prevenção da doença pneumocócica

Existem dois tipos de vacinas pneumocócicas, a polissacarídica e as conjugadas. A primeira vacina polissacarídica foi licenciada nos EUA, em 1977, com 14 sorotipos. **Em 1983, essa vacina foi substituída por outra, com 23 sorotipos, que são os mais frequentemente isolados de doenças invasivas. Esse tipo de vacina contém preparações purificadas de polissacarídeo capsular do pneumococo (27,28).** Em

2000 foi licenciada, nos EUA, a primeira vacina pneumocócica conjugada heptavalente, substituída, no ano de 2009, pela vacina pneumocócica conjugada 13-valente. Também desde 2009 está disponível a vacina pneumocócica conjugada 10-valente. Essas vacinas contêm preparações purificadas de polissacarídeo capsular do pneumococo ligado covalentemente a proteínas carreadoras (27,28).

A recomendação atualizada para vacinação pneumocócica do *Advisory Committee on Immunization Practices* preconiza que todos os idosos recebam dose única de VPP23. A VPP23 contém 12 sorotipos em comum com a VPC13 e 11 sorotipos adicionais. **Os 11 sorotipos adicionais são responsáveis por 32% a 37% da DPI entre idosos.** Idosos que receberam 1 ou mais doses de VPP23 antes de alcançar a terceira idade devem receber 1 dose adicional de VPP23, 5 anos após a dose anterior de VPP23 (29).

1.3.1 Programa Nacional de Imunizações

No Brasil, a vacina polissacarídica 23-valente (VPP23) foi incluída no Programa Nacional de Imunizações (PNI) para idosos institucionalizados e pessoas com mais de dois anos com comorbidades em 1999 (30), sendo disponibilizada nos Institutos de Longa Permanência para Idosos (ILPI) e Centros de Referência para Imunológicos Especiais (CRIEs) nas indicações listadas do quadro 3 (27).

A vacina pneumocócica conjugada 7-valente foi a primeira vacina pneumocócica conjugada a ser usada no PNI, em 2002, e só era disponibilizada pelos CRIEs para crianças em situações especiais. Em 2010, essa vacina foi substituída pela vacina pneumocócica conjugada 10-valente (VPC10), que passou a integrar o Calendário Nacional de Vacinação do PNI para todas as crianças de 2 meses a 4 anos (27).

Em 2019 a vacina pneumocócica conjugada 13-valente (VPC13) recebeu recomendação de incorporação pela CONITEC em um esquema com a VPP23 para a profilaxia em crianças, adolescentes, adultos e idosos em situação de altíssimo risco (indivíduos vivendo com HIV/AIDS, transplantados de medula óssea ou de órgãos sólidos e pacientes oncológicos) (31). **Nos CRIEs, crianças menores de cinco anos são vacinadas com esquema contendo VPC10 e VPP23 nas indicações enumeradas abaixo de 1 a 18 (Quadro 1).** Pessoas com cinco anos de idade ou mais com as condições de 1 a 4 são vacinadas com esquema contendo VPC13 e VPP23 (Quadro 2), e **aquelas com as condições de 5 a 18 apenas com VPP23** (Quadro 3) (27):

1. HIV/aids

2. Pacientes oncológicos.
3. Transplantados de órgãos sólidos.
4. Transplantados de células-tronco hematopoiéticas (TMO).
5. Asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas.
6. Fístula liquórica.
7. Implante de cóclea.
8. Imunodeficiências congênitas.
9. Nefropatias crônicas/hemodiálise/síndrome nefrótica.
10. Pneumopatias crônicas, exceto asma intermitente ou persistente leve.
11. Asma persistente moderada ou grave.
12. Fibrose cística (mucoviscidose).
13. Cardiopatias crônicas.
14. Hepatopatias crônicas.
15. Doenças neurológicas crônicas incapacitantes.
16. Trissomias.
17. Diabetes *mellitus*.
18. Doenças de depósito

Idosos que não atendam a um dos critérios listados (5 a 18) ou que não estejam institucionalizados, não possuem cobertura vacinal contra o *S. pneumoniae* no Brasil via SUS.

Quadro 1 - Esquema de vacinação antipneumocócica com VPC10 e VPP23, conforme idade, para crianças menores de 5 anos de idade contempladas nas indicações de 1 a 18

Faixa etária de início	Esquema primário	Reforços	
		VPC10	VPP23
2 a 6 meses	3 doses (0, 2 e 4 meses)	De 12 a 15 meses de idade	A partir de 2 anos de idade:
7 a 11 meses	2 doses (0 e 2 meses)	De 12 a 15 meses de idade	1ª dose: pelo menos 6 a 8 semanas após a última dose da VPC10
12 a 59 meses	2 doses (0 e 2 meses)	Nenhum	2ª dose: 5 anos após a 1ª dose de VPP23

Fonte: Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais, 2019 (27)

Quadro 2 - Esquema de vacinação antipneumocócica com VPC13 e VPP23 para indivíduos com 5 anos de idade ou mais para as indicações de 1 a 4

Indicações	VPC13	VPP23	
	Recomendado	Recomendado (8 semanas após VPC13)	Revacinação após 5 anos
HIV/aids	1 dose	1 dose	1 dose
Pacientes oncológicos	1 dose	1 dose	1 dose
Transplantados de órgãos sólidos	1 dose	1 dose	1 dose
Transplantados de células-tronco hematopoiéticas (TMO)	3 doses	1 dose	1 dose

Fonte: Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais, 2019 (27)

Quadro 3 - Esquema de vacinação antipneumocócica com VPP23 para indivíduos com 5 anos de idade ou mais para as indicações de 5 a 18

Indicações	Esquema primário	Revacinação única após 5 anos
Asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas; Fístula liquórica; Implante de cóclea; Imunodeficiências congênitas; Nefropatias crônicas/hemodiálise/síndrome nefrótica; Pneumopatias crônicas, exceto asma intermitente ou persistente leve; Asma persistente moderada ou grave; Fibrose cística (mucoviscidose); Cardiopatias crônicas; Hepatopatias crônicas; Doenças neurológicas crônicas incapacitantes; Trissomias; Diabetes mellitus; Doenças de depósito	1 dose	1 dose

Fonte: Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais, 2019 (27)

Para a faixa etária de 60 anos ou mais, o Calendário Nacional de Vacinação contempla a vacinação contra hepatite B (a depender da situação vacinal) e a duplo-adulto contra difteria e tétano, que deve ser reforçada a cada 10 anos (32). Além disso, desde 1999 ocorre anualmente a Campanha Nacional de Vacinação contra a gripe sazonal (33). **Nenhuma vacina pneumocócica é oferecida em nível nacional aos idosos fora do contexto de atendimento dos CRIEs ou que não estejam institucionalizados (longa permanência em instituições fechadas como casas geriátricas, hospitais, unidades de acolhimento e casas de repouso) nem façam parte da população indígena (34).** A cidade de São Paulo oferece a VPP23 durante as campanhas nacionais de vacinação, para qualquer pessoa com 60 anos ou mais e indivíduos que vivem em instituições fechadas como: casas geriátricas, hospitais, asilos, casas de repouso (35).

No contexto da pandemia de COVID-19, causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2), a Coordenação-Geral do Programa de Imunizações (CGPNI) recomendou a administração de VPP23 aos profissionais da saúde, com prioridade daqueles com 50 anos de idade ou mais e daqueles com menos de 50 anos, mas com doenças contempladas no manual dos CRIE (36,37). Esse posicionamento reforça a compreensão da relevância e do valor da vacina na promoção de saúde e prevenção de doença pneumocócica.

Também tendo em vista esse contexto, a Frente Nacional de Fortalecimento às Instituições de Longa Permanência para Idosos (ILPI), composta por especialistas, trabalhadores, gestores e pesquisadores das áreas do Envelhecimento Saudável e das Políticas Públicas Setoriais de Proteção à Pessoa Idosa, destacou a **importância de certificar-se de que os profissionais e cuidadores que atuam na ILPI e os idosos residentes estejam com o calendário de vacinação atualizado com todas as vacinas disponíveis, em especial à de influenza e a VPP23.** Esse mesmo relatório ainda frisou a importância das Vigilâncias Epidemiológicas “diminuírem as burocracias e facilitarem a aplicação da VPP23 em idosos institucionalizados” (38).

Apesar de disponível há mais de 20 anos nos CRIEs, estudos revelam baixa prevalência de vacinados com VPP23 em comparação com a vacina contra a influenza. Estudo transversal desenvolvido no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP (HCFMB) com pacientes com doenças crônicas e indicação para receberem imunobiológicos especiais, internados em enfermaria de clínica médica no período de maio a agosto de 2016 (idade mediana de 64 anos), revelou cobertura vacinal de VPP23 de 18,0% (39). Estudo realizado com indivíduos com 60 anos

de idade ou mais atendidos no Hospital Dia do Idoso ou residentes de cinco ILPIs de Anápolis, Goiás, revelou que 78,6% dos idosos eram vacinados contra a gripe e apenas 15,4% contra doença pneumocócica. Dentre aqueles residentes em ILPI, essas prevalências foram de 75,2% e 36,2% (40).

Estudo que avaliou a situação vacinal de idosos atendidos em uma Unidade Básica de Saúde de São Luís, Maranhão, entre outubro de 2012 a fevereiro de 2013, revelou que apenas 42% apresentavam cartão de vacina. Desses, 85% eram vacinados somente contra gripe; **4,8% apenas contra a difteria e tétano e pneumonia;** e finalmente **apenas 5,5% com o esquema vacinal completo (influenza + duplo adulta + pneumocócica)**. Na amostra total (n=100), 72,0% apresentavam condições crônicas; destes, 34,0% tinham hipertensão arterial sistêmica, e 13,0% tinham hipertensão e diabetes *mellitus* (41).

Inquérito em pacientes com insuficiência cardíaca (idade média de 66,5 anos) acompanhados em unidades da atenção primária ou secundária de Teresópolis, Rio de Janeiro, em 2007, revelou que o **percentual de pacientes que disseram ter tomado a vacina pneumocócica nos últimos cinco anos foi de 24,6%, contra 57,4% que negaram e 18,0% que desconheciam**. Essas mesmas proporções foram de 72,1%, 24,6% e 3,3%, respectivamente, para a vacina contra gripe no ano anterior (42).

A diferença nas coberturas vacinais de influenza e pneumonia também foi encontrada nos pacientes com diabetes *mellitus*. Estudo transversal com dados dos Inquéritos de Saúde de base populacional do município de São Paulo (ISA-Capital) conduzidos em 2003, 2008 e 2015, avaliou pacientes com diabetes *mellitus* e revelou que menos da metade das pessoas vacinou-se contra gripe em 2003 (47,2%) e em 2008 (43%), com pequeno aumento em 2015 (59,2%). **Em 2003, a frequência de vacinação contra pneumonia foi de 17,9%, em 2008, de 13,2%, com pequeno aumento em 2015 (26,1%)**. As pessoas com mais de 60 anos se vacinaram mais do que os adultos (20 a 59 anos), tanto contra gripe como contra pneumonia, nos três anos pesquisados (43).

1.3.2 Guias de prática clínica e recomendações quanto à vacinação de idosos

Não somente autoridades no Brasil (SBGG, SBIIm, CGPNI/DEIDT/SVS/MS) mas também em diversos outros países conhecidos por terem os sistemas de saúde maduros, são favoráveis à vacinação de idosos com VPP23. Nos EUA o CDC é favorável, assim como o ECDC na União Europeia, STIKO na Alemanha e GT-GR na Espanha.

Na busca por publicações de autoridades ao redor do globo não foram localizados documentos recentes de entidades oficiais posicionando-se contrariamente às decisões das entidades supracitadas.

O envelhecimento saudável é definido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como o processo de desenvolvimento e manutenção da capacidade funcional que possibilita o bem-estar na terceira idade (44). Essa habilidade depende das capacidades físicas e mentais de um indivíduo e do ambiente em que habita (45). Conforme descrito no Relatório Mundial da OMS sobre Envelhecimento e Saúde, enquanto a capacidade intrínseca tende a diminuir com o aumento da idade, uma característica primária das idades mais avançadas é a grande diversidade. Mesmo nos ambientes mais pobres, uma pessoa de oitenta anos pode ser saudável, independente e vibrante, enquanto uma pessoa de sessenta pode precisar de cuidados e apoio significativos. A idade cronológica é, portanto, um marcador fraco do estado de saúde e não existe uma idade fixa para a "velhice". Tradicionalmente, as Nações Unidas e a maioria dos pesquisadores têm usado medidas e indicadores de envelhecimento da população que se baseiam principalmente ou inteiramente na idade cronológica das pessoas, definindo idosos como aqueles com 60 ou 65 anos ou mais. Isso fornece uma maneira simples, clara e facilmente replicável de medir e acompanhar vários indicadores de envelhecimento da população (46). Para efeito deste dossiê entende-se como idosos pacientes com 60 anos ou mais (47).

- Guia de vacinação da Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia (SBGG) e da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm) (48)

No guia de 2016/2017, a SBIIm e a SBGG recomendam a vacinação sequencial com VPC13 + VPP23 rotineira de idosos. Se a segunda dose de VPP23 foi aplicada antes dos 65 anos, está recomendada uma terceira com intervalo mínimo de cinco anos (48).

Segundo o guia de imunização elaborado em 2018 pela SBIIm junto com a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, é recomendado que pessoas de

grupos de risco (ou seja, aqueles com comorbidades, pneumopatias e/ou outros fatores de risco aumentado para a infecção e suas complicações), independentemente da idade, façam a vacinação sequencial de VPC13 e VPP23 com um intervalo de dois meses entre elas (49). Tal recomendação está em linha com a recomendação americana dos *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) de que indivíduos pertencentes ao grupo de risco, com mais de 19 anos de idade, devem receber a VPC13 seguida pela VPP23 após um intervalo de oito semanas (50). **Evidências recentes sugerem que o intervalo entre a VPC13 e a VPP23 possa ser reduzido para dois meses inclusive na população geral com 50 anos ou mais, sem prejuízos em relação a imunogenicidade e ao perfil de segurança** (51).

- Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) dos Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (EUA) (29)

Em 2010, o ACIP recomendou a vacinação de idosos com VPP23 (52). Em 2014, o ACIP atualizou esta recomendação, adicionando a vacina VPC13 ao esquema vacinal com VPP23 (50). Em 2019, essa recomendação foi reavaliada e verificou-se que a incidência de doença com sorotipo coberto pela VPC13 foi reduzida a níveis historicamente baixos entre idosos por meio de efeitos indiretos do uso da vacina pela população pediátrica. A implementação da VPC13 ao esquema vacinal de VPP23 para todos os idosos em 2014 teve um impacto mínimo na doença do tipo VPC13 ao nível da população nesta faixa etária. Dessa forma, **em junho de 2019 o ACIP votou para não mais recomendar rotineiramente a VPC13 para todos os idosos e continuar com o uso rotineiro da VPP23 na população idosa em geral** (29).

- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) (União Europeia) (53)

O ECDC compilou o calendário vacinal da profilaxia da DPI dos países da União Europeia (Quadro 4). Não há uma diretriz geral para os países, embora os países que implementaram a vacinação universal de **idosos conforme sua definição de idosos, de modo geral, recomendam a VPP23 associado ou não a VPC13.**

Quadro 4 - Calendário da vacinação pneumocócica nos países da União Europeia segundo o *European Centre for Disease Control*

País	Idade (anos)					
	50	60	64	65	75	>= 76
Alemanha				VPP23 ¹		
Áustria	VPC13 + VPP23 ²					
Bélgica	VPC13 + VPP23 ³			VPC13 + VPP23 ⁴		
Bulgária						
Chipre	VPP23 ⁵			VPP23 ⁶		
Croácia						
Dinamarca				VPP23 ⁷		
Eslováquia			VPC ⁸			
Eslovênia				VPC + VPP23 ⁹		
Espanha	VPP23 / VPC13 + VPP23 ¹⁰			VPP23 ¹⁰		
Estônia						
Finlândia				VPC13 + VPP23 ¹¹		
França	VPC13 + VPP23 ¹²			VPC13 + VPP23 ¹²		
Grécia	VPC13 + VPP23			VPC13 + VPP23		
Holanda			VPP23 ¹³			
Hungria	VPP23					
Irlanda				VPP23 ¹⁴		
Islândia	VPP23 ¹⁵					
Itália				VPC13 + VPP23 ¹⁶		
Latívia						
Liechtenstein						
Lituânia						
Luxemburgo	VPP23 ¹⁷			VPC13+VPP23 ¹⁷		
Malta				VPC		
Noruega				VPP23 ¹⁸		
Polónia	VPC					
Portugal						
República Tcheca	VPC ¹⁹			VPC ²⁰		
Reino Unido				VPP23		
Romênia						
Suécia				VPP23 ²¹		
LEGENDA	Recomendação geral			Recomendação para grupos específicos		

¹ Uma dose recomendada, doses de reforço a cada 6 anos, se indicado

² Se não houver vacinação anterior, 1 dose de VPP23 após um ano. Se vacinação anterior com VPP-, 1 dose de VPC13 2 anos depois. Se dose anterior de VPC13, 1 dose de VPP23 2 anos depois.

³ A vacinação pneumocócica é recomendada em adultos saudáveis de 65 a 85 anos, em adultos com comorbidade de 50 a 85 anos e em adultos com risco aumentado de doença pneumocócica invasiva de 19 a 85 anos. Esses pacientes-alvo (comorbidade e adultos com risco aumentado de DPI) são especificamente identificados nas recomendações correspondentes (<https://www.health.belgium.be/fr/avis-9210-vaccination-antipneumococcique-adultes-fiche>). Esquema de vacinação para primo-vacinação completa: uma dose única de VPC13, seguida de VPP23 após pelo menos 8 semanas. No caso de vacinação anterior com VPP23, uma dose única de VPC13 pelo menos um ano após a última vacina VPP23. A vacinação de reforço com VPP23 a cada 5 anos é recomendada para adultos com risco aumentado de DPI. A indicação de uma vacinação de reforço para os outros grupos de risco de adultos deve ser avaliada com base nos dados mais recentes baseados em evidências e epidemiologia.

⁴ Recomendado para todos a partir dos 65 anos. Especificamente para adultos com mais de 85 anos, a indicação da vacinação pneumocócica deve ser decidida individualmente, levando em consideração o risco individual de infecção pneumocócica e a resposta imune esperada / estimada à vacina. O esquema da vacina é o mesmo recomendado para os outros grupos-alvo de adultos (<https://www.health.belgium.be/fr/avis-9210-vaccination-antipneumococcique-adultes-fiche>).

⁵ Vacinas administradas apenas em indicações específicas

⁶ Revacinação não recomendada

⁷ VPC13 também é recomendada. Recomendações do Statens Serum Institut para vacinação de pessoas em grupos de risco disponíveis em: <http://www.ssi.dk/English/News/EPI-NEWS/2014/No%2040%20-%202014.aspx>. Não há recomendações oficiais da Autoridade Dinamarquesa de Saúde e Medicamentos para o uso de VPP23 ou VPC13, mas há, no entanto, reembolso para grupos de risco definidos.

⁸ Recomendado para todos. Obrigatório para pessoas que residem em instituições de assistência social

⁹ VPC e VPP23 recomendadas, não reembolsado/disponibilizado pelo sistema de saúde

¹⁰ Recomendações em crianças e adultos com condições de alto risco disponíveis em: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/VacGruposRiesgo/docs/VacGruposRiesgo_todas_las_edades.pdf

¹¹ Recomendado, mas não gratuito para maiores de 65 anos. Mais informações sobre a política de vacinação pneumocócica disponíveis em: http://www.thl.fi/fi_FI/web/rokottajankasikirja-fi/pneumokokkikonjugaattirokotukset

¹² Para indivíduos a partir de 5 anos com risco aumentado de doença pneumocócica invasiva. o esquema é baseado na história de vacinação com VPC. Se não tiver sido previamente vacinado: VPC13 e VPP23 (pelo menos 8 semanas entre eles). Se vacinação anterior com VPP23> um ano: VPC13 então VPP23 (pelo menos 5 anos após o VPP23 inicial). Se previamente vacinado com VPC13 + VPP23: novo VPP23 pelo menos 5 anos após a última dose.

¹³ Implementação a partir do outono de 2020. Vacinação recomendada para adultos saudáveis com idade entre 60 e 75 anos. Primeira dose aos 60 anos seguida de doses de reforço a cada 5 anos com uma última dose aos 75 anos. Mais informações disponíveis em: <https://www.rivm.nl/pneumokokken/pneumokokkenvaccinatie-voor-ouderen>

¹⁴ A vacina é gratuita, mas as taxas de administração podem ser cobradas do paciente (com base na renda e elegibilidade para assistência médica gratuita)

¹⁵ Uma dose é recomendada para todos os adultos com mais de 60 anos. Para grupos de risco, uma dose da vacina conjugada e uma dose da vacina VPP é recomendada após os 2 anos de idade. Mais informações disponíveis em: https://www.landlaeknir.is/servlet/file/store93/item23265/Lei%C3%B0beiningar%20um%20notkun_b%C3%B3luefna_gegn_pneum%C3%B3kokkum-final.pdf

¹⁶ Uma dose de VPC13 aos 65 anos e uma dose de VPP23 após pelo menos 8 semanas

¹⁷ Recomenda-se que as populações de risco e idosos com 65 anos ou mais de idade recebam uma dose de VPC13 seguida, 8 semanas depois, de uma dose de VPP23. No estado atual de conhecimento, recomenda-se um reforço de VPP23 apenas em pessoas em risco, que são revacinadas a cada 5 anos. Mais informações disponíveis em: <http://www.sante.public.lu/fr/espace-professionnel/recommandations/conseil-maladies-infectieuses/infection-pneumocoques/index.html>

¹⁸ Uma dose se não tiver sido vacinado nos 10 anos anteriores. Reembolsado para alguns grupos de risco.

¹⁹ VPC para pessoas em hospitalização de longa duração e casas para idosos. Também para grupos de pessoas em situação de risco alojados em habitações para pessoas com deficiência e habitações em regime especial.

²⁰ VPC para maiores de 65 anos. Recomendado apenas. A vacinação está coberta pelo seguro saúde.

²¹ Financiamento varia por região

Fonte: ECDC Pneumococcal Disease: Recommended vaccinations (53)

- German Standing Committee on Vaccination (STIKO) (54)

Em 2016, o comitê alemão para vacinas STIKO atualizou suas recomendações para a vacinação de rotina contra doenças pneumocócicas na população idosa. Após analisar e comparar as evidências disponíveis para a VPC13 e VPP23 e, considerando a **epidemiologia da DPI na população idosa do país (70% dos casos foram causados por sorotipos cobertos pela VPP23)**, o comitê recomenda que a **vacinação de rotina em idosos deva ser realizada com a vacina com a maior eficácia possível contra os sorotipos causando doença na população-alvo, que é a VPP23**. A vacinação sequencial de VPC13 e VPP23 não foi recomendada como padrão para idosos, devido ao baixo número adicional de casos prevenidos e o alto número de vacinados necessários para prevenir uma hospitalização ou morte. A estratégia de vacinação sequencial pode beneficiar indivíduos em situações específicas, como imunocomprometidos. Tendo em consideração as evidências disponíveis com relação à eficácia e segurança de revacinações, inclusive a respeito da imunotolerância, **o STIKO também considera que, do ponto de vista médico e epidemiológico, revacinações com VPP23 em intervalos de ≥ 6 anos podem ser úteis para renovar a proteção da vacina, devendo ser analisadas caso a caso.**

- National Advisory Committee on Immunization (NACI) do Public Health Agency of Canada (55)

Em 2018, o NACI considerou resultados de revisões sistemáticas sobre carga da doença a ser evitada e as populações-alvo, segurança, imunogenicidade, eficácia das vacinas, esquemas de vacinação, efeitos indiretos do programa de vacinação concorrente e outros aspectos da estratégia geral de imunização. Além disso, avaliou os dados do *Canadian Notifiable Disease Surveillance System*, que representa 90% da população canadense, e conduziu estudos econômicos.

Em resumo, com base na revisão da literatura e em dados epidemiológicos canadenses, **a vacina VPP23 foi considerada uma estratégia segura e eficaz na prevenção de DPI em idosos imunocompetentes. Os dados epidemiológicos canadenses disponíveis indicam que a carga de DPI entre idosos devido aos sorotipos VPC13 está diminuindo, mas a carga de DPI causada por sorotipos contidos exclusivamente na VPP23 e aqueles não incluídos em nenhuma vacina atualmente disponível permanece substancial. Dessa forma, o NACI recomendou que a vacina VPP23 seja oferecida em programas de imunização de rotina para idosos para a prevenção de DPI.**

- Grupo de trabajo Vacunación en población adulta y grupos de riesgo (GT-GR) do Sistema Nacional de Salud (Espanha) (56)

Em 2018, o GT-GR avaliou a literatura e dados epidemiológicos espanhóis para elaborar sua recomendação quando à vacinação pneumocócica em adultos. Na Espanha, a vacinação sistemática com vacinas conjugadas foi introduzida para a população pediátrica em 2015-2016, embora a vacina conjugada tenha sido administrada à população infantil no setor privado desde 2001. Os dados epidemiológicos mostram um importante aumento de DPI e pneumonia adquirida na comunidade em idosos causadas por sorotipos não incluídos na vacina e diminuição daquelas causadas pelos sorotipos incluídos na vacina conjugada, com exceção do sorotipo 3 que, embora esteja incluído na vacina conjugada, não confere proteção adequada (56).

Portanto, e diante das incertezas encontradas na literatura e os dados epidemiológicos, **recomendou-se a vacinação contra o pneumococo em idosos, preferencialmente mantendo a estratégia acordada desde 2004, que consiste na vacinação sistemática a partir dos 65 anos com VPP23.** Doses de reforço periódicas não são recomendadas, exceto em certas situações de risco. A VPC13 é indicada na população adulta de grupos de risco (56).

- Programas Nacionais de Imunização na América Latina

Na América Latina, 8 países têm um programa de vacinação universal para idosos. Seis países adotam a VPP23 (Chile, Costa Rica, México, Nicarágua, Paraguai e Uruguai) e dois países adotam um regime sequencial com VPC13 + VPP23 (Argentina e Panamá). Alguns países implementaram ou ampliaram a imunização pneumocócica para pacientes de alto risco de qualquer idade como pode ser visto na Tabela 4 (57).

Tabela 4 - Esquemas de vacinação pneumocócica na América Latina

País	Idosos	População de alto risco (≥ 2 anos)
Argentina	VPC13/VPP23	VPC13/VPP23
Chile	VPP23	VPP23
Costa Rica	VPC13/VPP23	VPC13/VPP23
El Salvador	VPC13/VPP23	VPP23
Guiana Francesa	VPC13/VPP23	
Guiana	VPP23	
México	VPP23	VPP23
Nicarágua	VPP23	VPP23
Panamá	VPC13/VPP23	VPC13/VPP23
Paraguai	VPP23	VPP23
Peru		VPC13
Porto Rico	VPC13/VPP23	VPP23
Uruguai	VPC13/VPP23	VPP23

Uma introdução rápida e eficiente da vacinação pneumocócica para crianças ocorreu desde 2007 seguindo as recomendações da OMS/OPAS. Ao contrário da introdução da vacina pneumocócica na infância na América Latina, apenas alguns países introduziram um programa de vacinação pneumocócica universal para idosos, diferente do que se vê na Europa. A coorte de idosos que poderia se beneficiar com a vacinação pneumocócica universal corresponde a 30% da população da América Latina (58).

Ao observar os programas de imunização nas Américas e Europa, observa-se que existem hoje dois esquemas principais para vacinação pneumocócica de idosos:

- 1) VPC13 seguida de VPP23 com intervalo de 1 ano
- 2) VPP23 em dose única

Em resumo, todos os idosos devem receber 1 dose de VPP23. Nos casos em que a decisão clínica é associar VPC13 à dose rotineira de VPP23, devem ser levados em consideração o risco de exposição do indivíduo aos sorotipos presentes na VPC13 e o risco de desenvolver doença pneumocócica devido a condição clínicas subjacentes (29).

1.4 Carga da doença e necessidades não atendidas no Brasil

1.4.1 O impacto da morte precoce de idosos na renda familiar

Como descrito anteriormente, a doença pneumocócica é muito prevalente em idosos e tem alta taxa de hospitalização e mortalidade. A mortalidade precoce de idosos pode comprometer parcial ou totalmente a renda de muitas famílias brasileiras que contam com a contribuição financeira dos idosos para o sustento mensal, conforme demonstrado na Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD) Contínua em 2019.

A renda dos idosos desempenha um papel importante na renda dos domicílios onde moram aqueles com perda de autonomia, mesmo que contem com a presença de filhos, netos ou outros parentes. Mesmo na condição de dependência, os idosos aportam uma contribuição importante no orçamento destes domicílios, alcançando 73,8% em 2013 (59). Ou seja, por um lado necessitam de ajuda e, por outro, proveem ajuda.

De acordo com dados da PNAD Contínua, em 2019, dos 72,6 milhões de domicílios brasileiros, 35% tinham pelo menos um idoso residindo. Nestes domicílios moravam 65,3 milhões de pessoas, em média 2,6 pessoas por domicílio, das quais 30,9 milhões eram não idosos. Dentre os não idosos, 16,9 milhões não trabalhavam (60).

A Figura 4 apresenta o total de domicílios e a população residente, classificada em três categorias de domicílios:

- 1- Número total de domicílios com idosos;
- 2- Número de domicílios onde a renda do idoso responde por mais de 50% da sua renda;
- 3- Número de domicílios onde a renda do idoso é a única fonte de renda.

Figura 4 - Número de domicílios e moradores segundo algumas categorias dos domicílios. Brasil, 2019

	Número (Em Mil)	Residentes (Em Mil)			
		Total	Idosos	15-59 anos	<15 anos
Total de Domicílios	72.631,5	209.496,5	34.361,4	133.682,6	41.452,5
Domicílios com Idosos	25.396,5	65.283,2	34.361,4	25.612,7	5.309,1
Domicílios cuja renda do Idoso é > 50%	15.417,4	32.152,1	20.070,1	9.864,1	2.217,9
Domicílios com apenas a renda do Idoso	13.508,5	24.450,4	19.512,4	4.027,7	910,3

Fonte: PNAD Contínua, 2019

Os idosos contribuíam com 70,6% da renda destes domicílios e 62,5% de sua renda vinha de aposentadorias ou pensões (Figura 5).

No entanto, a renda do trabalho constituía 28,5% dessa renda, já que um terço dos idosos do sexo masculino e 15% das mulheres idosas que residiam nesses domicílios estavam ocupados (60).

Figura 5 - Composição da renda do idoso segundo o tipo de domicílio. Brasil, 2019

	% da renda do idoso na renda dos domicílios	Renda média domiciliar per capita	% da renda do idoso da Seguridade Social	% da renda do idoso do trabalho
Domicílios com Idosos	70,6	1.491,2	62,5	28,5
Domicílios cuja renda do Idoso é > 50%	90,1	1.772,2	59,0	31,3
Domicílios com apenas a renda do Idoso	100,0	1.666,8	64,6	25,2

Fonte: PNAD Contínua, 2019

A Figura 6 mostra a proporção de homens e mulheres, adultos e idosos que estavam ocupados nos três tipos de domicílios de idosos considerados. Levando em consideração a alta dependência da renda dos idosos, observou-se que em 60,7% dos domicílios com idosos ou em 18,6% do total dos domicílios brasileiros, a renda destes era responsável por mais de 50% da renda dos mesmos (60).

Figura 6 - Composição da força de trabalho dos domicílios com idosos. Brasil, 2019.

	Domicílios		
	Com Idosos em Geral	Renda do Idoso é > 50%	Apenas a renda do Idoso
Homens			
Idosos			
% em relação à população	32,7	40,5	28,3
% em relação aos ocupados do domicílio	22,5	37,5	56,7
Pop 20-59			
% em relação à população	66,4	49,2	3,9
% em relação aos ocupados do domicílio	31,9	18,4	3,1
Mulheres			
Idosos			
% em relação à população	15,0	18,3	14,6
% em relação aos ocupados do domicílio	13,2	21,4	37,0
Pop 20-59			
% em relação à população	53,3	39,1	2,3
% em relação aos ocupados do domicílio	29,6	20,4	2,6

Fonte: PNAD Contínua, 2019

Em 21,2% dos domicílios brasileiros, no mínimo 50% da sua renda dependia da renda dos idosos. A renda mensal per capita desses domicílios era de R\$ 1.772,2. Se esses idosos morressem, o rendimento médio per capita cairia para R\$ 529,2. Ou seja, o

impacto seria muito grande, uma redução de quase 75% que afetaria cerca de 12,1 milhões de pessoas, sendo 2,2 milhões com menos de 15 anos e as tornaria também muito dependente da renda do trabalho dos não idosos, 83,2% (60).

A outra categoria composta pelos domicílios que contavam apenas com a renda dos idosos representava 18,6% dos domicílios brasileiros. A morte desses idosos levaria a que cerca de cinco milhões de pessoas não idosas ficassem sem nenhuma renda, já que não contavam com a renda do trabalho ou de outra fonte (60).

1.4.2 Resistência bacteriana a antimicrobianos

O acesso à vacinação pneumocócica em idosos pode ser entendido como uma estratégia de política pública, também, para o combate à resistência antimicrobiana (61).

O tratamento da doença pneumocócica deve ser orientado pelo perfil local de resistência a antibióticos do pneumococo. Já foram documentados mecanismos de resistência à diversas classes de antibióticos (13) e, **em 2017, a Organização Mundial da Saúde (OMS) incluiu o *S. pneumoniae* resistente a penicilina como um dos 12 patógenos prioritários para o desenvolvimento de antibióticos (14)**. Fatores terapêuticos desempenham um papel fundamental na disseminação da resistência. O aumento do uso de antimicrobianos está associado a um aumento na prevalência de resistência pneumocócica na comunidade. No nível individual, o uso recente de antibióticos está associado a um risco aumentado de transmissão de pneumococos resistentes e de aquisição de doença invasiva causada por pneumococos resistentes (62). Os informes do SIREVA de 2015, 2016 e 2017 revelam que, **dentre os isolados de meningite avaliados, 18% a 38% eram resistente a penicilina** (Tabela 5) (25,63,64). Quando foram avaliados os sorotipos identificados em 5% ou mais dos isolados de 60 anos de idade entre 2015 e 2017 (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**, subseção “Epidemiologia”), observa-se alta proporção de resistência a penicilina dos sorotipos 19A e 6C (Tabela 6). Vale destacar que o sorotipo 19A é aquele mais relacionado à resistência à penicilina em casos de meningite (40,3%), de acordo com o SIREVA. **O sorotipo 19A está presente na formulação da VPP23.**

Como mencionado anteriormente, é importante ressaltar que o SIREVA é uma rede de vigilância passiva, ou seja, não há busca ativa pelos isolados. Além disso, apesar da abrangência nacional, há maior representatividade da região Sudeste e, ao mesmo tempo, estados não representados. Outro ponto é a alta proporção de amostras de

meningite, provavelmente devido ao fato de que essa é uma doença de notificação compulsória.

Tabela 5 - Proporção de isolados de DPI resistentes aos antibióticos testados segundo o SIREVA, pacientes com 60 anos de idade ou mais, Brasil 2015, 2016 e 2017

Antibióticos testados	2015 (n total = 223, n meningite = 44)	2016 (n total = 211, n meningite = 47)	2017 (n total = 205, n meningite = 56)
Penicilina (meningite)	18,2%	38,3%	18,8%
Penicilina (não meningite)	0,0%	0,0%	0,0%
Ceftriaxona (meningite)	0,0%	4,3%	0,0%
Ceftriaxona (não meningite)	1,7%	4,3%	0,0%
Cloranfenicol	0,0%*	1,9%	14,3%
Eritromicina	14,8%	20,9%	25,8%
Sulfametoxazol-trimetoprima	24,2%	27,5%	20,0%

* n = 219 Fontes: Informes Regionais da SIREVA de 2015 (63) e 2016 (64) e vigilância do Instituto Adolfo Lutz para 2017 (25)

Tabela 6 - Proporção de isolados de DPI resistentes a penicilina testados segundo o SIREVA-II, pacientes com 5 anos de idade ou mais*, Brasil 2015, 2016 e 2017

Sorotipos	2015	2016	2017
3 (meningite)	0,0%	0,0%	0,0%
3 (não meningite)	0,0%	0,0%	0,0%
19A (meningite)	87,0%	82,9%	40,3%
19A (não meningite)	27,7%	32,6%	0,0%
6C (meningite)	54,8 %	68,2 %	25,0%
6C (não meningite)	0,0%	0,0%	0,0%
8 (meningite)	0,0%	0,0%	0,0%
8 (não meningite)	0,0%	0,0%	0,0%
4 (meningite)	0,0%	0,0%	0,0%
4 (não meningite)	0,0%	0,0%	0,0%

* A sensibilidade à penicilina dos sorotipos não é informada para pacientes menores e maiores que 5 anos de idade. Fontes: Informes Regionais do SIREVA de 2015 (63) e 2016 (64) e vigilância do Instituto Adolfo Lutz para 2017 (25).

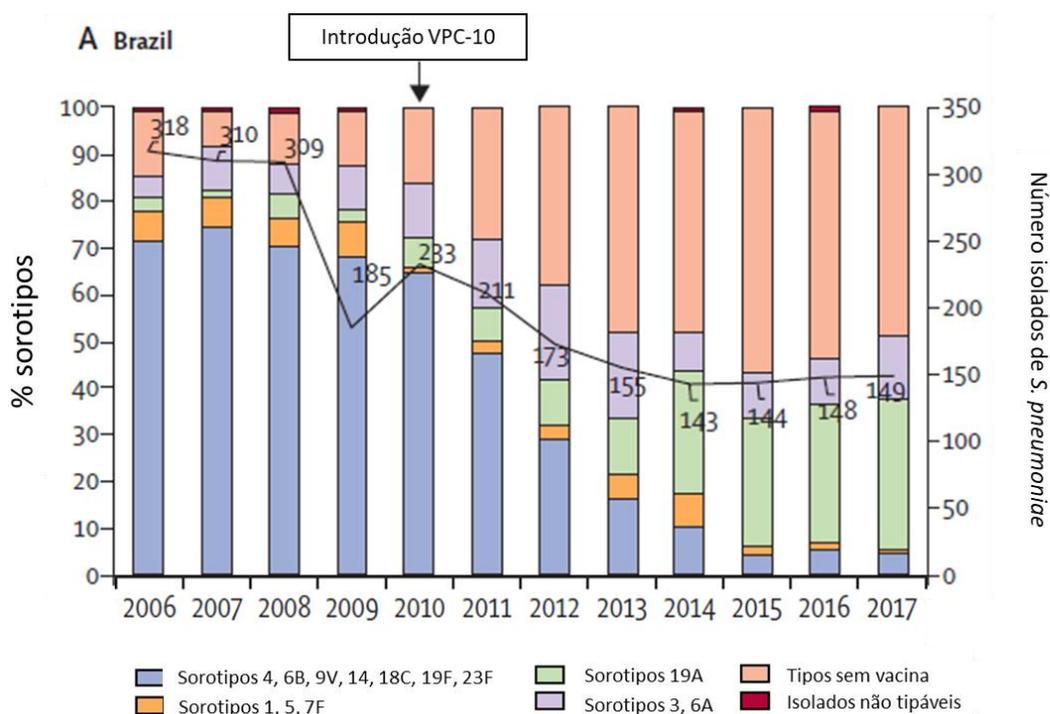
A vacinação tem se mostrado uma ferramenta muito importante para a diminuição da carga global da resistência antimicrobiana, juntamente com outras, como por exemplo o uso racional de antibióticos (*antibiotic stewardship*) e a educação para evitar o uso inadequado de antibióticos para tratar infecções virais. Nos EUA já foi demonstrado que a introdução das vacinas pneumocócicas conjugadas e a polissacarídica diminuíram a utilização de antibióticos e a prevalência de cepas resistentes (65).

Em um estudo avaliando a resistência de penicilina e ceftriaxona em 11.380 isolados de *S.pneumoniae* enviados ao Instituto Adolfo Lutz, entre janeiro de 2007 e dezembro de 2019 (66), foi observado que a proporção de pneumococos com concentração inibitória mínima (CIM) de penicilina $\geq 0,125$ mg/L e de ceftriaxona $\geq 1,0$ mg/L diminuiu nos três primeiros anos após a introdução da PCV10 (2011–2013: penicilina, 28,1–22,5%; ceftriaxona, 11,3% -7,6%) versus anos pré-PCV10 (2007–2009: penicilina, 33,8–38,1%; ceftriaxona, 17,2% -15,6%). Após 2013, a proporção de pneumococos com essas CIM para penicilina e ceftriaxona aumentou para 39,4% e 19,7% em 2019, respectivamente. A não suscetibilidade à penicilina e ceftriaxona aumentou em 2014-2016 e novamente em 2017-2019, especialmente entre crianças <5 anos com meningite (penicilina, 53,9%; ceftriaxona, 28,0%); a multirresistência chegou a 25% em 2017–2019. **Os sorotipos não cobertos pela política de vacinação vigente, 19A, 6C e 23A foram os mais associados à não suscetibilidade aos antimicrobianos** (66).

