



ARTIGO DE REVISÃO

Impacto da VPC10 na carga de doença pneumocócica pediátrica no Brasil: é hora de novas recomendações? ☆

Daniel Jarovsky ^{a,b,*}, Eitan Naaman Berezin ^{a,b}

^a Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

^b Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 26 de setembro de 2022; aceito em 10 de novembro de 2022

PALAVRAS-CHAVE

Doença pneumocócica; DPI; Pneumococo; Sorotipos; Streptococcus pneumoniae; VPC10

Resumo

Objetivo: Descrever o impacto da vacina pneumocócica conjugada 10-valente na carga pediátrica de infecções pneumocócicas, transporte, substituição de sorotipos e resistência antimicrobiana no Brasil desde sua introdução, em 2010.

Fonte de dados: Foi realizada revisão narrativa de artigos em inglês, espanhol e português publicados em bases de dados *on-line* e em bases de dados de vigilância epidemiológica brasileiras. Foram utilizadas as seguintes palavras-chave: *Streptococcus pneumoniae*, doença pneumocócica, vacina conjugada, VPC10, resistência antimicrobiana e meningite.

Resumo dos achados: Quedas nas taxas de hospitalização por pneumonia de todas as causas ocorreram nas faixas etárias alvo e em algumas faixas etárias não alvo de vacinação logo após o uso da VPC10. Grandes estudos descritivos de meningite pneumocócica confirmada laboratorialmente e séries históricas hospitalares de crianças hospitalizadas com DPI evidenciaram impacto significativo na carga da doença, nas taxas de mortalidade intra-hospitalar e na hospitalização na unidade de terapia intensiva antes e após a inclusão da vacina. Os dados de impacto na otite média são limitados e inconsistentes; o principal benefício continua sendo a prevenção de doenças com complicações. Durante os últimos anos pós-vacina, foi descrito aumento significativo e progressivo de pneumococos não suscetíveis à penicilina de alto nível. Desde 2014, o sorotipo 19A tem sido o principal sorotipo em todas as idades e foi responsável por 28,2%-44,6% de todas as DPIs em crianças menores de 5 anos.

Conclusões: A VPC10 teve impacto significativo na DPI no Brasil desde 2010, porém o progresso tem sido continuamente prejudicado pela substituição. As VPCs de espectro mais amplo poderiam fornecer proteção direta e indireta expandida contra o ST19A e outros sorotipos adicionais de importância crescente, se administrados às crianças no Programa Nacional de Imunização do Brasil.

0021-7557/© 2022 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

DOI se refere ao artigo: <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2022.11.002>

☆ Como citar este artigo: Jarovsky D, Berezin EN. Impact of PCV10 on pediatric pneumococcal disease burden in Brazil: time for new recommendations?. J Pediatr (Rio J). 2023;99(S1):S46-S56.

*Autor para correspondência.

E-mail: daniel@jarovsky.com.br (D. Jarovsky).

0021-7557/© 2022 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

Streptococcus pneumoniae (pneumococo) é uma das principais causas de pneumonia adquirida na comunidade (PAC), meningite e bacteremia (consideradas doenças imunopreveníveis