1.4.3 Substituição de sorotipos

Assim como demonstrado em outros países, no Brasil, a vacinação de crianças levou à substituição dos sorotipos causadores de doença pneumocócica por sorotipos não incluídos na vacina. A comparação retrospectiva de dados do SIREVA aponta esta mudança na distribuição dos sorotipos causadores de DPI entre crianças menores do que 5 anos antes e após a introdução das vacinas pneumocócicas conjugadas, tanto no Brasil (Figura 7) como em outros países da América Latina e Caribe. A VPC10 inclui os sorotipos 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, e 23F, enquanto a VPC13 contém três sorotipos adicionais (3, 6A e 19A); sorotipos não cobertos em nenhuma delas foram chamados de “tipos sem vacina”. Após a introdução da VPC10 no Brasil, observou-se a diminuição da prevalência dos sorotipos cobertos pela VPC10 acompanhado de aumento significativo dos sorotipos 3 e 19A e de tipos sem vacina (67).

Figura 7 - Distribuição de sorotipos de *S. pneumoniae* causadores de DPI entre 2006 e 2017



Fonte: Adaptado de Agudelo et al. (2020)

A mudança na distribuição dos sorotipos é refletida também em outras faixas etárias. Um estudo de âmbito nacional avaliou isolados de indivíduos com DPI de 2 meses a 99 anos de idade em três períodos: pré-incorporação da VPC10 (2005 a 2009), pós-incorporação recente (2010 a 2013) e pós-incorporação tardia (2014 a 2015), e mostrou mudança na distribuição de sorotipos, com diminuição da prevalência de sorotipos vacinais e aumento da prevalência de sorotipos não-vacinais tanto na faixa-etária alvo quanto para as demais. Dos sorotipos não cobertos pela VPC10, mas cobertos pela VPC13 (3, 19A e 6A), dois (3 e 19A) apresentaram tendência de aumento da prevalência (68). **Estes dois sorotipos (3 e 19A) são cobertos também na VPP23 (69). Como relatado anteriormente, o sorotipo 19A apresenta alta taxa de resistência a penicilina.**

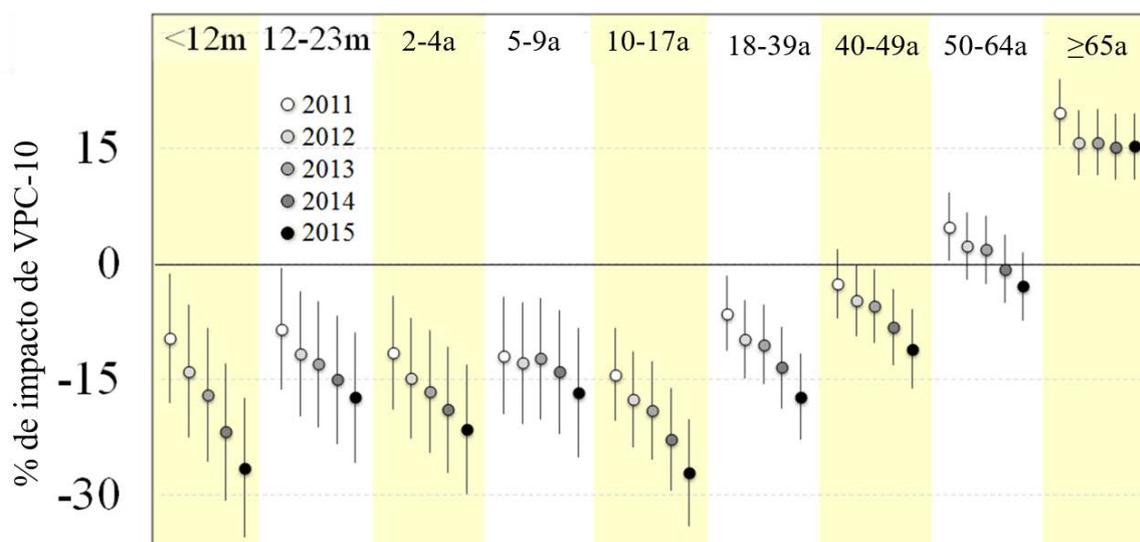
Estudo específico com isolados de DPI de pessoas com 50 anos de idade ou mais, coletados entre 2013 e 2015 em Porto Alegre, RS, mostrou que a minoria dos isolados, 31/102 (30,4%), era de sorotipos incluídos na VPC10. Os sorotipos 4 e 23F foram os mais encontrados, representando 8/102 (7,8%) dos isolados para ambos. Ambos os sorotipos estão presentes na VPP23. Não foi detectado sorotipo 14 (70).

No Brasil, no período após a introdução da vacinação infantil com VPC10 em 2010, observou-se diminuição das taxas de internação por pneumonia em todas as

faixas etárias, com exceção das pessoas com 65 anos de idade ou mais. O impacto da vacinação, medido pela mudança percentual relativa, aumentou com o número acumulado de anos no período pós-vacinação, conforme ilustrado na Figura 8.

Na faixa etária de 65 anos ou mais, embora tenha se observado um aumento significativo (16,6%, $p < 0,001$) nas taxas de hospitalização por pneumonia na comparação do período pós-vacinação com as taxas previstas, ressalta-se que as internações neste grupo já vinham subindo no período anterior à introdução da VPC10 e não diminuíram depois. Conforme discutido pelos autores do estudo, esta tendência crescente pode representar um aumento real da carga da doença nessa faixa etária ao longo dos anos, podendo ser resultado de múltiplos fatores, incluindo: possível maior diversidade de sorotipos causadores de DPI entre idosos, diferentes da população infantil. Este achado, embora multifatorial, reforça a importância de ações de prevenção em saúde pública voltadas para este grupo, principalmente considerando o rápido envelhecimento da população brasileira (42).

Figura 8 - Mudança relativa percentual anual nas hospitalizações por pneumonia por faixa etária no período pós-vacinação, Brasil: 2011-2015



Fonte: Adaptado de Andrade et al. (2017) (71)

1.4.4 Desafios para o sistema de saúde e proposta de incorporação de VPP23

Como demonstrado anteriormente, as doenças pneumocócicas, especialmente a pneumonia e as doenças invasivas, estão associadas a alta morbidade e mortalidade. Dentre as doenças pneumocócicas a pneumonia é a mais frequente em idosos.

Um estudo transversal avaliou pacientes hospitalizados por pneumonia pneumocócica no hospital universitário público de Caxias do Sul entre outubro de 2009 e abril de 2017. Foram avaliados 59 pacientes idosos, dos quais 19% apresentava pneumonia bacterêmica. A permanência média em internação foi de 14 dias. **Aproximadamente 29% dos pacientes precisou de terapia intensiva, e a permanência média em UTI foi de 2 dias. A mortalidade foi de 23,7% (72).**

O gasto total per capita com os pacientes foi de USD 2.119, sendo USD 1.902 referentes aos gastos diretos e USD 216 referentes aos gastos indiretos. Foram considerados para a estimativa dos gastos diretos do SUS, o tempo de internação; o consumo de medicamentos, exames laboratoriais e de imagem; o custo de procedimentos cirúrgicos e broncoscopia; o custo diário de UTI; os custos médicos; e outros custos de cuidados de saúde. Gastos indiretos incluíram os dias de trabalho perdidos pelo cuidador (72). **Em 2015, no Brasil, o custo total de internações hospitalares somente por pneumonia registradas pelo Sistema Único de Saúde (SUS) foi de R\$ 267.012.950 (US\$ 80 milhões) (73).** É importante ressaltar que esse custo foi contabilizado pelo DataSUS, o qual representa apenas a perspectiva do Ministério da Saúde, desconsiderando os gastos de estados e municípios.

A transição demográfica representa um desafio aos sistemas de saúde. Com mais pessoas alcançando idades mais avançadas, maiores esforços devem ser dirigidos para promover um envelhecimento saudável e prevenir doenças mais comuns em adultos maduros e idosos. As ações preventivas consistem em intervenções antecipadas orientadas para evitar o surgimento de doenças e reduzir sua incidência e prevalência na população - a imunização é uma dessas principais estratégias (74).

A Política Nacional do Idoso, publicada como lei nº 8.842, de 4 de janeiro de 1994, estabelece que deve ser garantido ao idoso “a assistência à saúde, nos diversos níveis de atendimento do Sistema Único de Saúde” e que é competência da área da saúde “prevenir, promover, proteger e recuperar a saúde do idoso, mediante programas e medidas profiláticas” (75). Atualmente ocorrem campanhas anuais de vacinação contra a gripe para pessoas com 60 anos de idade ou mais, mas a prevenção da doença pneumocócica é dirigida apenas àqueles idosos institucionalizados ou de alto risco (por exemplo, transplantados e nefropatas) (33,76).

Em julho de 2020, a Coordenação de Saúde da Pessoa Idosa da Secretaria de Atenção Primária à Saúde do Ministério da Saúde emitiu a Nota Técnica Nº 14/2020-COSAPI/CGCIVI/DAPES/SAPS/MS solicitando à Coordenação do Programa Nacional de

Imunização (PNI) analisar a possibilidade de estender a oferta da vacina contra o pneumococo a todas as pessoas idosas e não somente àquelas acamadas ou que residem em instituições de acolhimento. Essa solicitação se pautou na eficácia comprovada da VPP23, na relevância das pneumonias dentre as causas de morte e internação de idosos, bem como no impacto das internações, especialmente nos idosos mais longevos (77).

Nesse tocante, a Nota descreve que “Estudos na área da geriatria mostram que as internações nessa faixa etária implicam riscos de imobilidade, incontinência, desnutrição, depressão, *delirium*, desenvolvimento de comorbidades, declínio cognitivo, deterioração da capacidade funcional e até mesmo de óbito. Ou seja, os desdobramentos de uma internação por causa evitável podem trazer desfechos altamente desfavoráveis e retornar para o sistema de saúde com maiores impactos de alto custo na demanda por serviços especializados, reabilitação e novas internações hospitalares.” (77).

Como apresentado na seção de “Guias de prática clínica e recomendações quanto à vacinação de idosos”, a vacinação rotineira de idosos com VPP23 já é realidade em muitos países onde a sua efetividade é inconteste. No Brasil, a vacinação de crianças com VPC10 não foi associada à redução de internações por pneumonia em idosos. Além disso, no período pós introdução da VPC10, observou-se mudança na prevalência de sorotipos associados à DPI, com aumento de casos relacionados a sorotipos não cobertos pela VPC10, mas **cobertos pela VPP23 (3 e 19A). Estes dois sorotipos são os mais prevalentes (28%) entre isolados de pacientes com 60 anos ou mais, sendo que o sorotipo 19^a apresenta taxas preocupantes de resistência a penicilina.** Dentre as amostras de pacientes nessa faixa etária, aproximadamente 50% dos sorotipos isolados são cobertos pela vacina VPP23. Considerando-se a frequência dos sorotipos, tem-se que aproximadamente 64% dos casos avaliados estaria coberto pela vacina.

Está posta a necessidade médica não atendida e toda a carga clínica e econômica da doença pneumocócica na população de idosos. A VPP23, vacina amplamente utilizada para outras populações no SUS, é capaz de impactar rápida e positivamente nessa questão de saúde pública. Dessa forma,

Propõe-se a incorporação da vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente (VPP23) ao Calendário Nacional de Vacinação para idosos, ou seja, pessoas com 60 anos de idade ou mais sem comorbidade.

2. Tecnologia (69)

2.1. Apresentação, indicações e contraindicações

Pneumovax® 23 é uma vacina líquida estéril para injeção intramuscular ou subcutânea. Ela consiste em uma mistura de polissacarídeos capsulares altamente purificados dos 23 tipos de pneumococos mais prevalentes ou invasivos de *S. pneumoniae*. Cada dose imunizante de 0,5 ml da vacina contém polissacarídeos capsulares altamente purificados de *S. pneumoniae*, **sendo 25 mcg de cada um dos seguintes sorotipos: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F.**

Pneumovax® 23 é indicada para vacinação contra doença pneumocócica causada pelos tipos de pneumococos incluídos na vacina. As pessoas pertencentes às categorias descritas abaixo e que não receberam vacina pneumocócica ou cujo status anterior de vacinação contra pneumococos seja desconhecido devem receber Pneumovax® 23.

Indivíduos imunocompetentes:

- Vacinação de rotina para indivíduos com 50 anos de idade ou mais;
- A partir de 2 anos de idade com doença cardiovascular crônica (incluindo insuficiência cardíaca congestiva e cardiomiopatias), doença pulmonar crônica (incluindo doença pulmonar obstrutiva crônica e enfisema) ou diabetes mellitus;
- Indivíduos a partir de 2 anos de idade com histórico de alcoolismo, doença crônica do fígado (incluindo cirrose) ou vazamento de fluido cérebro-espinhal;
- Indivíduos a partir de 2 anos de idade com asplenia anatômica ou funcional (incluindo anemia falciforme e esplenectomia);
- Indivíduos a partir de 2 anos de idade que residam ou frequentem ambientes ou locais especiais.

Indivíduos imunocomprometidos:

- Indivíduos a partir de 2 anos de idade com infecção por HIV, leucemia, linfoma, doença de Hodgkin, mieloma múltiplo, câncer generalizado, insuficiência renal crônica ou síndrome nefrótica;
- Pacientes que recebem quimioterapia imunossupressora (incluindo corticosteroides); e
- Indivíduos submetidos a transplante de órgãos ou medula óssea.

Pneumovax® 23 é contraindicada para aqueles que apresentam histórico de hipersensibilidade a qualquer componente da vacina. A vacina também não é indicada para crianças com menos de 2 anos de idade, cujo sistema imunológico ainda é imaturo, devido à imunogenicidade fraca ou inconsistente.

2.2 Revacinação

A revacinação de rotina de indivíduos imunocompetentes previamente vacinados com Pneumovax® 23 não é recomendada. Entretanto, a revacinação é recomendada para indivíduos com 2 anos de idade ou mais que estão sob alto risco de infecção pneumocócica grave e àqueles suscetíveis a apresentar redução rápida dos níveis de anticorpos contra pneumococos, desde que transcorridos pelo menos cinco anos do recebimento da primeira dose da vacina pneumocócica.

É recomendável que a revacinação seja considerada três anos após a primeira dose no caso de crianças que tenham 10 anos de idade ou menos à época da revacinação e que pertençam a grupos sob alto risco de infecção pneumocócica grave (por exemplo, crianças com asplenia anatômica ou funcional – incluindo anemia falciforme ou esplenectomia – ou condições associadas a redução rápida de anticorpos após a vacinação inicial – incluindo síndrome nefrótica, insuficiência renal ou transplante renal).

Caso o status inicial da vacinação de pacientes do grupo de alto risco seja desconhecido, os pacientes devem receber a vacina pneumocócica.

Todos os indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos que não foram vacinados nos cinco anos anteriores (e cuja idade era inferior a 65 anos na época da vacinação) devem receber uma segunda dose da vacina.

2.5 Uso com outras vacinas

Recomenda-se que a vacina pneumocócica seja administrada ao mesmo tempo em que a vacina influenza (em diferentes locais do corpo e com seringas diferentes), pois não se observa aumento nos efeitos adversos ou diminuição na resposta de anticorpos relacionados a nenhuma das vacinas. Não se recomenda a vacinação conjunta com a vacina Zostavax® (herpes-zóster (atenuada)).

2.5 Imunogenicidade

Estabeleceu-se que os polissacarídeos pneumocócicos purificados induzem a produção de anticorpos eficazes na prevenção da doença pneumocócica. Estudos clínicos demonstraram a imunogenicidade de cada um dos 23 tipos capsulares quando

testados em vacinas polivalentes e os estudos com vacinas pneumocócicas 12-, 14- e 23-valentes em crianças com idade >2 anos e em adultos de todas as idades demonstraram respostas imunogênicas. Os níveis de anticorpos protetores específicos dos tipos capsulares desenvolvem-se geralmente na terceira semana após a vacinação e os polissacarídeos capsulares bacterianos induzem os anticorpos principalmente por mecanismos independentes das células T; portanto, a resposta do anticorpo à maioria dos tipos capsulares pneumocócicos em geral é fraca ou inconsistente em crianças com menos de 2 anos de idade, cujo sistema imunológico é imaturo.

2.6 Reações adversas

Os seguintes efeitos adversos foram relatados com PNEUMOVAX™ 23 nos estudos clínicos e na experiência pós-comercialização: reações no local da injeção, incluindo dor, desconforto, eritema, calor, inchaço, endurecimento local, mobilidade reduzida dos membros e edema periférico na extremidade na qual foi injetada a vacina. Raramente foram relatadas reações semelhantes à celulite; essas reações, relatadas após a comercialização da vacina, apresentam rápido início após a administração da vacina.

Reações locais podem ser acompanhadas por sinais e sintomas sistêmicos incluindo febre, leucocitose e aumento dos valores laboratoriais de proteína C reativa sérica.

As reações adversas mais comuns relatadas nos estudos clínicos foram febre ($\leq 38,8^{\circ}\text{C}$) e reações no local da injeção, como desconforto, eritema, calor, inchaço e endurecimento local.

Os eventos adversos sistêmicos mais comuns foram os seguintes: astenia/fadiga, mialgia e cefaleia. Outras experiências adversas relatadas em estudos clínicos e/ou na experiência pós-comercialização incluem:

Corpo como um todo: celulite, astenia, febre, calafrios e mal-estar. Sistema digestivo: náuseas e vômito.

Sistema hematológico/linfático: linfadenite, linfadenopatia, trombocitopenia em pacientes com púrpura trombocitopênica idiopática estabilizada, anemia hemolítica em pacientes que tiveram outros distúrbios hematológicos, leucocitose.

Reações de hipersensibilidade, incluindo: reações anafilactoides, doença do soro, edema angioneurótico.

Sistema musculoesquelético: artralgia, artrite, mialgia.

Sistema nervoso: cefaleia, parestesia, radiculoneuropatia, síndrome de Guillain-Barré, convulsão febril.

Pele: erupção cutânea, urticária e eritema multiforme.

3. Comparador

Segundo o Programa Nacional de Imunizações, **idosos imunocompetentes ainda não recebem nenhuma vacina pneumocócica**, dessa forma o comparador considerado nesse dossiê foi “não vacinar”.

4. Evidências científicas

O presente documento foi desenvolvido de acordo com as recomendações estabelecidas pelo Ministério da Saúde (78–80). Para a revisão sistemática (RS), a pergunta de pesquisa foi estruturada no formato do acrônimo PICOS, apresentado a seguir:

P	População (<i>participants</i>)	Idosos
I	Intervenções (<i>interventions</i>)	Vacinação com vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente
C	Comparadores (<i>comparisons</i>)	Placebo ou não vacinação
O	Desfechos (<i>outcomes</i>)	Eficácia, efetividade e segurança da vacina contra doença pneumocócica invasiva (DPI) por qualquer sorotipo e tipo vacinal, pneumonia pneumocócica (PP) por qualquer sorotipo e tipo vacinal, pneumonia adquirida na comunidade por qualquer causa
S	Tipo de estudo (<i>study design</i>)	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise (preferencialmente); Ensaio clínico randomizado (ECR); Estudos observacionais (estudos de coorte, caso-controle ou caso-caso).

Pergunta: “A vacinação com vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente é eficaz, efetiva e segura contra doença pneumocócica invasiva ou pneumonia pneumocócica em idosos saudáveis ou com doença subjacente típica da idade?”

Foram incluídas preferencialmente revisões sistemáticas. Novos estudos primários indexados após a data de busca da revisão mais recente (Niederman, 2021) foram considerados para inclusão. Se os estudos incluídos em revisões sistemáticas fossem elegíveis para a presente RS e tivessem avaliado um dos desfechos mencionados acima, os estudos foram lidos individualmente para coleta do resultado não descrito. Os estudos foram selecionados independentemente do ano de publicação e não houve exclusão por idioma.

Por outro lado, os estudos que avaliaram outras vacinas ou esquemas vacinais contendo outras vacinas ou desfechos que não eram de interesse dessa revisão foram excluídos. Estudos que avaliaram exclusivamente a população de alto risco foram excluídos.

4.1 Busca de evidências e extração dos dados

Para a condução dessa RS, elaborou-se uma estratégia de busca (baseada nos critérios de elegibilidade mencionados anteriormente) por meio do uso de descritores que permitissem a identificação dos estudos de interesses em diferentes bases de dados, os quais foram combinados com os operadores lógicos booleanos AND e OR. Dentre os descritores utilizados estão: “*pneumococcal*” e “*vaccine*” (a estratégia de busca completa está disponível no Apêndice I). A referida estratégia foi aplicada em quatro bases de dados distintas: *Medline* (via *PubMed*), *Embase*, *Cochrane Library* e *Lilacs* (em 31/05/2021).

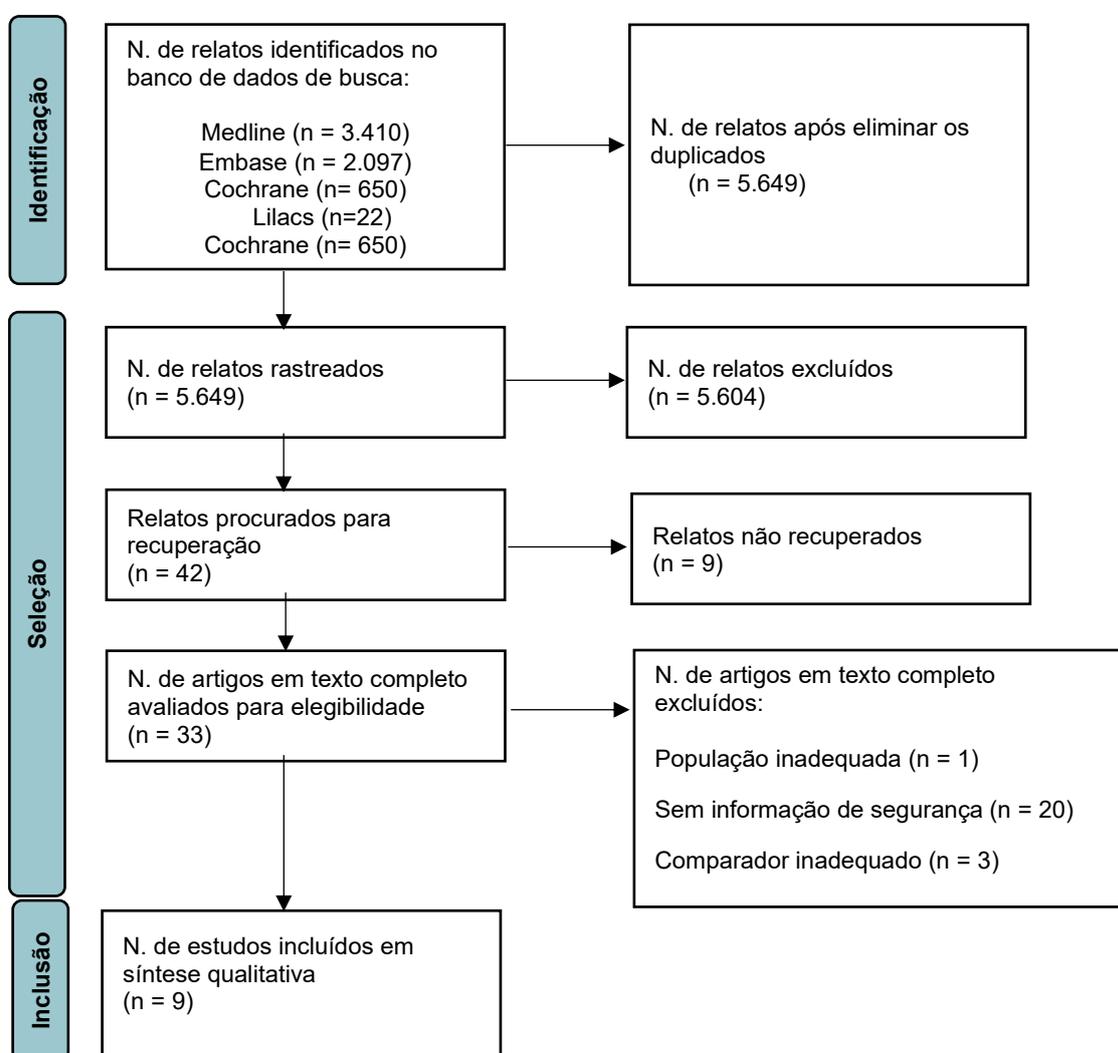
O processo de *screening* (triagem) dos estudos identificados nas bases de dados seguiu etapas pré-estabelecidas pelas recomendações citadas anteriormente. Após as buscas nas bases de dados, seguiu-se a exclusão dos artigos em duplicata. Na sequência, foi realizado o primeiro *screening* (fase 1) por meio da leitura dos títulos e resumos dos estudos identificados nas bases citadas anteriormente. Os estudos que não obedeceram aos critérios de elegibilidade foram excluídos, enquanto aqueles incluídos passaram para o segundo *screening* (fase 2), consistindo na leitura na íntegra. Os estudos incluídos ao final do processo de triagem tiveram os seus dados extraídos.

Na etapa de extração de dados, as seguintes informações foram coletadas em tabelas pré-elaboradas: ano de publicação, tipo de evidência, tipo de publicação, desenho do estudo, objetivo do estudo, país, número e principais características dos pacientes, intervenções e comparadores, desfechos primários e secundários.

Com relação a avaliação de risco de viés e qualidade das evidências, foram utilizadas as ferramentas específicas para cada tipo de estudo. Para revisões sistemáticas, o AMSTAR 2 foi aplicado (81). Para ensaios clínicos randomizados, o risco de viés será avaliado usando a ferramenta de risco de viés da Colaboração Cochrane (82). A qualidade geral do corpo de evidências será julgada usando o Grupo de Trabalho de Classificação de Recomendações para Avaliação, Desenvolvimento e Avaliação (GRADE) (78). Dois revisores avaliaram a qualidade dos estudos de forma independente. Desacordos foram resolvidos por discussão ou envolvendo um terceiro revisor.

4.2 Resultado da seleção de estudos

As buscas aplicadas nas bases de dados eletrônicas recuperaram 6.829 artigos. Após a retirada das duplicatas, 5.649 artigos tiveram seus títulos e resumos lidos, dos quais 45 deles passaram para a etapa de leitura na íntegra. Desses, 36 foram excluídos (Apêndice II) e 9 foram incluídos ao final da seleção (Figura 6), correspondendo a 2 ensaios clínicos e 7 revisões sistemáticas, os quais foram publicados entre 2010 e 2021. Foram encontrados dois estudos de segurança e nenhum estudo adicional de eficácia/efetividade em relação àqueles já descritos nas 7 revisões sistemáticas incluídas.



4.3 Síntese de evidências de eficácia e efetividade

- Cálculo e interpretação da eficácia/efetividade das vacinas (83,84)

A **eficácia/efetividade das vacinas é medida calculando o risco de doença entre as pessoas vacinadas e as não vacinadas e determinando a redução percentual no risco de doença entre pessoas vacinadas em relação a pessoas não vacinadas**. Quanto maior a redução percentual da doença no grupo vacinado, maior a eficácia/efetividade da vacina. O cálculo básico é o seguinte:

$$\frac{\text{Risco no grupo de não vacinados} - \text{risco no grupo de vacinados}}{\text{Risco no grupo de não vacinados}}, \text{ ou}$$
$$1 - \text{risk ratio}$$

A eficácia/efetividade das vacinas é interpretada como a redução proporcional da doença entre o grupo vacinado. Portanto, **um resultado de 70%, por exemplo, indica uma redução de 70% na ocorrência da doença entre o grupo vacinado, ou uma redução de 70% do número de casos que você esperaria se eles não tivessem sido vacinados**. Esse resultado não deve ser interpretado como se 70% da população vacinada estivesse protegida da doença.

Com uma efetividade de 70%, espera-se que, ao invés de um número hipotético de 1.000 casos de uma doença em 100.000 pessoas não vacinadas (do grupo controle de um estudo, por exemplo), 300 pessoas teriam a doença com a vacinação (redução de 70% no risco).

4.4 Avaliação de eficácia/efetividade: overview

Em linha com as recomendações da Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde, optou-se por fazer a descrição da *overview* (revisão sistemática de revisões sistemáticas) de acordo com o critério de avaliação AMSTAR 2. A ordem de apresentação das revisões sistemática seguem a ordem de maior para menor pontuação na referida avaliação.

4.4.1 Revisões sistemáticas de alta qualidade segundo critério AMSTAR-2

Abaixo, estão descritas as revisões sistemáticas localizadas nesse overview. É importante ponderar que a eficácia/efetividade da VPP23 é dependente da distribuição de sorotipos na população estudada. Ainda, que diversos fatores na seleção dos pacientes podem impactar a magnitude dos resultados.

Esses aspectos são apontados no texto, sempre que pertinente. Ao final da descrição das revisões sistemática, é apresentada análise crítica dos estudos sintetizando todos os achados da literatura científica.

Falkenhorst *et al.*, 2017 (85)

Para o desfecho de eficácia/efetividade contra **DPI de qualquer sorotipo**, a análise conjunta apontou que o resultado variou de 73% (IC 95% 10-92%; $I^2 = 0\%$) nos ensaios clínicos incluídos a 45% (IC 95% 15-65%; $I^2 = 0\%$) nos estudos de coorte de baixo risco de viés.

A eficácia contra a **DPI tipo vacinal** foi relatada apenas em dois estudos de caso-controle, com uma estimativa combinada de 73% (IC 95% 56 ± 84%, $I^2 = 0$).

Com relação à eficácia/efetividade da VPP23 contra **pneumonia pneumocócica de qualquer sorotipo**, a análise mostrou resultado de 64% (IC95% 35-80%) nos dois estudos clínicos com baixo risco de viés; e de 48% (IC95% 25-63%) em dois estudos de coorte.

Falkenhorst e colaboradores conduziram uma revisão sistemática da literatura com meta-análise com o objetivo de avaliar a eficácia e efetividade da VPP23 contra doenças pneumocócicas na população idosa vivendo em países industrializados. Os desfechos considerados foram a eficácia e efetividade da vacinação contra DPI ou pneumonia pneumocócica. Os estudos observacionais foram incluídos apenas se relatassem estimativas de efetividade da vacina ajustadas pelo menos para idade e comorbidades.

A busca de literatura foi conduzida em julho de 2016. Foram identificados 17 estudos elegíveis, sendo 4 estudos clínicos (3 ensaios clínicos randomizados e 1 pseudo-randomizado) e 13 estudos observacionais (5 de coorte, 3 de caso-controle e 5 de caso-caso) (Tabela 7). O risco de viés dos estudos clínicos randomizados foi avaliado com a ferramenta de risco de viés da Colaboração Cochrane, enquanto o dos estudos observacionais foram avaliados com a Escala de Newcastle-Ottawa. Um dos ensaios clínicos não é considerado como pertinente para a presente avaliação, pois incluiu apenas indivíduos com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (86).

Esta meta-análise excluiu da análise dois ensaios clínicos com alto risco de viés para o desfecho de pneumonia pneumocócica, pois o diagnóstico da doença nesses estudos foi baseado em métodos sorológicos (pneumolisina) sem

especificidade suficiente, o que enviesou os resultados do efeito da vacina, como observado adiante em outras revisões sistemáticas. Esses dois ensaios clínicos (87,88) são responsáveis pela maior heterogeneidade nos resultados apresentados em outros estudos de síntese. Os problemas metodológicos ali contidos colocam em xeque se os participantes do estudo tinham, de fato, diagnóstico de doença pneumocócica.

Dentre os estudos observacionais incluídos, 10 foram considerados de baixo risco de viés (Tabela 7). De todo modo, considerando o GRADE realizado pelos autores, a qualidade geral da evidência foi analisada como moderada para ambos com base em dados de ensaios clínicos randomizados (incluindo o ensaio pseudo-randomizado (88)). As razões para o rebaixamento em um nível foram intervalos de confiança amplos (critério de imprecisão do GRADE) no caso de DPI. Para o desfecho de pneumonia pneumocócica, a qualidade foi rebaixada porque a evidência é baseada principalmente em um ensaio feito em residentes em casas de repouso, onde o perfil da população é de idade muito avançada e condição de saúde frágil, podendo apresentar resultados aquém do esperado por idosos mais jovens (89).

Tabela 7 - Características dos estudos incluídos na revisão sistemática da eficácia/efetividade de VPP23 de Falkenhorst et al., 2017 (85)

Publicação	Tipo de estudo	País	População do estudo	Vacinados/não	Período de acompanhamento	Patrocinador	Risco de viés	Inclusão de desfechos de DPI/PP
				Vacinados				
				Casos/Controles				
				N				
Alfageme et al. (2006)* (86)	ECR	Espanha	Pacientes com DPOC; idade mediana do grupo de vacinados 69, do grupo de não vacinados 68, intervalo 61-79 anos	298/298	2,7 anos	Sociedade Espanhola de Pneumologia, Serviço de Saúde da Andaluzia	Baixo	S/S
Maruyama et al. (2010) (89)	ECR	Japão	Residentes de lares de idosos; idade média do grupo vacina 84,7, grupo do placebo 84,8, intervalo 55-105 anos	502/504	2,3 anos	Ministério da Educação, Cultura, Esportes, Ciência e Tecnologia do Japão	Baixo	S/S
Örtqvist et al. (1998) (87)	ECR	Suécia	Pacientes com PAC prévia; idade média do grupo vacina 69,4, grupo placebo 69,1, intervalo 50-85 anos	339/352	2,4 anos	Pasteur-Mérieux MSD, Swedish Heart-Lung Foundation, Karolinska Institute	Baixo ^a	S/N ^a
Honkanen et al. (1999) (88)	ECR ^b	Finlândia	População residente com idade ≥65 anos; idade média do grupo vacinado 73,3, grupo não vacinado 73,7 anos	13.980/12.945	1,4 anos	Academy of Finland, Pasteur-Mérieux	Incerto ^a	S/N ^a
Hechter et al. (2012) (90)	Coorte	EUA	Participantes do estudo longitudinal "California Men's Health Study", com ≥60 anos de idade	7.718 / 9.232 no início do estudo	Variável	Kaiser Permanente Southern California	Alto	S/N ^c
Jackson et al. (2003) (91)	Coorte	EUA	População residente, ≥ 65 anos de idade	42.977/84.203 (PA)	Variável (81% 5±8 anos)	CDC (EUA)	Baixo	S/N ^c

Publicação	Tipo de estudo	País	População do estudo	Vacinados/não	Período de acompanhamento	Patrocinador	Risco de viés	Inclusão de desfechos de DPI/PP
				Vacinados				
				Casos/Controles				
				N				
Ochoa-Gondar et al. (2014) (92)	Coorte	Espanha	População residente, ≥ 60 anos de idade	29.065/46.968 (PA)	Até 5 anos	Ministério da Saúde da Espanha	Baixo	S/S
Tsai et al. (2015) (93)	Coorte	Espanha	População residente, ≥ 75 anos de idade	229.181/ 229.181	1 ano	CDC (Taiwan)	Alto	S/N ^c
Vila-Corcoles et al. (2006) (94)	Coorte	Israel	População residente, ≥ 65 anos de idade	17.401 / 16.504 (PA)	Variável (87% 2-5 anos)	Ministério da Saúde da Espanha	Baixo	S/S
Dominguez et al. (2005) (95)	Caso-controle	Espanha	Casos DPI tipo vacinal ≥ 65 anos de idade + controles pareados	131/393	2-3 anos	Direcção de Saúde Pública, Catalunha	Baixo	S/N ^d
Leventer-Roberts et al. (2015) (96)	Caso-controle	Israel	Casos DPI ≥ 65 anos de idade + controles pareados	212/848	Até 5 anos	Pfizer	Baixo	S/N ^d
Vila-Corcoles et al. (2009) (97)	Caso-controle	Espanha	Casos DPI e PP ≥ 50 anos de idade (74% ≥ 65 anos) + controles pareados	DPI: 94/188 PP: 304/608	Até 7,5 anos	Ministério da Saúde da Espanha	Baixo	S/S
Andrews et al. (2012) (98)	Caso-controle	Inglaterra e País de Gales	Casos DPI ≥ 65 anos de idade	444/369 ^e	Até 5 anos	Health Protection Agency	Baixo	S/N ^d
Gutiérrez et al. (2014) (58)	Caso-controle	Espanha	Casos DPI ≥ 60 anos de idade	588/211 ^e	Até 5 anos	Sem informação	Baixo	S/N ^d
Rudnick et al. (2013) (99)	Caso-controle	Canadá	Casos DPI ≥ 65 anos de idade	1.138/240 ^e	Até 5 anos	Canadian Institutes for Health Research, CDC (USA), Ontario Thoracic Society, Abbott	Baixo	S/N ^d

Publicação	Tipo de estudo	País	População do estudo	Vacinados/não Vacinados Casos/Controles N	Período de acompanhamento	Patrocinador	Risco de viés	Inclusão de desfechos de DPI/PP
						Laboratories, Bayer Healthcare, GlaxoSmithKline, Pfizer		
Wright et al. (2013) (100)	Caso-controle	Inglaterra	Casos DPI ≥ 65 anos de idade	374/73 ^e	Até 9 anos	Health Protection Agency, Sanofi Pasteur MSD	Baixo	S/N ^d
Wiemken et al. (2014) (101)	Caso-controle	EUA e Europa	Casos DPI ≥ 65 anos de idade	279/2.409 ^f	Sem informação	Sem financiamento	Alto	N/S

* Estudo considerado como não pertinente para a presente avaliação, pois incluiu apenas indivíduos com DPOC

DPI, doença pneumocócica invasiva; DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; N, não; PA, pacientes-anos; PAC, pneumonia adquirida na comunidade; PP, pneumonia pneumocócica, S, sim

^a O desfecho de PP foi excluído porque a maioria ou todos os casos de PP relatados foram diagnosticados usando testes sorológicos insuficientemente específicos para anticorpos de pneumolisina.

^b Pseudo randomização de acordo com o ano de nascimento (par/ímpar).

^c Desfecho de PP não relatado.

^d Apenas casos de DPI foram incluídos no estudo.

^e Casos de DPI causados por sorotipos de vacina/casos de DPI causados por sorotipos não vacinais.

^f Casos de PAC causados por pneumococos/casos de PAC de outra etiologia ou desconhecida.

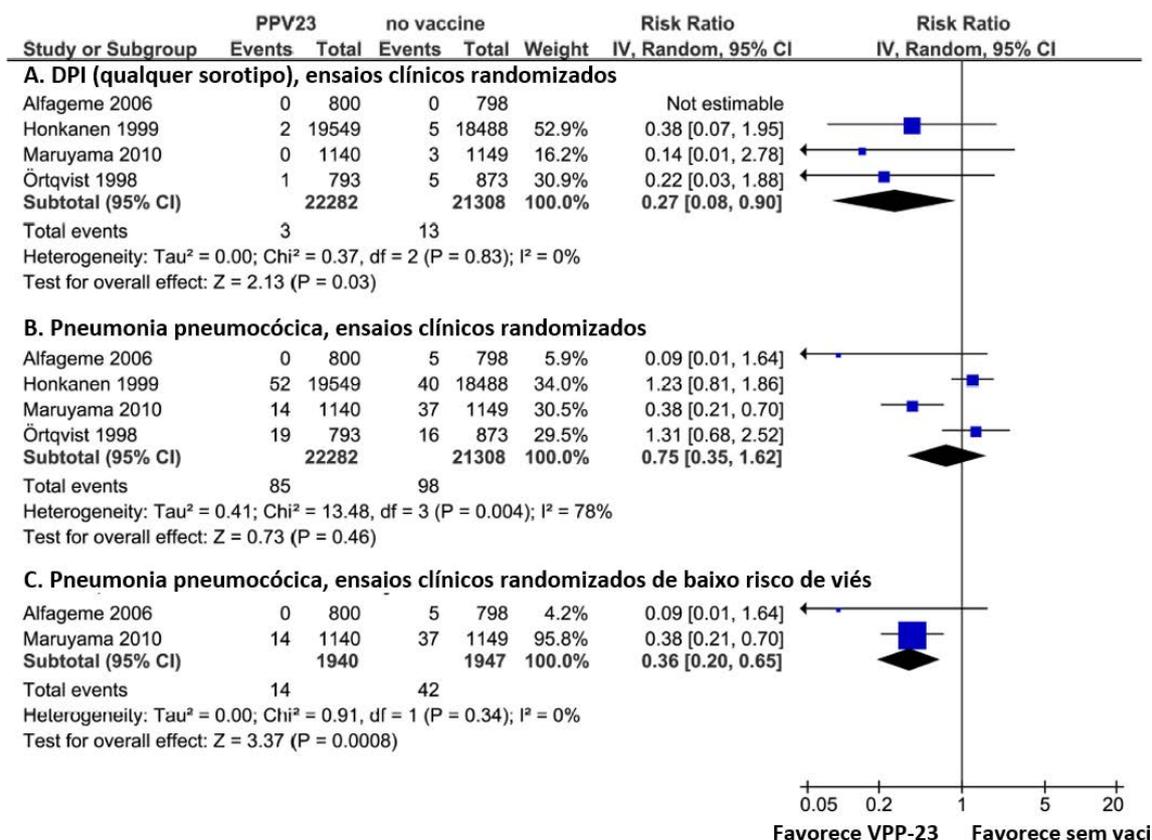
A análise conjunta aponta que a eficácia/efetividade da VPP23 contra DPI de qualquer sorotipo foi de 73% (IC 95% 10-92%; $I^2 = 0\%$) nos 4 ensaios clínicos (Figura 9A); 45% (IC 95% 15-65%; $I^2 = 0\%$) nos estudos de coorte de baixo risco de viés (Figura 9B); e de 59% (IC 95% 35-74% $I^2 = 60\%$) nos estudos de caso-controle (Figura 9C). Segundo os autores, a heterogeneidade se deve à menor eficácia/efetividade observada no estudo de Leventer-Roberts *et al.* 2015 (96). Este estudo foi realizado vários anos depois dos outros dois estudos, em uma época em que a proporção de sorotipos evitáveis por vacina entre todos os casos de DPI provavelmente já havia diminuído devido à proteção do rebanho resultante da vacinação pneumocócica universal de crianças.