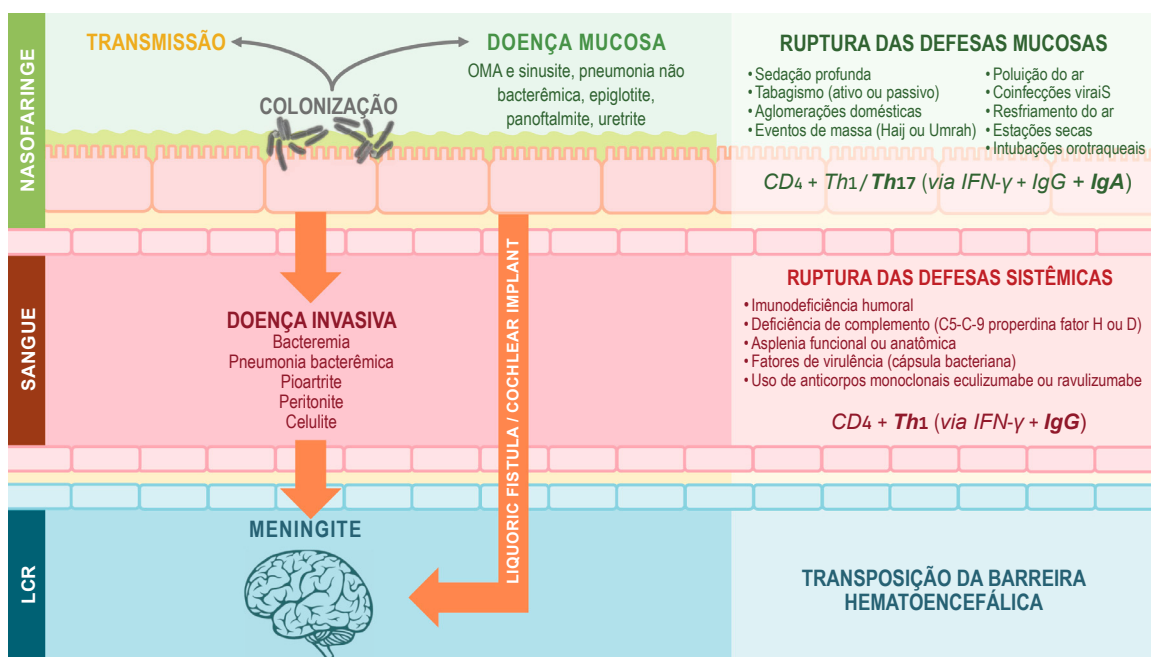


Figura 1 Fatores do hospedeiro e ambientais que afetam a disseminação de bactérias encapsuladas (incluindo *S. pneumoniae*) e formas da doença. As vacinas conjugadas interferem na colonização e na progressão da doença ao induzir imunidade mucosa (CD4+ Th1/Th17, IgG e IgA) e imunidade sistêmica (CD4+ Th1 e IgG) robustas (desenvolvida pelos autores, adaptada das referências suplementares nº 60-63). OMA, otite média aguda; LCR, líquido cefalorraquidiano.

de alta prioridade) em crianças, idosos e populações de alto risco.^{1,2} De acordo com a Organização Mundial da Saúde, mais de 318.000 crianças menores de 5 anos morrem a cada ano em todo o mundo, com a maior carga de mortalidade em regiões com poucos recursos.^{1,3} O pneumococo, um colonizador transitório comum da nasofaringe humana em crianças pequenas, tem mais de 100 sorotipos, mas um número relativamente pequeno é responsável pela maioria dos casos da doença.^{4,5} Doença invasiva (pneumonia bacterêmica, meningite e sepse) e doença não invasiva/mucosa (otite média aguda e pneumonia não bacterêmica) são eventos raros em comparação com a frequência de colonização nasofaríngea assintomática - pré-condição obrigatória para a transmissão e a doença (fig. 1).^{5,7}

Após o desenvolvimento bem-sucedido da vacina conjugada *Haemophilus B* na década de 1980, as primeiras vacinas pneumocócicas conjugadas (VPCs) foram desenvolvidas na década de 1990 por meio da conjugação covalente de sorotipos capsulares a proteínas carreadoras.⁸ As VPCs demonstraram ser adequadamente imunogênicas em crianças pequenas e altamente eficazes contra infecção: de 2000 a 2015, o uso de VPCs levou a uma redução de cerca de 40% nos casos pediátricos de pneumonia pneumocócica em todo o mundo.¹

Entretanto, apesar dessa conquista indubitável em diferentes contextos, a implementação bem-sucedida foi seguida pela doença de substituição - um aumento na incidência de doença pneumocócica causada por sorotipos não vacinais (SNV).^{6,9,10} Em um programa bem desenvolvido de vacinação com VPCs, tal fenômeno pode corroer o impacto observado inicialmente após a introdução da vacina. Portanto, essa revisão abordará alguns aspectos históricos e os conceitos essenciais que reduziram significativamente a carga da doença pneumocócica em lactentes e crianças menores de 5 anos no Brasil. Além disso, ao descrever a extensão da doença pneumocócica invasiva (DPI) residual

na era pós-vacina, será discutido o efeito potencial de uma mudança para VPCs de valência mais alta em relação ao sorotipo 19A e outros sorotipos emergentes.

Fontes de pesquisa e estratégia

Foi realizada revisão narrativa de artigos em inglês, espanhol e português publicados nas seguintes bases de dados online: Medline (via PubMed), Web of Science, Scopus, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Também foram analisados os bancos de dados de vigilância epidemiológica, quando disponíveis, dos sistemas de vigilância locais, como o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN, via sistema de banco de dados de saúde pública de acesso aberto do Ministério da Saúde [DATASUS]),¹¹ Centro de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (CVE/SP) e Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações (consulte as referências suplementares).

Perspectiva histórica da DPI no Brasil

No início da década de 1980, pneumococos resistentes à penicilina começaram a ser descritos na África do Sul, Europa e EUA.¹² Taunay et al. estabeleceram o sorotipo de cepas de meningite no início da década de 1990 no Brasil¹³ e, alguns anos depois, Berezin et al. avaliaram pacientes pediátricos com pneumonia e meningite por *Streptococcus pneumoniae* (Spn).¹⁴ Os sorotipos mais prevalentes nesses estudos foram 1, 5, 6B e 14 - o primeiro considerado o principal sorotipo em DPI pediátrica no Brasil na época. Outras avaliações realizadas no mesmo período resultaram em distribuição de sorotipos semelhantes.¹⁵

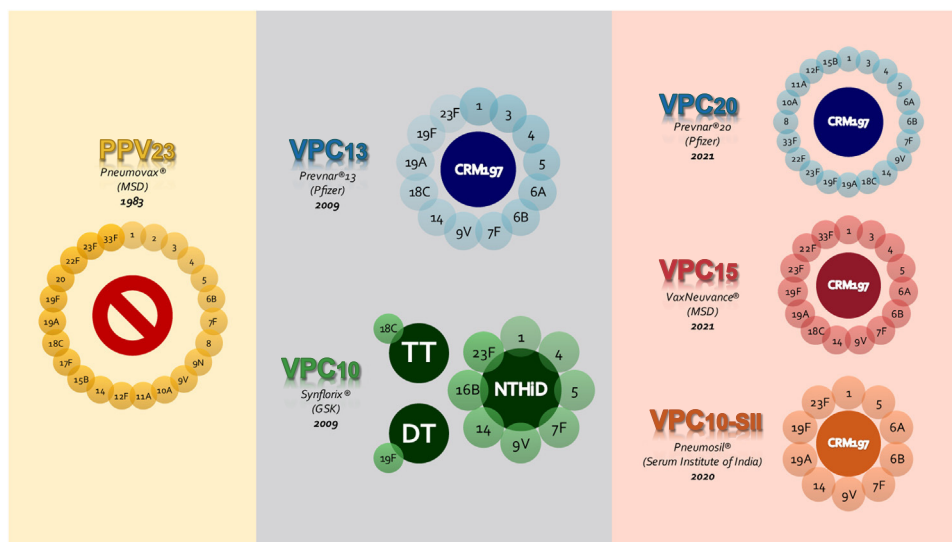


Figura 2 Esquema das vacinas pneumocócicas disponíveis em 2022, incluindo composição do sorotipo (círculos claros), proteína transportadora (círculos centrais escuros) e ano de licenciamento (desenvolvido pelos autores, adaptado do folheto informativo dos produtos). VPP23, vacina polissacarídica pneumocócica 23-valente; VPC10, vacina pneumocócica conjugada 10-valente; VPC13, vacina pneumocócica conjugada 13-valente; VPC15, vacina pneumocócica conjugada 15-valente; VPC20, vacina pneumocócica conjugada 20-valente; VPC10-SII, vacina pneumocócica conjugada 10-valente produzida pelo *Serum Institute of India*; NTHiD, proteína D não tipável de *Haemophilus influenzae*; TT, toxoide tetânico; TD, toxoide diftérico; CRM197, variante do toxoide diftérico CRM197 (material de reação cruzada com *Corynebacterium diphtheriae* 197).

No final da década, impulsionada por essa prioridade de saúde pública e para fortalecer a capacidade científica e tecnológica dos países da América Latina e do Caribe, a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) estabeleceu o Sistema Regional de Vacinas para a América Latina (*Sistema Regional de Vacinas para América Latina - SIREVA*)¹⁶ como fonte para pesquisa básica e para promover o desenvolvimento de vacinas acessíveis com formulação de sorotipos apropriados para a região. Em 1993, com apoio financeiro do governo do Canadá, iniciou-se um estudo piloto de vigilância laboratorial para avaliar a distribuição de sorotipos e a resistência antimicrobiana do *S. pneumoniae* causador de doença invasiva em crianças menores de 5 anos.¹⁶

A era da vacinação pneumocócica universal no Brasil

A vacina polissacarídica pneumocócica 23-valente (VPP23; Pneumovax™, Merck Sharp & Dohme Corp.) foi uma das primeiras vacinas comercializadas para lidar com a carga da doença pneumocócica em 1983. Essa vacina era capaz de proteger contra a maioria dos sorotipos associados a infecções pneumocócicas naquele momento. No entanto, em decorrência de seus mecanismos de ação independentes das células T, resulta em respostas deficientes em crianças com menos de 2 anos de idade, induz imunidade de curta duração, não apresenta resposta anamnésica/de reforço após desafio subsequente e não tem impacto no transporte pneumocócico (como em todas as vacinas não conjugadas). Apesar dessas limitações, a VPP23 tem sido amplamente recomendada por três décadas para proteção direta de pessoas ≥ 2 anos de idade com comorbidades crônicas selecionadas que aumentam o risco de DPI, como condições imunocomprometidas e em adultos ≥ 65 anos de idade (fig. 2).