A eficácia contra a DPI tipo vacinal foi relatada apenas nos dois estudos de caso-controle, com uma estimativa combinada de 73% (IC 95% 56 ± 84%, $I^2 = 0\%$) (Figura 10D). A análise agrupada de estudos de caso-caso revelou eficácia/efetividade de 37% (IC95% 27 ± 45%, $I^2 = 0\%$) contra DPI tipo vacinal (Figura 10E).

Já a eficácia/efetividade da VPP23 contra pneumonia pneumocócica de qualquer sorotipo foi de 64% (IC95% 35-80%) nos dois estudos clínicos com baixo risco de viés (Figura 9C); e de 48% (IC95% 25-63%) em dois estudos de coorte (Figura 11A).

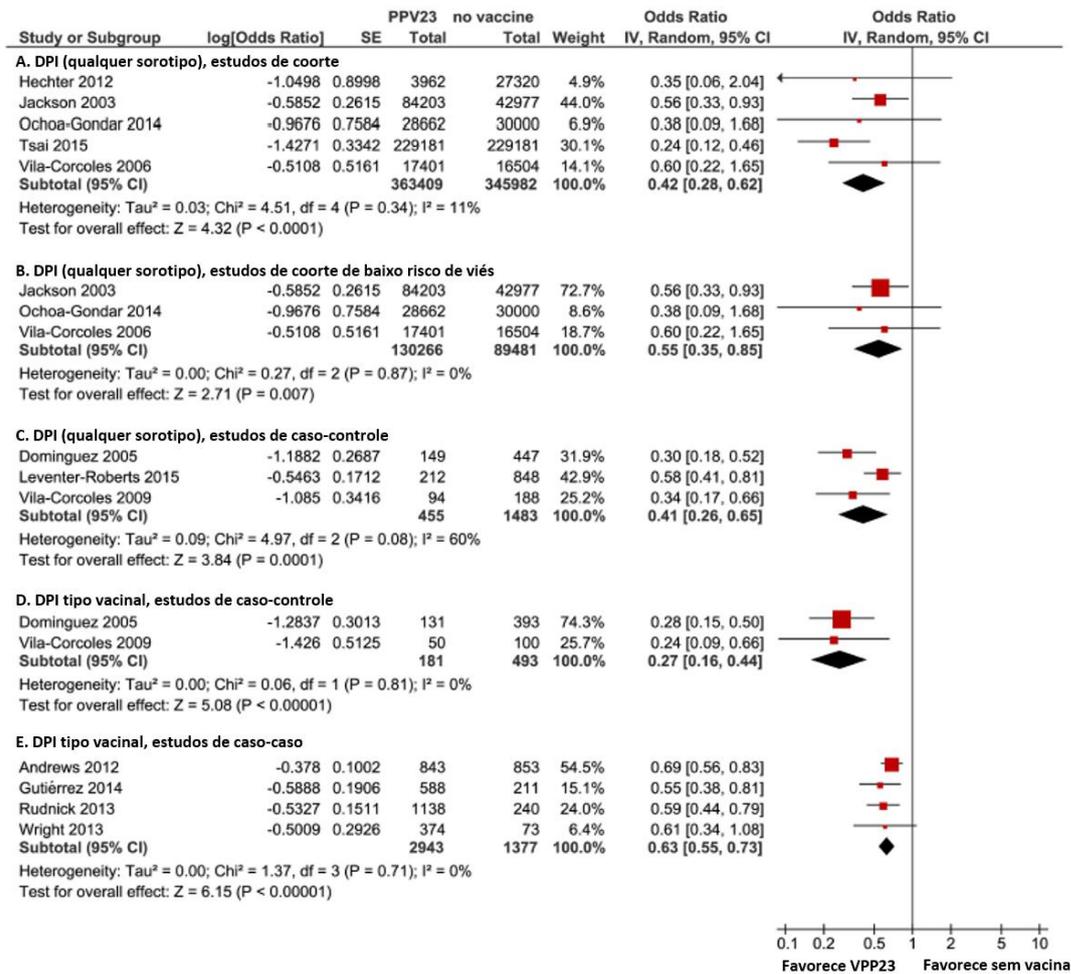
É importante ressaltar que as meta-análises de ensaios clínicos randomizados para ambos os desfechos, DPI e pneumonia pneumocócica, incluíram um estudo considerado não pertinente para a presente avaliação, pois avaliou apenas indivíduos com DPOC (86). Para o desfecho de DPI, esse estudo foi o que mais contribuiu (maior peso) no resultado (Figura 10A). Entretanto, pela direção dos efeitos observados nos demais estudos, acredita-se que o resultado a favor de VPP23 se mantenha ao excluir esse estudo das meta-análises.

Figura 9 - Gráfico de floresta da meta-análise para os desfechos de DPI e pneumonia pneumocócica em ensaios clínicos



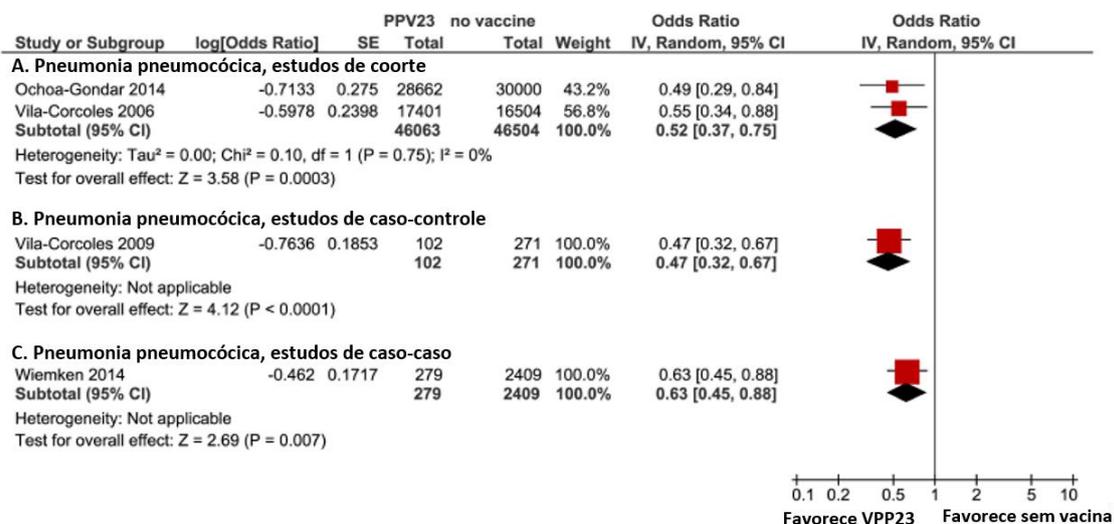
Fonte: adaptado de Falkenhorst et al., 2017 (85)

Figura 10 - Gráfico de floresta da meta-análise para doença pneumocócica invasiva em estudos observacionais



Fonte: adaptado de Falkenhorst et al., 2017 (85)

Figura 11 - Gráfico de floresta da meta-análise para pneumonia pneumocócica em estudos observacionais



Fonte: adaptado de Falkenhorst et al., 2017 (85)

Os autores concluem que os resultados indicam efetividade significativa da vacina tanto contra DPI e também contra pneumonia pneumocócica causada por qualquer sorotipo em idosos. Dessa forma, e tendo em vista sua cobertura de sorotipos mais ampla em relação ao VPC13, a VPP23 deve ser recomendada para a vacinação de rotina de idosos (85).

Esta revisão sistemática da Cochrane realizada em 2013, já havia demonstrado a efetividade da VPP23 **contra doença pneumocócica invasiva de todos os sorotipos entre adultos e idosos resultando uma estimativa agrupada de 59% (IC 95% 48% a 68%).**

A análise em separado dos estudos de caso-controle e estudos de coorte mostrou que a estimativa agrupada de efetividade a partir dos estudos de caso-controle foi de 53% (IC95% 32% a 68%), similar a estimativa agrupada obtida com os dois grandes estudos de coorte incluídos (43%, IC 95% 11% a 64%).

Uma análise de subgrupo em idosos mostrou redução do risco de doença pneumocócica invasiva com um OR combinado de 0,32 (IC 95% 0,22 a 0,47).

Somente um estudo reportou resultado para doença pneumocócica invasiva tipo vacinal em idosos imunocompetentes com OR 0,66 (IC 95% 0,14 a 3,03). Ambos os resultados estão em linha com a magnitude de efeito observada quando os resultados são expressos em *porcentagem reduzida do risco* [em relação à não vacinação].

Moberley e colaboradores conduziram uma revisão sistemática com meta-análise para avaliar a eficácia/efetividade de qualquer vacina pneumocócica polissacarídica para prevenção de doença pneumocócica invasiva, pneumonia por qualquer causa e mortalidade por qualquer causa em adultos como desfechos primários. Os desfechos secundários foram pneumonia pneumocócica definitiva e presumida, morte devido a pneumonia ou doença pneumocócica e colonização pneumocócica nasofaríngea.

Foram incluídos 18 ensaios clínicos randomizados, cinco estudos de caso-controle e dois estudos de coorte. Os ensaios clínicos randomizados incluídos adotaram como intervenção vacinas polissacarídicas contendo 2 a 23 sorotipos de polissacarídeos pneumocócicos. Os estudos observacionais incluídos adotaram como intervenção as vacinas polissacarídicas 23-valente e 14-valente.

Não foram apresentados resultados em separado para cada tipo de vacina adotado. Por esse motivo, são discutidos neste relatório somente os resultados da meta-análise de estudos não randomizados para idosos, por incluírem a intervenção (VPP23) e a população de interesse.

A inclusão de não-ECRs na metanálise proporciona grande contribuição na compreensão da efetividade utilizada em larga escala na população.

Os estudos não randomizados tiveram baixo risco de viés para ocultação de alocação (controle adequado de fatores de confusão foi um critério de inclusão do estudo). Os fatores de confusão predeterminados e importantes foram idade, doença crônica, tabagismo, vacinação contra influenza e residência em casa de repouso.

Os cinco estudos de caso-controle parearam os participantes de acordo com a presença de doença subjacente (gravidade e número de comorbidades) e data de admissão hospitalar. Todos os estudos, exceto Sims 1988, relataram pareamento de acordo com a idade.

Os dois estudos de coorte acompanharam os participantes por três anos e controlaram os confundidores para idade, sexo e condições médicas subjacentes. Eles incluíram estado imunológico comprometido, tabagismo e vacinação contra influenza no modelo de eficácia da vacina polissacarídica. Vacinação foi um fator variável de tempo e os participantes foram considerados vacinados 14 dias após a administração da vacina.

Os estudos não randomizados reportaram resultados para doença pneumocócica invasiva por qualquer sorotipo e por tipo vacinal. **A efetividade para doença pneumocócica invasiva entre adultos e idosos resultou uma estimativa agrupada de 59% para todos os sorotipos (IC 95% 48% a 68%).**

A análise em separado dos estudos de caso-controle e estudos de coorte mostrou que a estimativa agrupada de efetividade a partir dos estudos de caso-controle foi 53% (IC 95% 32% a 68%), similar a estimativa agrupada obtida com os dois grandes estudos de coorte (43%, IC 95% 11% a 64%).

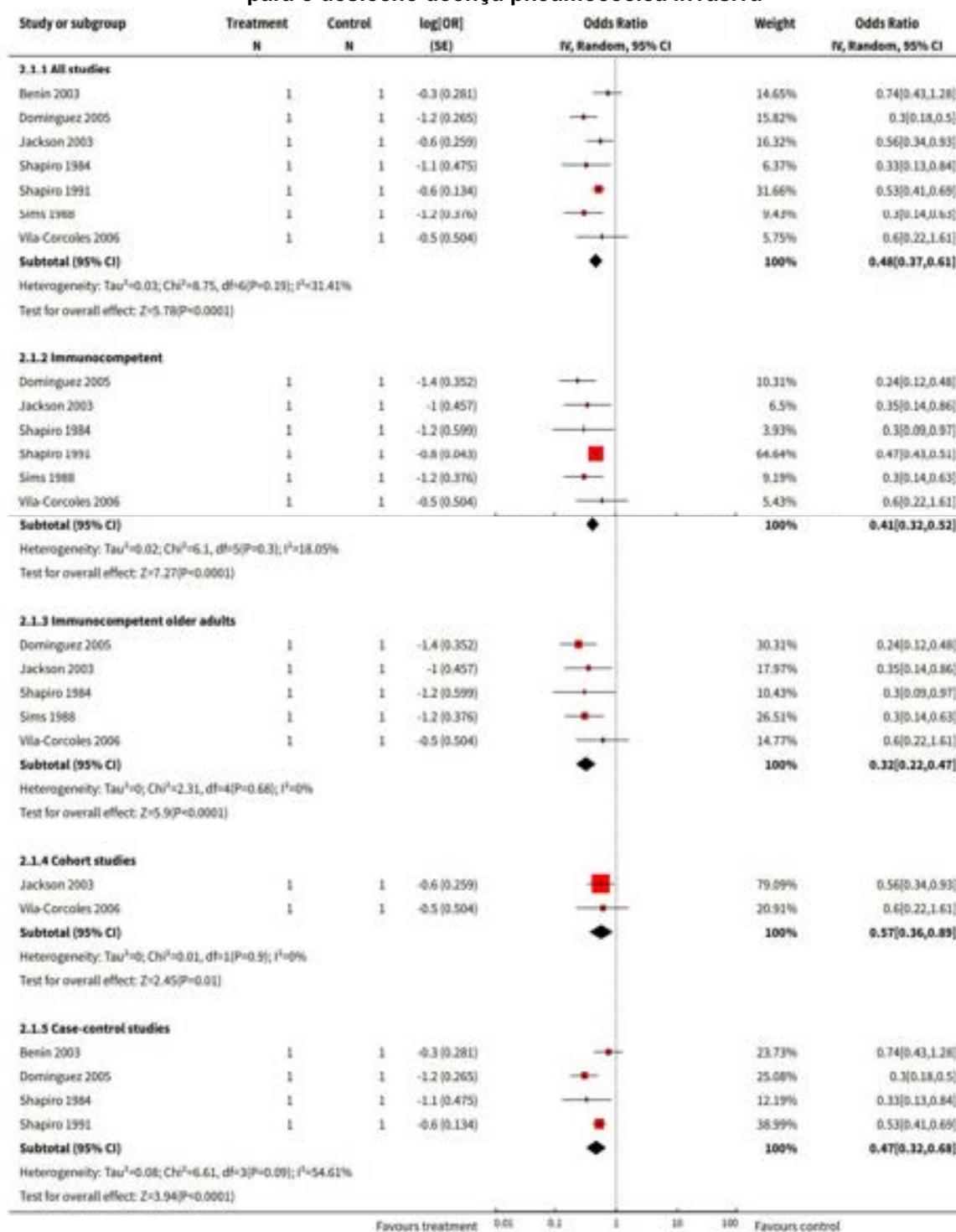
Uma análise de subgrupo em idosos imunocompetentes incluiu cinco estudos. A vacina polissacarídica reduziu o risco de doença pneumocócica invasiva com um *Odds Ratio* (OR) combinado de 0,32 (IC 95% 0,22 a 0,47; modelo de efeitos aleatórios). A heterogeneidade estatística foi ausente ($I^2 = 0\%$, $P = 0,68$) (Figura 12).

Para os sorotipos vacinais, análise agrupada de todos os estudos demonstrou OR 0,45 (IC95% 0,38 a 0,54). Somente um estudo reportou resultado para doença pneumocócica invasiva por tipo vacinal em idosos imunocompetentes com (OR 0,66; IC 95% 0,14 a 3,03) (Figura 13).

Para esta última análise, os autores do estudo primário (Vila-Córcoles *et al*, 2006) apontam que a ausência de diferença estatística provavelmente se deveu a baixa incidência de casos para aquela realidade. Os mesmos autores concluem, por outro lado, terem encontrado evidências que suportam a utilização da VPP23 para a prevenção de

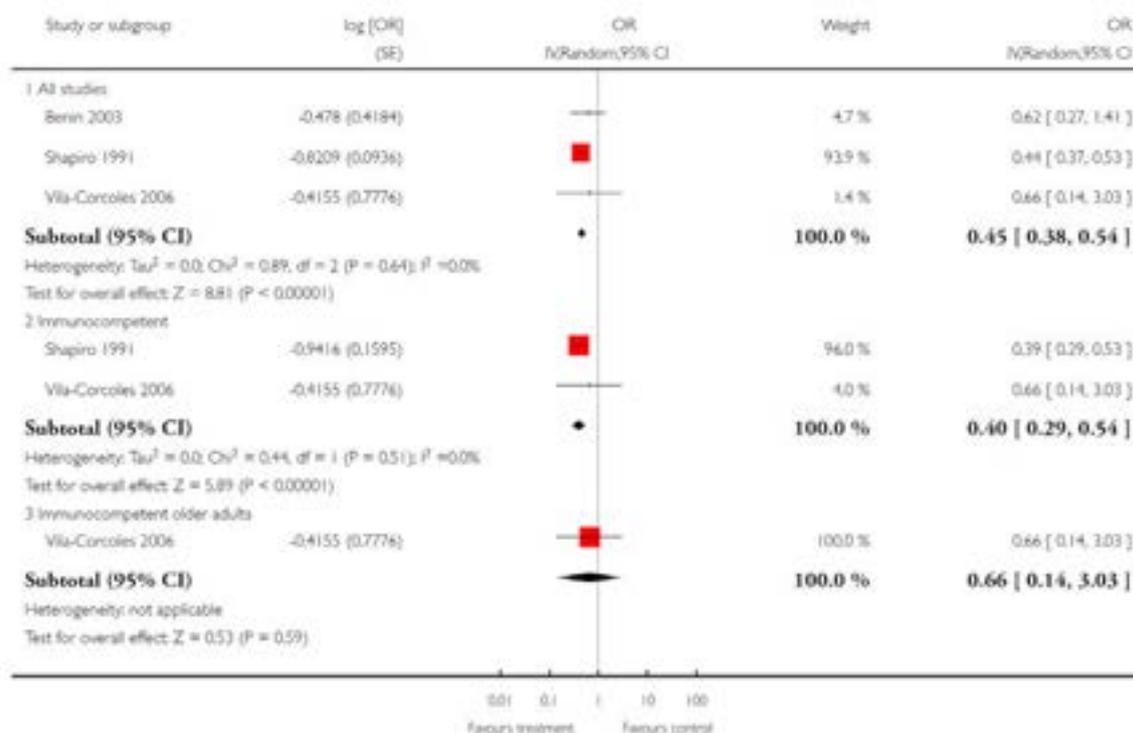
pneumonia pneumocócica (*Hazard ratio* [HR] 0,55; IC95% 0,34-0,88). A presente revisão sistemática não abordou a pneumonia pneumocócica como única manifestação, mas somente como pneumonia devido a todas as causas.

Figura 12 - Estudos não randomizados: análise de subgrupo de idosos imunocompetentes para o desfecho doença pneumocócica invasiva



Fonte: Moberley, 2013

Figura 13 - Estudos não randomizados: análise de subgrupo de idosos imunocompetentes para o desfecho doença pneumocócica invasiva por tipo vacinal



Fonte: Moberley, 2013

Ao avaliar os estudos primários incluídos nesta revisão sistemática e nas outras (de moderada a baixa qualidade segundo o critério AMSTAR-2), observa-se que Honkanen et al. (88) foi excluído da revisão sistemática da Cochrane sob a alegação de, dentre outros aspectos, problemas metodológicos (falta de controle e inclusão de fatores confundidores).

A validade dos testes sorológicos para o diagnóstico de pneumonia pneumocócica, utilizada no estudo (pneumolisina) não é reconhecidamente teste validado para tal. Apesar de ter sido incluído na revisão sistemática, o estudo primário Örtqvist et al. (87) também utiliza a pneumolisina para identificação de casos de pneumonia pneumocócica.

Tin et al., 2017 (103)

A efetividade geral da VPP23 contra pneumonia pneumocócica adquirida na comunidade em idosos foi de 53% (IC95% 33-58%). Essa estimativa foi ainda maior durante a temporada com maior número de casos de influenza (61%) e se manteve na população com multicomorbidades (41%). A eficácia para pneumonia comunitária por qualquer causa apresentou grande variação (-143% a 60%). Esse desfecho é vulnerável a confundidores importantes, como características populacionais e cobertura vacinal.

Tin e colaboradores conduziram uma revisão sistemática com meta-análise de estudos observacionais com o objetivo de avaliar a efetividade da VPP23 contra pneumonia adquirida na comunidade pneumocócica ou por qualquer causa, em adultos da população geral, indivíduos imunocomprometidos ou com fatores de risco em condições de mundo real.

Para o objetivo desta revisão, foi considerado apenas os resultados para o desfecho de pneumonia pneumocócica na população geral. Afinal, a população selecionada na análise de subgrupo (por comorbidade) já possuem acesso a VPP23 pela PNI por meio dos CRIEs.

Foram incluídos 4 estudos na população geral em indivíduos com mais de 50 anos de idade, onde a identificação do agente etiológico foi realizado através de cultura de sangue, escarro ou teste de antígeno urinário. **A estimativa de efetividade sem considerar o contexto avaliado foi e 53% (IC 95% 33-58%) em idosos.** As estimativas foram ligeiramente maiores durante a temporada de influenza (61%) do que fora da temporada de influenza (37%). Os estudos incluídos nesta revisão podem ser vistos na Tabela 8.

Ainda, as estimativas de efetividade para pneumonia pneumocócica adquirida na comunidade não bacterêmica variaram de 39 a 42% em adultos com 50 anos ou mais na população geral. Em meta-análises de ECRs, a pneumonia pneumocócica adquirida na comunidade é frequentemente dividido em presuntivo (não bacterêmico) e definitivo (bacterêmico). Os autores concluíram que para pneumocócica adquirida na comunidade não bacterêmica a efetividade foi semelhante a duas estimativas de eficácia meta-

analisadas para pneumocócica adquirida na comunidade, assumido com base em ECRs, 54% (IC 95%, 16% a 75%) e 36% (IC95%, 4% a 57%).

Como esperado, as estimativas da efetividade da VPP23 para pneumonia pneumocócica adquirida na comunidade em todas as populações foram consistentemente mais altas do que contra pneumonia adquirida na comunidade por qualquer causa (incluindo pneumonias virais). Uma ampla faixa de estimativas de eficácia foi encontrada em idosos (-143% a 60%).

É importante destacar que os autores apresentaram diversos resultados da efetividade da vacina para pneumonia comunitária por qualquer causa. Esse desfecho é passivo de diversos fatores confundidores, como exposto pelos próprios autores. A citar, diversidade de características populacionais, circulação da *S. pneumoniae* na população estudada em relação a outros patógenos, existência (ou não) de cobertura de vacinação pediátrica para *S. pneumoniae* e, por fim, metodologia para determinação de infecção por *S. pneumoniae* e tempo de vacinação considerado para assumir paciente imunizado. Dessa forma, os resultados da vacinação para pneumonia comunitária por qualquer causa, CAP, deve ser interpretado e utilizado com cautela.

Tabela 8 - Características dos estudos e seus resultados para pneumonia pneumocócica adquirida na comunidade

Autor, ano de publicação (país)	População	Origem populacional	Desenho de estudo	Período do estudo	Categoria clínica	Idade	Casos (% casos bacterêmicos)	Casos pPAC vacinados	Eficácia da vacina (%)	IC 95%
Vila-Corcoles, 2009 (Espanha)	População geral	Atenção primária	Caso-controle	2002-2007	Qualquer contexto ou severidade	50+	304 (31%)	112	48	27; 63
						50-64	78	10	6	-151; 65
						65+	226	102	53	33; 68
						65-79	135	59	48	19; 67
						80+	91	43	56	16; 77
Vila-Corcoles, 2006 (Espanha)	População geral	Atenção primária	Coorte	2002-2005	Qualquer contexto ou severidade	65+	70 (26%)	32	45	12; 66
Vila-Corcoles, 2009 (Espanha)	População geral – em temporada de influenza	Atenção primária	Caso-controle	2002-2007	Qualquer contexto ou severidade	50+	165 (33%)	57	60	27; 78
Vila-Corcoles, 2006 (Espanha)	População geral – em temporada de influenza	Atenção primária	Coorte	2005	Qualquer contexto ou severidade	65+	47	19	61	26; 79
Vila-Corcoles, 2009 (Espanha)	População geral – em temporada de influenza	Atenção primária	Caso-controle	2002-2007	Qualquer contexto ou severidade	50+	139 (29%)	55	49	19; 69
Vila-Corcoles, 2006 (Espanha)	População geral – em temporada de influenza	Atenção primária	Coorte	2005	Qualquer contexto ou severidade	65+	23	NA	37	-52; 74

Autor, ano de publicação (país)	População	Origem populacional	Desenho de estudo	Período do estudo	Categoria clínica	Idade	Casos (% casos bacterêmicos)	Casos pPAC vacinados	Eficácia da vacina (%)	IC 95%
Wiemken, 2014 (Multicêntrico)	População geral	Pacientes com PAC admitidos em hospital (CAPO base de dados internacional de estudos de coorte)	Caso-controle	2001-2012	Hospitalização	65+	325	46	37	16; 60
Ochoa-Gondar, 2014 (Espanha)	População geral (exposto= vacinados com VPP23 em qualquer tempo; não expostos = não vacinados)	Atenção primária	Coorte	2008-2011	Hospitalização	60+	113 (11%)	NA	32	-18; 61
Ochoa-Gondar, 2014 (Spain)	General population (exposed=PPV23 5y before study start; unexposed=never vaccinated)	Atenção primária	Coorte	2008-2011	Hospitalização	60+	84 (14%)	45	51	16; 71

Notas: pPAC = pneumonia pneumocócica adquirida na comunidade; IC = intervalo de confiança. Fonte: Tin, 2017 (103)

4.4.3 Revisões sistemáticas de baixa qualidade segundo critério AMSTAR-2

Kraicer-Melamed *et al.*, 2016 (104)

Considerando os estudos de melhor qualidade, a estimativa combinada de efetividade da VPP23 contra doença pneumocócica invasiva de qualquer sorotipo foi de 58% (IC 95% 23% a 77%) nos estudos de coorte, e de 62% (IC 95% 36% a 77%) nos estudos de caso-controle, em linha com outras revisões sistemáticas. Os autores concluem que, baseado nos resultados, a vacinação de idosos com a VPP23 proporcionaria efeitos semelhantes à vacina conjugada 13-valente para doença pneumocócica invasiva de qualquer sorotipo.

A análise de pneumonia pneumocócica estende a análise para pneumonia adquirida na comunidade. Nessa análise, são incluídos dois estudos primários sabidamente possuindo problemas metodológicos (Örtqvist *et al.* (87) e Honkanen *et al.* (88)), em função do teste diagnóstico utilizado, e excluiu-se o estudo primário Maruyama *et al.*, 2010 (89) unicamente por ter avaliado idosos residentes em casas de repouso. Faz-se importante destacar que segundo a Sociedade Americana de Doenças Infecciosas o ambiente de casas de repouso não corresponde a ambiente hospitalares, mas sim comunitários.

Ainda para pneumonia adquirida na comunidade, mais da metade dos estudos que reportam este desfecho apresentam baixa qualidade metodológica. O diagnóstico de pneumonia adquirida na comunidade foi baseado nos registros de alta de prontuários, sem confirmação sorológica ou por imagem. Além disso, a análise estatística dos resultados não teve ajuste para possíveis confundidores como idade, sexo e comorbidades. Nota-se nessas constatações que a efetividade da vacina é prejudicada em estudos de baixa qualidade metodológica.

Kraicer-Melamed e colaboradores conduziram uma revisão sistemática com meta-análise com o objetivo de avaliar a efetividade da VPP23 em prevenir doença pneumocócica invasiva e pneumonia adquirida na comunidade na população geral acima de 50 anos.

Foram incluídos 3 ensaios clínicos, 11 coortes, 10 estudos de caso-controle e 3 estudos ecológicos publicados entre 1999 e 2015. A avaliação da qualidade dos estudos

seguiu a orientação do *National Advisory Committee on Immunization*. Os estudos receberam a classificação de bom, regular ou ruim.

Treze estudos foram avaliados quanto à qualidade para o desfecho de doença pneumocócica invasiva (1 ensaio clínico, 8 coortes e 4 estudos de caso-controle). Seis estudos foram classificados como *bons*, um foi classificado como *regular* devido ao método de identificação da exposição e seis foram avaliados como *ruins* devido ao controle de fatores de confusão inadequado e falta de ocultação da alocação.

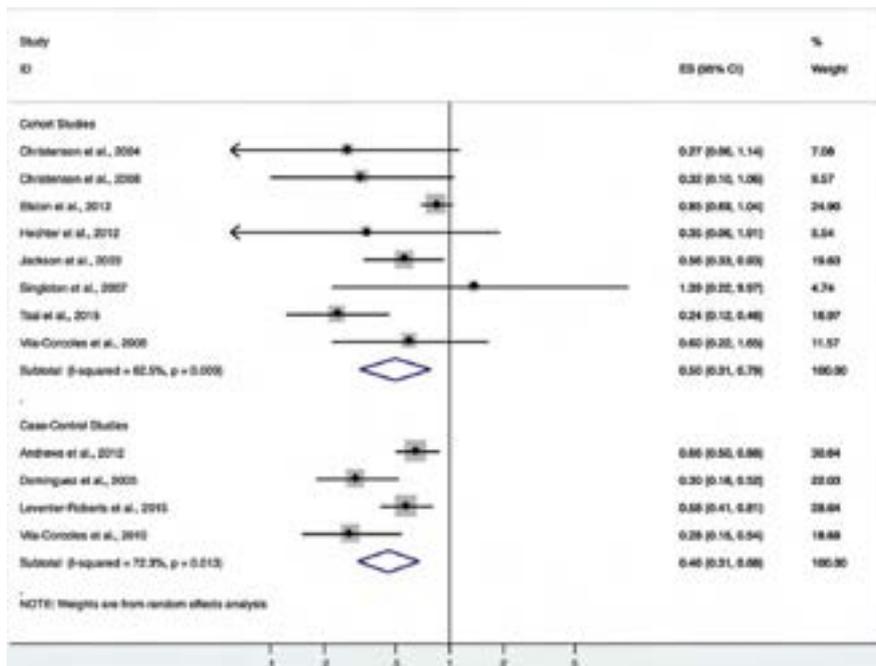
A estimativa combinada de efetividade para doença pneumocócica invasiva foi de 50% (IC 95% 21-69%) para coortes e 54% (IC 95% 32-69%) para os estudos de caso-controle (Figura 14). A efetividade foi mais alta e o intervalo de confiança de 95% aumentou quando apenas estudos de caso-controle de boa qualidade foram avaliados (n = 3) (todos os estudos: 54% [IC de 95% 32 a 69%] *versus* apenas de boa qualidade: 62% [IC 95% 36 a 77%]).

A estimativa combinada de efetividade para pneumonia adquirida na comunidade foi 4% (IC 95% -26 a 26%) para ensaios clínicos, 17% (IC 95% -26 a 45%) para coortes e 7% (IC 95% -10 a 21%) para caso-controle (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**). É importante destacar a elevada heterogeneidade dos resultados, chegando a 99% para os estudos de coorte, e a inclusão de dois estudos com problemas graves metodológicos (Örtqvist et al. (87) e Honkanen et al. (88)) que utilizaram teste diagnóstico (pneumolisina) não validado para diagnóstico de pneumonia pneumocócica.

Em tempo, os autores excluíram importante estudo primário (Maruyama et al, 2010 (89)) que evidencia a eficácia da vacina em idosos residentes em casas de repouso sob a alegação de se tratar de casos de pneumonia hospitalar. Está posto na literatura científica que esses ambientes não são hospitalares mas sim comunitários (105).

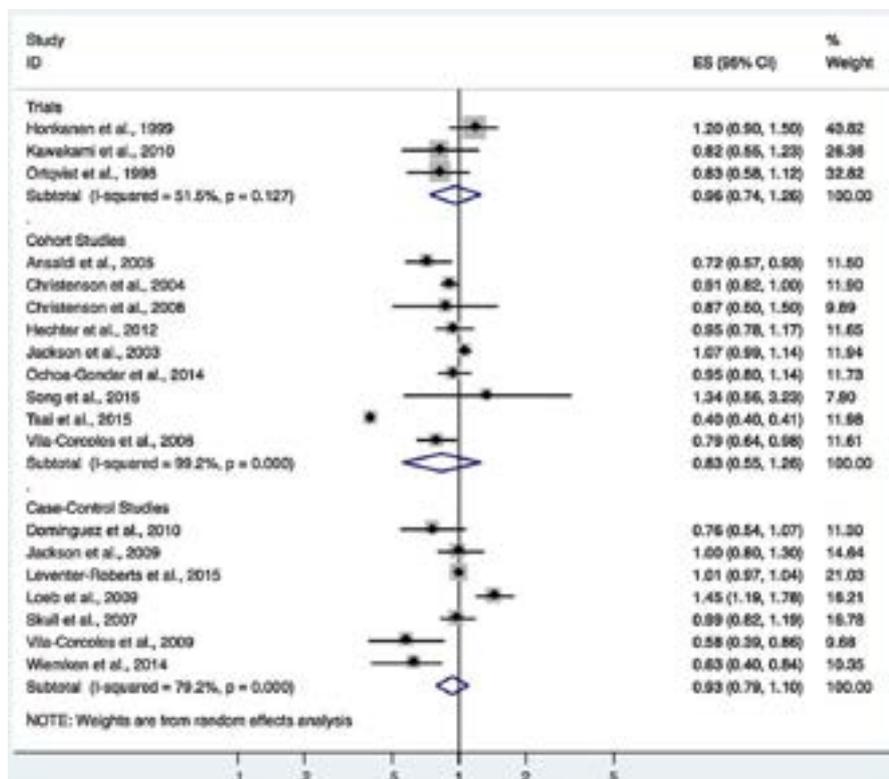
Em tempo, nos estudos de baixa qualidade reportado pelos autores, o diagnóstico de pneumonia adquirida na comunidade foi baseado nos registros de alta de prontuários, sem confirmação sorológica ou por imagem. Além disso, a análise estatística dos resultados não teve ajuste para possíveis confundidores como idade, sexo e comorbidades.

Figura 14 - Meta-análise dos estudos que reportaram efetividade para doença pneumocócica invasiva



Fonte: Kraicer-Melamed, 2016

Figura 15 - Meta-análise de estudos que reportaram efetividade para pneumonia adquirida na comunidade



Fonte: Kraicer-Melamed, 2016

As meta-análises apresentaram heterogeneidade elevada e não mostraram diferença estatisticamente significativa entre os grupos vacinados e os não vacinados com relação ao risco de desenvolver pneumonia pneumocócica adquirida na comunidade.

É importante ressaltar que esta revisão apresenta risco de viés importante: quando realizada a estratégia de busca não foi considerado o desfecho de pneumonia pneumocócica (apenas pneumonia) e a definição de pneumonia pneumocócica utilizada pelos autores compreende testes sorológicos para anticorpos (pneumolisina) que não são métodos válidos para identificar pneumonia pneumocócica. Dois dos seis ensaios clínicos incluídos, Oertqvist et al. e Honkanen et al. utilizam testes sorológicos para anticorpos (pneumolisina) não válidos para identificar pneumonia pneumocócica. Somente esses dois estudos possuem peso de mais de 60% nas meta-análises geradas.

Schiffner-Rohe e colaboradores conduziram uma revisão sistemática com meta-análise de ensaios clínicos randomizados para investigar o efeito da VPP23 em prevenir pneumonia pneumocócica adquirida na comunidade em idosos.

Foram selecionados seis estudos e quatro deles foram incluídos na meta-análise de eficácia para pneumonia pneumocócica adquirida na comunidade. Ressalta-se na metodologia que quando a estratégia de busca foi realizada o desfecho de pneumonia pneumocócica não havia sido especificamente considerado.

A meta-análise revelou uma heterogeneidade estatisticamente significativa ($I^2 = 78\%$, $p = 0,004$), indicando que os resultados do estudo diferiam em uma extensão que não era explicável ao acaso e, portanto, a comparabilidade entre os estudos foi limitada (Figura 16). Como consequência, a estimativa do efeito resultado da metanálise foi avaliada como inválida pelos autores. Um possível efeito sistemático foi levado em conta e, portanto, análises de subgrupo foram feitas.

Subgrupos foram propostos pelos autores, dividindo a origem da pneumonia pneumocócica em comunidade e proveniente de casas de repouso. Para o subgrupo de comunidade, não foi observada eficácia estatisticamente significativa de VPP23 (OR 1,11; IC95% 0,64; 1,93; heterogeneidade: $p = 0,70$).

É importante ressaltar, novamente, que a análise se baseou em 3 estudos sendo que dois deles, Oertqvist et al. (87) e Honkanen, et al (88) utilizaram definição não válida para pneumonia pneumocócica (uso de testes sorológicos para detecção de anticorpos).

Figura 16 - Gráfico de floresta de estimativa de eficácia de VPP23 para prevenir pneumonia pneumocócica adquirida na comunidade estratificada por contexto do estudo

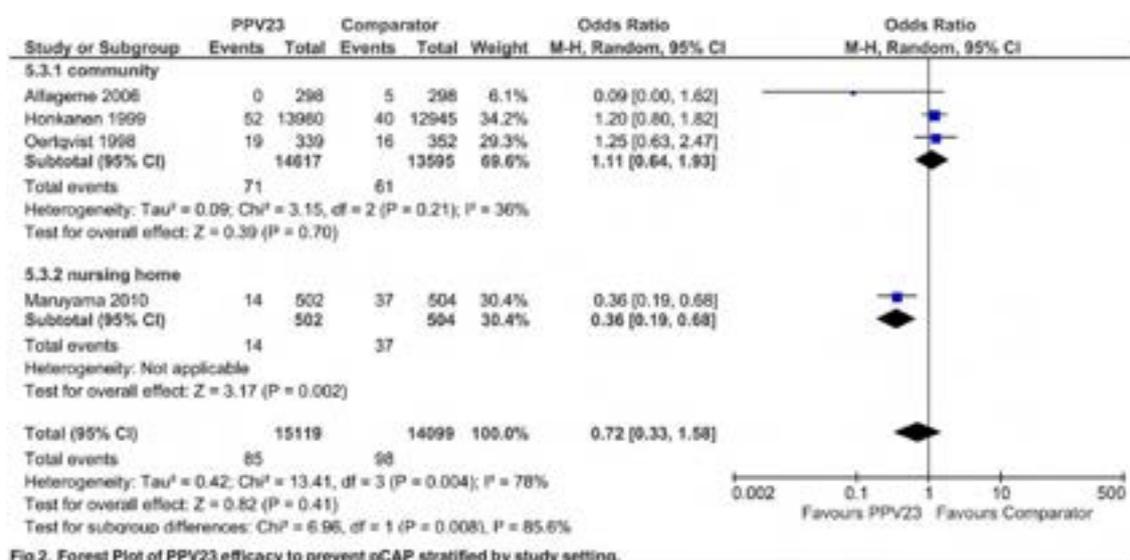


Fig 2. Forest Plot of PPV23 efficacy to prevent pCAP stratified by study setting.

Fonte: Schiffner-Rohe, 2016.

Para a pneumonia pneumocócica proveniente de pacientes em casas de repouso, foi utilizado o estudo de Maruyama, onde foram utilizados testes diagnósticos considerados válidos pela literatura médica (culturas de sangue, fluido pleural ou escarro com mais de 10^7 formação de colônia e teste urinário). Nesta análise, apenas um estudo foi incluído (OR 0,36 IC95% 0,19 a 0,68).