Com base no sucesso do sistema de conjugação de vacinas recentemente desenvolvido contra *Haemophilus influenzae* B, nos relatos de aumento da frequência de pneumococos não suscetíveis à penicilina e na necessidade de atender às necessidades não atendidas da VPP23 na população pediátrica, a primeira vacina pneumocócica conjugada foi licenciada.⁸ Incluía os sorotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F (VPC7; Prevenar™, Wyeth Pharmaceuticals LLC, uma subsidiária da Pfizer Inc.) e foi autorizada pela primeira vez nos EUA para uso em crianças em 2000. No Brasil, a VPC7 foi introduzida no Programa Nacional de Imunização (PNI) em 2007 apenas para grupos de alto risco, oferecendo nenhuma ou limitada proteção de rebanho.

Uma década após a aprovação da VPC7, duas vacinas conjugadas de alta valência de segunda geração que incluíam sorotipos adicionais foram licenciadas com base em dados de imunogenicidade e substituíram a VPC7: uma vacina 10-valente (VPC10, Synflorix™, GlaxoSmithKline) e uma vacina 13-valente (VPC13, Prenar™13, Wyeth Pharmaceuticals LLC, uma subsidiária da Pfizer Inc.). Elas divergem no número de sorotipos incluídos (dez sorotipos na VPC10 e 13 sorotipos na VPC13) (fig. 2), concentração de polissacarídeos (mais do que o dobro na VPC13 para sete dos dez sorotipos compartilhados), métodos de conjugação e proteína carreadora - oito dos sorotipos na VPC10 são conjugados com a proteína D, uma lipoproteína de superfície do *Haemophilus influenzae* não tipável (NTHi), e os toxoides tetânico e diftérico para os dois restantes. Em contraste, todos os sorotipos na VPC13 são conjugados com a variante do toxoide diftérico CRM197 (material de *Corynebacterium diphtheriae* com reação cruzada com *Corynebacterium diphtheriae* 197).⁸

Em março de 2010, o Brasil tornou-se o primeiro país a introduzir a VPC10 em seu programa de imunização infantil de rotina, gratuitamente, para todas as crianças menores de 2 anos. O esquema recomendado incluía um esquema de 3+1 doses (aos 2, 4

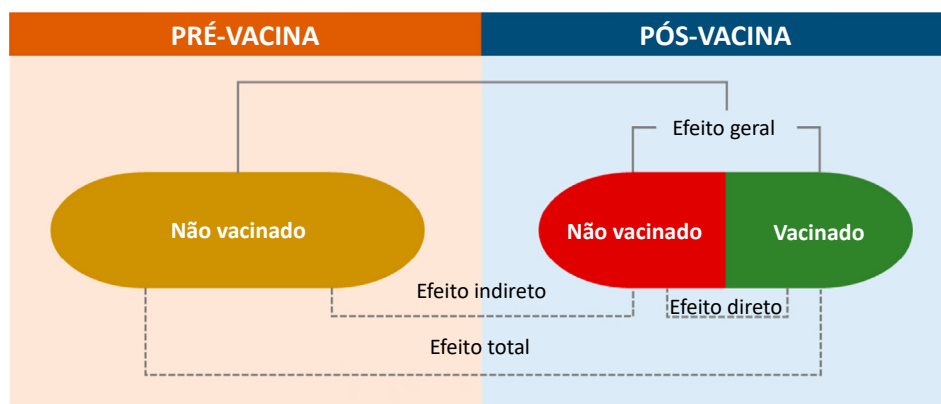


Figura 3 Esquema dos efeitos variados da vacina em duas populações, antes e depois da introdução nacional, se a alta aceitação for sustentada ao longo do tempo (desenvolvido pelos autores, adaptado da referência suplementar nº 64).

e 6 meses de idade mais um reforço aos 12-18 meses),¹⁷ que mudou para um programa 2+1 (aos 2 e 4 meses mais um reforço aos 12-18 meses) em 2016. Após a vacinação de rotina com VPC, aqueles com risco aumentado de DPI receberam adicionalmente a VPP23 após seu segundo aniversário (esquema VPC-primeira dose e VPP-dose de reforço) e, desde setembro de 2019, a VPC13 também é oferecida a populações selecionadas de alto risco que não receberam a VPC10: pacientes vivendo com HIV/AIDS, receptores de transplante de células-tronco hematopoiéticas, receptores de transplante de órgãos sólidos e pacientes com câncer.

Aceitação da vacina pneumocócica no Brasil

Estudos de introdução da VPC pós-rotina demonstraram efeito direto substancial em crianças vacinadas, mas também em grupos etários não vacinados.⁹ Esse benefício adicional altamente desejável da VPC compreende uma extensão desse efeito para aqueles que não são alvos para receber a vacina.^{18,19} Estudos observacionais sugerem que efeitos indiretos (proteção de rebanho) significantes podem ser alcançados com 60%-75% de cobertura,^{20,21} enquanto a eliminação ou quase eliminação do carreador e da doença do sorotipo da vacina (TV) só pode ser alcançada quando a VPC é administrada em taxas elevadas sustentadas (geralmente superiores a 90%).^{22,23} Ao reduzir a presença de transporte da TV na nasofaringe entre os vacinados, as vacinas conjugadas interrompem a transmissão de pneumococos para grupos não elegíveis para vacinação, incluindo os muito jovens, adultos mais velhos e população de alto risco^{7,24,25} (fig. 3).

No Brasil, dados nacionais abrangentes sobre a aceitação da vacina estão disponíveis em pessoas que recebem assistência médica em serviços público. Essas representavam aproximadamente 80% da população, com distribuição regional heterogênea.²⁶ No início do período pós-vacinal no Brasil (os primeiros dois a três anos após a implantação da VPC10), por exemplo, quedas significantes nas taxas de hospitalizações por pneumonia de todas as causas foram descritas nas principais capitais, mas não em outras com taxas de vacinação mais baixas.²⁷ Após esse período, a aceitação média à primeira dose foi de 93,1% (variação: 88,4%-95,2%) e 85,3% (variação: 76,3%-93,1%) para a dose de reforço até 2018 nacionalmente (<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?zni/cnv/cpniuf.def>).¹¹ Entretanto, desde 2019 e impulsionadas pela pandemia de COVID-19, notícias falsas, desinformação politicamente motivada e enfraquecimento da liderança em saúde pública, a aceitação geral da vacina diminuiu drasticamente em relação aos anos anterior-

es (fig. 4).^{28,29} Até o aceite desta revisão, o ano de 2022 atingiu as menores taxas históricas de vacinação para VPC10 após os primeiros anos de transição: 53,6% para a primeira dose e 45,5% para a dose de reforço (<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?zni/cnv/cpniuf.def>).¹¹

Impacto da vacina na hospitalização por pneumonia e DPI e mortalidade infantil

Revisões sistemáticas não mostraram evidências de diferenças nos efeitos da VPC10 e VPC13 contra hospitalizações por pneumonia confirmadas radiologicamente e pneumonia clínica.^{17,30,31} Em revisão sistemática recente incluindo dados de seis países da América Latina e Caribe, por exemplo, a eficácia da VPC contra hospitalizações variou de 7,4% a 20,6% para pneumonia clínica, 8,8% a 37,8% para pneumonia confirmada por radiografia, 13,3% a 87,7% para meningite e 56% a 83,3% para hospitalização por DPI.³² Deve-se chamar a atenção para a amplitude dos intervalos de confiança de 95%, pois podem revelar estimativas imprecisas. Estudos de base populacional utilizando o banco de dados do Sistema Único de Saúde (DATASUS) demonstraram quedas significantes nas taxas de hospitalização por pneumonia de todas as causas, pneumonia confirmada por radiografia e causas não respiratórias em crianças menores de 2 anos de idade no início do período de pós-vacinação.^{27,33-35} Cinco anos após a introdução da VPC10, reduções semelhantes foram descritas nas faixas etárias-alvo (17,4%-26,5%; $p < 0,01$) e em algumas faixas etárias não alvo de vacinação (11,1%-27,1%; $p < 0,01$), mas nenhum impacto foi observado entre idosos com mais de 65 anos.^{36,37}

De 1980 a 2010, a mortalidade por pneumonia em crianças menores de 5 anos diminuiu dez vezes no Brasil (de 150 para 15 mortes por 100.000 crianças), período no qual o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) nacional aumentou substancialmente.³⁸⁻⁴⁰ Como os ensaios clínicos randomizados geralmente não têm o poder de detectar reduções significativas de mortalidade por doenças pneumocócicas, há estudos limitados de eficácia pós-comercialização da VPC10 no país com tal desfecho.