Potenciais modificadores de efeito considerados foram o contexto do continente (Europa/Ásia) e idade (<65 e ≥ 65). A análise de subgrupo por continente foi idêntica à análise de acordo com origem comunitária ou casa de repouso, bem como por testes diagnósticos (teste de antígeno urinário e teste sorológico de pneumolisina), já que Maruyama et al., 2010, foi o único estudo realizado em asilo, com um teste válido para confirmação de pneumonia pneumocócica e o único estudo não realizado na Europa.

Análise de subgrupo por idade (<65 e ≥ 65 anos, teste de interação: $p = 0,08$) mostrou forte heterogeneidade dentro do subgrupo ≥ 65 anos ($I^2 = 81,0\%$, $p = 0,005$) levando a uma estimativa de efeito inválida. Uma razão pode ser que o subgrupo de participantes ≥ 65 anos foi composto por dados agrupados de Alfageme et al., Maruyama et al. e Honkanen et al. Deve-se notar, em particular, que o estudo Honkanen et al não utilizam testes válidos para detecção de pneumonia pneumocócica e possuem um peso importante na metanálise devido ao número de participantes (n=12.945; 95% do número de participantes da metanálise).

Esta revisão mostrou que, de modo geral, **a VPP23 é eficaz e efetiva contra doença pneumocócica invasiva e pneumonia pneumocócica tipo vacinal, mesmo excluindo estudos primários com resultados contundentes acerca da eficácia e efetividade da VPP23.** A proteção conferida pela VPP23 se estende desde a DPI considerando sorotipos *vacinais* ou *qualquer sorotipo* até pneumonia pneumocócica. Para esta última manifestação clínica, as evidências são bastante heterogêneas, principalmente em função da distribuição dos sorotipos na população avaliada e tempo de vacinação (muito curto ou muito extenso) ao diagnóstico. De todo modo, os autores entenderam, à luz das evidências disponíveis, que a VPP23 é capaz de prevenir casos de pneumonia pneumocócica tanto quando *sorotipos vacinais* são pesquisados ou mesmo quando *qualquer sorotipo* é levado em conta. Por fim, a proteção conferida pela VPP23 pode ser maior no início da terceira idade (60 anos de idade)

Niederman e colaboradores conduziram uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de avaliar a eficácia e efetividade da VPP23 contra doença pneumocócica invasiva e não invasiva em idosos. Os autores realizaram uma busca no PubMed por artigos publicados nos últimos 10 anos, de 01/01/2010 a 17/12/2020, usando os termos de pesquisa: 23-valent vaccine, 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine, Pneumovax 23, PPSV23, PPV23 OR Pneumo-23, pneumococcal polysaccharide vaccine AND effectiveness OR efficacy; o que resultou em 688 citações. Foram considerados elegíveis todos os ensaios clínicos randomizados e independentes, não financiados pela indústria farmacêutica, e estudos primários do mundo real. O período de 10 anos foi escolhido para considerar avanços nas técnicas diagnósticas, como o ensaio de antígeno urinário.

Doença pneumocócica invasiva

Os autores identificaram 12 estudos observacionais avaliando a efetividade da VPP23 contra DPI, realizados no Canadá, Coreia do Sul, Espanha, Reino Unido, Estados Unidos e Taiwan; desses, um não foi considerado pertinente para a presente avaliação por avaliar exclusivamente pacientes com diabetes (108) (Tabela 9). Dessa forma, com relação ao desenho dos estudos, dois tratam-se de estudos de caso-controle (109,110), seis estudos usaram o método de coorte indireto (58,98–100,111,112) e três foram estudos de coorte (90,92,93). O método de coorte indireto é um estudo do tipo caso-controle que usa casos causados por sorotipos não vacinais como controles. Nenhum

ensaio clínico avaliando a eficácia do VPP23 contra DPI foi identificado. Destes 11 estudos, quatro conduziram análises estratificadas para contabilizar tempos diferentes desde a vacinação (92,98,100,111), enquanto três estudos incluíram apenas pacientes que foram vacinados <1 ano (93) ou <5 anos (109,112) antes do diagnóstico de DPI. Apesar das evidências atuais de diminuição da proteção 5 anos após a vacinação, quatro estudos consideraram os pacientes como vacinados se eles tivessem recebido a vacina em qualquer momento antes do início da DPI (58,90,99,110). **Todos os estudos relataram efetividade da vacina contra DPI ou DPI-tipo vacinal.**

A VPP23 forneceu proteção significativa contra DPI em idosos saudáveis. Em dois estudos de caso-controle, a VPP23 ofereceu proteção significativa contra DPI-tipo vacinal (eficácia/efetividade ajustada 69,9%; IC95% 24,8% a 88,0%; P= 0,01) e DPI de qualquer sorotipo para adultos 65-74 anos de idade (eficácia/efetividade ajustada 57,4%; IC95% 19,4% a 77,5%; P= 0,009) (109), ou todos os adultos ≥60 anos de idade (DPI de qualquer sorotipo, OR 0,28 [IC95% 0,15 a 0,54], em comparação com adultos não vacinados) (110). Dos seis estudos de método de coorte indireto, quatro incluíram adultos ≥65 anos de idade, com uma eficácia/efetividade ajustada ou eficácia/efetividade contra DPI-tipo vacinal variando de 24% a 68,6% (98–100,111). Um quinto estudo de método de coorte indireto incluiu adultos com idade ≥60 anos e mostrou um eficácia/efetividade ajustada de 72,8% (IC95% 59,1% a 81,8%) (58). O sexto estudo de método de coorte indireto em adultos ≥20 anos de idade relatou um eficácia/efetividade ajustada de 42,2% (IC95% 13,4% a 61,4%) e, quando estratificado por idade, relatou um eficácia/efetividade ajustada de 39,2% (IC95% 2,0% a 62,2%) para adultos ≥65 anos de idade, enquanto eficácia/efetividade não diferiu pela doença subjacente (112). Da mesma forma, em um estudo de coorte conduzido em Taiwan, a vacinação com VPP23 apresentou OR de 0,24 (IC95% 0,123 a 0,461; P <0,001) para DPI em adultos >75 anos (93). Em homens ≥65 anos de idade nos Estados Unidos da América sem doença pulmonar obstrutiva crônica, a vacinação com PPSV23 mostrou uma tendência de redução do risco de DPI quando comparada com homens não vacinados, embora isso não tenha alcançado significância estatística (razão de risco ajustada 0,84; IC95% 0,67 a 1,06; P = 0,15) (90). No geral, as estimativas de eficácia/efetividade para DPI-tipo vacinal e DPI causada por qualquer sorotipo estavam dentro da mesma faixa.

É importante ressaltar que a proteção foi demonstrada em adultos saudáveis com 60-79 anos de idade em todos os estudos que analisaram dados estratificados por idade (58,98,109–112); no entanto, o aumento da idade dos participantes do estudo no momento do início da DPI foi associado à redução significativa da

proteção conferida pela vacina contra a DPI na maioria dos estudos (58,98,109,111,112). Em estudos de método de coorte indireto, foi demonstrada eficácia/efetividade, com estimativas pontuais para adultos de 60-79 anos variando de 28% a 54% (58,98,111). Dois estudos de caso-controle estimaram o nível de proteção conferido pela VPP23 de acordo com a idade. Um deles mostrou um eficácia/efetividade ajustada de 57,4% (IC95% 19,4% a 77,5%; P= 0,009) para adultos com idade entre 65-74 anos e 6,7% (IC95% -73,9% a 49,9%; P= 0,827) naqueles com idade ≥75 anos de idade (109); o outro mostrou um OR ajustado de 0,32 (IC95% 0,14 a 0,74; P= 0,007) para adultos de 60-79 anos e 0,29 (IC95% 0,09 a 0,91; P= 0,034) naqueles com idade ≥80 anos (110). No estudo de método de coorte indireto da Espanha, a eficácia/efetividade em pacientes >79 anos de idade foi de 25,5% (IC95% -23,2% a 55,0%) (58).

Pneumonia pneumocócica

Poucos ensaios clínicos avaliaram a eficácia da VPP23 contra pneumonia pneumocócica não invasiva, não bacterêmica, devido às dificuldades na avaliação do caso e na determinação da etiologia microbiológica. Os autores identificaram dois ensaios clínicos prospectivos, randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo na população japonesa que avaliaram a eficácia do VPP23 contra pneumonia pneumocócica e pneumonia por todas as causas em residentes de lares de idosos (N= 1006) (89) e adultos que foram diagnosticados com artrite reumatoide e estavam recebendo medicação imunossupressora (N= 930), respectivamente (113) - esse último foi considerado não pertinente à presente avaliação, e por isso não foi descrito.

A eficácia contra a pneumonia pneumocócica tipo vacinal, que é o desfecho mais específico para VPP23, não foi avaliada em ensaios clínicos; **em vez disso, pneumonia pneumocócica de qualquer sorotipo foi usada como desfecho primário. Nos residentes de asilos, a vacinação com VPP23 foi significativamente protetora contra a pneumonia pneumocócica (eficácia/efetividade 63,8%; IC95% 32,1% a 80,7%; P= 0,0015) e menor mortalidade associada em comparação com o placebo (0% versus 35,1% [P= 0,0105], nos grupos VPP23 e placebo, respectivamente) (89).**

Com relação à efetividade da vacina, os autores consideraram para inclusão apenas estudos de mundo real que avaliaram a VPP23 contra pneumonia pneumocócica tipo vacinal e pneumonia pneumocócica por qualquer sorotipo, mas não “pneumonia por todas as causas”. Isso porque, dadas as dificuldades de diagnóstico associadas à doença e a identificação de sorotipos, a prevenção da

pneumonia pneumocócica devido a qualquer sorotipo também é um desfecho importante.

No que se refere à *pneumonia por sorotipos vacinais*, os autores identificaram três estudos de caso-controle, conduzidos no Japão (114), Coreia (109) e no Reino Unido (115), que avaliaram a eficácia da VPP23 contra a pneumonia pneumocócica tipo vacinal.

Em japoneses adultos ≥ 65 anos de idade que foram vacinados menos de 5 anos antes da visita ao hospital, a VPP23 mostrou ser protetora contra a doença, com uma eficácia/efetividade ajustada de 33,5% (IC95% 5,6% a 53,1%)(114).

No entanto, em um estudo incluindo idosos coreanos que também foram vacinados 5 anos antes do diagnóstico da doença, eficácia/efetividade significativa não foi observada na população geral do estudo contra pneumonia pneumocócica tipo vacinal ou pneumonia pneumocócica de qualquer sorotipo (eficácia/efetividade ajustada 41,9% [IC95% -1,5% a 66,8%; P= 0,056] e 10,2% [IC95% -15,1% a 30,0%; P= 0,394], respectivamente) (109).

Neste estudo, parece haver um efeito de interação entre a idade e a vacinação com VPP23; portanto, análises de subgrupos por faixa etária foram realizadas. **No grupo de indivíduos entre 65-74 anos, foi demonstrada eficácia/efetividade significativa contra qualquer sorotipo (eficácia/efetividade ajustada 35% (IC 95% 2,3% a 56,7%; P = 0,038).**

De maneira bastante contrastante, não foi apresentada eficácia significativa contra pneumonia pneumocócica tipo vacinal (eficácia/efetividade ajustada 21%; IC 95% -31,3% a 52,4%; P= 0,364). A falta de proteção significativa contra pneumonia pneumocócica tipo vacinal pode ser atribuída ao pequeno número de sorotipos disponíveis para análise e uma baixa prevalência de sorotipos tipos vacinais (sorotipos de VPP23 55,7% e sorotipos únicos de VPP23 19,5%) na população do estudo (109).

Em um estudo realizado no Reino Unido a eficácia/efetividade não foi significativa em idosos ≥ 65 anos e ≥ 75 anos (eficácia/efetividade ajustada 20% [IC 95% -5% a 40%] e 5% [IC95% -37-35], respectivamente) (115).

A eficácia/efetividade reduzida em indivíduos com idade ≥ 65 anos e ≥ 75 anos pode ser devido ao tempo desde a vacinação (o tempo médio desde a vacinação foi de 10,8 anos [desvio-padrão, DP, 5,3] e 11,8 anos [DP 4,8], respectivamente) (115).

No mesmo estudo, os achados contra pneumonia não relacionada ao sorotipo VPP23 correspondeu a 29% (IC95% 6% a 46%), sugerindo inconsistência no desenho do estudo (115). Para os casos relacionados ao sorotipo VPP23 não VPC13, houve uma tendência (P= 0,04), com a maior eficácia/efetividade ajustada (46% IC 95% 5 a 69%) observado ao menos 5 anos desde a vacinação, diminuindo para 5% (IC 95% -52 a 41%) em indivíduos vacinados \geq 15 anos antes (115).

Com relação à *pneumonia pneumocócica por qualquer sorotipo*, os autores incluíram dois estudos de caso-controle conduzidos no Japão e na Espanha, e um estudo de coorte espanhol (92,116,117). O estudo conduzido na Espanha foi excluído da presente análise, pois avaliou indivíduos com doença pulmonar crônica (117).

O estudo caso-controle japonês incluiu idosos que receberam vacinação trivalente contra influenza ou VPP23, e descobriu que a vacinação VPP23 foi protetora contra pneumonia pneumocócica de qualquer sorotipo em pacientes que foram vacinados <5 anos antes de sua visita ao hospital (OR ajustado 0,23; IC95% 0,08 a 0,66; P= 0,006) (116).

Da mesma forma, o estudo espanhol que incluiu pacientes idosos a partir de 60 anos que foram vacinados até 5 anos antes do início do estudo constatou que a VPP23 foi significativamente protetora contra qualquer pneumonia pneumocócica não invasiva de qualquer sorotipo (HR ajustado 0,52; IC95% 0,29 a 0,92; P= 0,025) após ajuste multivariável (92).

A vacinação também foi eficaz contra a pneumonia pneumocócica bacterêmica, pneumonia pneumocócica (geral) e pneumonia de qualquer causa neste grupo. No entanto, não foi demonstrada eficácia na coorte geral do estudo, que incluiu adultos que foram vacinados a qualquer momento antes do início do estudo (92). Esse achado reforça que a vacinação de idosos deve priorizar aqueles com idade mais próxima a 60 anos de idade, por possuírem melhores condições imunológicas de responder à vacinação adequadamente.

Além disso, dois estudos, um estudo multinacional de teste negativo¹ (101) e um estudo de coorte espanhol (118), estimaram a eficácia/efetividade de VPP23 contra hospitalização associada a pneumonia pneumocócica.

¹ Os estudos com teste negativo recrutam casos que vão a uma unidade de saúde e apresentam teste positivo para uma doença específica; controles são pacientes submetidos aos mesmos testes pelos mesmos motivos na mesma unidade de saúde e cujo teste é negativo (150)

O estudo de teste negativo, que incluiu pacientes que foram vacinados em qualquer momento antes da hospitalização, descobriu que a VPP23 foi eficaz contra hospitalização associada a pneumonia pneumocócica de qualquer sorotipo em idosos (eficácia/efetividade ajustada 37%; IC95% 16-60; P= 0,04).

Curiosamente, maior eficácia/efetividade foi observada em mulheres do que em homens (68% [IC 95% 40-83; P= 0,001] e 34% [IC 95% -1 a 57; P= 0,06], respectivamente) (101). Esta disparidade específica do sexo pode ser causada por uma resposta imune humoral mais robusta à vacinação em mulheres do que em homens (119,120).

Em contraste, no estudo de coorte espanhol, o VPP23 não apresentou diferença estatisticamente significativa contra a hospitalização associada a pneumonia pneumocócica por qualquer sorotipo (HR 1,08; IC 95% 0,98-1,19; P = 0,132). No entanto, neste estudo, todos os indivíduos que receberam uma dose de VPP23 14 dias antes do início da doença foram considerados vacinados e não foram fornecidos dados adicionais sobre o tempo desde a vacinação dos participantes do estudo; portanto, é difícil interpretar esses resultados (118).

Niederman e colaboradores concluíram que as evidências de estudos independentes dos últimos 10 anos indicam que o VPP23 fornece proteção eficaz contra DPI-tipo vacinal, pneumonia pneumocócica tipo vacinal e contra alguns outros desfechos relacionados à doença pneumocócica.

Tabela 9 - Características e conclusões dos estudos sobre a efetividade de VPP23 contra DPI incluídos por Niederman et al., 2021 (107)*

Publicação	Desenho do estudo	País	População do estudo	Desfechos	Exposição	Conclusão
DPI devido a sorotipos vacinais (DPI-TV)						
Andrews et al. 2012 (98)	Estudo de coorte indireto	Inglaterra e País de Gales	Adultos ≥ 65 anos (N= 2.542 casos de DPI)	DPI-TV confirmada pela identificação de <i>S. pneumoniae</i> por detecção de antígeno ou PCR de local normalmente estéril	Estratificado por tempo desde a vacinação no início da DPI <2, 2-4, ≥5 anos antes da DPI	<p>A efetividade global ajustada da VPP23 foi de 25% (IC95% 11-37).</p> <p>A efetividade global foi maior <2 anos após a vacinação (48%; IC95% 32-60) do que ≥5 anos após a vacinação (15%; IC95% -3-30).</p> <p>A efetividade diminuiu com o aumento da idade do participante (28% [IC95% 1-47], 25% [IC95% 3-43] e 18% [IC95% -11-39] em adultos de 65-74, 75-84 e ≥85 anos, respectivamente)</p>
Rudnick et al. 2013 (99)	Estudo de coorte indireto retrospectivo	Canadá	Todos os habitantes de Toronto, estratificado por idade (N= 6404 casos de DPI)	DPI-TV confirmada pela presença de <i>S. pneumoniae</i> em cultura de locais geralmente estéreis, excluindo lavagem broncoalveolar	Não relatado	Em adultos com idade ≥65 anos, a efetividade de VPP23 contra DPI-TV foi de 68,6% (IC95%, 32,7-85,3).
Wright et al. 2013 (100)	Estudo de coorte indireto retrospectivo	Inglaterra e País de Gales	Adultos ≥65 anos (N= 661 casos de DPI)	DPI-TV confirmado em laboratório pela presença de <i>S. pneumoniae</i> em cultura de locais geralmente estéreis	Estratificado por idade na vacinação e tempo desde a vacinação no início da doença (0-4 anos, 5-9 anos, ≥10 anos); três casos receberam > 1 dose de VPP23 no início da doença	<p>Efetividade global da VPP23 em adultos com idade ≥65 anos foi de 28,5% (IC95% -17,4-56,5), 43,6% (IC95% -27,1-74,9) naqueles com idade de 65-74 anos, 21,1% (IC95% -75,1-64,5) naqueles com idade de 75-84 anos e 7,5 (IC95% -159,3-67,0) em adultos ≥85 anos de idade.</p> <p>A efetividade vacinal em adultos com idade entre 65-74 anos que foram vacinados ≤4 anos antes do diagnóstico de DPI foi de 55,2% (IC95% -18,6-82,8)</p>

Publicação	Desenho do estudo	País	População do estudo	Desfechos	Exposição	Conclusão
Gutierrez Rodriguez et al. 2014 (58)	Estudo de coorte indireto retrospectivo	Espanha	Adultos ≥60 anos (N= 864 casos de DPI)	DPI-TV confirmado por isolamento de <i>S. pneumoniae</i> de locais normalmente estéreis, PCR ou deteção de antígeno	O tempo desde a vacinação e o número de doses da vacina não foram considerados	A efetividade vacinal global ajustada foi de 72,8% (IC95% 59,1-81,8) para DPI-TV e 68,2% (IC95% 56,2–76,9) para DPI de qualquer sorotipo. A efetividade específica para sorotipos vacinais foi menor em adultos >79 anos de idade (25,5%; IC95% -23,2-55,0) em comparação com a população geral do estudo
Shimbashi et al. 2020 (112)	Estudo de coorte indireto	Japão	Adultos ≥20 anos (N= 1.121 casos de DPI)	DPI-TV confirmado por isolamento de <i>S. pneumoniae</i> de locais normalmente estéreis ou PCR	Menos de 5 anos	A efetividade vacinal global ajustada contra DPI-TV foi de 42,2% (IC95% 13,4-61,4). A efetividade vacinal global ajustada de DPI-TV não coberta pela VPC13 foi de 44,5% (IC95% 9,6-65,9). Em indivíduos com idade entre 20-64 e ≥65 anos, a efetividade vacinal contra DPI-TV foi 59,0% (IC95% 17,9-79,6) e 39,2% (IC95% 2,0-62,2), respectivamente. Maior efetividade foi observada para os sorotipos 19A (70,3% [IC95% 13,3-89,8]), 12F (70,8% [IC95% 1,0-91,4]) e 10A (73,6% [IC95% 5,9-92,6]), enquanto que efetividade baixa-a-moderada foi observada para os sorotipos 3 (34,1% [IC95% -34,4-67,7]), 22F (22,7% [IC95% -88,8-68,4]), 11A/E (20,7% [IC95% -145,4-74,4]) e 7F (22,4% [IC95%-176,8-78,2])
DPI devido a qualquer sorotipo						
Vila-Corcoles et al. 2010 (110)	Estudo de caso-controle de base populacional	Espanha	Adultos ≥60 anos (N= 264 casos, n=88 casos de DPI confirmados laboratorialmente)	DPI (casos identificados pelos códigos CID9 038.0, 038.2, 041.0, 041.2, 320.1, 481) confirmados por cultura de locais normalmente estéreis ou amostra de sangue	Pelo menos 14 dias (sem intervalo ou tempo mediano fornecido) antes do início da doença, número de doses não consideradas	Efetividade vacinal ajustada foi de 77% (OR 0,23; IC95% 0,08-0,60) contra DPI-TV e 72% (OR 0,28; IC95% 0,15-0,54) contra todos as DPI. A vacinação foi significativamente efetiva em todas as idades (OR 0,32 [IC95% 0,14-0,74] e

Publicação	Desenho do estudo	País	População do estudo	Desfechos	Exposição	Conclusão
						OR 0,29 [IC95% 0,09-0,91] em adultos <80 e ≥80 anos de idade, respectivamente)
Hechter et. al 2012 (90)	Estudo de coorte prospectivo	EUA	Homens com idade entre 45 e 69 anos (N=39.222)	Hospitalização por DPI confirmada pela presença de <i>S. pneumoniae</i> em cultura de locais geralmente estéreis	Os participantes foram considerados vacinados se tivessem recebido ≥1 dose de VPPV23 antes da linha de base do estudo (2002–2003) ou durante o período de acompanhamento (2002–2009), mas >30 dias antes do início da DPI. Os dados foram estratificados por idade no momento da vacinação	A vacinação VPP23 na idade ≥65 anos foi associada a uma tendência de menor risco de bacteremia pneumocócica (aHR 0,35; IC95% 0,06-1,91; P= 0,22)
Ochoa-Gondar et al. 2014 (92)	Estudo de coorte de base populacional	Espanha	Adultos ≥60 anos (N= 27.204)	Hospitalização por PAC (com base em sintomas clínicos e radiografia de tórax) Hospitalização por pneumonia pneumocócica bacterêmica e não bacterêmica (com base em sintomas clínicos e hemocultura negativa/não realizada, cultura de escarro positiva ou teste de urina) Mortalidade por todas as causas	Menos de 5 anos antes do início do estudo	Na análise primária, a vacinação com VPP23 não foi fator de proteção contra qualquer resultado. No entanto, uma análise estratificada incluindo pacientes vacinados <5 anos antes (n= 8.981) mostrou redução do risco de hospitalização por pneumonia pneumocócica bacterêmica (aHR 0,38; IC95% 0,09-1,68; P= 0,203)

Publicação	Desenho do estudo	País	População do estudo	Desfechos	Exposição	Conclusão
Tsai et al. 2015 (93)	Estudo de coorte retrospectivo	Taiwan	Adultos ≥75 anos (N= 1.078.955)	DPI Morte por DPI	Os participantes foram vacinados de outubro a dezembro de 2008; casos foram coletados durante o período de observação (janeiro a dezembro de 2009)	O OR por escore de propensão para DPI foi de 0,24 (IC95% 0,123-0,461; P< 0,001) em idosos vacinados com VPP23. OR para morte relacionada à DPI foi de 0,09 (IC55% 0,011-0,704; P= 0,022)
Djennad et al. 2018 (111)	Estudo de coorte indireto retrospectivo	Inglaterra e País de Gales	Adultos ≥65 anos (N= 9.847 casos de DPI)	DPI confirmada laboratorialmente	<2, 2-4, ≥5 anos antes do início da DPI	A efetividade da vacina ajustada foi de 27% (IC95% 17-35). A efetividade diminuiu com o tempo desde a vacinação (41% [IC95% 23-54], 34% [IC95% 16-48] e 23% [IC95% 12-32] naqueles vacinados <2 anos, 2-4 anos e ≥5 anos antes, respectivamente). A efetividade não diferiu significativamente entre os grupos de idade (31% [IC95% 16-44], 17% [IC95% -3-32] e 34% [IC95% 17-35], em adultos com idade entre 65-74 anos, 75-84 anos e ≥85 anos, respectivamente; P= 0,22)
Kim et al. 2019 (109)	Estudo de caso-controle prospectivo de base hospitalar	Coréia do Sul	Adultos ≥65 anos (N= 1.557; n=443 no grupo DPI)	DPI	4 semanas a 5 anos antes do diagnóstico de DPI ou admissão hospitalar	A vacinação VPP23 mostrou efetividade significativa em adultos com idade entre 65-74 anos (57,4%; IC95% 19,4-77,5) contra DPI

* O estudo de Kuo et al. (2016) (108) foi excluído da presente avaliação por incluir apenas pacientes com diabetes
aHR, *hazard ratio* ajustada; PAC, pneumonia adquirida na comunidade; IC, intervalo de confiança; HR, razão de risco; CID9, Classificação Internacional de Doenças, nona revisão; DPI, doença pneumocócica invasiva; OR, *odds ratio*; PCR, reação em cadeia da polimerase; VPP23, vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente.
Adaptado de Niederman et al. (2021)

Estudos observacionais de alta qualidade indicam a efetividade contra pneumonia adquirida na comunidade por tipo vacinal. As estimativas dos estudos incluídos se sobrepõem com resultados de revisões publicadas anteriormente. Alguns dos resultados indicam que a eficácia de VPP23 é melhor em subgrupos no início da terceira idade, e que diminui com o tempo.

Berild e colaboradores conduziram uma revisão sistemática com o objetivo de atualizar a evidência sobre eficácia e efetividade das vacinas VPP23 e VCP13 para doença pneumocócica invasiva e pneumonia na população idosa em geral (a partir de 50 anos).

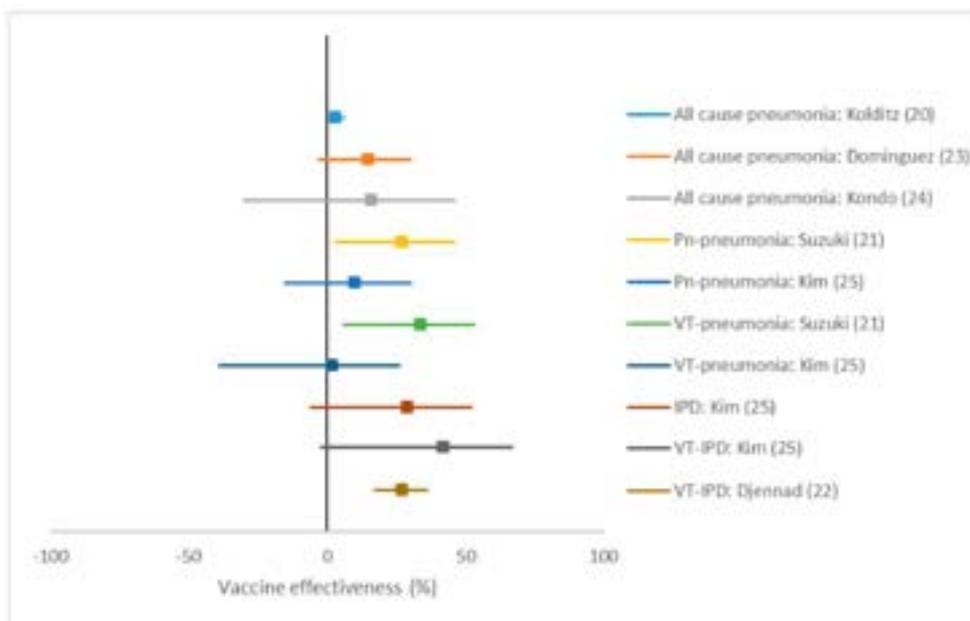
Para análise dos desfechos de VPP23 foram incluídos 4 estudos de caso-controle e 2 coortes publicadas entre 2016 e 2019. A qualidade dos estudos foi avaliada pela ferramenta *Newcastle–Ottawa Scale*. Foram julgados como de alta qualidade, 3 estudos e como de baixa qualidade, também 3 estudos.

Os resultados encontrados variaram bastante entre os estudos incluídos, mas seguem a mesma tendência como pode ser observado na Figura 17, com intervalos de confiança que se sobrepõem. As características dos estudos incluídos nesta revisão estão na Tabela 10.

Os desfechos avaliados foram pneumonia adquirida na comunidade por qualquer causa, com variação de efetividade de 3% a 16%; doença pneumocócica invasiva por tipo vacinal, com variação de 27 a 42% de efetividade.

Somente um estudo avaliou doença pneumocócica invasiva por qualquer sorotipo com efetividade de 29% (IC 95% -6 a 52) e um estudo avaliou pneumonia pneumocócica por qualquer sorotipo com efetividade de 27% (IC 95% 3 a 46).

Figura 17 - Gráfico de floresta das estimativas de eficácia da VPP23 sem medida sumária



Fonte: Berild, 2020

Tabela 10 - Características dos estudos incluídos na revisão sistemática de Berild, 2020

Estudo	Tipo de estudo	Tempo entre vacinação e desfecho	Tipo de paciente	N	Idade	VE % pneumonia	VE % pneumonia pneumocócica	VE % doença pneumocócica invasiva por qualquer sorotipo	VE % doença pneumocócica invasiva por tipo vacinal
Kolditz, 2018	Coorte	Até 5 anos	Hospitalizado e ambulatorial	739 mil	≥ 60	3 (1 a 6)			
Suzuki 2017	Caso-controle	Até 5 anos	Hospitalizado e ambulatorial	2.036	≥ 65		27 (3 a 46)		
Djennad 2018	Coorte	Vacina aplicada a qualquer momento	Hospitalizado	9.847	≥ 65				27 (17 a 35)
Dominguez 2017	Caso-controle	Até 5 anos	Hospitalizado	3.790	≥ 65	15 (-3 a 30)			
Kondo 2018	Caso-controle	Até 5 anos	Ambulatorial	672	≥ 65	16 (-30 a 46)			
Kim 2019	Caso-controle	Até 5 anos	Hospitalizado	1.557	≥ 65			29 (-6 a 52)	42 (-2 to 67)

Notas: VE = eficácia/efetividade. Fonte: Berild, 2020 (121).

Falkenhorst e colaboradores (85) compararam seus métodos aos de revisões sistemáticas com meta-análises anteriores. **Como mostrado na Tabela 11, as revisões sistemáticas anteriores sobre a eficácia/efetividade da VPP23 usaram diferentes critérios de inclusão para a seleção dos estudos e diferentes desfechos.**

Isso explica parcialmente por que eles chegaram a conclusões divergentes quanto à eficácia clínica do VPP23, em particular contra a pneumonia.

Kraicer-Melamed et al. (104) usaram residência em casas de repouso como um critério de exclusão, excluindo assim o ECR japonês de Maruyama et al. (89). Da mesma forma, Schiffner-Rohe et al. (106) excluíram esse ECR em sua análise estratificada.

Nenhum destes autores das revisões discutiram a validade dos testes sorológicos para o diagnóstico de pneumonia pneumocócica, como usados nos ensaios de Örtqvist et al. (87) e Honkanen et al. (88), a despeito das falhas metodológicas graves.

Tabela 11 - Visão geral das meta-análises incluídas do dossiê

Autor, ano	Critérios de inclusão		Eficácia/efetividade da vacina na análise conjunta (%)					
	Grupo etário (anos)	Desenho dos estudos	DPI por tipo vacinal	DPI, qualquer sorotipo	Pneumonia pneumocócica por tipo vacinal	Pneumonia pneumocócica, qualquer sorotipo	Pneumonia adquirida na comunidade por qualquer causa	Mortalidade por qualquer causa
Moberley ¹ , 2013 (102)	Adultos	ECR	OR 0,18 (0,10-0,31)	0,48 (0,37-0,61)	NR	NR	NR	NR
		Estudos observacionais	OR 0,45 (0,38-0,54)	0,57 (0,36-0,89)				
Kraicer-Melamed, 2016 (104)	50+	ECR	NR	NR	NR	NR	OR 0,96 (0,74-1,26)	NR
		Coorte		OR 0,50 (0,31-0,79)			OR 0,83 (0,55-1,26)	
		Caso-controle		OR 0,46 (0,31-0,68)			OR 0,93 (0,79-1,10)	
Schiffner-Rohe, 2016 (106)	65+	ECR	NR	NR	NR	OR 0,72 (0,33-1,58)	OR 1,10 (0,93-1,30)	NR
		Estudos observacionais						
Falkenhorst, 2017 (85)	60+	ECR	NR	NR	NR	OR 0,73 (0,10-0,92)	NR	NR
		Coorte	OR 0,27 (0,16-0,44)	OR 0,41 (0,26-0,65)	NR	OR 0,52 (0,37-0,75)	NR	NR
		Caso-controle	OR 0,61 (0,52-0,72)	NR		OR 0,52 (0,37-0,74)	NR	
Tin, 2017 (103)	50+	Estudos observacionais	NR	NR		45% (12-66)	NR	

Notas: DPI = doença pneumocócica invasiva, NR = não relatado, ECR = ensaio controlado randomizado. 1: Incluindo estudos conduzidos com formulações de VPP mais antigas contendo uma quantidade maior de antígeno por sorotipo (por exemplo, VPP14). Ö: Örtqvist et al. (1998); H: Honkanen et al. (1999).

4.5 Síntese das evidências científicas para segurança

Na revisão sistemática foram encontrados dois ensaios clínicos que atendessem à pergunta de pesquisa. As características dos estudos estão na Tabela 13. Os principais resultados estão descritos a seguir.

Ciprero et al., 2016 (122)

A VPP23 foi, em geral, segura e bem tolerada. Eventos adversos no local de injeção e sistêmicos foram relatados por 14,7% e 18,6% dos participantes do estudo, respectivamente. Os sintomas reportados foram majoritariamente leves e alguns moderado. Todos foram autolimitados. Não foi reportado qualquer evento grave ou muito grave.

Ciprero e colaboradores conduziram um ensaio clínico randomizado com 102 indivíduos na Rússia de 2 a 49 anos com alto risco para doença pneumocócica e maiores de 50 anos que tomaram dose única de VPP23 com objetivo de avaliar imunogenicidade e segurança.

Cada indivíduo foi acompanhado para verificar a ocorrência de reações locais e sistêmicas até o 5º e 14º dia após a vacinação, respectivamente. Eventos adversos sérios foram coletados até 28 dias após a vacinação.

No grupo acima de 50 anos foram incluídos 50 indivíduos. A maioria dos incluídos era homem (63,7%). Um total de 25/102 (24,5%) indivíduos relataram um ou mais eventos adversos após a vacinação, incluindo 15/102 (14,7%) que relataram pelo menos um evento adverso no local da injeção, e 19/102 (18,6%) que relatou pelo menos um evento adverso sistêmico.

Um sujeito apresentou febre de 37,8° C. A maioria dos eventos adversos foram transitórios, de grau leve a moderado. Nenhum sujeito relatou evento adverso grave.

As reações locais relacionadas a vacina reportadas foram eritema (13/102 [12,7%]), dor (1/102 [1%]) e inchaço (1/102 [1%]). Das reações sistêmicas reportadas, 12/102 (11,8%) foram relacionadas a vacina. Os autores não descreveram especificamente quais as reações sistêmicas relatadas pelos participantes.

O evento adverso mais comum de PPV23 foi dor no local de injeção, dois terços dos sujeitos relataram que a dor foi leve e, na maioria dos casos, resolvida dentro de 3 dias. Foram relatados eventos sistêmicos tais como fadiga, dor muscular e calafrios. Não houve relato de mortes ou eventos adversos graves relacionados a vacina durante o seguimento de 14 dias após vacinação com VPP23.

Musher e colaboradores conduziram um ensaio clínico randomizado com 1.008 indivíduos para avaliar os níveis de imunoglobulina G para polissacarídeos capsulares até 5 anos e eventos adversos após vacinação primária ou revacinação de adultos de 50 anos com VPP23.

Nos primeiros 4 dias após a vacinação, os sujeitos registraram em um diário de vacinação: desconforto ou dor no local da injeção, vermelhidão, inchaço, endurecimento, sua temperatura mais alta, dor de cabeça, dores no corpo, calafrios, febre subjetiva, e cansaço. Os sujeitos foram solicitados a anotar, por 15 dias após a vacinação, todos os outros eventos adversos que ocorressem.

Os pesquisadores definiram a gravidade dos eventos adversos locais seguindo critérios pré-especificados.

Os sujeitos que receberam a vacina pela primeira vez tiveram incidência de 53% de reações no local da injeção. A reação local mais comum foi dor, relatada por 49%-78% dos indivíduos. Dois terços dos sujeitos relataram que a dor foi leve e, na maioria dos casos, resolvida dentro de 3 dias. Dor intensa foi relatada por 2% dos sujeitos que receberam a vacina pela primeira vez.

Relatos de eritema e endurecimento ocorreram em 15% e 20% dos indivíduos que receberam a vacina pela primeira vez, respectivamente. Eritema e endurecimento graves foram relatados por 1% e 3% dos participantes, respectivamente. A magnitude do nível de anticorpo pré-vacinação foi correlacionada com a probabilidade de ter evento adverso moderado ou grave no local da injeção (OR 1,2-2,9).

Os eventos adversos sistêmicos mais comuns foram fadiga, dor muscular e calafrios. Estes ocorreram em 22% dos indivíduos que receberam a vacina pela primeira vez. A frequência de eventos adversos sistêmicos graves foi menor que 5%, incluindo mialgia (2%), fadiga (1%) e cefaleia (1%). Febre ocorreu em menos de 3% dos indivíduos

e 4% dos indivíduos vacinados com a primeira dose reportaram aumento do uso de analgésicos relacionado a vacinação.

Não houve relato de mortes ou eventos adversos sérios relacionados a vacina durante o seguimento de 14 dias após vacinação de VPP23.

Os autores publicaram um estudo de extensão que acompanhou os pacientes até 10 anos após a primeira ou segunda dose de VPP23 (124).

Dos 7 centros de pesquisa que participaram do estudo original, 5 estavam disponíveis para participar da extensão. Ao todo, 143 indivíduos participaram do estudo de extensão: 72 receberam a segunda dose de VPP23, enquanto 71 receberam a terceira dose (124).

Quando incluídos no estudo de extensão, os indivíduos que receberam segunda e terceira dose eram semelhantes quanto a idade média (75 anos [faixa de 60 a 93] e 77 anos [intervalo de 60 a 88], respectivamente), gênero (mulheres representavam 62% e 63%, respectivamente), etnia (brancos representaram 96% e 99%, respectivamente), e a prevalência de doenças crônicas (≥ 1 doença cardiovascular crônica, doença pulmonar crônica e diabetes mellitus foram relatados em 66% e 69%, respectivamente) (124).

Revacinação 10 anos após a primeira ou segunda dose de VPP23 foi associada a reações locais e sistêmicas que foram geralmente leves e resolvidas em 1 semana. Não houve eventos adversos graves, interrupções devido a um evento adversos e nem mortes. A Tabela 12 mostra a incidência dos eventos adversos relatados durante o estudo original pelos indivíduos que posteriormente foram incluídos no estudo de extensão (124).

Tabela 12 - Proporção de participantes do estudo de extensão que apresentaram reações locais ou sistêmicas no estudo original por dose de VPP23

Evento adverso	Estudo original		Estudo de extensão	
	1ª dose n = 72	2ª dose n = 71	2ª dose n = 71	3ª dose n = 71
Locais				
Qualquer evento	68%	92%	62%	83%
Dor	63%	86%	62%	73%
Inchaço	19%	56%	20%	38%
Eritema	10%	55%	20%	28%
Dor grave	1%	8%	6%	4%
Inchaço grave	1%	20%	4%	4%
Eritema grave	1%	20%	3%	1%
Sistêmicos				
Qualquer evento	44%	45%	46%	55%
Fadiga	11%	24%	27%	38%
Mialgia	8%	24%	24%	30%
Cefaleia	17%	15%	18%	28%
Calafrio	1%	6%	1%	10%
Temperatura ≥ 37,8° C	0%	1%	0%	6%
Fadiga grave	1%	4%	0%	3%
Mialgia grave	1%	4%	0%	1%
Cefaleia grave	0%	4%	0%	3%
Calafrio grave	0%	0%	0%	0%

Fonte: Musher, 2011 (124)

Tabela 13 - Principais características dos estudos incluídos na avaliação de segurança

	País	Número de participantes	Desenho	Comparador
Ciprero, 2016 (122)	Rússia	50	Aberto, braço único	Nenhum
Musher, 2010 (123)	Estados Unidos	1008	Randomizado, duplo-cego	Placebo

4.6 Avaliação da qualidade metodológica e da evidência

4.6.3 Revisões sistemáticas

A qualidade das revisões sistemáticas foi avaliada pela ferramenta AMSTAR-2 (81).

A revisão sistemática de Niederman e colaboradores (2021) (107) apresenta algumas falhas metodológicas: não foi realizada busca ampla da literatura (base de dados limitada a Pubmed), não foi relatado método suficientemente detalhado em forma de protocolo; a seleção e extração dos dados não foi realizada em duplicata; e os estudos primários incluídos não foram avaliados quanto ao risco de viés. Ressalta-se que nessa revisão sistemática não foram incluídos estudos patrocinados por entidades interessadas nos resultados positivos. Mesmo assim, os resultados foram positivos e os autores concluíram haver respaldo científico quanto ao uso da VPP23 na população de idosos.

Os mesmos estudos primários incluídos por Niederman e colaboradores (2021) (107) foram avaliados em outras revisões sistemáticas, como em Falkenhorst (2017) (85), que apresentou alta qualidade metodológica. **Ao comparar as interpretações dos dois autores, observa-se sinergia na interpretação e análise dos estudos primários entre as duas revisões sistemáticas.**

A revisão sistemática de Berild et al., 2020 foi considerada de baixa qualidade metodológica pois não apresentou registro prévio do protocolo de revisão e não inclusão da análise do risco de viés dos estudos primários na discussão dos resultados (Quadro 6).

As revisões de Kraicer-Melamed et al., 2016 (104), Schiffner-Rohe et al., 2016 (106) e são de qualidade baixa devido ao não registro prévio do protocolo de revisão, não realização de busca ampla da literatura, não inclusão da análise do risco de viés dos estudos incluídos nas estimativas encontradas na meta-análise e na discussão dos resultados. (Quadro 6).

Em tempo, essas revisões sistemáticas incluíram ensaios clínicos sabidamente viesados e com baixa qualidade metodológica, como Alfageme, 2016 (86), Maruyama 2010 (89), Honkanen, 1999 (88) e Ortqvist, 1998 (87). Logo, os seus resultados podem estar comprometidos.

Tin et al., 2017 (103) recebeu qualidade moderada porque a extração de dados foi feita por um revisor, não reportou as fontes de financiamento dos estudos incluídos e não analisou o impacto da qualidade dos estudos incluídos nos resultados da meta-análise.

A revisão sistemática de Falkenhorst e colaboradores (2017) (85) e Moberley et al., 2013 (102) apresentaram alta qualidade metodológica (Erro! Fonte de referência não encontrada.). Por essa razão, a magnitude do efeito dessas revisões sistemáticas deve ser priorizada para responder as perguntas científicas formuladas.

Quadro 5 - Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas

Estudo	Questão e inclusão	Protocolo	Seleção dos desenhos dos estudos	Busca ampla	Seleção dos estudos em duplicata	Extração de dados em duplicata	Justificativa para exclusão de estudos	Detalhes dos estudos incluídos	Risco de viés	Fontes de financiamento dos estudos incluídos	Métodos estatísticos	Impacto do risco de viés na meta-análise	Discussão contemplou o risco de viés dos estudos individuais	Explicação da heterogeneidade	Viés de publicação	Conflitos de interesse
Niederman, 2021 (107)	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Sim	NA	NA	Sim*	Sim*	Não	Sim
Falkenhorst, 2017 (85)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não**	Sim
Berild, 2020 (121)	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	NA	Não	Sim*	NA	Sim
Kraicer-Melamed, 2016 (104)	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Moberley, 2013 (102)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim

Estudo	Questão e inclusão	Protocolo	Seleção dos desenhos dos estudos	Busca ampla	Seleção dos estudos em duplicata	Extração de dados em duplicata	Justificativa para exclusão de estudos	Detalhes dos estudos incluídos	Risco de viés	Fontes de financiamento dos estudos incluídos	Métodos estatísticos	Impacto do risco de viés na meta-análise	Discussão contemplou o risco de viés dos estudos individuais	Explicação da heterogeneidade	Viés de publicação	Conflitos de interesse
Schiffner-Rohe, 2016 (106)	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim
Tin, 2017 (103)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não***	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim

* Mesmo sem ter realizado meta-análise nem avaliação do risco de viés, os autores discutem os resultados apontando as limitações metodológicas.

** Os autores justificaram a não avaliação de viés de publicação devido ao número pequeno de estudos

*** Somente 10% dos estudos foram extraídos em duplicata.

4.6.4 Ensaios clínicos

O ensaio clínico de Musher et al., 2010 (123) teve risco de viés incerto porque os eventos adversos foram reportados pelos participantes em um diário e não é relatado se houve avaliação clínica para confirmação de evento.

O estudo de Ciprero *et al.*, 2016 (122) foi aberto, de braço único, por isso, os participantes e a equipe do estudo estavam cientes da intervenção designada. Isso fez com que o domínio de processo de randomização tivesse alto risco de viés, levando a um alto risco de viés global (Tabela 11). A falta de cegamento de participantes, equipe e avaliadores do desfecho pode levar a um viés na condução do estudo, interferindo na coleta e análise dos dados, e conseqüentemente na confiabilidade dos resultados.

Tabela 14 - Risco de viés dos estudos incluídos para avaliação de segurança

<u>Estudo</u>	<u>Desfecho</u>	<u>Randomização</u>	<u>Desvio da intervenção pretendida</u>	<u>Dados faltantes</u>	<u>Mensuração do desfecho</u>	<u>Reporte seletivo de resultados</u>	<u>Global</u>
Ciprero, 2016	Segurança						
Musher, 2010	Segurança						

Legenda

-  Baixo risco
-  Risco incerto
-  Alto risco

4.6.5 Qualidade geral da evidência

Para dos desfechos de eficácia a qualidade geral da evidência foi avaliada a partir da RS e meta-análise de Falkenhorst, 2016 (85) por ser de melhor qualidade metodológica (Tabela 15). Os autores consideraram todas as meta-análises publicadas previamente e realizaram análises de subgrupos para analisar como eles podem interferir nos resultados da meta-análise.

A qualidade da evidência para o desfecho eficácia contra DPI (qualquer sorotipo) foi alta. Portanto, há forte confiança de que o efeito em mundo real seja próximo do estimado nesta meta-análise (78).

A qualidade da evidência para o desfecho eficácia contra pneumonia pneumocócica foi baixa. A evidência foi rebaixada em 1 nível nos domínios risco de viés e imprecisão.

Na análise conjunta, 2 ensaios clínicos foram considerados de baixo risco de viés e 2 com risco de viés alto, já sinalizados ao longo do dossiê, porque a maioria ou todos os casos de pneumonia pneumocócica relatados foram diagnosticados usando testes sorológicos insuficientemente específicos para anticorpos de pneumolisina. O julgamento para esse domínio teve preocupações sérias porque um destes estudos tem alto peso na estimativa de efeito final, devido ao alto número de pacientes incluídos.

Preocupações sérias foram atribuídas também ao domínio imprecisão. Para uma meta-análise que soma entre 100 e 200 eventos com redução do risco relativo de 25%, o limiar para o tamanho ótimo de informação é atingido se a proporção de eventos no grupo controle for 50% ou maior, o que não acontece neste caso. Seguindo as orientações do sistema GRADE, se o tamanho ótimo da informação não for atingido, a evidência deve ser rebaixada (78).

A evidência para eficácia contra pneumonia pneumocócica não foi rebaixada no domínio inconsistência porque os autores fizeram análise de subgrupo para explicar o motivo da alta heterogeneidade. Após a exclusão dos ECR com alto risco de viés, a heterogeneidade desaparece.

A qualidade da evidência para o desfecho efetividade contra DPI tipo vacinal é moderada. A evidência originada de estudos observacionais é de baixa qualidade. De acordo com o sistema GRADE a magnitude do efeito é grande quando ocorre redução de, no mínimo, metade do risco ($RR \leq 0,5$) (78). Por isso, a evidência foi elevada em 1 nível ($RR 0,27$; $IC 95\% 0,16-0,44$).

A qualidade da evidência para o desfecho eventos adversos é moderada devido ao rebaixamento da evidência no domínio risco de viés. O ECR recebeu a classificação de risco de viés incerto conforme as justificativas apresentadas anteriormente (Tabela 14).

Tabela 15 - Qualidade geral da evidência

Autores: Falkenhorst, 2016; Musher, 2010

Pergunta: VPP23 comparada a não vacinar para idosos com 60 anos

Contexto: População geral

Qualidade da evidência							Número de pacientes		Efeito		Qualidade	Importância
Nº de estudos	Desenho de estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	VPP23	não vacinar	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Eficácia contra doença pneumocócica invasiva (qualquer sorotipo)												
4	Ensaio clínico randomizados	Não sério	Não sério	Não sério	Não sério	Nenhum	22279/22282 (100.0%)	21295/21308 (99.9%)	RR 0.27 (0.08 a 0.90)	730 a menos per 1,000 (de 919 a menos a 100 a menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	
Eficácia contra pneumonia pneumocócica												
4	Ensaio clínico randomizados	Sério ^a	Não sério ^b	Não sério	Sério ^c	Nenhum	85/22282 (0.4%)	98/21308 (0.5%)	RR 0.75 (0.35 a 1.62)	1 a menos per 1,000 (de 3 a menos a 3 a mais)	⊕⊕○○ BAIXA	
Efetividade contra doença pneumocócica invasiva tipo vacinal												
2	Estudos observacionais	Não sério	Não sério	Não sério	Não sério	Nenhum	181 casos 493 controles		RR 0.27 (0.16 a 0.44)	-	-	⊕⊕⊕○ MODERADA
							-	0.0%				
Eventos adversos												
1	Ensaio clínico randomizado	Sério ^d	Não sério	Não sério	Não sério	Nenhum	-	-	Não estimável	-	⊕⊕⊕○ MODERADA	

IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo. a. 3 ECR com risco de viés baixo e 2 com alto risco de viés. b. Heterogeneidade = 78%. c. Intervalo de confiança amplo e ultrapassa a linha de nulidade de efeito. d. Risco de viés incerto

4.7 Conclusões sobre a overview

O número necessário para vacinar (NNV) é definido como o número de pessoas precisaram ser vacinadas para prevenir um evento devido à doença a cada ano. Como as doenças evitáveis por vacinas geralmente têm um curto período de incubação, uma curta duração e podem ser recorrentes, o NNV é considerado para o período de 1 ano (125).

O número necessário a vacinar pode ser calculado como $1/(\text{incidência anual} \times \text{eficácia/efetividade})$ (2). Usando o número de casos da RS de Falkenhorst e colaboradores (2017) (85) por ser de alta qualidade metodológica, tem-se que para DPI ocorrem 0,61 casos a cada 1000 idosos não vacinados, então 2.272 idosos precisariam ser vacinados para evitar 1 caso de DPI considerando a eficácia/efetividade de VPP23 de 73%. Para o desfecho pneumonia pneumocócica, ocorrem 21,6 casos a cada 1000 idosos não vacinados, então 71,4 idosos para evitar 1 caso de pneumonia pneumocócica por ano considerando a eficácia/efetividade 64%. Ao considerar o estudo de síntese com melhor evidência científica, percebe-se que o efeito protetor da VPP23 é percebido na população de idosos.

Há grande variabilidade na magnitude do efeito de VPP23 nas populações estudadas. Para os casos de DPI, a despeito da variabilidade, a oportunidade clínica e de saúde pública da vacinação é díspare em todas as revisões sistemáticas apresentadas. São os casos DPI os maiores responsáveis por hospitalizações no SUS, elevado tempo de permanência e alta mortalidade. É principalmente no combate à DPI que a VPP23 pode impactar muito positivamente na população de idosos brasileiros, reduzindo a carga da doença.

Em se tratando de pneumonia pneumocócica, observa-se na literatura científica elevada disparidade nos resultados apresentados. Há várias justificativas para tal, a citar: nos estudos primários, **(a)** distribuição distinta de sorotipos nas populações estudadas, **(b)** tempo de análise entre a vacinação e diagnóstico da doença (muito curto [14 dias] ou muito longo [mais de 5 anos]), **(c)** método para determinação do agente etiológico *S. pneumoniae* não validado ou pouco confiável e, por fim, **(d)** inclusão na revisão sistemática de estudos sabidamente com elevado risco de viés.

A análise detalhada dos estudos mostrou que as diferenças nos resultados foram oriundas dos estudos utilizados nas meta-análises, aquelas que seguiram os critérios de inclusão sugeridos pela revisão Cochrane de 2013 (102), obtiveram resultados similares entre 45-64% para pneumonia adquirida na comunidade (85,103,104). Contrariamente, outras meta-análises não mostraram eficácia/efetividade estatisticamente significativa

contra pneumonia (106,107,121), pois incluíram os ensaios de Ortvist et al (87) ou Honkanen et al (88).

As reações locais e sistêmicas com VPP23 foram geralmente leves e resolvidas em 1 semana (124).

Um estudo brasileiro avaliou a ocorrência de eventos adversos após 48 horas de vacinação com VPP23 em 152 indivíduos (média de idade 61,8 anos) em Sumaré (São Paulo). Em 36 indivíduos (23,7%) observou-se a ocorrência de eventos adversos, entre os quais 68% foram leves, sem repercussão nas atividades diárias. A dor no local da aplicação foi o sintoma mais frequentemente relatado, por 97,2% dos indivíduos. Eritema e edema local estiveram presentes em 6,3% e 5,1% dos casos, respectivamente. Foram referidos sintomas gerais por 12,8% dos investigados (mal-estar, febre, sonolência, dor no corpo) (126).

Na seção 4.8 – Informações adicionais, está relatado que em associação com a vacina de influenza, as reações mais comuns continuam sendo as de grau leve. E ainda que a vacinação pneumocócica tem efeito protetor para morte cardiovascular por qualquer causa.

Além dessa *overview* demonstrar eficácia e efetividade de VPP23 com moderada qualidade da evidência, também fica indicado pelo número necessário a vacinar que a vacinação com VPP23 tem alto grau de benefício clínico e utilidade pública.

Aliando a evidência científica com ferramentas para auxiliar o julgamento clínico, demonstra-se que é necessário que poucos indivíduos sejam vacinados para que haja benefício coletivo, traduzidos em redução do número de casos de doença pneumocócica invasiva e pneumonia pneumocócica na população de idosos.

A visão geral da *overview* é compartilhada pelo Instituto Butantan, o qual endereçou ofício ao DGITI/SCTIE/MS e o mesmo pode ser encontrado no Apêndice 3 deste dossiê.

4.8 Informações adicionais

4.8.3 Vacinação pneumocócica concomitante a vacinação para influenza

A coinfeção de pneumonia e influenza é frequentemente observada durante as estações em que influenza é mais frequente. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que 7% a 20% dos pacientes com influenza desenvolvem pneumonia bacteriana secundária, que é a principal causa de morte em pacientes com influenza. A administração da vacina polissacarídica pneumocócica pode fornecer proteção contra infecções e ajuda a reduzir a morbidade e mortalidade por doenças causadas por pneumococos durante as epidemias de influenza. Portanto, a vacinação dupla de pneumococo e influenza é recomendada para adultos com idade ≥ 65 anos pela OMS e pelo *Advisory Committee on Immunization Practices*.

Yin e colaboradores conduziram uma revisão sistemática com meta-análise para avaliar eficácia e segurança de estudos epidemiológicos que compararam a vacinação dupla de influenza e pneumococo com a vacinação pneumocócica isolada e a vacinação contra influenza isolada (127).

Os desfechos de eficácia foram incidência de pneumonia, pneumonia pneumocócica e influenza, e as taxas de mortalidade por qualquer causa e de hospitalização por qualquer causa (127).

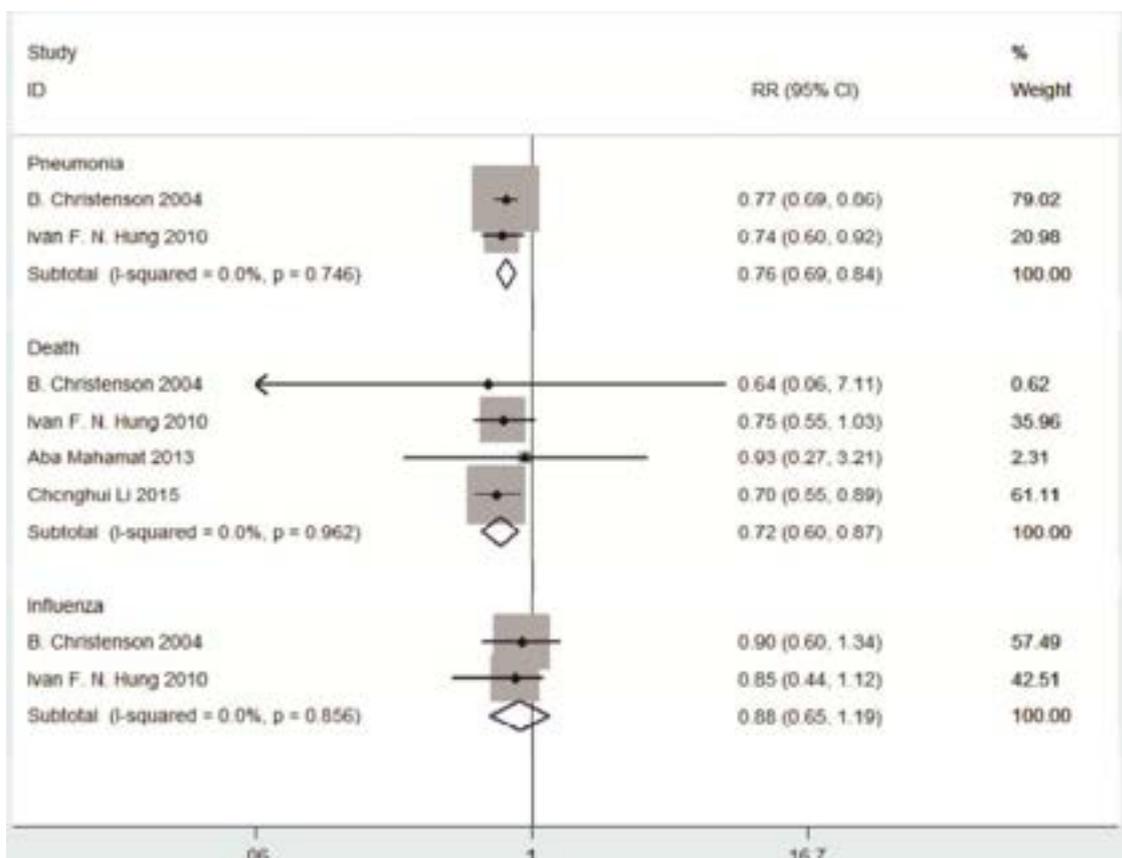
Os desfechos de segurança foram reações locais e sistêmicas após a vacinação.

As etapas de seleção, extração e avaliação da qualidade foram feitas por dois revisores independentes. Os estudos foram avaliados pela ferramenta *Newcastle-Otawa* (127).

Os riscos relativos agrupados para incidência de pneumonia e morte após vacinação dupla em comparação com a vacinação pneumocócica sozinha foi de 0,76 (IC95% 0,69-0,84; $I^2 = 0\%$) e 0,72 (IC95% 0,60-0,87; $I^2 = 0\%$), respectivamente. Além disso, não houve diferença significativa no risco de gripe (RR 0,88; IC 95% 0,65-1,19; $I^2 = 0\%$; Figura 18) (127).

Em comparação com a vacinação pneumocócica isolada, a vacinação dupla resultou em 24% (IC95% 16-31%) de redução, estatisticamente significativa, em incidência de pneumonia, e redução, estatisticamente significativa, de 28% (IC95% 13-40%) na taxa de mortalidade por qualquer causa (127).

Figura 18 - Gráfico de floresta das estimativas de eficácia comparada de vacinação dupla e vacina pneumocócica isolada



Fonte: Yin, 2018

Em relação aos desfechos de segurança, em comparação com a vacinação pneumocócica isolada, os riscos de inchaço (RR 1,15; IC95% 0,83-1,60), vermelhidão (RR 1,18; IC95% 0,97-1,44), limitação do movimento do braço (RR 0,94; IC95% 0,86-1,11) e dor (RR 1,13; IC95% 0,97-1,32) aumentaram em pacientes que receberam vacinação dupla, mas as diferenças não foram estatisticamente significativas (127).

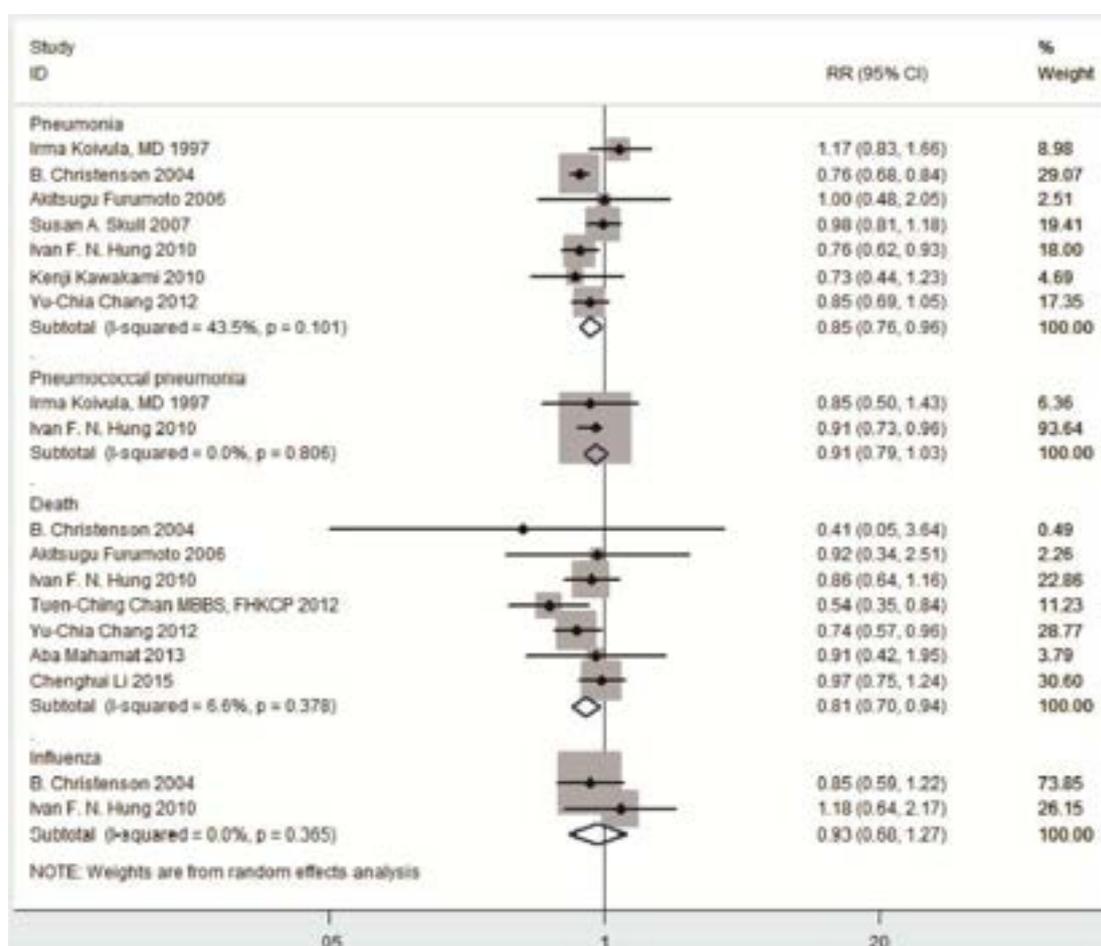
Os riscos de dor de cabeça (RR 1,29; IC95% 1,17-1,43), fadiga (RR 1,23; IC95% 1,09-1,40), e calafrio (RR 1,34; IC95% 1,10-1,62) foram significativamente maiores em pacientes que receberam vacinação dupla, mas os riscos de febre, dores musculares e artralgia não diferiram entre as duas estratégias de vacinação (127).

Em comparação com a vacinação contra influenza isolada, os resultados mostraram que a vacinação dupla resultou em incidência significativamente menor de pneumonia (RR 0,85; IC95% 0,76-0,96; I² = 43,5%) e taxa de mortalidade (RR 0,81; IC95% 0,70-0,94; I² = 6,6%). O RR agrupado de pneumonia pneumocócica para

vacinação dupla foi de 0,91 (IC95% 0,79-1,03; $I^2 = 0\%$). Para frequência de infecção por influenza, o RR agrupado foi de 0,93 (IC 95% 0,68-1,27; $I^2 = 0\%$; Figura 19) (127).

Em outras palavras, o efeito preventivo incremental da vacinação dupla versus vacinação contra influenza isolada, para pneumonia por qualquer coisa e morte por qualquer causa em idosos foi de 15% (IC 95% 4%–24%) e 19% (IC 95% 6%–30%), respectivamente (127).

Figura 19 - Gráfico de floresta das estimativas de eficácia comparada de vacinação dupla e vacina contra influenza isolada



Fonte: Yin, 2018

Para os desfechos de segurança, as análises demonstraram que a vacinação dupla aumentou significativamente o risco de reações locais em comparação com a vacinação contra influenza isolada. Os RRs para inchaço, vermelhidão, dor e limitação do movimento do braço foram 3,58 (IC95% 1,05–12,15), 3,37 (IC95% 1,46–7,78), 2,21 (IC95% 1,86–2,63) e 2,51 (IC95% 1,02–6,20), respectivamente (127).

A vacinação dupla também aumentou significativamente o risco de fadiga (RR 1,18; IC95% 1,04-1,33; $I^2 = 22\%$), calafrios (RR 1,61; IC 95% 1,23-2,09; $I^2 = 31\%$), dores musculares (RR 1,45; IC 95% 1,15-1,83; $I^2 = 73\%$) e artralgia (RR 1,24 IC 95% 1,10-1,41; $I^2 = 0\%$). Comparado com a vacinação contra influenza isolada, os riscos de febre (RR 1,59; IC 95% 0,91-2,80) e dor de cabeça (RR 1,21; IC 95% 0,99-1,48) em pacientes que receberam vacinação dupla foram mais altos, mas as diferenças não foram estatisticamente significativas (127).

Os autores concluíram que a vacinação simultânea contra influenza e pneumococo é superior à vacinação pneumocócica isolada entre os idosos. O aumento da frequência de alguns eventos adversos pode ser parcialmente explicado pela adição da vacina pneumocócica. Contudo, a vacinação dupla demonstrou segurança aceitável (127).

4.8.4 Efeito protetor da VPP23 para eventos cardiovasculares

A inflamação relacionada à patógenos respiratórios, como influenza e *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) está associada a aumento do risco de eventos cardiovasculares (128).

Um evento coronariano ou acidente vascular cerebral podem acontecer pela desregulação da cascata de coagulação provocada pela resposta dos componentes da imunidade celular. As infecções também aumentam a atividade simpática e a demanda de oxigênio, resultando na redução do fornecimento de oxigênio e, possível infarto ou insuficiência cardíaca (128).

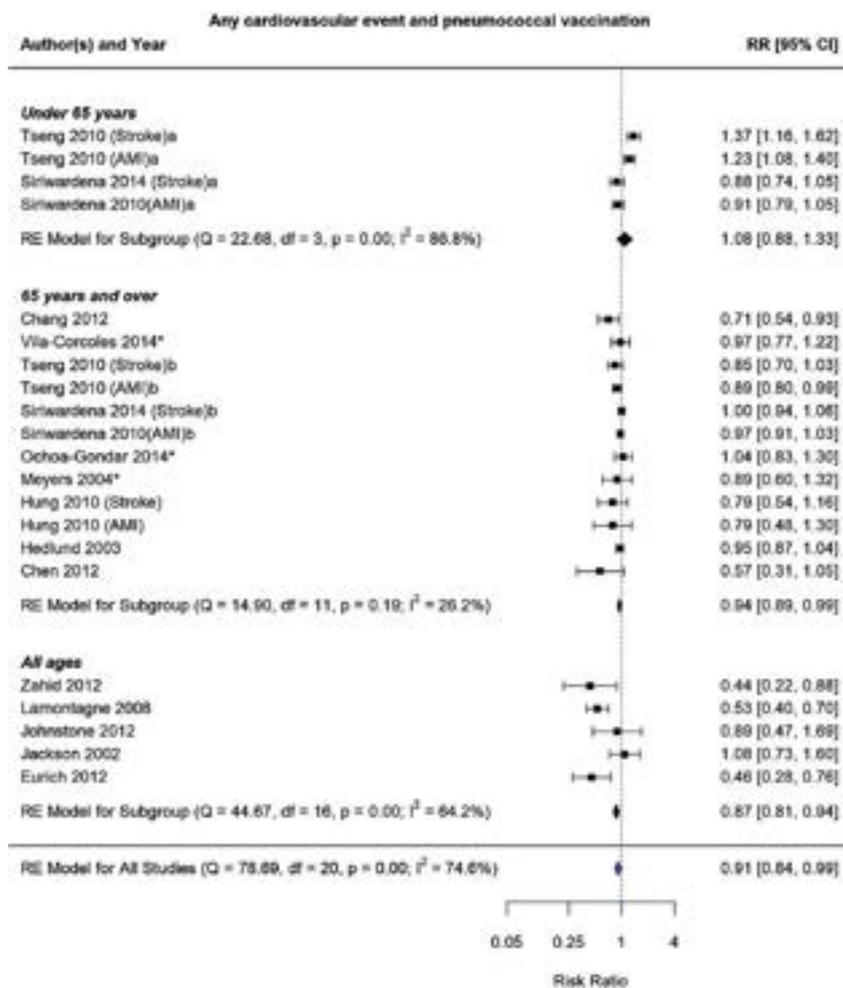
Uma meta-análise avaliou o efeito protetor da vacinação pneumocócica para eventos cardiovasculares. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, coortes e caso-controle avaliando vacina pneumocócica e ocorrência de qualquer complicação cardíaca em adultos (128).

Os 18 estudos incluídos mostram que a vacinação diminui o risco de qualquer doença cardiovascular (RR 0.91; IC95% 0,84-0,99; $I^2 = 74,64\%$; $p < 0.0001$) para adultos acima de 18 anos. Estratificando por idade a redução de risco permanece significativa para idosos (RR 1.08; IC 95%: 0.88–1.33; $I^2 = 86.8\%$; $p < 0.0001$; Figura 20) (128).

A estratificação da análise em grupos de eventos cardiovasculares e cerebrovasculares mostrou que houve redução de risco para infarto em idosos (RR

0,93; IC 95% 0,88-0,99; I² = 31.0%; p = 0.20). Não foi observada redução de risco significativa para eventos cerebrovasculares (RR 0,96; IC95% 0.83–1,10; I² = 74.3%; p < 0.001) (128).

Figura 20 - Qualquer evento cardíaco e vacinação pneumocócica



Fonte: Marra et al. 2020

5 Análise de Custo-efetividade

5.4 Objetivo do modelo

Avaliar a razão de custo-efetividade da vacinação pneumocócica universal de idosos com VPP23 em comparação a não vacinação para a prevenção de doença pneumocócica invasiva e pneumonia pneumocócica.

5.5 Perspectiva

A perspectiva da análise é a do Sistema Único de Saúde, incluindo apenas custos médicos diretos.

5.6 Horizonte temporal

A análise de custo-efetividade foi conduzida com um horizonte temporal ao longo da vida (*lifetime*). O horizonte temporal foi escolhido por capturar todos os benefícios proporcionados pela vacinação com VPP23 ao longo da vida das pessoas.

5.7 Intervenção e comparadores

A intervenção avaliada é a vacinação com VPP23 em dose única (sem revacinação). Com relação ao comparador, elegeram-se a “não vacinação”, uma vez que, até o momento, o Programa Nacional de Imunização contempla a população de idosos somente com a vacinação anual contra influenza (realizada em campanhas anuais) e vacinação contra febre amarela e, difteria e tétano a cada 10 anos.

5.8 Desconto

Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos, conforme recomendação das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (129).

5.9 Estrutura do modelo

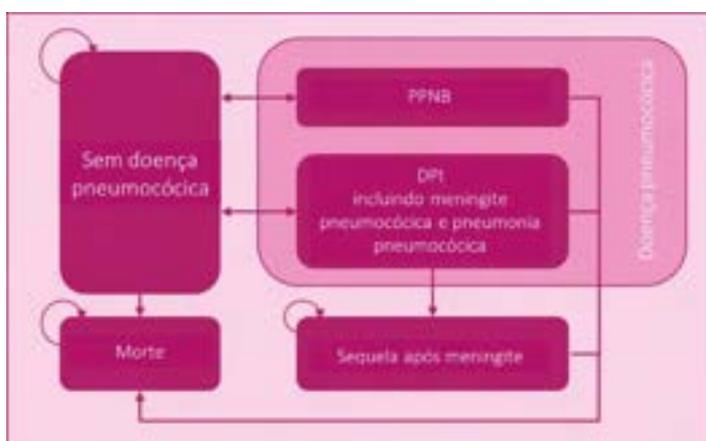
Foi desenvolvido um modelo de Markov em Microsoft Excel®, contendo simulação de coorte, com o intuito de avaliar a relação de custo-efetividade da vacina pneumocócica para idosos. O modelo é dividido em 5 estados de saúde (Figura 20):

1. Sem doença pneumocócica
2. Pneumonia pneumocócica não bacterêmica
3. Doença pneumocócica invasiva
4. Sequelas após meningite
5. Morte

Todos os indivíduos entram no modelo aos 60 anos de idade no estado *sem doença pneumocócica* e tem o risco de desenvolver *pneumonia pneumocócica não bacterêmica* ou *doença pneumocócica invasiva*. Ao entrar nos estados *pneumonia pneumocócica não-bacterêmica* e *doença pneumocócica invasiva*, os indivíduos podem seguir para o estado *morte*, recuperar-se completamente e retornar ao estado *sem doença pneumocócica* ou desenvolver sequelas após *doença pneumocócica invasiva*, na forma de meningite (Figura 20).

Assumiu-se que um segundo episódio de pneumonia pneumocócica não bacterêmica ou doença pneumocócica invasiva após sequelas por meningite é uma condição rara. Portanto, o indivíduo pode seguir para o estado *morte* ou permanecer no *estado sequela após meningite* (Figura 21).

Figura 21 - Estrutura do modelo



Notas: PPNB = pneumonia pneumocócica não bacterêmica; DPI = doença pneumocócica invasiva

O modelo adotado para esta submissão foi previamente utilizado em estudos de custo-efetividade da VPP23 em idosos na Alemanha, Reino Unido e França (130–132).

5.10 Duração do ciclo de Markov

Adotou-se a duração do ciclo de 1 ano para contornar a sazonalidade da doença pneumocócica. A correção de meio ciclo foi aplicada para explicar o fato de que eventos e transições podem ocorrer em qualquer ponto durante o ciclo, não necessariamente no início ou no final de cada ciclo.

5.11 Pressupostos do modelo

Foram assumidos os seguintes pressupostos:

- A vacina é administrada no primeiro ano da simulação do modelo.
- As probabilidades para doença pneumocócica invasiva e pneumonia pneumocócica não-bacterêmica consideram que o paciente pode desenvolver essas condições até duas vezes por ano, ainda que improvável.
- Depois do estado de saúde *sequela após meningite*, os pacientes não desenvolvem outro episódio de doença pneumocócica invasiva ou pneumonia pneumocócica não-bacterêmica, pois tal situação é considerada rara. Portanto, *sequela após meningite* é um estado absorvivo como o estado morte.
- Apenas uma vacinação infantil pode estar ativa no programa nacional de imunização de cada vez.
- A eficácia da vacina VPP23 diminui linearmente ao longo de um horizonte de tempo de 10 anos para 0% de eficácia.

5.12 Parâmetros do modelo, cálculos e inputs

5.12.1 População

O modelo considerou a vacinação da população geral, ou seja, a inclusão da vacinação de rotina no PNI. Dessa forma, foram considerados idosos, incluindo os de baixo risco.

Em estudos de coorte brasileiros é descrito que 67,8% dos adultos acima de 50 anos têm 2 ou mais comorbidades. Doenças osteoarticulares e hipertensão são as mais

comuns (133). Em um estudo de coorte em Pelotas com idosos, as prevalências de condições crônicas associadas à doença pneumocócica foram: doenças cardíacas 32%, diabetes 23,6%, enfisema 6,5%, asma 6,4%, insuficiência renal 4%, câncer 10,2% (134).

Em um cenário conservador, é razoável supor que a porcentagem de idosos em risco para doença pneumocócica no Brasil seja de 32% ou mais (com base na maioria das doenças de prevalência associada à DPI) e que, pelo menos 10%, são de alto risco ou imunocomprometidos.

5.12.2 Tábua de vida

Foi incluída uma tábua de vida que cobre a mortalidade de fundo para a coorte. A tábua de vida apresenta as probabilidades anuais de falecer específicas por idade, com base na população geral. Essas probabilidades são aplicadas à população do modelo para garantir que a sobrevida natural da população em geral seja refletida. Presume-se que as pessoas não tenham mais de 100 anos no modelo. A tábua de vida utilizada no modelo foi obtida do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (135).

5.12.3 Parâmetros clínicos

- Incidência e letalidade de doença pneumocócica invasiva

A incidência de doença pneumocócica invasiva foi baseada em um relatório da Suécia para regiões do país com um programa de vacinação infantil com vacina pneumocócica conjugada 10-valente consolidado, taxa de cobertura vacinal infantil semelhante à observada no Brasil e sem vacinação para idosos. As taxas aplicadas no modelo foram 7,2/100 mil pessoas para 60-64 anos e 40,1/100 mil pessoas para maiores de 65 anos (136) (Tabela 11).

Para a letalidade de doença pneumocócica invansiva adotaram-se as porcentagens de 43,8% para a faixa etária de 60 a 64 anos; 47,9% para a faixa etária de 65 a 69 anos; 51,8% para a faixa etária de 70 a 74 anos; 55,6% para a faixa etária de 75 a 79 anos; e 63,5% para a faixa etária de 80 a 100 anos (12) (Tabela 11).

A incidência inicial de doença pneumocócica invasiva é reduzida com a administração de VPP23 de acordo com a eficácia da vacina e efeitos de substituição de sorotipo.

- Incidência e letalidade de pneumonia pneumocócica não-bacterêmica

A incidência de pneumonia pneumocócica não bacterêmica foi extraída do estudo de Lopardo, et al. 2018 que estimou a incidência e mortalidade por pneumonia adquirida na comunidade em cidades da América Latina. Considerou-se que a melhor *proxy* para a população brasileira é a estimativa encontrada para a cidade General Roca (Argentina): 1.100/100.000 pessoas-ano para 60-64 anos e 2.949/100.000 pessoas-ano para maiores de 65 anos (137) (Tabela 11).

Considerou-se que 27,3% dos casos de pneumonia são causados por *S. pneumoniae* (11). A incidência inicial de pneumonia pneumocócica não-bacterêmica é reduzida com a administração de VPP23 de acordo com a eficácia da vacina e efeitos de substituição de sorotipo.

Considerou-se a taxa de letalidade por pneumonia pneumocócica não-bacterêmica ambulatorial igual a zero, premissa essa conservadora para a análise da eficiência de VPP23, pois não leva em conta os casos de óbito que eventualmente ocorreram em nível ambulatorial e seriam evitados com a vacinação.

Para a letalidade de pneumocócica não-bacterêmica hospitalar adotaram-se as porcentagens de 12,2% para a faixa etária de 60 a 64 anos; 13,5% para a faixa etária de 65 a 69 anos; 15,2% para a faixa etária de 70 a 74 anos; 17,4% para a faixa etária de 75 a 79 anos; e 23,7% para a faixa etária de 80 a 100 anos (12) (Tabela 11).

- Porcentagem de meningite e de sequela de meningite

Para a proporção de meningite entre as doenças pneumocócicas invasivas, foi adotado no modelo os números de vigilância epidemiológica do Chile por serem os únicos dados de vigilância ativa na América Latina. No Brasil, existe a vigilância passiva que pode superestimar a proporção de meningite, já que esta é uma doença de notificação compulsória.

Baseado no boletim epidemiológico mais recentemente publicado pelo *Instituto de Salud Pública de Chile*, em 2021, considerou-se que 14,1% dos casos de doença pneumocócica correspondem a meningite para todas as faixas etárias (14). A proporção de pacientes com meningite que desenvolve sequela foi considerada 31,7% para todas as faixas etárias (15) (Tabela 11).

- Porcentagem de hospitalizações por pneumonia pneumocócica não bacterêmica

A porcentagem de casos de pneumonia pneumocócica não-bacterêmica hospitalar foi modelada como a porcentagem de casos de pneumonia pneumocócica não-bacterêmica que precisam de atendimento hospitalar. Esta porcentagem indica o número de pacientes com pneumonia pneumocócica não-bacterêmica internados, que é calculado com base na razão entre a incidência de pneumonia pneumocócica não-bacterêmica ambulatorial e a incidência de pneumocócica não-bacterêmica em pacientes internados.

A proporção de hospitalização foi extraída do estudo de Buzzo *et al.*, 2013 que avaliou morbidade e mortalidade por pneumonia em adultos a partir de 50 anos em alguns países da América do Sul, incluindo o Brasil (138). As taxas de hospitalização por faixa etária estão na Tabela 16.

Tabela 16 - Dados epidemiológicos de doença pneumocócica invasiva e pneumonia pneumocócica não-bacterêmica imputados no modelo

Idade	Incidência de DPI por pessoa	Incidência de PPNB por pessoa	Letalidade de DPI	Letalidade de PPNB (hospitalar)	% de meningite em DPI	% de sequela em pós-meningite nos casos de meningite em DPI	% de hospitalização de PPNB
60 - 64	0,00003	0,000560	43,8%	12,2%	14,1%	31,7%	42,0%
65 - 69	0,000210	0,002670	47,9%	13,5%	14,1%	31,7%	47,0%
70 - 74	0,000180	0,002370	51,8%	15,2%	14,1%	31,7%	47,0%
75 - 79	0,000180	0,002370	55,6%	17,4%	14,1%	31,7%	30,0%
80 - 84	0,000160	0,002140	63,5%	23,7%	14,1%	31,7%	30,0%
85 - 89	0,000160	0,002140	63,5%	23,7%	14,1%	31,7%	30,0%
90 - 94	0,000160	0,002140	63,5%	23,7%	14,1%	31,7%	30,0%
95 - 100	0,000160	0,002140	63,5%	23,7%	14,1%	31,7%	30,0%

Notas: DPI = doença pneumocócica invasiva; PPNB = pneumonia pneumocócica não-bacterêmica.

- Porcentagem de resistência antimicrobiana em DPI e PP não bacterêmica

Outro parâmetro clínico é a resistência antimicrobiana, que é específica ao sorotipo. Neste modelo, considerou-se que a distribuição de sorotipos basal e a resistência antimicrobiana eram iguais para doença pneumocócica invasiva e de pneumonia pneumocócica não-bacterêmica. Os dados imputados foram retirados dos dados publicados pelo Sistema Regional de Vacinas (SIREVA) em 2020 (139) (Tabela 17).

Tabela 17 - Porcentagem de resistência antimicrobiana e distribuição de sorotipos de *S. pneumoniae* considerados no modelo

Sorotipo	% de resistência antimicrobiana	Distribuição basal de sorotipos do modelo
1	0,0%	0,0%
2	0,0%	3,0%
3	0,0%	15,0%
4	0,0%	1,0%
5	0,0%	1,0%
6B	32,0%	1,0%
7F	0,0%	0,0%
8	0,0%	4,0%
9N	0,0%	4,0%
9V	0,0%	1,0%
10A	7,1%	3,0%
11A	8,3%	5,0%
12F	0,0%	4,0%
14	50,0%	1,0%
15BC	8,6%	2,0%
17F	4,3%	0,0%
18C	0,0%	0,0%
19A	61,5%	14,0%
19F	37,8%	0,0%
20	0,0%	0,0%
22F	0,0%	4,0%
23F	16,2%	0,0%
33F	6,7%	0,0%
Tipos não vacinais	0,68%	37,00%

Fonte: Sireva 2020 (139)

- Eficácia da vacina

A eficácia da VPP23 é considerada como a redução percentual nas incidências de doença pneumocócica invasiva e pneumonia pneumocócica não-bacterêmica basais, as quais correspondem à incidência da linha de base que corresponde ao ano inicial do modelo. As eficácias de VPP23 adotadas foram de 73,0% e 33,5% (85,103,140,141)

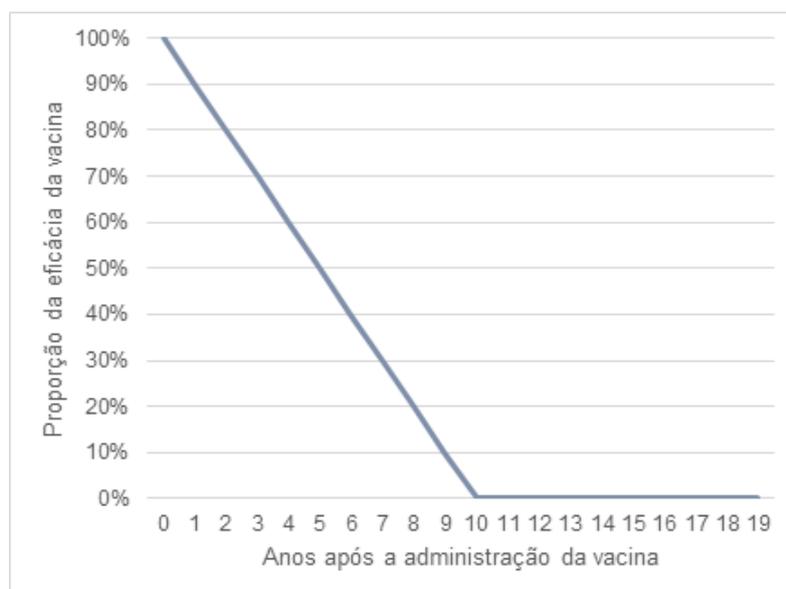
contra doença pneumocócica invasiva e pneumonia pneumocócica não-bacterêmica, respectivamente, conforme discutido na revisão sistemática.

Assumiu-se que a eficácia da vacina é a mesma para todos os sorotipos. A eficácia da vacina contra os sorotipos que não estão presentes na vacina foi definida como 0%.

- Diminuição da eficácia da vacina

A função de declínio da eficácia da vacina mostra a redução na eficácia da vacina com o passar do tempo. No modelo, considerou-se que a eficácia da vacina começa a partir da vacinação, chegando a 0% em 10 anos (115) (Figura 22).

Figura 22 - Declínio da eficácia de VPP23 imputado no modelo de custo-efetividade



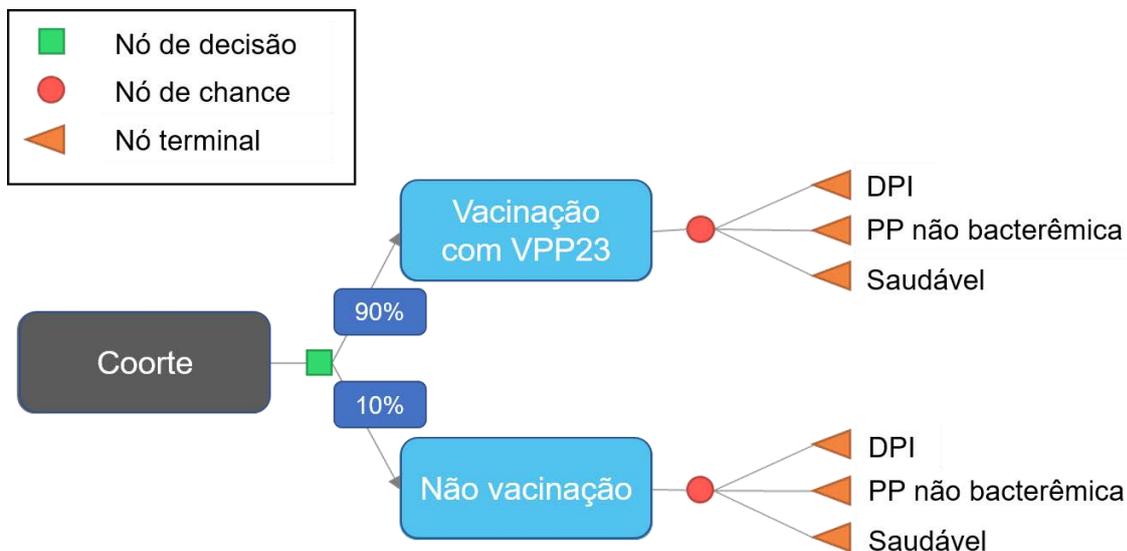
- Imunidade de rebanho

Em alguns países, foi demonstrado que a vacinação de crianças contra doença pneumocócica poderia reduzir a incidência na população idosa (142). Em 2010, a vacina pneumocócica conjugada 10-valente passou a integrar o Calendário Nacional de Vacinação do PNI para todas as crianças de 2 meses a 4 anos. A vacinação de crianças com a vacina pneumocócica conjugada 10-valente não foi associada à redução de internações por pneumonia em idosos, assim não se adotou a imunidade de rebanho no modelo matemático (71).

- Cobertura vacinal

O modelo corresponde a uma simulação de coorte. Logo, acompanha uma coorte fechada, de 60 anos, ao longo da vida (*lifetime*) e analisa a diferença em casos absolutos da doença e de recursos financeiros investidos entre a estratégia de *vacinação* e *não vacinação*. Na coorte de vacinação, a cobertura vacinal estabelece a probabilidade de receber VPP23 e, portanto, apresentar menor chance de ocorrência de doença pneumocócica (Figura 22).

Figura 23 - Fluxo de pacientes da coorte da estratégia de vacinação com VPP23



Notas: DPI: doença pneumocócica invasiva; PP: Pneumonia pneumocócica

Uma possível estratégia de adesão à vacinação, seria associá-la à campanha da gripe. Considerando este cenário, utilizou-se no modelo econômico com cobertura de 90%, baseado no histórico da taxa de cobertura da campanha vacinal contra o influenza (143).

5.12.1 Uso de recursos e custos

- **Aquisição e administração da vacina**

Os custos diretos de aquisição e administração da vacina foram extraídos da lista de preços de vacinas da PAHO 2021 e do estudo de custo-efetividade da vacinação com VPP23 em idosos brasileiros de Soárez *et al.*, 2015, respectivamente (Tabela 18).

Para inclusão no modelo de custos cujas referências reportavam os preços em dólares americanos, os mesmos foram convertidos usando a taxa de câmbio de U\$ 1 = R\$ 5,28.

Tabela 18 - Custos de aquisição e administração da vacina

Item de custo	Custo (R\$)	Fonte
Dose da vacina	45,56	PAHO 2021 (Revolving list)
Administração	10,00	Soárez, et al., 2015
Total	55,56	

Com o intuito de promover eficiência à assistência à saúde no setor público, tanto em termos logísticos quanto em termos de adesão ao programa de vacinação, simulou-se evento de vacinação concomitante à vacinação contra influenza. Vacina esta, já incluída no PNI para imunização de idosos e com histórico de taxa de cobertura vacinal próximo a 90%. Dessa forma não haveria necessidade de visita adicional da população ao serviço de saúde otimizando tempo da equipe de saúde.

- **Custos médicos**

Foram considerados os custos relacionados ao:

- tratamento ambulatorial de pneumonia pneumocócica não-bacterêmica;
- hospitalização por pneumonia pneumocócica não-bacterêmica;
- doença pneumocócica invasiva; e
- meningite e reabilitação de sequelas após meningite.

- **Tratamento ambulatorial de pneumonia pneumocócica não-bacterêmica**

Os itens de custo para tratamento ambulatorial de pneumonia pneumocócica não-bacterêmica seguiram as **Recomendações para o Manejo da Pneumonia Adquirida na Comunidade 2018**, considerando diagnóstico e tratamento (144). Entre as opções terapêuticas mencionadas na recomendação, foi selecionado o tratamento com levofloxacino 500 mg por dia durante 7 dias, para o caso-base.

Os custos de diagnóstico foram consultados no SIGTAP na competência de abril de 2021 e de tratamento ambulatorial, consultado na CMED em abril de 2021, para pneumonia pneumocócica não-bacterêmica. Os custos estão resumidos na Tabela 19 e o total representa o montante financeiro por evento.

Tabela 19 - Custo de tratamento ambulatorial para pneumonia pneumocócica

Item de custo	Custo (R\$)	Fonte
Consulta	10,00	SIGTAP
Raio-X de tórax	9,50	SIGTAP
Hemograma completo	4,11	SIGTAP
Glicose	1,85	SIGTAP
Sódio	1,85	SIGTAP
Potássio	1,85	SIGTAP
Cálcio	1,85	SIGTAP
Fósforo	1,85	SIGTAP
Levofloxacino caixa com 10 comprimidos	68,50	CMED (Eurofarma PF 18%)
Total	101,36	

Abaixo, são descritos os custos médios para cada episódio de tratamento envolvendo hospitalização. Essas informações foram extraídas do sistema de informação do SUS. Logo, trata-se de número baseado em vida real e prático no âmbito do SUS.

- **Tratamento de hospitalização por pneumonia pneumocócica não-bacterêmica**

No Sistema de Informação Hospitalar, foram recuperados os custos de internação para os CIDs A40.3, G00.1, M00.1, B95.3, G00.2, G00.8, G00.9, A40.9, A41.9, J86, J90, J91 entre 2014 e 2019 de idosos. Foi aplicada ao modelo do custo médio de internação considerando os CIDs citados e período de tempo analisado (R\$ 1.154,76) (73).

- Tratamento de hospitalização por doença pneumocócica invasiva

No Sistema de Informação Hospitalar, foram recuperados os custos de internação para os CIDs J13, J15, J18.0, J18.1, J18.9 entre 2014 e 2019 de idosos. Foi aplicada ao modelo do custo médio de internação considerando os CIDs citados e período de tempo analisado (R\$ 3.301,57) (73).

- Tratamento de hospitalização por meningite

A estimativa de custos de hospitalização por meningite foi feita pelo levantamento dos custos anuais de internação pela Classificação Internacional de Doenças (CID) no Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH-SUS), atribuídas aos CID-10: G001- Meningite pneumocócica, G002 - Meningite estreptocócica, G008 - Outras meningites bacterianas e G009 - Meningite bacteriana não especificada, no período de 2014 a 2019 (73).

O custo por caso de meningite aplicado ao modelo foi de R\$ 3.656,64. Esse valor foi calculado pela razão entre o custo total de internações e a quantidade de internações atribuídas aos CID-10 mencionados.

- Tratamento de sequelas após meningite

O custo de tratamento de sequelas após meningite se baseou no estudo de Jiang et al., 2015, de custo-efetividade das vacinas pneumocócicas em adultos na França (132). Pela disponibilidade de dados na França, os custos dos eventos foram levantados por microcusteio. O custo de tratamento de sequelas após meningite levantado pelos autores foi 1,42 vezes maior que o custo de tratamento de doença pneumocócica invasiva.

Por falta de dados brasileiros de tratamento de sequelas após meningite, assumiu-se o mesmo acréscimo de 1,42 ao custo calculado para doença pneumocócica invasiva. O custo aplicado ao modelo foi R\$ 4.688,23. Reconhece-se a fragilidade dessa suposição. No entanto, conforme será apresentado adiante, observa-se que esse parâmetro não tem influência significativa nos resultados.

5.12.4 Utilidades

- Utilidades do caso-base

Os valores de utilidade foram extraídos do estudo de Sisk et al., 2003 para a população de baixo risco (145). Nesse estudo foram considerados elegíveis para a população de baixo risco os indivíduos que não apresentavam uma das condições a seguir: doença cardiovascular crônica, doença pulmonar crônica, diabetes, alcoolismo, doença hepática crônica, doença renal crônica e imunossupressão. É fato notório a dificuldade de se obter valores de *utilidade* para a população brasileira. Com o intuito de investigar (e demonstrar) a eficiência da estratégia de vacinação com VPP23 para idosos, apresenta-se, além de QALY, outros desfechos duros como resultado da análise de caso base.

- Decréscimos de utilidade

Os decréscimos de utilidade para doença pneumocócica invasiva e pneumocócica não-bacterêmica e ambulatorial e hospitalar foram obtidos no estudo de Stoecker *et al.*, 2020 (142). Os decréscimos de utilidade para meningite foram obtidos no estudo de Bennett *et al.*, 2000.

Os decréscimos da utilidade foram implementados para calcular a redução na utilidade do caso-base após diagnóstico com doença pneumocócica. O decréscimo para doença pneumocócica invasiva é 0,009 por dia. Para pneumonia pneumocócica não-bacterêmica ambulatorial, internação por pneumonia pneumocócica não-bacterêmica e meningite, os decréscimos diários de utilidade são 0,004, 0,006 e 0,023, respectivamente.

Como os indivíduos com sequelas após meningite não podem se recuperar, o valor de utilidade fixo de 0,69 foi aplicado para esse estado de saúde, obtido no estudo de des Portes *et al.*, 2009 (146).

- Número de dias para decréscimo de utilidade

Para efeito de cálculo do decréscimo de utilidade, considera-se que os indivíduos permanecem por um período curto ou ficam permanentemente em um estado de

saúde. O decréscimo da utilidade por número de dias foi aplicado ao valor da utilidade do caso-base para cada estado de saúde (Tabela 20).

Conforme descrito acima, os indivíduos com sequelas após meningite receberam um valor de utilidade específico. Este valor de utilidade se aplica ao indivíduo até a transição para o estado de saúde *morte*.

O número de dias de permanência em cada estado de saúde foi obtido da apresentação de Stoecker no *Advisory Committee on Immunization Practices* em outubro de 2018 (147). Este número médio de dias é considerado no modelo para que o decréscimo da utilidade seja feito para os dias com a doença e não para toda a extensão do ciclo de Markov.

Tabela 20 - Número de dias por estado de saúde

Faixa etária	DPI (dias)	PPNB ambulatorial (dias)	PPNB hospitalar (dias)
60 – 64	21.000	15.000	15.000
65 – 69	21.000	15.000	15.000
70 – 74	21.000	15.000	15.000
75 – 79	21.000	15.000	15.000
80 – 84	21.000	15.000	15.000
85 – 89	21.000	15.000	15.000
90 – 94	21.000	15.000	15.000
95 – 100	21.000	15.000	15.000

Notas: DPI = doença pneumocócica invasiva; PPNB = pneumonia pneumocócica não-bacterêmica.

5.13 Análise de sensibilidade

As análises de sensibilidade podem ser usadas para explorar como a razão de custo-efetividade incremental varia quando os valores de entrada ou pressupostos do modelo são alterados.

A análise de sensibilidade determinística pode ser univariada ou multivariada. Nesta análise, cada *variável* foi variada para determinar a importância relativa da incerteza paramétrica em torno do resultado. Os cálculos do modelo foram realizados para cada parâmetro usando os valores definidos como limites superior e inferior. Esses valores podem corresponder à incerteza paramétrica,

refletida no erro padrão do parâmetro relatado nos estudos de referência. Quando nenhum erro padrão foi fornecido para os parâmetros de entrada, assumiu-se uma variação de $\pm 20\%$.

Os resultados da análise de sensibilidade determinística foram expressos em um diagrama de tornado. O diagrama de tornado exhibe para cada parâmetro de entrada, a variação no resultado do valor nominal. Os parâmetros com a maior importância relativa na razão de custo-efetividade incremental ficam no topo do diagrama de tornado.

A análise de sensibilidade probabilística, ou simulação de Monte Carlo de 2ª ordem, explora o impacto simultâneo das incertezas paramétricas no resultado. Nesta análise, os parâmetros são variados por amostragem aleatória a partir da distribuição estatística em torno de sua estimativa pontual. Foram executadas mil simulações de Monte Carlo (ou iterações).

5.14 Resultados

- **Desfechos clínicos**

A Tabela 21 fornece uma visão geral dos resultados clínicos traduzidos em casos evitados de doença pneumocócica invasiva, meningite, pneumonia pneumocócica não-bacterêmica ambulatorial e hospitalar e mortes devido a doença pneumocócica invasiva e pneumonia pneumocócica não-bacterêmica.

A comparação de VPP23 com a não vacinação resultaria em 719 casos a menos de doença pneumocócica invasiva, 801 casos a menos de meningite, 3.729 casos a menos de pneumonia pneumocócica não bacterêmica ambulatorial, e 3.263 de pneumonia pneumocócica não bacterêmica hospitalar, apenas para a coorte de 60 anos.

Novamente, importante lembrar que os números supracitados refletem somente uma coorte que inicia aos 60 anos de idade. Dessa forma, os casos evitados em populações mais idosas não estão sendo contemplados nesses resultados.

As mortes devido a doença pneumocócica invasiva e pneumonia pneumocócica não-bacterêmica hospitalar diminuem em 4,6% e 2,7%, respectivamente, quando a estratégia de vacinação é adotada.

Tabela 21 - Comparação de desfechos clínicos entre VPP23 e não vacinação

Desfechos	VPP23 (número de casos)	Não vacinação (número de casos)	Diferença em número de casos
DPI	13.334	14.053	-719 (5,4%)
Meningite	1.180	1.981	-801 (67,9%)
PPNB ambulatorial	135.612	139.341	-3.729 (2,75%)
PPNB hospitalar	86.589	89.852	-3.263 (3,77%)
Sequelas após meningite	596	628	-32 (5,34%)
Mortes por DPI	7.266	7.600	-334 (4,6%)
Mortes por PPNB hospitalar	14.224	14.607	-1.583 (2,7%)

Notas: DPI = doença pneumocócica invasiva; PPNB = pneumonia pneumocócica não-bacterêmica; VPP23 = vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente.

- **Custos**

A Tabela 17 fornece uma visão geral dos custos diretos associados ao tratamento dos casos, conforme indicado na Tabela 16. Os custos diretos incluem os custos de aquisição e administração da vacina e o tratamento para doença pneumocócica invasiva, pneumonia pneumocócica não-bacterêmica e casos de sequelas após meningite. Os custos extras de quando os pacientes apresentam resistência antimicrobiana durante o tratamento não foram incluídos na análise do caso-base.

Essa premissa torna os resultados ainda mais conservadores em termos de demonstração de eficiência da vacinação. Afinal, a política de vacinação com VPP23 para idosos também pode ser vista como estratégia para reduzir o número de casos de resistência antimicrobiana, como discutido na Seção 1 deste dossiê. Essa oportunidade não está contida nos resultados apresentados.

Em uma visão de curto prazo, a vacinação universal de idosos com VPP23 deve resultar em incremento nos custos assistenciais, mesmo porque o agente comparador é a ausência de qualquer intervenção protetiva à população em questão. No médio a longo prazo, na medida em que os efeitos da vacinação são percebidos, torna-se evidente o custo de oportunidade dessa estratégia de política pública. Com a redução dos eventos clínicos descritos na tabela anterior, percebe-se que o custo global médio do manejo da doença pneumocócica ambulatorial e hospitalar, além das sequelas após meningite com a VPP23, diminui em cerca de R\$ 5.378.577. Em outras palavras, ao diminuir os eventos clínicos supracitados, deixa-se de gastar cerca de R\$ 5 milhões, considerando a coorte de 60 ano, considerando somente os custos diretos médicos da esfera federal.

Considerando o preço praticado atualmente da vacina e sua administração, a política com vacinação traria investimento médio de R\$ 99.841.188 para a coorte de 60 anos durante o seu período de vida (Tabela 22).

Faz-se importante destacar que os custos de oportunidade capturados são aqueles apenas diretamente relacionados ao repasse financeiro da esfera federal do SUS. Os custos das esferas estaduais e municipais não estão considerados. Ainda, os custos indiretos relativos à economia familiar também não são levados em conta (perspectiva da sociedade). Se o fossem, muito provavelmente, a diferença seria menor para a estratégia com a vacinação.

Tabela 22 - Comparação de custos diretos entre VPP23 e não vacinação

Custos diretos	VPP23 (R\$)	Não vacinação (R\$)	Diferença (R\$)
Dose da vacina	88.265.959	0	88.265.959
Administração da vacina	11.575.229	0	11.575.229
Doença pneumocócica invasiva	22.043.654	23.901.863	-1.858.209
Meningite	3.442.426	3.732.611	-290.185
PPNB ambulatorial	6.921.230	7.231.898	-310.668
PPNB hospitalar	55.449.338	58.250.913	-2.801.575
Sequelas após meningite	1.399.105	1.517.045	-117.940
Total	185.654.514	90.901.720	94.752.794

Nota: VPP23 = vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente.

- **QALY e anos de vida**

A Tabela 23 mostra os QALYs, anos de vida e outros desfechos duros que seriam obtidos com a VPP23 e com a não vacinação. Conforme mencionado na seção metodológica, as *utilidades* consideradas não são oriundas da população brasileira, semelhante ao que ocorre na maioria das análises de custo-utilidade no Brasil. De todo modo, essas análises permanecem como um referencial para tomada de decisão e informação da morbimortalidade. Nos resultados abaixo, observa-se que a vacinação universal dos idosos tem potencial não somente para aumentar o tempo de vida, mas também a sua qualidade de vida.

Apesar de aparentemente a diferença ser pouco expressiva, recorda-se que a população corresponde a de idosos, onde a prevalência de comorbidades é bastante elevada e a expectativa de vida reduzida (135,148).

A diferença em QALYs e anos de vida com VPP23 e não vacinação são 4.235 e 14.056, respectivamente. **Contrastando com outras tecnologias recentemente aprovadas pela CONITEC observa-se que a quantidade de saúde entregue pela vacinação (mensurada em termos de QALY e anos de vida) é bastante elevada comparada ao seu investimento financeiro. Essa constatação fica evidente na análise da relação de custo-efetividade incremental.**

Tabela 23 - Comparação de QALYs, anos de vida, número de mortes e de casos entre VPP23 e não vacinação

QALY e anos de vida	VPP23	Não vacinação	Diferença
QALYs totais	18.250.959	18.246.724	4.235 a mais
Anos de vida totais	46.666.301	46.652.245	14.056 a mais
Número de Mortes ¹	21.490	22.207	717 a menos
Número de casos ²	237.415	244.957	7.542 a menos

Nota: VPP23 = vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente. ¹morte relacionada a DPI ou PPNB hospitalar. ²casos evitados de DPI, meningite, PPNB ambulatorial ou PPNB hospitalar.

- **Razão de custo-efetividade incremental**

A Tabela 24 mostra os resultados de custo-efetividade incrementais de VPP23 *versus* não vacinação. **A vacinação universal de idosos com VPP23 fornece uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 22.370 por QALY ganho.**

Como citado anteriormente, este valor de indicador de eficiência alocativa de recursos financeiros – RCEI – demonstra como a política de vacinação é mais custo-efetiva que diversas outras tecnologias com indicação para essa população, já recomendadas pela CONITEC e incorporadas pelo Ministério da Saúde como implante percutâneo de válvula aórtica para estenosa aórtica grave em pacientes inoperáveis (R\$ 189.920/QALY ganho).

Quando se avalia a eficiência da vacinação de idosos com VPP23 a partir de anos de vida ganho, essa constatação torna-se ainda mais evidente. Afinal, a RCEI **passa a ser de R\$ 6.741 para cada ano de vida a mais gerado à população de idosos. Como é de conhecimento de técnicos em economia da saúde, é pouco frequente haver tecnologias em saúde com indicador econômico tão favorável à eficiência do setor.**

Com o intuito de ilustrar a partir de diferentes desfechos duros, como sugere as Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica em Saúde, do Ministério da Saúde, extraiu-se dos *outputs* dessa avaliação econômica o custo para evitar uma morte a partir da vacinação com PPV23. Nessa análise, a RCEI corresponde a R\$ 132.151, **sugerindo que esta pessoa salva ainda viverá por vários anos**, quando se compara ao resultado de RCEI calculado a partir de *ano de vida ganho* (R\$ 6.741).

Por fim, estimou-se a RCEI para casos evitados de doença pneumocócica invasiva, meningite, pneumonia pneumocócica não bacterêmica ambulatorial ou hospitalar. Para esse caso, a RCEI correspondeu a R\$ 12.563 para cada caso evitado de uma das doenças supracitadas.

Tabela 24 - Resultados incrementais

Desfechos	VPP23 vs não vacinação
Custos incrementais	R\$ 94.752.794
QALYs incrementais	4.235
Incremento em anos de vida ganhos	14.056
Redução em números de mortes ¹	717
Redução em número de casos ²	7.542
Razão de custo-utilidade incremental (por QALY)	R\$ 22.370
Razão de custo de custo-efetividade incremental (por anos de vida ganho)	R\$ 6.741
Razão de custo-efetividade incremental (por caso de morte evitado)¹	R\$ 132.151
Razão de custo-efetividade incremental (por caso de doença evitado)²	R\$ 12.563

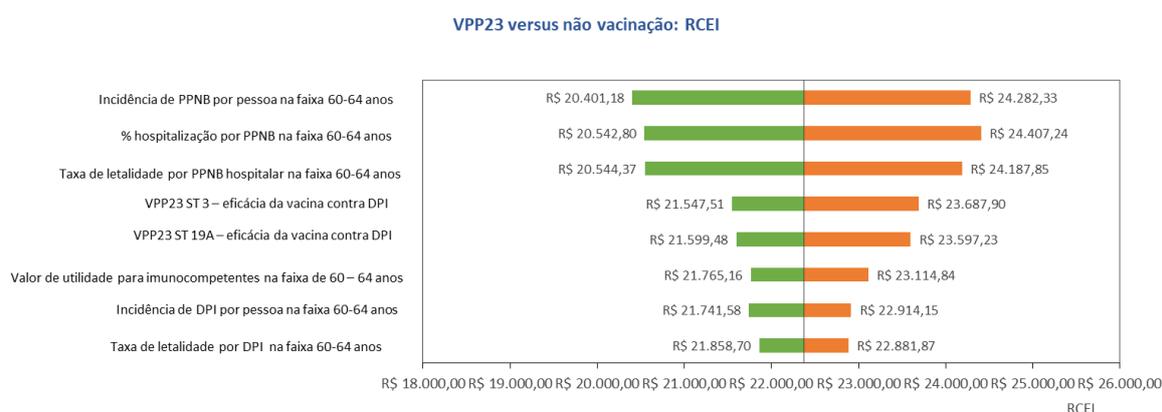
Nota: VPP23 = vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente. ¹morte relacionada a DPI ou PPNB hospitalar. ²casos evitados de DPI, meningite, PPNB ambulatorial ou PPNB hospitalar.

- **Análise de sensibilidade determinística**

Os resultados para a razão de custo-efetividade incremental são fornecidos abaixo na Figura 24, para cada comparação feita na análise do caso base. Tem-se como agente referencial o RCEI de R\$ 22.370. São exibidos os parâmetros mais importantes, movidos pela incerteza paramétrica. Os custos de aquisição e administração da vacinação não foram incluídos nas análises, uma vez que se trata de parâmetros financeiros conhecidos antecipadamente e tabelados, respectivamente. As barras verdes indicam o resultado dos limites inferiores e as barras laranjas indicam o resultado dos valores do limite superior.

O que se observa é que mesmo considerando a variância dos parâmetros do modelo econômico, o impacto na relação de custo-efetividade incremental não é significativo e a interpretação de que a vacinação é uma estratégia custo-efetiva para o SUS permanece. Em outras palavras, dentro de margens de valores factíveis, nenhum parâmetro do modelo econômico é capaz de alterar o resultado do caso base.

Figura 24 - Diagrama de tornado



Notas: RCEI = razão de custo-efetividade incremental; DPI = doença pneumocócica invasiva; PPNB = pneumonia pneumocócica não-bacterêmica.

- **Análise de sensibilidade probabilística**

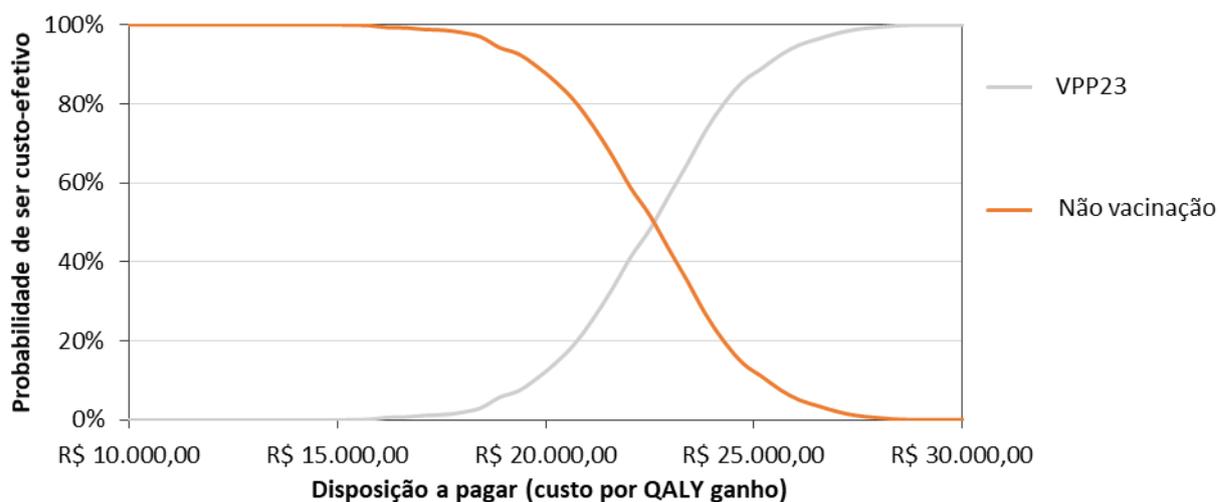
A análise de sensibilidade probabilística foi realizada para avaliar a robustez dos resultados identificados na análise determinística, em relação à incerteza paramétrica do modelo.

A curva de aceitabilidade mostra a probabilidade de a intervenção ser custo-efetiva em um determinado nível de disposição a pagar (Figura 25).

Para a análise do caso base, 1.000 simulações diferentes foram realizadas para obter 1.000 conjuntos completos de parâmetros. A partir do limiar de disposição a pagar de, aproximadamente, R\$ 22.000 para cada QALY incremental, a vacinação universal em idosos é a estratégia mais provável de ser custo-efetiva.

A despeito da inexistência de um limiar de custo-efetividade formalizado no Brasil para qualquer desfecho, incluindo QALY, ao considerar outras tecnologias avaliadas pela CONITEC, pode-se afirmar que a vacinação universal de idosos com VPP23 é custo-efetiva. Esse achado não é de todo surpreendente, haja vista a natureza da tecnologia em questão, cujo objetivo maior é promover saúde e prevenir eventos clínicos indesejados.

Figura 25 - Curva de aceitabilidade



6 Análise de Impacto orçamentário

6.12 Objetivo do modelo

Avaliar o impacto orçamentário da vacinação pneumocócica universal de idosos com VPP23 para a prevenção de doença pneumocócica.

6.13 Principais parâmetros do modelo

A análise de impacto orçamentário desenvolvido está integrada ao modelo de custo-efetividade existente no Excel. Portanto, para descrições mais detalhadas aos itens que segue abaixo, favor consultar a Seção 4 deste dossiê.

6.13.1 População

Indivíduos com 60 anos. Considerando o momento único do Setor Saúde atualmente, com a crise sanitária instalada devido à pandemia, sugere-se que em um cenário de incorporação da VPP23 para idosos, priorize-se no primeiro ano, população com 60 anos de idade completos. No próximo ano, expanda-se essa possibilidade para 60 e 61 anos de idade completos, e assim sucessivamente. Essa medida está em linha com as evidências científicas de iniciar a vacinação com idosos mais jovens, mais propensos, portanto, a responderem imunologicamente.

Em tempo, essa estratégia também pode ser entendida como uma prática mais exequível à realidade do SUS atualmente, limitando o impacto no orçamento da União. Com o intuito de projetar essas condições tem-se como premissa nessa análise de impacto orçamentário, somente indivíduos com 60 anos no primeiro ano, entre 60 e 61 anos no segundo, entre 60 e 62 no terceiro, e assim por diante, até completar os cinco anos de horizonte temporal, definido em diretrizes metodológicas.

6.13.2 Intervenção e comparador

A VPP23 será comparada com a política atual de não vacinar universalmente os idosos contra doença pneumocócica.

6.13.3 Perspectiva

A perspectiva adotada será a do Sistema Único de Saúde como financiador de recursos.

6.13.4 Horizonte temporal

O horizonte temporal adotado será de 5 anos como recomendam as diretrizes metodológicas de análise de impacto orçamentário (149).

6.14 Estrutura do modelo

A análise de impacto orçamentário está integrada ao modelo de Markov utilizado na análise de custo-efetividade com os mesmos estados de saúde. Foram calculados os resultados e custos anuais de uma coorte vacinada de 60 anos com VPP23. Os custos e dados epidemiológicos inseridos na análise de impacto orçamentário são os mesmos considerados na análise de custo-efetividade.

6.15 Parâmetros do modelo

A análise de impacto orçamentário contou com cinco categorias principais de entradas de dados:

1. **Inputs gerais do modelo:** moeda, perspectiva, horizonte temporal, pressupostos e tábuas de vida;
2. **Inputs da população:** tamanho da população, idade, taxa de cobertura da vacina;
3. **Inputs de eficácia:** eficácia por sorotipo para intervenção e comparadores, e redução da eficácia da vacina;
4. **Dados epidemiológicos:** proporção de resistência antimicrobiana por sorotipo, incidência de doença pneumocócica invasiva, incidência de pneumonia pneumocócica não-bacterêmica, taxa de letalidade da doença pneumocócica invasiva, taxa de letalidade da pneumonia pneumocócica não-bacterêmica, proporção de meningite em casos de doença pneumocócica invasiva, proporção

de sequelas pós-meningite e proporção de casos hospitalizados de pneumonia pneumocócica não-bacterêmica (Tabela 1);

5. Inputs de custos: custos da vacina, custos de administração da vacina, custos dos casos de doença pneumocócica invasiva, custo dos casos ambulatoriais e hospitalares de pneumonia pneumocócica não-bacterêmica, custo dos casos de meningite, custo dos casos de sequela pós-meningite (Tabela 7).

6.16 Resultados

A população elegível foi calculada a partir do número total de indivíduos de 60 anos no Brasil segundo o IBGE, iniciando o primeiro ano com 2.150.730 pessoas (Tabela 25).

Tabela 25 - População elegível para análise de impacto orçamentário

2022	2.150.730
2023	2.201.676
2024	2.244.229
2025	2.280.494
2026	2.318.340

O cenário de referência considerou a não vacinação pneumocócica que representa o contexto atual do SUS (Tabela 26). O cenário alternativo simulou o impacto da incorporação da VPP23 com 100% de adesão à vacinação (Tabela 27). Apesar desta projeção de dinâmica de mercado seja improvável nos primeiros anos, assumiu-a com o intuito de identificar o impacto orçamentário máximo esperado.

Tabela 26 - Cenário referência

	2022	2023	2024	2025	2026
Não vacinação	100%	100%	100%	100%	100%
VPP23	0%	0%	0%	0%	0%

Nota: VPP23 = vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente

Tabela 27 - Cenário alternativo

	2022	2023	2024	2025	2026
Não vacinação	0%	0%	0%	0%	0%
VPP23	100%	100%	100%	100%	100%

Nota: VPP23 = vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente

Os resultados da análise de impacto orçamentário sugerem um impacto orçamentário **não superior** a R\$ 99.488.088 no primeiro ano, após a incorporação da VPP23 (Tabela 28).

A projeção da análise demonstra aumento na medida em que mais pessoas são elegíveis à vacinação, como apresentado na Tabela 28.

A estimativa total para cinco anos é da ordem de R\$ 520 milhões beneficiando mais de 11 milhões de pessoas. Novamente, no histórico de tecnologias incorporadas ao SUS, são poucas as que possuem investimento financeiro relativamente baixo para beneficiar tamanha quantidade de cidadãos.

Tabela 28 - Impacto orçamentário por categoria de custos

	2022	2023	2024	2025	2026	Total
Aquisição da vacina	R\$ 88.265.959	R\$ 91.223.917	R\$ 93.702.241	R\$ 95.941.014	R\$ 98.268.310	R\$ 467.401.441
Administração da vacina	R\$ 11.575.229	R\$ 11.963.137	R\$ 12.288.145	R\$ 12.581.738	R\$ 12.886.941	R\$ 61.295.189
DPI	-R\$ 103.070	-R\$ 301.383	-R\$ 483.269	-R\$ 647.534	-R\$ 793.784	-R\$ 2.329.040
Meningite	-R\$ 16.096	-R\$ 47.065	-R\$ 75.469	-R\$ 101.121	-R\$ 123.961	-R\$ 363.712
PPNB ambulatorial	-R\$ 26.324	-R\$ 76.966	-R\$ 123.401	-R\$ 165.325	-R\$ 202.640	-R\$ 594.655
PPNB hospitalar	-R\$ 217.165	-R\$ 634.958	-R\$ 1.018.040	-R\$ 1.363.909	-R\$ 1.671.752	-R\$ 4.905.824
Sequela após meningite	-R\$ 6.542	-R\$ 19.129	-R\$ 30.673	-R\$ 41.099	-R\$ 50.381	-R\$ 147.824
Total	R\$ 99.488.088	R\$ 102.154.618	R\$ 104.335.003	R\$ 106.304.885	R\$ 108.436.693	R\$ 520.719.287

7 Considerações finais

Ainda que existam incertezas paramétricas quanto a taxas de eficácia da vacina, custos de tratamento, participação de mercado, refletida na taxa de adesão à vacinação e população elegível, essas variáveis foram analisadas nas análises de sensibilidade e, por sua vez, essas análises demonstram robustez dos resultados apresentados.

A análise de sensibilidade determinística do modelo de custo-efetividade considerou todas as fontes de incerteza e apresentou os parâmetros com maior influência na razão de custo-efetividade, que ainda assim, representaram pequena variação nos custos por QALY ganho. A incorporação de VPP23 demonstrou baixa razão de custo-efetividade incremental em comparação a não vacinação, variando entre R\$ 20.401 a R\$ 24.407.

Ao considerar a RCEI em *anos de vida ganho*, o indicador passa para a cifra de R\$ 6.741, o que demonstra ganho substancial na *quantidade* de vida à população beneficiada. Esse resultado sugere se tratar de tecnologia custo-efetiva, especialmente ao comparar essa magnitude de RCEI à de outras tecnologias com recomendação favorável à incorporação pela CONITEC.

Considerando que a população de idosos permanece ativa economicamente, como vem demonstrando diversos estudos, realizados pelo IBGEⁱ, Fundação Dom Cabralⁱⁱ, Senado Federalⁱⁱⁱ e Centro Internacional de Longevidade^{iv}, já demonstraram que preservar a saúde desses indivíduos possuem impactos positivos de grande relevância para a sociedade. Economistas chamam esse fenômeno de *Economia Prateada* ou ainda *Tsunami Grisalho*.

O impacto na economia foi demonstrado recentemente pela Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD) de 2020, que apresentou que 22% dos idosos permanecem trabalhando após os 60 anos e que representa 8,6% da força de trabalho no país. Reporte da Fundação Dom Cabral de 2020 mostra que há diversas empresas, incluindo *startups* totalmente voltados para esse público^v, movimentando todos os setores da economia.

O incremento nos custos com a expansão da vacinação da população idosa não deve ser avaliado isoladamente. Os benefícios em termos de qualidade de vida promovida e anos de vida ganhos, como demonstrado anteriormente, possuem grande impacto na sociedade brasileira e estão além do escopo deste dossiê.

Ao considerar somente os custos diretos médicos e os desfechos duros obtidos com a vacinação, percebe-se a partir das metodologias de farmacoeconomia, que a estratégia apresenta relação de custo-efetividade bastante positiva, especialmente se comparada com outras tecnologias já incorporadas no SUS recentemente.

Por se tratar de uma política com intuito de manutenção da saúde (e não de recuperação da saúde) já se antevia que resultados favoráveis de alocação eficiente de recursos financeiros seriam obtidos. A eficiência da estratégia não se restringe à população de idosos. Com a redução de demanda por atendimentos para pneumonia pneumocócica e doença pneumocócicas invasivas, como a meningite, a equipe de saúde (especialmente secundária e terciária) do SUS pode direcionar suas ações para atender outras condições de saúde. Novamente, esse custo de oportunidade, considerando força de trabalho disponibilizada, não foi mensurado. No entanto, é evidente este benefício ao SUS. Essa visão é compartilhada pelo Instituto Butantan, o qual endereçou ofício ao DGITI/SCTIE/MS e a mesma pode ser encontrada no anexo deste dossiê.

Referências

1. European Centre for Disease Control. Disease factsheet about pneumococcal disease.
2. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020 Oct;396(10258):1204–22.
3. Drijkoningen JJC, Rohde GGU. Pneumococcal infection in adults: Burden of disease. Vol. 20, *Clinical Microbiology and Infection*. Blackwell Publishing Ltd; 2014. p. 45–51.
4. Wahl B, O'Brien KL, Greenbaum A, Majumder A, Liu L, Chu Y, et al. Burden of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional, and national estimates for 2000–15. *Lancet Glob Heal*. 2018 Jul;6(7):e744–57.
5. Weiser JN, Ferreira DM, Paton JC. *Streptococcus pneumoniae*: transmission, colonization and invasion. *Nat Rev Microbiol*. 2018;16(6):355–67.
6. Geno KA, Gilbert GL, Song JY, Skovsted IC, Klugman KP, Jones C, et al. Pneumococcal capsules and their types: Past, present, and future. *Clin Microbiol Rev*. 2015 Jul;28(3):871–99.
7. Song JY, Nahm MH, Moseley MA. Clinical implications of pneumococcal serotypes: Invasive disease potential, clinical presentations, and antibiotic resistance. Vol. 28, *Journal of Korean Medical Science*. *J Korean Med Sci*; 2013. p. 4–15.
8. Bergenfelz C, Hakansson AP. *Streptococcus pneumoniae* Otitis Media Pathogenesis and How It Informs Our Understanding of Vaccine Strategies. *Curr Otorhinolaryngol Rep*. 2017 Jun;5(2):115–24.
9. Rozenbaum MH, Pechlivanoglou P, Van Der Werf TS, Lo-Ten-Foe JR, Postma MJ, Hak E. The role of *Streptococcus pneumoniae* in community-acquired pneumonia among adults in Europe: A meta-analysis. Vol. 32, *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*; 2013. p. 305–16.
10. Bahlis LF, Diogo LP, Kuchenbecker R de S, Fuchs SC. Clinical, epidemiological, and etiological profile of inpatients with community-acquired pneumonia in a public hospital in the interior of Brazil . Vol. 44, *Jornal Brasileiro de Pneumologia* . scielo ; 2018. p. 261–6.
11. Said MA, Johnson HL, Nonyane BAS, Deloria-Knoll M, O'Brien KL, Team for the AAPBS. Estimating the Burden of Pneumococcal Pneumonia among Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Techniques. *PLoS One* [Internet]. 2013 Apr 2;8(4):e60273. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060273>
12. Haas LBPMAMPC. Clinical burden and costs associated with potential pneumococcal disease hospitalizations among older adults in Brazil. 2021;1–10.
13. Hoffman O, Weber JR. Pathophysiology and treatment of bacterial meningitis. Vol. 2, *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. SAGE Publications; 2009. p. 401–12.

14. Instituto de Salud Pública de Chile. Vigilancia de Laboratorio de Streptococcus pneumoniae procedente de enfermedad invasora. Chile, 2012 – 2020. 2021; Available from: <https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2021/06/BoletínPneumo-27052021C-1-1.pdf>
15. Jit M. The risk of sequelae due to pneumococcal meningitis in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2010 Jul;61(2):114–24.
16. Aw D, Silva AB, Palmer DB. Immunosenescence: emerging challenges for an ageing population. *Immunology.* 2007/02/15. 2007 Apr;120(4):435–46.
17. Wyrwich KW, Yu H, Sato R, Powers JH. Observational longitudinal study of symptom burden and time for recovery from community-acquired pneumonia reported by older adults surveyed nationwide using the CAP Burden of Illness Questionnaire. *Patient Relat Outcome Meas.* 2015;6:215–23.
18. Morton JB, Morrill HJ, LaPlante KL, Caffrey AR. Risk stacking of pneumococcal vaccination indications increases mortality in unvaccinated adults with Streptococcus pneumoniae infections. *Vaccine.* 2017 Mar;35(13):1692–7.
19. Corrales-Medina VF, Musher DM, Wells GA, Chirinos JA, Chen L, Fine MJ. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia: incidence, timing, risk factors, and association with short-term mortality. *Circulation.* 2012 Feb;125(6):773–81.
20. GBD Data Visualizations | Institute for Health Metrics and Evaluation.
21. Rossetto C, Soares JV, Brandão ML, Rosa NG da, Rosset I. Causes of hospital admissions and deaths among Brazilian elders between 2005 and 2015 . Vol. 40, *Revista Gaúcha de Enfermagem . scielo ; 2019.*
22. Informações de Saúde (TABNET) - DATASUS.
23. Rodrigues JC, Silva Filho LVF da, Bush A. Diagnóstico etiológico das pneumonias: uma visão crítica . Vol. 78, *Jornal de Pediatria . scielo ; 2002. p. 129–40.*
24. Chabrol Haas L, de Mendonça Batista P, Moreira TNF, Serra FB, Parellada C. Burden of Pneumococcal Disease Hospitalizations in Adults Age 60+ in 5 State Capitals in Brazil. *VALUE Heal Reg ISSUES.* 2019;
25. SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO. Coordenadoria de Controle de Doenças. Instituto Adolfo Lutz. Informação da vigilância das pneumonias e meningites bacterianas. São Paulo; 2017.
26. Instituto Adolfo Lutz. Informação da vigilância das pneumonias e meningites bacterianas. Available from: <http://www.ial.sp.gov.br/ial/publicacoes/boletim>
27. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis [recurso eletrônico]. Manual Dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais. 5ª edição. Brasília - DF: Ministério da Saúde; 2019. 174 p.
28. Center for Disease Control and Prevention. About Pneumococcal Vaccine | For Providers | CDC.
29. Matanock A, Lee ; Grace, Gierke R, Kobayashi M, Leidner A, Pilishvili T. Morbidity and Mortality Weekly Report Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Among Adults Aged ≥65

- Years: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices.
30. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Imunizações: 30 anos. Brasília; 2003. 212 p.
 31. Conitec. Vacina pneumocócica conjugada 13-valente contra doenças pneumocócicas em pacientes de risco. 2019.
 32. Ministério de Saúde (Brasil). Programa Nacional de Imunizações.
 33. Informe Técnico 22ª Campanha Nacional de Vacinação contra a Influenza Brasília, 2020.
 34. Ministério de Saúde (Brasil). Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação. Ministério da Saúde do Brasil. 2014. 176 p.
 35. Cidade de São Paulo. Calendário de Vacinação para 60 anos e mais. 2018.
 36. Plataforma Integrada de Ouvidoria e Acesso à Informação. Manifestação quanto à recomendação de vacinação com vacina pneumocócica 23-valente durante a pandemia de COVID-19. 2020.
 37. Secretaria de Estado da Saúde do Estado de Sergipe. Vacina pneumo 23 é disponibilizada para profissionais do Huse que atuam na linha de frente contra a Covid-19. 2020.
 38. Frente Nacional de Fortalecimento às Instituições de Longa Permanência para Idosos. Este Relatório Técnico Consolidado visa subsidiar a Comissão de Defesa dos Direitos do Idoso da Câmara Federal no enfrentamento emergencial da pandemia da Covid19, com ênfase para as instituições de acolhimento de pessoas idosas. Brasília - DF; 2020.
 39. Gomes D de O. Cobertura Vacinal de Imunobiológicos Especiais em Pessoas Portadoras de Doenças Crônicas Internadas em Hospital Universitário. Faculdade de Medicina de Botucatu. Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”; 2017.
 40. Lopes NR, Rodrigues BB, Tiago DC, Alvarenga LCR, Medeiros LMM de, Ribeiro FA de C, et al. Fatores associados à vacinação anti-influenza e anti-pneumocócica em idosos. *Brazilian J Dev.* 2019;5(9):15451–62.
 41. Oliveira LP, Lima ABS, Sá KVC da S, Freitas D da S, Aguiar MIF de, Rabêlo PPC, et al. Perfil e situação vacinal de idosos em unidade de estratégia da saúde da família. *Rev Pesqui em Saúde.* 2016;17(1):24–6.
 42. Martins W de A, Ribeiro MD, Oliveira LB de, Barros L da SN de, Jorge AC da SM, Santos CM dos, et al. Vacinação contra influenza e pneumococo na insuficiência cardíaca: uma recomendação pouco aplicada . Vol. 96, *Arquivos Brasileiros de Cardiologia . scielo* ; 2011. p. 240–5.
 43. Monteiro CN, Gianini RJ, Stopa SR, Segri NJ, Barros MB de A, Cesar CLG, et al. Cobertura vacinal e utilização do SUS para vacinação contra gripe e pneumonia em adultos e idosos com diabetes autorreferida, no município de São Paulo, 2003, 2008 e 2015 . Vol. 27, *Epidemiologia e Serviços de Saúde . scielo* ; 2018.
 44. Beard JR, Officer A, de Carvalho IA, Sadana R, Pot AM, Michel J-P, et al. The World report on ageing and health: a policy framework for healthy ageing. *Lancet (London, England).* 2016 May;387(10033):2145–54.
 45. World Health Organization. World report on Ageing and Health. 2015;

46. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. World Population Ageing 2019. 2019;
47. Presidência da República. LEI No 10.741, DE 1º DE OUTUBRO DE 2003. Dispõe sobre o Estatuto do Idoso e dá outras providências. 2003.
48. SBIIm/SBGG. Geriatria - Guia de Vacinação .
49. SBIIm/SBPT. Guia de Imunização SBIIm/SBPT – PNEUMOLOGIA 2018-2019. 2018.
50. Lindsey NP, Lehman JA, Staples JE, Fischer M. Morbidity and Mortality Weekly Report - Intervals between PCV13 and PPSV23 Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Vol. 64. 2015. 944–947 p.
51. Buchwald UK, Andrews CP, Ervin J, Peterson JT, Tamms GM, Krupa D, et al. Sequential Administration of Pnevnar 13 ® and PNEUMOVAX ® 23 in Healthy Participants 50 Years of Age and Older. In: International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases (ISPPD) 2020. 2020. p. 2020.
52. Centers for Disease Control and Prevention, Advisory Committee on Immunization Practices. Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2010 Sep;59(34):1102–6.
53. European Centre for Disease Control. Pneumococcal Disease: Recommended vaccinations.
54. Falkenhorst G, Remschmidt C, Harder T, Wichmann O, Glodny S, Hummers-Pradier E, et al. Background paper to the updated pneumococcal vaccination recommendation for older adults in Germany. Vol. 59. Robert Koch-Institut, Infektionsepidemiologie; 2016.
55. National Advisory Committee on Immunization. Update on the use of pneumococcal vaccines in adults 65 years of age and older – A Public Health Perspective - Canada.ca.
56. Grupo de trabajo Vacunación en población adulta y grupos de riesgo. Vacunación en población adulta Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. 2018.
57. Prieto E, Parellada C, Cashat-Cruz M, Petrozzi M V, Caramuru-Pessoa LH, Gutierrez-Beltrán MDLA, et al. Evolution of Pneumococcal Vaccine introduction in Childhood and Older Adult National Immunization Programs in Latin America and the Caribbean. Int J Infect Dis [Internet]. 2018 Aug 1;73:362. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.04.4235>
58. Gutierrez Rodriguez MA, Ordobas Gavin MA, Garcia-Comas L, Sanz Moreno JC, Cordoba Deorador E, Lasheras Carbajo MD, et al. Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in adults aged 60 years and over in the Region of Madrid, Spain, 2008-2011. Euro Surveill Bull Eur sur les Mal Transm = Eur Commun Dis Bull. 2014 Oct;19(40):20922.
59. Camarano AA. Diferenças Na Legislação À Aposentadoria Entre Homens E Mulheres: Breve Histórico. Bol Merc Trab - Conjunt e Análise nº 62 [Internet]. 2017; Available from: http://repositorio.ipea.gov.br/bitstream/11058/7823/1/bmt_62_diferenças.pdf
60. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa Nacional por

- Amostra de Domicílios Contínua (PNADC). Microdados da amostra. 2019;
61. World Health Organization. Antibiotic resistance: Why vaccination is important [Internet]. 2016. Available from: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/antibiotic-resistance-why-vaccination-is-important>
 62. Schrag SJ, Beall B, Dowell S. Resistant pneumococcal infections: the burden of disease and challenges in monitoring and controlling antimicrobial resistance. 2001.
 63. Organización Panamericana de la Salud. Informe regional de SIREVA II, 2015. 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 bacterianos. Washington, D.C; 2018.
 64. Organización Panamericana de la Salud. Informe regional de SIREVA II, 2016. Datos por país y por grupos de edad de las características de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*, en procesos invasivos bacterianos. Washington, D.C; 2019.
 65. Jansen KU, Anderson AS. The role of vaccines in fighting antimicrobial resistance (AMR). *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(9):2142–9.
 66. 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*. 2021 Mar;
 67. Agudelo CI, Castañeda-Orjuela C, Brandileone MC de C, Echániz-Aviles G, Almeida SCG, Carnalla-Barajas MN, et al. The direct effect of pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in children in the Latin American and Caribbean region (SIREVA 2006–2017): a multicentre, retrospective observational study. *Lancet Infect Dis*. 2020 Dec;
 68. Brandileone MCC, Almeida SCG, Minamisava R, Andrade AL. Distribution of invasive *Streptococcus pneumoniae* serotypes before and 5 years after the introduction of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in Brazil. *Vaccine*. 2018 May;36(19):2559–66.
 69. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária: Pneumovax 23.
 70. Christophe BL, Mott M, Da Cunha G, Caierão J, D’Azevedo P, Dias C. Characterisation of *Streptococcus pneumoniae* isolates from invasive disease in adults following the introduction of PCV10 in Brazil. *J Med Microbiol*. 2018 May;67(5):687–94.
 71. Andrade AL, Afonso ET, Minamisava R, Bierrenbach AL, Cristo EB, Morais-Neto OL, et al. Direct and indirect impact of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine introduction on pneumonia hospitalizations and economic burden in all age-groups in Brazil: A time-series analysis. *PLoS One* [Internet]. 2017 Sep 7;12(9):e0184204. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184204>
 72. Michelin L, Weber FM, Scolari BW, Menezes BK, Gullo MC. Mortality and costs of pneumococcal pneumonia in adults: A cross-sectional study. *J Bras Pneumol*. 2018;45(6):20180374.
 73. Coutinho M, Serra F, Haas L. The Public Health and Economic Impact of Pneumonia in the Elderly Population in Brazil. *ISPOR 22nd Annu Int Meet*. 2017;
 74. Czeresnia D. The concept of health and the difference between prevention and

- promotion . Vol. 15, Cadernos de Saúde Pública . scielo ; 1999. p. 701–9.
75. Brasil. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. Lei nº 8.842, de 4 de janeiro de 1994. Dispõe sobre a política nacional do idoso, cria o Conselho Nacional do Idoso e dá outras providências. Brasília - DF; 1994.
 76. Ministério da Saúde. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais. 5 ed. Brasília; 2019. 174 p.
 77. Coordenação de Saúde da Pessoa Idosa. Coordenação-Geral de Ciclos da Vida. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Ministério da Saúde. Nota Técnica Nº 14/2020-COSAPI/CGCIVI/DAPES/SAPS/MS. Ampliação oferta da vacina pneumocócica à toda população idosa. 2020.
 78. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 2014.
 79. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais sobre fatores de risco e prognóstico. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. 2014. 130 p.
 80. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas - Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica. 2014. 115 p.
 81. 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. *BMJ*. 2017 Sep;358:j4008.
 82. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011 Oct;343:d5928.
 83. Olliaro P. What does 95% COVID-19 vaccine efficacy really mean? *Lancet Infect Dis*. 2021 Jun;21(6):769.
 84. Centers for Disease Prevention and Control. Lesson 3: Measures of Risk. Section 6: Measures of Public Health Impact. In: Principles of Epidemiology in Public Health Practice, Third Edition An Introduction to Applied Epidemiology and Biostatistics. 2012.
 85. Falkenhorst G, Remschmidt C, Harder T, Hummers-Pradier E, Wichmann O, Bogdan C. Effectiveness of the 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPV23) against Pneumococcal Disease in the Elderly: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169368.
 86. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, Muñoz J, Fernández A, Hernandez M, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax*. 2006 Mar;61(3):189–95.
 87. Ortvist A, Hedlund J, Burman LA, Elbel E, Höfer M, Leinonen M, et al. Randomised trial of 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in prevention of pneumonia in middle-aged and elderly people. Swedish Pneumococcal Vaccination Study Group. *Lancet* (London, England). 1998 Feb;351(9100):399–403.
 88. Honkanen PO, Keistinen T, Miettinen L, Herva E, Sankilampi U, Läärä E, et al.

- Incremental effectiveness of pneumococcal vaccine on simultaneously administered influenza vaccine in preventing pneumonia and pneumococcal pneumonia among persons aged 65 years or older. *Vaccine*. 1999 Jun;17(20–21):2493–500.
89. Maruyama T, Taguchi O, Niederman MS, Morser J, Kobayashi H, Kobayashi T, et al. Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents: double blind, randomised and placebo controlled trial. *BMJ*. 2010 Mar;340:c1004.
 90. Hechter RC, Chao C, Jacobsen SJ, Slezak JM, Quinn VP, Van Den Eeden SK, et al. Clinical effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in men: California Men's Health Study. *Vaccine*. 2012 Aug;30(38):5625–30.
 91. Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, Benson P, Barlow WE, Adams AL, et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2003 May;348(18):1747–55.
 92. Ochoa-Gondar O, Vila-Corcoles A, Rodriguez-Blanco T, Gomez-Bertomeu F, Figuerola-Massana E, Raga-Luria X, et al. Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against community-acquired pneumonia in the general population aged ≥ 60 years: 3 years of follow-up in the CAPAMIS study. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2014 Apr;58(7):909–17.
 93. Tsai Y-H, Hsieh M-J, Chang C-J, Wen Y-W, Hu H-C, Chao Y-N, et al. The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine is effective in elderly adults over 75 years old--Taiwan's PPV vaccination program. *Vaccine*. 2015 Jun;33(25):2897–902.
 94. Vila-Córcoles A, Ochoa-Gondar O, Hospital I, Ansa X, Vilanova A, Rodríguez T, et al. Protective effects of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in the elderly population: the EVAN-65 study. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2006 Oct;43(7):860–8.
 95. Dominguez A, Salleras L, Fedson DS, Izquierdo C, Ruiz L, Ciruela P, et al. Effectiveness of pneumococcal vaccination for elderly people in Catalonia, Spain: a case-control study. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2005 May;40(9):1250–7.
 96. Leventer-Roberts M, Feldman BS, Brufman I, Cohen-Stavi CJ, Hoshen M, Balicer RD. Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive disease and hospital-treated pneumonia among people aged ≥ 65 years: a retrospective case-control study. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2015 May;60(10):1472–80.
 97. Vila-Corcoles A, Salsench E, Rodriguez-Blanco T, Ochoa-Gondar O, de Diego C, Valdivieso A, et al. Clinical effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumonia in middle-aged and older adults: a matched case-control study. *Vaccine*. 2009 Mar;27(10):1504–10.
 98. Andrews NJ, Waight PA, George RC, Slack MPE, Miller E. Impact and effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease in the elderly in England and Wales. *Vaccine*. 2012 Nov;30(48):6802–8.
 99. Rudnick W, Liu Z, Shigayeva A, Low DE, Green K, Plevneshi A, et al. Pneumococcal vaccination programs and the burden of invasive pneumococcal disease in Ontario, Canada, 1995-2011. *Vaccine*. 2013 Dec;31(49):5863–71.

100. Wright LB, Hughes GJ, Chapman KE, Gorton R, Wilson D. Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease in people aged 65 years and over in the North East of England, April 2006–July 2012. *Trials Vaccinol.* 2013;2:45–8.
101. Wiemken TL, Carrico RM, Klein SL, Jonsson CB, Peyrani P, Kelley RR, et al. The effectiveness of the polysaccharide pneumococcal vaccine for the prevention of hospitalizations due to *Streptococcus pneumoniae* community-acquired pneumonia in the elderly differs between the sexes: results from the Community-Acquired Pneumonia Organ. *Vaccine.* 2014 Apr;32(19):2198–203.
102. Moberley S, Holden J, Dp T, Rm A. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults (Review). 2013;(1).
103. Tin M, Htar T, Stuurman AL, Ferreira G, Alicino C, Schmitt H, et al. Effectiveness of pneumococcal vaccines in preventing pneumonia in adults , a systematic review and meta-analyses of observational studies. 2017;1–16.
104. Kraicer-melamed H, Donnell SO, Quach C. The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine 23 (PPV23) in the general population of 50 years of age and older: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine [Internet].* 2016;23(2015):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.02.024>
105. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 Feb;171(4):388–416.
106. Schiffner-rohe J, Witt A, Hemmerling J, Eiff C Von. Efficacy of PPV23 in Preventing Pneumococcal Pneumonia in Adults at Increased Risk – A Systematic Review and. 2016;1–21.
107. Niederman MS, Folaranmi T, Buchwald UK, Musey L, Cripps AW, Johnson KD. Efficacy and effectiveness of a 23-valent polysaccharide vaccine against invasive and noninvasive pneumococcal disease and related outcomes: a review of available evidence. *Expert Rev Vaccines.* 2021 Feb;1–13.
108. Kuo C-S, Lu C-W, Chang Y-K, Yang K-C, Hung S-H, Yang M-C, et al. Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on diabetic elderly. *Medicine (Baltimore).* 2016 Jun;95(26):e4064.
109. Kim JH, Chun BC, Song JY, Kim HY, Bae I-G, Kim D-M, et al. Direct effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease and non-bacteremic pneumococcal pneumonia in elderly population in the era of pneumococcal conjugate vaccine: A case-control study. *Vaccine.* 2019 May;37(21):2797–804.
110. Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Guzmán JA, Rodriguez-Blanco T, Salsench E, Fuentes CM. Effectiveness of the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine against invasive pneumococcal disease in people 60 years or older. *BMC Infect Dis.* 2010 Mar;10:73.
111. Djennad A, Ramsay ME, Pebody R, Fry NK, Sheppard C, Ladhani SN, et al. Effectiveness of 23-Valent Polysaccharide Pneumococcal Vaccine and Changes in Invasive Pneumococcal Disease Incidence from 2000 to 2017 in Those Aged 65 and Over in England and Wales. *EClinicalMedicine.* 2018 Dec;6:42–50.
112. Shimbashi R, Suzuki M, Chang B, Watanabe H, Tanabe Y, Kuronuma K, et al. Effectiveness of 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine against

- Invasive Pneumococcal Disease in Adults, Japan, 2013–2017. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(10):2378–86.
113. Izumi Y, Akazawa M, Akeda Y, Tohma S, Hirano F, Ideguchi H, et al. The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis: a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Res Ther.* 2017 Jan;19(1):15.
 114. Suzuki M, Dhoubhadel BG, Ishifuji T, Yasunami M, Yaegashi M, Asoh N, et al. Serotype-specific effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumococcal pneumonia in adults aged 65 years or older: a multicentre, prospective, test-negative design study. *Lancet Infect Dis.* 2017 Mar;17(3):313–21.
 115. Lawrence H, Pick H, Baskaran V, Daniel P, Rodrigo C, Ashton D, et al. Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against vaccine serotype pneumococcal pneumonia in adults: A case-control test-negative design study. *PLoS Med.* 2020 Oct;17(10):e1003326.
 116. Suzuki K, Kondo K, Washio M, Nakashima K, Kan S, Imai S, et al. Preventive effects of pneumococcal and influenza vaccines on community-acquired pneumonia in older individuals in Japan: a case-control study. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15(9):2171–7.
 117. Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Rodriguez-Blanco T, Gutierrez-Perez A, Vila-Rovira A, Gomez F, et al. Clinical effectiveness of pneumococcal vaccination against acute myocardial infarction and stroke in people over 60 years: the CAPAMIS study, one-year follow-up. *BMC Public Health.* 2012 Mar;12:222.
 118. Vila-Corcoles A, Hospital I, Ochoa-Gondar O, Satue E, de Diego C, Vila-Rovira A, et al. Clinical effectiveness of 13-valent and 23-valent pneumococcal vaccination in middle-aged and older adults: The EPIVAC cohort study, 2015-2016. *Vaccine.* 2020 Jan;38(5):1170–80.
 119. Fish EN. The X-files in immunity: sex-based differences predispose immune responses. *Nat Rev Immunol.* 2008;8(9):737–44.
 120. Klein SL, Jedlicka A, Pekosz A. The Xs and Y of immune responses to viral vaccines. *Lancet Infect Dis.* 2010 May;10(5):338–49.
 121. Berild JD, Winje BA, Vestrheim DF, Slotved H-C, Valentiner-Branth P, Roth A, et al. A Systematic Review of Studies Published between 2016 and 2019 on the Effectiveness and Efficacy of Pneumococcal Vaccination on Pneumonia and Invasive Pneumococcal Disease in an Elderly Population. *Pathogens.* 2019;
 122. Ciprero K, Zykov KA, Briko NI, Shekar T, Sterling TM, Bitieva E, et al. Safety and Immunogenicity of a Single Dose 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine in Russian Subjects. 2016;5515(May).
 123. Musher DM, Manoff SB, Liss C, McFetridge RD, Marchese RD, Bushnell B, et al. Safety and Antibody Response, Including Antibody Persistence for 5 Years, after Primary Vaccination or Revaccination with Pneumococcal Polysaccharide Vaccine in Middle-Aged and Older Adults. 2010;77030.
 124. Musher DM, Manoff SB, McFetridge RD, Liss CL, Marchese RD, Raab J, et al. Antibody persistence ten years after first and second doses of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine, and immunogenicity and safety of second and third doses in older adults. 2011;8600(September 2015).
 125. Kelly H, Attia J, Andrews R, Heller RF. The number needed to vaccinate (NNV)

- and population extensions of the NNV: comparison of influenza and pneumococcal vaccine programmes for people aged 65 years and over. *Vaccine*. 2004 Jun;22(17–18):2192–8.
126. Donalisio MR, Marlene S, Piraggini C, Mendes ET, Krutman M. Eventos adversos após vacinação contra o pneumococo. *33(1):51–6*.
 127. Yin M, Huang L, Zhang Y, Yu N, Xu X, Liang Y, et al. Effectiveness and safety of dual influenza and pneumococcal vaccination versus separate administration or no vaccination in older adults: A meta-analysis. 2018;0584.
 128. Marra F, Zhang A, Gillman E, Bessai K, Parhar K, Vadlamudi NK. The protective effect of pneumococcal vaccination on cardiovascular disease in adults: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis [Internet]*. 2020;99:204–13. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.07.038>
 129. Ministério da Saúde, editor. DIRETRIZES METODOLÓGICAS Diretriz de Avaliação Econômica [Internet]. 2nd ed. Brasília; 2014. 134 p. Available from: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf
 130. Jiang Y, Gauthier A, Annemans L, van der Linden M, Nicolas-Spony L, Bresse X. Cost-effectiveness of vaccinating adults with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) in Germany. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2012 Oct;12(5):645–60.
 131. Jiang Y, Gauthier A, Keeping S, Carroll S. Cost-effectiveness of vaccinating the elderly and at-risk adults with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine or 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in the UK. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2014 Dec;14(6):913–27.
 132. Jiang Y, Gervais F, Gauthier A, Baptiste C, Martinon P, Bresse X. A comparative public health and budget impact analysis of pneumococcal vaccines: The French case. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(9):2188–97.
 133. Nunes BP, Batista SRR, de Andrade FB, de Souza Junior PRB, Lima-Costa MF, Facchini LA. Multimorbidity: The Brazilian Longitudinal Study of Aging (ELSI-Brazil). *Rev Saude Publica*. 2018;52:1–12.
 134. dos Santos Costa C, Flores TR, Wendt A, Neves RG, Tomasi E, Cesar JA, et al. Inequalities in multimorbidity among elderly: A population-based study in a city in Southern Brazil. *Cad Saude Publica*. 2018;34(11):1–12.
 135. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Tábuas Completas de Mortalidade [Internet]. 2019 [cited 2021 Feb 4]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html?=&t=resultados>
 136. Naucier P, Galanis I, Morfeldt E, Darenberg J, Örtqvist Å, Henriques-Normark B. Comparison of the Impact of Pneumococcal Conjugate Vaccine 10 or Pneumococcal Conjugate Vaccine 13 on Invasive Pneumococcal Disease in Equivalent Populations. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2017 Nov;65(11):1780–9.
 137. Lopardo GD, Fridman D, Raimondo E, Albornoz H, Lopardo A, Bagnulo H, et al. Incidence rate of community-acquired pneumonia in adults: a population-based prospective active surveillance study in three cities in South America. *BMJ Open*. 2018 Apr;8(4):e019439.
 138. Buzzo AR, Roberts C, Mollinedo LG, Quevedo JM, Casas GL, Soldevilla JMS.

- Morbidity and mortality of pneumonia in adults in six Latin American countries. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2013 Sep 1;17(9):e673–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2013.02.006>
139. Instituto Adolfo Lutz. Informação da vigilância das pneumonias e meningites bacterianas. 2020;1–36. Available from: http://www.ial.sp.gov.br/resources/insituto-adolfo-lutz/publicacoes/sireva_2020_hi_men_spn_portal_ial_06-06-2021.pdf
 140. Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane database Syst Rev*. 2013 Jan;2013(1):CD000422.
 141. Malats N, Real FX. Epidemiology of bladder cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2015 Apr;29(2):177–89, vii.
 142. Stoecker C, Kobayashi M, Matanock A, Cho B-H, Pilishvili T. Cost-effectiveness of continuing pneumococcal conjugate vaccination at age 65 in the context of indirect effects from the childhood immunization program. *Vaccine*. 2020 Feb;38(7):1770–7.
 143. Azambuja HCS, Carrijo MF, Martins TCR, Luchesi BM. O impacto da vacinação contra influenza na morbimortalidade dos idosos nas regiões do Brasil entre 2010 e 2019 The impact of influenza vaccination on morbidity and mortality in the elderly in the major geographic regions of Brazil , 2010 to 2019 El impact. 2020;
 144. Corrêa R, a a, Costa A, b b, Lundgren.c F, Michelim L, et al. Recomendações para o manejo da pneumonia adquirida na comunidade 2018. *J Bras Pneumol* [Internet]. 44:405–23. Available from: <http://www.jornaldepneumologia.com.br/details/2853>
 145. Sisk JE, Whang W, Butler JC, Sneller V-P, Whitney CG. Cost-effectiveness of vaccination against invasive pneumococcal disease among people 50 through 64 years of age: role of comorbid conditions and race. *Ann Intern Med*. 2003 Jun;138(12):960–8.
 146. des Portes V. [Long-term follow-up of bacterial meningitis - sequels in children and adults: incidence, type, and assessment issues]. *Med Mal Infect*. 2009;39(7–8):572–80.
 147. Stoecker C. Evidence to Recommendations for PCV13 use among adults ≥65 years old [Internet]. 2018. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/grade/PCV13-etr.html>
 148. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios - Um Panorama da Saúde no Brasil. 2008; Available from: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/monografias/GEBIS - RJ/panorama.pdf>
 149. Ministério da Saúde. Análise de Impacto Orçamentário Manual para o Sistema de Saúde do Brasil [Internet]. 2014. 74 p. Available from: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/novembro/10/Diretrizes-metodologicas-manual-de-analise-de-impacto-orcamentario-cienciasus.pdf>
 150. Vandembroucke JP, Pearce N. Test-Negative Designs: Differences and Commonalities with Other Case–Control Studies with “Other Patient” Controls. *Epidemiology*. 2019;30(6).

-
- ⁱ Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios 2020. Disponível em:
<<https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/trabalho/9171-pesquisa-nacional-por-amostra-de-domicilios-continua-mensal.html>>
- ⁱⁱ Disponível em:<<https://inovasocial.com.br/solucoes-de-impacto/impacto-economia-prateada-inovacao-negocios/>>
- ⁱⁱⁱ Disponível em:<<https://www2.senado.leg.br/bdsf/bitstream/handle/id/513014/noticia.html?sequence=1>>
- ^{iv} Disponível em: <<https://ilcbrazil.org.br/publicacoes/>>
- ^v Disponível em:< <https://tsunami60mais.com.br/index.html>>

Apêndice 1 – Estratégias de busca

LILACS:

((pneumococ* OR (streptococcus pneumoniae)) AND ((vaccin* OR (immuni*))) AND ((effectiveness) OR (efficacy)))

EMBASE:

(pneumococc* OR 'streptococcus pneumoniae') AND (vaccin* OR immuni*) AND (effectiveness OR efficacy) AND [2011-2021]/py AND [embase]/lim AND 'human'/de

PUBMED:

Filtro de data de publicação aplicado: a partir de 2011

Filtro: Humans

((effectiveness) OR (efficacy)) AND ((vaccin* OR (immuni*))) AND ((pneumococc* OR (streptococcus pneumoniae)))

COCHRANE LIBRARY:

Filtro de data de publicação aplicado: a partir de 2011

ID	SearchHits
#1	pneumococc* 2740
#2	streptococcus pneumoniae 1861
#3	#1 OR #2 3710
#4	vaccin* 27380
#5	immuni* 17662
#6	#4 OR #5 35261
#7	effectiveness 169925
#8	efficacy 380848
#9	#7 OR #8 492774
#10	#3 AND #6 AND #9 650

Apêndice 2 – Estudos excluídos na fase de avaliação por texto completo

Estudo	Motivo de exclusão
Neto 2011	Sem informação de segurança
Lawrence 2020	Sem informação de segurança
Andrews 2012	Sem informação de segurança
Bogdan 2018	Texto completo indisponível
Chen 2018	Sem informação de segurança
Chen 2018	Texto completo indisponível
Chen 2021	Texto completo indisponível
de Soárez 2015	Sem informação de segurança
Demczuk 2018	Sem informação de segurança
Dey 2020	Comparador inadequado
Diao, 2016	População inadequada
Dominguez 2017	Sem informação de segurança
El-Bardissy 2019	Sem informação de segurança
Grabenstein 2012	Segurança em revacinação
Jackson, 2013	Comparador inadequado
Jung 2018	Texto completo indisponível
Kolditz 2017	Sem informação de segurança
Kolditz 2018	Texto completo indisponível
Kondo 2017	Sem informação de segurança
Leventer-Roberts 2015	Sem informação de segurança
Mahajan 2012	Sem informação de segurança específica para VPP23
Mahajan 2013	Sem informação de segurança específica para VPP23
Mahamat 2013	Sem informação de segurança
Nishikawa 2017	Texto completo indisponível
Ochoa-Gondar 2014	Sem informação de segurança
Pan 2018	Texto completo indisponível
Santos 2021	Sem informação de segurança específica para VPP23
Shimbashi 2020	Sem informação de segurança
Shiramoto 2015	Comparador inadequado
Stanek 2016	Texto completo indisponível
Su 2021	Sem informação de segurança
Torres 2014	Texto completo indisponível
Tsai 2015	Sem informação de segurança

Apêndice 3 - Ofício do Instituto Butantan de apoio à incorporação da vacina VPP23



Secretaria de Estado da Saúde
Coordenadoria de Ciência, Tecnologia e
Insumos Estratégicos de Saúde
Instituto Butantan



São Paulo, 05 de agosto de 2021.

Ofício nº 303/2021

Ao
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS/ SCTIE/
MS

Ilma. Senhora Vânia Canuto

As Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDPs) surgiram como uma ação estratégica do Ministério da Saúde (MS) para auxílio do desenvolvimento do Complexo industrial Brasileiro da Saúde, no âmbito da produção de insumos estratégicos, aliada à política de acesso a medicamentos e vacinas de qualidade.

Esta iniciativa tem como um de seus objetivos contribuir para o desenvolvimento e inovação do parque fabril nacional de medicamentos, insumos farmoquímicos e biológicos.

A Fundação Butantan tem contribuído significativamente para o desenvolvimento deste parque fabril, com a capacitação de seu pessoal e com agilidade para atender as necessidades de saúde pública apresentadas pela população brasileira. Considerando o perfil epidemiológico da população que envelhece e a expertise do Instituto Butantan no contínuo desenvolvimento e fornecimento de vacinas que atendem a todo o ciclo de vida, convocou em janeiro de 2021, eventuais interessados do setor privado, para a celebração de Acordo de Transferência de Tecnologia e Fornecimento, envolvendo a transferência da vacina pneumocócica polissacarídica 23- valente, de acordo com cada etapa do projeto e conforme a necessidade do Instituto Butantan, com objetivo principal de atendimento ao mercado público brasileiro.



Instituto Butantan
Avenida Vital Brasil, 1500
Butantã, São Paulo/SP
CEP: 05503-900
www.butantan.gov.br

Centro Administrativo
Avenida da Universidade, 210
Butantã, São Paulo/SP
CEP: 05508-040





**GOVERNO DO ESTADO
DE SÃO PAULO**

Secretaria de Estado da Saúde
Coordenadoria de Ciência, Tecnologia e
Insumos Estratégicos de Saúde
Instituto Butantan



A vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente protege contra doenças graves causadas pela bactéria pneumococo, como pneumonias, meningites e outras, é de extrema importância para a política pública do Brasil, sendo já recomendada pelo Programa Nacional de Imunizações à população imunocomprometida e/ou em risco de saúde, tais como idosos residentes em instituições de longa permanência.

Diante do exposto, o Butantan por meio do chamamento público realizado busca potenciais fornecedores para parcerias de colaboração técnica atendimento da demanda atual e potencial expansão da vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente no Brasil.

Prof. Dr. Dimas Tadeu Covas
Diretor
Instituto Butantan



Instituto Butantan
Avenida Vital Brasil, 1.500
Butantã, São Paulo/SP
CEP: 05503-900

www.butantan.gov.br

Centro Administrativo
Avenida da Universidade, 210
Butantã, São Paulo/SP
CEP: 05508-040


SÃO PAULO
GOVERNO DO ESTADO

PNEUMOVAX™ 23

vacina pneumocócica 23-valente (polissacarídica)

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

Solução injetável

Cada dose imunizante de 0,5 mL da vacina contém polissacarídeos capsulares altamente purificados de *Streptococcus pneumoniae*, sendo 25 mcg de cada um dos seguintes sorotipos: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F.



IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

PNEUMOVAX™ 23 vacina pneumocócica 23-valente (polissacarídica)

APRESENTAÇÕES

PNEUMOVAX™ 23 é uma solução injetável estéril apresentada em cartucho com 1 ou 10 frascos-ampolas de 0,5 mL.

USO INTRAMUSCULAR OU SUBCUTÂNEO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada dose imunizante de 0,5 mL da vacina contém polissacarídeos capsulares altamente purificados de *Streptococcus pneumoniae*, sendo 25 mcg de cada um dos seguintes sorotipos: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F.

Excipientes: cloreto de sódio, água para injetáveis e fenol.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Seu médico indicou ou administrou PNEUMOVAX™ 23 para ajudar a proteger você ou sua criança contra infecções pneumocócicas causadas pelos tipos mais comuns de pneumococos. A vacina pode ser administrada rotineiramente a pessoas com idade igual ou superior a 50 anos. Ela também pode ser administrada a pessoas com idade igual ou superior a 2 anos, caso:

- apresentem doenças crônicas (por ex., doença cardíaca, doença pulmonar, doença do fígado ou diabetes *mellitus*), alcoolismo, perda de fluido cerebrospinal;
- não tenham o baço, ou se o baço não funcionar de forma adequada;
- apresentem infecção pelo HIV, doença de Hodgkin, linfoma, mieloma múltiplo, leucemia, câncer generalizado, insuficiência renal crônica ou síndrome nefrótica, recebam quimioterapia para câncer ou outro tratamento imunossupressor (incluindo corticoides) ou tenham sido submetidas a transplante de órgãos ou de medula óssea;
- frequentem ambientes especiais ou locais com risco aumentado de infecção pneumocócica.

Pacientes saudáveis normalmente não precisam receber uma segunda dose. Entretanto, a segunda dose da vacina pode ser recomendada posteriormente se você tiver alto risco de apresentar infecção pneumocócica.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

PNEUMOVAX™ 23 é uma vacina injetável que ajuda a prevenir infecções, tais como pneumonia e bacteremia (infecção sanguínea grave), causadas por certos tipos de bactérias pneumocócicas.

PNEUMOVAX™ 23 é uma vacina líquida estéril para injeção intramuscular ou subcutânea. Ela consiste de uma mistura de polissacarídeos capsulares altamente purificados dos 23 mais prevalentes ou invasivos tipos de pneumococos de *Streptococcus pneumoniae*, incluindo os seis sorotipos que mais frequentemente causam infecções pneumocócicas invasivas resistentes aos antibióticos em crianças e adultos nos Estados Unidos. PNEUMOVAX™ 23 conta com pelo menos 90% dos tipos de pneumococos isolados do sangue e pelo menos 85% de todos os tipos de pneumococos isolados de locais geralmente esterilizados, conforme determinado pelos dados atuais da Vigilância Sanitária dos Estados Unidos.

A exemplo de qualquer vacina, a administração de PNEUMOVAX™ 23 pode não resultar em proteção completa a todos os indivíduos vacinados.

Informações ao paciente sobre a doença

A infecção por pneumococos é uma das principais causas de morte no mundo e uma das principais causas de pneumonia, inchaço da película de revestimento do cérebro e medula espinhal (meningite), infecções do ouvido médio (otite média) e infecção grave do sangue (bacteremia). Esses problemas são mais prováveis de ocorrer em pessoas mais idosas e em pessoas acometidas por alguns tipos de doenças que as tornam mais sensíveis à infecção por pneumococos.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Pessoas que apresentarem alergia a qualquer componente da vacina **não** devem receber PNEUMOVAX™ 23.

Este medicamento é contraindicado para menores de 2 anos.

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

Informe a seu médico sobre qualquer problema médico e alergia que você ou seu (sua) filho(a) apresente ou já tenha apresentado.

PNEUMOVAX™ 23 contém fenol como ingrediente inativo. Informe a seu médico se você, ou sua criança, tem ou teve reação alérgica a esse componente.

Gravidez e Amamentação: não se sabe se PNEUMOVAX™ 23 pode causar dano fetal quando administrada a mulheres grávidas. Informe a seu médico se estiver grávida; ele decidirá se você deve receber a vacina.

Informe a seu médico se estiver amamentando ou se pretende amamentar; ele decidirá se a vacina deverá ser administrada.

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

Crianças: PNEUMOVAX™ 23 não é recomendada para uso em crianças com menos de 2 anos de idade. A segurança e a eficácia em crianças com menos de dois anos de idade não foram estabelecidas. As crianças dessa faixa etária têm fraca resposta imunológica aos tipos capsulares contidos nesta vacina.

Idosos: indivíduos a partir de 65 anos de idade podem não tolerar intervenções médicas da mesma forma que indivíduos mais jovens. Portanto, um número maior e/ou uma gravidade maior de reações em alguns indivíduos idosos não pode ser descartada. Eventos adversos graves têm sido reportados após vacinação em algumas pessoas idosas frágeis que possuem outros problemas médicos sérios.

Dirigir ou Operar Máquinas: não existem informações sugestivas de que PNEUMOVAX™ 23 afete a capacidade de conduzir veículos ou operar máquinas.

Interações Medicamentosas: PNEUMOVAX™ 23 tem sido administrada ao mesmo tempo que a vacina influenza com resultados satisfatórios; no entanto, cabe a seu médico decidir seu esquema de vacinação.

PNEUMOVAX™ 23 não deve ser administrada ao mesmo tempo que ZOSTAVAX® (vacina herpes-zóster (atenuada)). Para mais informações sobre estas vacinas, converse com seu médico ou profissional de saúde, pois pode ser melhor aplicar estas vacinas com, pelo menos, 4 semanas de intervalo.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está 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?

Conservar sob refrigeração (entre 2° e 8°C). Não congelar.

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.

Aparência: PNEUMOVAX™ 23 é uma solução transparente e incolor.

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 dose da vacina é a mesma para qualquer faixa etária. A segunda dose de PNEUMOVAX™ 23 não é recomendada rotineiramente, entretanto pode ser recomendada para pessoas com alto risco de infecção pneumocócica grave.

Seu médico decidirá se e quando você deverá tomar uma segunda dose da vacina.

PNEUMOVAX™ 23 é administrada por injeção, por via subcutânea ou intramuscular (preferencialmente no músculo deltoide ou na porção anterolateral da coxa), com cuidados para evitar a administração intravascular.

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?

Seu médico decidirá quando administrar a dose esquecida.

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?

Qualquer vacina pode apresentar efeitos inesperados ou indesejáveis, denominados reações adversas. As reações adversas mais comuns relatadas com PNEUMOVAX™ 23 são irritabilidade, vermelhidão, inchaço, calor e endurecimento no local de aplicação da vacina, além de febre.

Raramente podem ocorrer outras reações adversas, algumas das quais podem ser graves (por exemplo: fadiga, calafrios, sensação de mal-estar, náusea, vômito, aumento e/ou inflamação das glândulas linfáticas, artrite, dor de cabeça, reação alérgica, dor nas articulações, dor muscular, alteração da sensibilidade cutânea, urticária ou erupção cutânea, dor, capacidade reduzida para mover os membros e convulsões em crianças devido à febre).

Informe o seu médico ou procure imediatamente atendimento de emergência se você apresentar algum dos seguintes problemas após a vacinação, pois estes podem ser sinais de uma reação alérgica ou outras condições graves: dificuldade em respirar, chiado no peito, erupção cutânea e urticária.

As reações no local onde você recebeu a injeção podem ser mais intensas e comuns após a aplicação da segunda injeção do que após a primeira injeção.

Seu médico possui uma lista completa das reações adversas.

Relate imediatamente ao seu médico a ocorrência de efeitos indesejáveis ou de quaisquer outros sintomas incomuns.

Se as condições persistirem ou piorarem, busque atendimento médico.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTES MEDICAMENTOS?

Não há dados disponíveis sobre superdose.

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.

DIZERES LEGAIS

MS 1.0029.0022

Farm. Resp.: Fernando C. Lemos - CRF-SP nº 16.243

MSD *On Line* 0800-0122232

e-mail: online@merck.com

www.msdonline.com.br

PNEUMOVAX™ 23 com 1 frasco-ampola

Registrado e importado por:

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

Rua 13 de Maio, 815 - Sousas, Campinas/SP

CNPJ: 45.987.013/0001-34 – Indústria Brasileira

Fabricado por:

Merck Sharp & Dohme Corp.

West Point, EUA

Embalado por:

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

Rua 13 de Maio, 1.161, Sousas, Campinas/SP

PNEUMOVAX™ 23 com 10 frascos-ampolas

Registrado e importado por:

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

Rua 13 de Maio, 815 - Sousas, Campinas/SP

CNPJ: 45.987.013/0001-34 – Brasil

Fabricado por:

Merck Sharp & Dohme Corp.

West Point, EUA

Embalado por:

Merck Sharp & Dohme B.V.

Haarlem, Holanda

Venda sob prescrição médica.

PNEUMOVAX_BU13_022016_VP



Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		10456- PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	1 OU 10 FRASCOS-AMPOLAS DE 0,5 ML
07/04/2016	1517321/16-6	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	1 OU 10 FRASCOS-AMPOLAS DE 0,5 ML
16/11/2015	0996542/15-4	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/10/2015	0907578/15-0	10467 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão de nome comercial em vacinas por decisão judicial	26/10/2015	- APRESENTAÇÕES - 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? - 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? - 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? - 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? - 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? - 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? - 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? - DIZERES LEGAIS	VP	1 OU 10 FRASCOS-AMPOLAS DE 0,5 ML

03/06/2015	0491578/15-0	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/12/2014	1153723/14-0 E 1153725/14-6	1935 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Acondicionamento Primário E 1519 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Apresentação Comercial	04/05/2015	- COMPOSIÇÃO - 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? - 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? - 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? - 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP	1 FRASCO- AMPOLA DE 0,5 ML
16/06/2014	0477729/14-8	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	24/02/2010	142839/10-0	1530 – PRODUTO BIOLÓGICO – Renovação de registro de produto novo (Cumprimento de exigência)	05/07/2010	- 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? - 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP	1 FRASCO- AMPOLA DE 0,5 ML

PNEUMOVAX™ 23

vacina pneumocócica 23-valente (polissacarídica)

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

Solução injetável

Cada dose imunizante de 0,5 mL da vacina contém polissacarídeos capsulares altamente purificados de *Streptococcus pneumoniae*, sendo 25 mcg de cada um dos seguintes sorotipos: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F.



IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

PNEUMOVAX™ 23 vacina pneumocócica 23-valente (polissacarídica)

APRESENTAÇÕES

PNEUMOVAX™ 23 é uma solução injetável estéril apresentada em cartucho com 1 ou 10 frascos-ampolas de 0,5 mL.

USO INTRAMUSCULAR OU SUBCUTÂNEO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada dose imunizante de 0,5 mL da vacina contém polissacarídeos capsulares altamente purificados de *Streptococcus pneumoniae*, sendo 25 mcg de cada um dos seguintes sorotipos: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F.

Excipientes: cloreto de sódio, água para injetáveis e fenol.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

PNEUMOVAX™ 23 é indicada para vacinação contra doença pneumocócica causada pelos tipos de pneumococos incluídos na vacina. A eficácia da vacina na prevenção de pneumonia pneumocócica e bacteremia pneumocócica foi demonstrada em estudos clínicos controlados na África do Sul e na França e em estudos de caso-controle.

PNEUMOVAX™ 23 não previne contra doenças causadas por tipos capsulares de pneumococos diferentes dos existentes na vacina.

As pessoas pertencentes às categorias descritas abaixo e que não receberam vacina pneumocócica ou cujo *status* anterior de vacinação contra pneumococos seja desconhecido devem receber PNEUMOVAX™ 23. Entretanto, se um indivíduo já recebeu a primeira dose da vacina pneumocócica, deve ser consultado o item **Revacinação** antes que seja administrada uma dose adicional da vacina.

A administração de PNEUMOVAX™ 23 é recomendada para determinadas pessoas, selecionadas como segue:

Indivíduos imunocompetentes:

- vacinação de rotina para indivíduos com 50 anos de idade ou mais;
- indivíduos a partir de 2 anos de idade com doença cardiovascular crônica (incluindo insuficiência cardíaca congestiva e cardiomiopatias), doença pulmonar crônica (incluindo doença pulmonar obstrutiva crônica e enfisema) ou diabetes *mellitus*;
- indivíduos a partir de 2 anos de idade com histórico de alcoolismo, doença crônica do fígado (incluindo cirrose) ou vazamento de fluido cerebroespinal;
- indivíduos a partir de 2 anos de idade com asplenia anatômica ou funcional (incluindo anemia falciforme e esplenectomia);
- indivíduos a partir de 2 anos de idade que residam ou frequentem ambientes ou locais especiais.

Indivíduos imunocomprometidos:

- indivíduos a partir de 2 anos de idade com infecção por HIV, leucemia, linfoma, doença de Hodgkin, mieloma múltiplo, câncer generalizado, insuficiência renal crônica ou síndrome nefrótica; pacientes que recebem quimioterapia imunossupressora (incluindo corticosteroides); e indivíduos submetidos a transplante de órgãos ou medula óssea (para grupos restritos, veja "Momento da Vacinação").

PNEUMOVAX™ 23 pode não ser eficaz na prevenção contra infecções resultantes de fratura craniana basilar ou de comunicação externa com o fluido cerebroespinal.

Momento da Vacinação

A vacina pneumocócica deve ser administrada, se possível, pelo menos duas semanas antes da esplenectomia eletiva. No caso de quimioterapia programada contra o câncer ou outro tratamento imunossupressor (por exemplo, pacientes com doença de Hodgkin ou que receberam transplante de órgãos ou de medula óssea), o intervalo entre a vacinação e o início do tratamento imunossupressor deve ser de pelo menos duas semanas; deve-se evitar a vacinação durante a quimioterapia ou radioterapia. A vacina pneumocócica também pode ser administrada vários meses após o término da quimioterapia ou radioterapia para doença neoplásica. Em pessoas com doença de Hodgkin, pode ocorrer diminuição da resposta imunológica por dois anos ou mais quando a vacina é administrada após o término da quimioterapia intensiva (com ou sem radiação); no entanto, observou-se melhora significativa na resposta de anticorpos em alguns pacientes nesse período, particularmente quando o intervalo entre o fim do tratamento e a vacinação pneumocócica foi maior.

As pessoas com infecção assintomática ou sintomática por HIV devem ser vacinadas após confirmação do diagnóstico, assim que possível.

Revacinação

A revacinação de rotina de indivíduos imunocompetentes previamente vacinados com PNEUMOVAX™ 23 não é recomendada.

Entretanto, a revacinação é recomendada para indivíduos com 2 anos de idade ou mais que estão sob alto risco de infecção pneumocócica grave e àqueles suscetíveis a apresentar redução rápida dos níveis de anticorpos contra pneumococos, desde que transcorridos pelo menos cinco anos do recebimento da primeira dose da vacina pneumocócica.

O maior grupo de risco é formado por pessoas com asplenia anatômica ou funcional (por exemplo, anemia falciforme e esplenectomia), infecção por HIV, leucemia, linfoma, doença de Hodgkin, mieloma múltiplo, câncer generalizado, insuficiência renal crônica, síndrome nefrótica ou outras afecções associadas à imunossupressão (por exemplo, transplante de órgãos ou de medula óssea), e indivíduos que estejam recebendo quimioterapia imunossupressora (incluindo corticosteroides sistêmicos de uso crônico) (veja "Momento da Vacinação").

É recomendável que a revacinação seja considerada três anos após a primeira dose no caso de crianças que tenham 10 anos de idade ou menos à época da revacinação e que pertençam a grupos sob alto risco de infecção pneumocócica grave (por exemplo, crianças com asplenia anatômica ou funcional – incluindo anemia falciforme ou esplenectomia – ou condições associadas a redução rápida de anticorpos após a vacinação inicial – incluindo síndrome nefrótica, insuficiência renal ou transplante renal).*

Caso o *status* inicial da vacinação de pacientes do grupo de alto risco seja desconhecido, os pacientes devem receber a vacina pneumocócica.

Todos os indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos que não foram vacinados nos cinco anos anteriores (e cuja idade era inferior a 65 anos na época da vacinação) devem receber uma segunda dose da vacina.

Considerando a insuficiência de dados relacionados à segurança da vacina pneumocócica quando administrada três ou mais vezes, a revacinação após uma segunda dose geralmente não é recomendada.

* Recomendação do Comitê Consultivo de Práticas de Imunização (Advisory Committee on Immunization Practices – ACIP)

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia protetora das vacinas pneumocócicas com 6 ou 12 polissacarídeos capsulares foi avaliada em dois estudos controlados que envolveram mineradores de ouro jovens e saudáveis da África do Sul, os quais apresentam alta taxa de episódios de pneumonia e bacteremia pneumocócicas. Foram observadas taxas de episódios específicos de tipos capsulares de pneumonia pneumocócica durante o período de duas semanas até cerca de um ano após a vacinação. Nos dois estudos para os tipos capsulares representados, a eficácia protetora foi de 76% e 92%, respectivamente.

Em estudos semelhantes conduzidos pelo Dr. R. Austrian e colaboradores que utilizaram vacinas pneumocócicas semelhantes preparadas pelo "National Institute of Allergy and Infectious Diseases", a redução das pneumonias causadas pelos tipos capsulares contidos nas vacinas foi de 79%, enquanto a redução da bacteremia pneumocócica específica por tipo foi de 82%.

Um estudo prospectivo realizado na França verificou que a vacina pneumocócica foi 77% eficaz na redução da incidência de pneumonia entre residentes de casas de repouso.

Nos Estados Unidos, dois estudos controlados e randômicos realizados após a obtenção de licença para comercialização e que envolveram idosos ou pacientes com doenças crônicas que receberam vacina polivalente de polissacarídeos não confirmaram a eficácia da vacina para pneumonia não bacterêmica. Esses estudos, no entanto, podem não ter apresentado poder estatístico suficiente para detectar diferença na incidência de pneumonia pneumocócica não bacterêmica confirmada por laboratório entre os grupos vacinados e não vacinados dos estudos.

Uma metanálise de nove estudos controlados e randômicos com a vacina pneumocócica concluiu que a vacina pneumocócica é eficaz na redução da frequência de pneumonia pneumocócica não bacterêmica entre adultos dos grupos de baixo risco, porém não nos grupos de alto risco. Esses estudos podem ter sido limitados, no entanto, em razão da ausência de exames diagnósticos específicos e sensíveis para pneumonia pneumocócica não bacterêmica. A vacina pneumocócica de polissacarídeos não é eficaz na prevenção de otite média aguda e de doenças comuns do trato respiratório superior (por exemplo, sinusite) em crianças.

Mais recentemente, vários estudos de caso-controle demonstraram que a vacina pneumocócica é eficaz na prevenção de doença pneumocócica grave, estimando-se a eficácia em pessoas imunocompetentes entre 56% a 81%. Apenas um estudo de caso-controle não documentou eficácia contra doença bacterêmica, possivelmente por causa de limitações do estudo, incluindo tamanho pequeno da amostra e determinação incompleta do "status" de vacinação dos pacientes. Além disso, os pacientes-casos e as pessoas que participaram como controles podem não ter sido comparáveis em relação à gravidade das doenças subjacentes, o que pode ter criado uma tendência a subestimar a eficácia da vacina.

Um estudo de prevalência de sorotipo, realizado com base no sistema de vigilância pneumocócica dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (Centers for Disease Control and Prevention – CDC) dos Estados Unidos, demonstrou 57% de eficácia protetora global contra infecções invasivas causadas por sorotipos incluídos na vacina em pessoas com idade ≥ 6 anos, 65%-84% de eficácia entre os grupos de pacientes específicos (por exemplo, pessoas com diabetes *mellitus*, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca congestiva, doença pulmonar crônica e asplenia anatômica) e 75% de eficácia em pessoas imunocompetentes com idade ≥ 65 anos. A eficácia da vacina não pode ser confirmada em certos grupos de pacientes imunocomprometidos; no entanto, o estudo não conseguiu recrutar número suficiente de pacientes não vacinados de cada grupo de doença.

Em um estudo mais recente, crianças e adultos jovens vacinados, com idade entre 2 e 25 anos, com anemia falciforme, asplenia congênita ou que haviam sido submetidos a esplenectomia apresentaram significativamente menos doença pneumocócica bacterêmica do que os pacientes que não foram vacinados.

Duração da Imunidade

Após a vacinação pneumocócica, os níveis de anticorpos específicos por sorotipo declinam após 5-10 anos, mas pode ocorrer redução mais rápida dos níveis de anticorpos em alguns grupos (por exemplo, crianças). Além disso, dados limitados da literatura sugerem que os níveis de anticorpos podem diminuir mais rapidamente em idosos com mais de 60 anos, o que pode indicar a necessidade de revacinação nesses pacientes para que haja proteção contínua* (veja o item 1. INDICAÇÕES, Revacinação).

Os resultados de um estudo epidemiológico sugerem que a revacinação pode proporcionar proteção por pelo menos nove anos após a dose inicial. No entanto, foi relatada também redução da eficácia da vacina à medida que aumentava o intervalo desde a vacinação, principalmente entre os indivíduos mais idosos (idade ≥ 85 anos).

* Recomendação do Comitê Consultivo de Práticas de Imunização (Advisory Committee on Immunization Practices – ACIP)

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

PNEUMOVAX™ 23 é uma vacina líquida estéril para injeção intramuscular ou subcutânea. Ela consiste de uma mistura de polissacarídeos capsulares altamente purificados dos 23 tipos de pneumococos mais prevalentes ou invasivos de *Streptococcus pneumoniae*, incluindo os seis sorotipos que mais frequentemente causam infecções pneumocócicas invasivas resistentes aos antibióticos entre crianças e adultos nos Estados Unidos (veja Tabela 1). PNEUMOVAX™ 23 conta com pelo menos 90% dos tipos de pneumococos isolados do sangue e pelo menos 85% de todos os tipos de pneumococos isolados de locais geralmente esterilizados, conforme determinado pelos dados atuais da Vigilância Sanitária dos Estados Unidos.

PNEUMOVAX™ 23 é produzida de acordo com os métodos desenvolvidos pelos Laboratórios de Pesquisa Merck. Cada dose de 0,5 mL da vacina contém 25 mcg de cada tipo de polissacarídeo, dissolvidos em solução salina isotônica com 0,25% de fenol como conservante.

Tabela 1 Os 23 tipos capsulares de pneumococos incluídos em PNEUMOVAX™ 23																						
Nomenclatura dinamarquesa																						
Tipos de pneumococos																						
1	2	3	4	5	6B**	7F	8	9N	9V**	10A	11A	12F	14**	15B	17F	18C	19A**	19F**	20	22F	23F**	33F

** Estes sorotipos causam mais frequentemente infecções pneumocócicas resistentes a antibióticos

A infecção por pneumococos é uma das principais causas de morte em todo o mundo e uma importante causa de pneumonia, bacteremia, meningite e otite média. As cepas de *S. pneumoniae* resistentes a medicamentos estão se tornando cada vez mais comuns nos EUA e em outros países. Em algumas áreas, foi relatado que cerca de 35% dos isolados de pneumococos eram resistentes à penicilina e, além disso, muitos pneumococos resistentes à penicilina também são resistentes a outros antibióticos (por exemplo, eritromicina, trimetoprima-sulfametoxazol e cefalosporinas de amplo espectro). Esses fatos enfatizam a importância da profilaxia com vacinação contra a doença pneumocócica.

Epidemiologia

Estima-se que, por ano, só nos EUA, ocorram aproximadamente 40.000 mortes em razão de infecção por pneumococos e pelo menos 500.000 casos de pneumonia pneumocócica; destes, o *S. pneumoniae* é responsável por aproximadamente 25% a 35% dos casos de pacientes que necessitaram de hospitalização por pneumonia adquirida na comunidade.

A doença pneumocócica é responsável por aproximadamente 50.000 casos de bacteremia pneumocócica por ano nos EUA. Alguns estudos sugerem incidência anual global de bacteremia de aproximadamente 15 a 30 casos/100.000 habitantes; no caso de pessoas com 65 anos de idade ou mais, essa incidência é de 50 a 83 casos/100.000 e, no caso de crianças com menos de dois anos de idade, a incidência é de 160 casos/100.000. Além disso, a incidência de bacteremia pneumocócica é alta – cerca de 1% (940 casos/100.000 pessoas) – entre pessoas com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). Nos EUA, o risco de adquirir bacteremia é menor entre brancos do que entre pessoas de outros grupos raciais/étnicos (isto é, negros, nativos do Alasca e índios). Apesar do tratamento antimicrobiano adequado e da assistência médica intensiva, a taxa global de casos de bacteremia pneumocócica que resultam em morte é de 15% a 20% entre os pacientes adultos e de aproximadamente 30% a 40% entre os pacientes idosos; foi documentada uma taxa global de 36% de casos que resultam em morte entre adultos residentes em cidades, hospitalizados por causa de bacteremia pneumocócica.

Nos EUA, a doença pneumocócica é responsável por aproximadamente 3.000 casos de meningite por ano e a incidência anual global estimada de meningite pneumocócica é de aproximadamente um a dois casos por 100.000 habitantes; essa incidência é mais alta entre crianças com seis a 24 meses de idade e pessoas com idade igual ou superior a 65 anos e duas vezes mais alta entre negros do que entre brancos ou hispânicos. Pode ocorrer meningite pneumocócica recorrente em pacientes com vazamento crônico de líquido decorrente de lesões congênitas, fraturas do crânio ou procedimentos cirúrgicos.

Apesar do controle antimicrobiano eficaz com antibióticos, a doença pneumocócica invasiva (por exemplo, bacteremia ou meningite) e a pneumonia causam alta morbidade e mortalidade, efeitos devidos ao dano fisiológico irreversível causado pelas bactérias durante os cinco primeiros dias após o início da doença e que ocorrem independentemente do tratamento antimicrobiano. A vacinação proporciona um meio eficaz para reduzir ainda mais a mortalidade e a morbidade dessa doença.

Fatores de Risco

Além das pessoas muito jovens e daquelas com mais de 65 anos de idade, os pacientes com certas doenças crônicas apresentam risco aumentado de desenvolver infecção pneumocócica e doença pneumocócica grave. Os pacientes com doenças cardiovasculares crônicas (por exemplo, insuficiência cardíaca congestiva ou cardiomiopatia), doenças pulmonares crônicas (por exemplo, doença pulmonar obstrutiva crônica ou enfisema) ou doenças hepáticas crônicas (por exemplo, cirrose), diabetes *mellitus*, alcoolismo ou asma (quando ocorre com bronquite crônica, enfisema ou uso prolongado de corticosteroides sistêmicos) apresentam risco aumentado de doença pneumocócica; em adultos, essa população é geralmente imunocompetente.

Os pacientes sob alto risco são os que apresentam resposta diminuída ao antígeno polissacarídeo ou expressiva redução das concentrações séricas de anticorpos em decorrência de condições imunossupressoras (imunodeficiência congênita, infecção por vírus da imunodeficiência humana [HIV], leucemia, linfoma, mieloma múltiplo, doença de Hodgkin ou malignidade generalizada); transplante de órgãos ou de medula óssea; tratamento com agentes alquilantes, antimetabólitos ou corticosteroides sistêmicos; insuficiência renal crônica ou síndrome nefrótica.

Os pacientes que correm maior risco de infecção pneumocócica são aqueles com asplenia funcional ou anatômica (por exemplo, anemia falciforme ou esplenectomia), porque essa doença resulta em redução da depuração das bactérias encapsuladas da corrente sanguínea. As crianças com anemia falciforme ou que foram submetidas a esplenectomia correm maior risco de sepsse pneumocócica fulminante associada à alta mortalidade.

Imunogenicidade

Estabeleceu-se que os polissacarídeos pneumocócicos purificados induzem a produção de anticorpos eficazes na prevenção da doença pneumocócica. Estudos clínicos demonstraram a imunogenicidade de cada um dos 23 tipos capsulares quando testados em vacinas polivalentes e os estudos com vacinas pneumocócicas 12-, 14- e 23-valentes em crianças com idade ≥ 2 anos e em adultos de todas as idades demonstraram respostas imunogênicas.

Os níveis de anticorpos protetores específicos dos tipos capsulares desenvolvem-se geralmente na terceira semana após a vacinação e os polissacarídeos capsulares bacterianos induzem os anticorpos principalmente por mecanismos independentes das células T; portanto, a resposta do anticorpo à maioria dos tipos capsulares pneumocócicos em geral é fraca ou inconsistente em crianças com menos de 2 anos de idade, cujo sistema imunológico é imaturo.

Imunogenicidade após a administração concomitante

Em ensaio clínico controlado e, duplo-cego, 473 adultos a partir dos 60 anos de idade foram randomizados para receber ZOSTAVAX[®] (vacina herpes-zóster (atenuada)) e PNEUMOVAX[™] 23 concomitantemente (N= 237), ou PNEUMOVAX[™] 23 isoladamente seguida 4 semanas depois de ZOSTAVAX[®] isoladamente (N= 236). Em quatro semanas pós-vacinação, os níveis de anticorpos VVZ após o uso concomitante foram significativamente menores que os níveis de anticorpos VVZ pós-administração não concomitante [MGT de 338 *versus* 484 unidades gpELISA/mL, respectivamente; razão de MGT = 0,70 (IC 95% : 0,61 a 0,80)]. Os níveis de anticorpos VVZ 4 semanas pós-vacinação aumentaram 1,9 vezes (IC 95% : 1,7 a 2,1); atingindo o critério de aceitação pré-especificado) no grupo concomitante *versus* 3,1 vezes (IC 95% : 2,8 a 3,5) no grupo não concomitante. Os MGT para os antígenos da PNEUMOVAX[™] 23 foram comparáveis entre os dois grupos. O uso concomitante de ZOSTAVAX[®] e PNEUMOVAX[™] 23 demonstrou perfil de segurança que foi geralmente similar ao das duas vacinas não administradas concomitantemente.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade a qualquer componente da vacina. Deve-se ter injeção de epinefrina (1:1000) disponível para uso imediato se ocorrer reação anafilatoide aguda a qualquer componente da vacina.

Este medicamento é contraindicado para menores de 2 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Se a vacina for administrada a indivíduos sob tratamento imunossupressor, a resposta de anticorpos esperada pode não ser obtida e há o potencial de que ocorra prejuízo em futuras respostas imunológicas a antígenos pneumocócicos (veja o item **1. INDICAÇÕES, Momento da Vacinação**). A administração intradérmica pode causar graves reações locais.

Deve-se tomar cuidados apropriados durante a administração de PNEUMOVAX[™] 23 a indivíduos com função cardiovascular e/ou pulmonar gravemente comprometida, nos quais uma reação sistêmica poderia causar risco significativo.

Qualquer doença respiratória febril ou outra infecção ativa é razão para postergar o uso de PNEUMOVAX[™] 23, exceto quando, na opinião do médico, a suspensão da vacina implicaria em maior risco.

Os pacientes que necessitam do uso profilático de penicilina (ou outro antibiótico) contra infecção pneumocócica não devem interromper a profilaxia após a vacinação com PNEUMOVAX[™] 23.

A exemplo de qualquer vacina, a administração de PNEUMOVAX[™] 23 pode não resultar em proteção completa a todos os indivíduos vacinados.

Gravidez e Lactação: Categoria de Risco C. Não se sabe se PNEUMOVAX[™] 23 pode causar dano fetal quando administrada a mulheres grávidas ou se pode afetar a capacidade de reprodução. PNEUMOVAX[™] 23 deve ser administrada a mulheres grávidas só se for realmente necessário.

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

Não se sabe se esta vacina é excretada no leite humano. Deve-se ter cautela ao administrar PNEUMOVAX[™] 23 a nutrízes.

Crianças: PNEUMOVAX[™] 23 não é recomendada para uso em crianças com menos de 2 anos de idade. A segurança e a eficácia em crianças com menos de 2 anos de idade não foram estabelecidas. As crianças dessa faixa etária têm resposta imunológica inferior aos tipos capsulares contidos nesta vacina.

Idosos: em vários estudos clínicos com PNEUMOVAX[™] 23, conduzidos antes e após a sua aprovação, foram incluídas pessoas com idade igual ou superior a 65 anos. No maior desses estudos, a segurança de PNEUMOVAX[™] 23 em adultos com 65 anos ou mais (n= 629) foi comparada à segurança em adultos com 50 a 64 anos de idade (n= 379). Os indivíduos neste estudo eram ambulatoriais e possuíam uma prevalência esperada de doenças crônicas associadas à idade. Os dados clínicos não sugeriram aumento da taxa de gravidade das reações adversas entre indivíduos com idade ≥ 65 anos em comparação com os da faixa etária de 50 a 64 anos. No entanto, como indivíduos idosos podem não tolerar intervenções médicas tão bem quanto os indivíduos mais jovens, não se pode descartar uma frequência mais alta e/ou uma gravidade maior de reações em alguns indivíduos idosos. Relatos pós-comercialização foram recebidos nos quais algumas pessoas idosas frágeis com múltiplas condições co-mórbidas apresentaram experiências adversas graves e um progresso clínico complicado após a vacinação.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Uso com outras vacinas: recomenda-se que a vacina pneumocócica seja administrada ao mesmo tempo em que a vacina influenza (em diferentes locais do corpo e com seringas diferentes), pois não se observa aumento nos efeitos adversos ou diminuição na resposta de anticorpos relacionados a nenhuma das vacinas.* Ao contrário do que ocorre com a vacina pneumocócica, recomenda-se a vacinação anual contra gripe em algumas populações.

* Recomendação do Comitê Consultivo de Práticas de Imunização (Advisory Committee on Immunization Practices – ACIP)

PNEUMOVAX[™] 23 e ZOSTAVAX[®] não devem ser administradas concomitantemente porque, em um estudo clínico, o uso concomitante resultou em redução da imunogenicidade da ZOSTAVAX[®]. Nesse estudo, a imunogenicidade da PNEUMOVAX[™] 23 não foi afetada pela ZOSTAVAX[®]. Considerar a administração separada das duas vacinas por, pelo menos, 4 semanas de intervalo.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar sob refrigeração (entre 2° e 8°C). Não congelar.

Prazo de validade: 24 meses após a data de fabricação impressa na embalagem.

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.

Aparência: PNEUMOVAX[™] 23 é uma solução transparente e incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

PARA ADMINISTRAÇÃO SUBCUTÂNEA OU INTRAMUSCULAR

Não administre por via intravenosa ou intradérmica.

Produtos de uso parenteral devem ser inspecionados visualmente antes da administração para detectar a presença de material particulado e descoloração, sempre que a solução e o recipiente permitirem. PNEUMOVAX™ 23 é uma solução transparente e incolor.

Administre uma única dose de 0,5 mL de PNEUMOVAX™ 23 por via subcutânea ou intramuscular (preferencialmente no músculo deltoide ou na porção anterolateral da coxa), com cuidado para evitar a administração intravascular.

É importante utilizar seringas e agulhas estéreis diferentes para cada indivíduo para evitar a transmissão de agentes infecciosos.

A vacina é usada diretamente como fornecida. Não é necessário diluir ou reconstituir. Toda vacina deve ser descartada após o término do prazo de validade.

Uso do frasco-ampola de dose única

Retire 0,5 mL do frasco usando uma agulha estéril e seringa livre de conservantes, antissépticos e detergentes.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os seguintes efeitos adversos foram relatados com PNEUMOVAX™ 23 nos estudos clínicos e na experiência pós-comercialização: reações no local da injeção, incluindo dor, desconforto, eritema, calor, inchaço, endurecimento local, mobilidade reduzida dos membros e edema periférico na extremidade na qual foi injetada a vacina. Raramente foram relatadas reações semelhantes à celulite; essas reações, relatadas após a comercialização da vacina, apresentam rápido início após a administração da vacina. Reações locais podem ser acompanhadas por sinais e sintomas sistêmicos incluindo febre, leucocitose e aumento dos valores laboratoriais de proteína C reativa sérica.

As reações adversas mais comuns relatadas nos estudos clínicos foram febre ($\leq 38,8^{\circ}\text{C}$) e reações no local da injeção, como desconforto, eritema, calor, inchaço e endurecimento local.

Em um estudo clínico, observou-se taxa aumentada de reações locais autolimitadas com a revacinação 3-5 anos após a primeira vacinação. A taxa global de eventos adversos relatados no local da injeção em indivíduos ≥ 65 anos de idade foi mais alta após a revacinação (79,3%) do que após a primeira vacinação (52,9%). A taxa global de eventos adversos relatados no local da injeção em indivíduos que eram revacinados ou recebiam a vacina pela primeira vez e tinham 50 a 64 anos de idade foram semelhantes (79,6% e 72,8% respectivamente). Em ambas as faixas etárias, os revacinados relataram taxa mais alta de um "endpoint" composto (qualquer um dos seguintes: dor moderada, dor grave, e/ou endurecimento de grande porte no local da injeção) do que aqueles que recebiam a vacina pela primeira vez. Entre os indivíduos ≥ 65 anos de idade, o endpoint composto foi relatado por 30,6% e 10,4% dos indivíduos revacinados e dos que recebiam a primeira vacinação, respectivamente, enquanto entre os indivíduos de 50-64 anos de idade, o "endpoint" foi relatado por 35,5% e 18,9%, respectivamente. As reações no local da injeção ocorreram em um período de monitoramento de três dias e resolveram-se em geral no 5º dia. A taxa global de eventos adversos sistêmicos foi semelhante entre os indivíduos que recebiam a vacina pela primeira vez e aqueles revacinados, em cada faixa etária. Os eventos adversos sistêmicos mais comuns foram os seguintes: astenia/fadiga, mialgia e cefaleia. O aumento geralmente pequeno observado ($\leq 13\%$) no uso pós-vacinação de analgésicos voltou ao observado no período basal no 5º dia.

Outras experiências adversas relatadas em estudos clínicos e/ou na experiência pós-comercialização incluem:

Corpo como um todo: celulite, astenia, febre, calafrios e mal-estar.

Sistema digestivo: náuseas e vômito.

Sistema hematológico/linfático: linfadenite, linfadenopatia, trombocitopenia em pacientes com púrpura trombocitopênica idiopática estabilizada, anemia hemolítica em pacientes que tiveram outros distúrbios hematológicos, leucocitose.

Reações de hipersensibilidade, incluindo: reações anafilatóides, doença do soro, edema angioneurótico.

Sistema musculoesquelético: artralgia, artrite, mialgia.

Sistema nervoso: cefaleia, parestesia, radiculoneuropatia, síndrome de Guillain-Barré, convulsão febril.

Pele: erupção cutânea, urticária e eritema multifórmico.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não há dados disponíveis sobre superdose.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS 1.0029.0022

Farm. Resp.: Fernando C. Lemos - CRF-SP nº 16.243

MSD *On Line* 0800-0122232

e-mail: online@merck.com

www.msdonline.com.br

PNEUMOVAX™ 23 com 1 frasco-ampola

Registrado e importado por:

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

Rua 13 de Maio, 815 - Sousas, Campinas/SP

CNPJ: 45.987.013/0001-34 – Indústria Brasileira

Fabricado por:

Merck Sharp & Dohme Corp.

West Point, EUA

Embalado por:

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

Rua 13 de Maio, 1.161, Sousas, Campinas/SP

PNEUMOVAX™ 23 com 10 frascos-ampolas

Registrado e importado por:

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

Rua 13 de Maio, 815 - Sousas, Campinas/SP

CNPJ: 45.987.013/0001-34 – Brasil

Fabricado por:

Merck Sharp & Dohme Corp.

West Point, EUA

Embalado por:
Merck Sharp & Dohme B.V.
Haarlem, Holanda

PNEUMOVAX_BU13_022016_VPS

Venda sob prescrição médica.



Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	1 OU 10 FRASCOS-AMPOLAS DE 0,5 ML
07/04/2016	1517321/16-6	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VPS	1 OU 10 FRASCOS-AMPOLAS DE 0,5 ML
16/11/2015	0996542/15-4	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/10/2015	0907578/15-0	10467 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão de nome comercial em vacinas por decisão judicial	26/10/2015	- APRESENTAÇÕES - 1. INDICAÇÕES - 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA - 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - 4. CONTRAINDICAÇÕES - 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS - 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS - DIZERES LEGAIS	VPS	1 OU 10 FRASCOS-AMPOLAS DE 0,5 ML
03/06/2015	0491578/15-0	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/12/2014	1153723/14-0 E 1153725/14-6	1935 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Acondicionamento Primário E 1519 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Apresentação Comercial	04/05/2015	- COMPOSIÇÃO - CONTRAINDICAÇÕES - 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS - 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO - 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	1 FRASCO-AMPOLA DE 0,5 ML

16/06/2014	0477729/14-8	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	24/02/2010	142839/10-0	1530 – PRODUTO BIOLÓGICO – Renovação de registro de produto novo (Cumprimento de exigência)	05/07/2010	- 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS - 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	1 FRASCO- AMPOLA DE 0,5 ML
------------	--------------	--	------------	-------------	--	------------	--	-----	----------------------------------