Dois longos estudos de séries temporais utilizaram dados de mortalidade disponíveis publicamente em crianças brasileiras menores de 5 anos. O primeiro foi ainda estratificado por status socioeconômico para abordar a redução na mortalidade infantil por pneumonia associada à VPC.³⁸ Embora a introdução da VPC10 tenha resultado apenas em redução adicional modes-

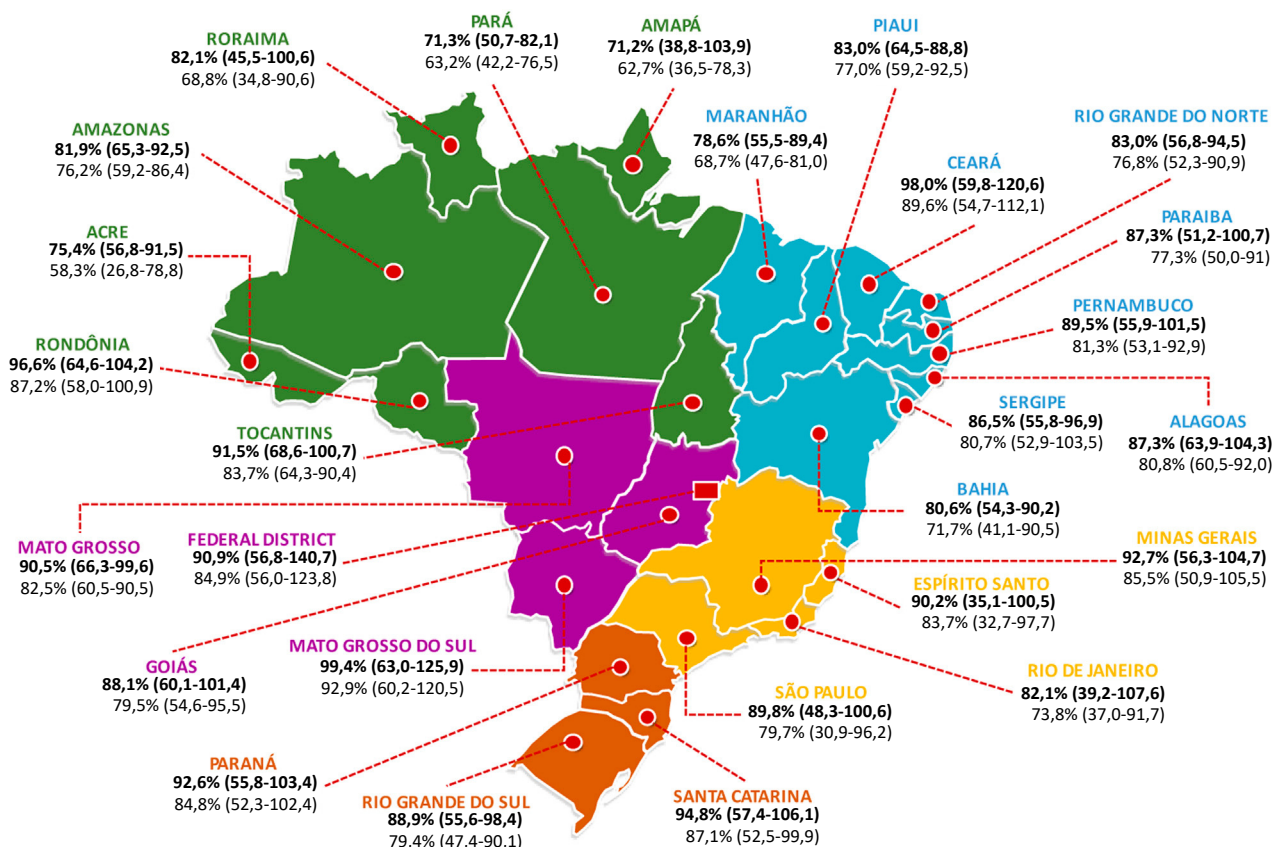


Figura 4 Aceitação média à VPC10 (com variação) para doses primárias (em negrito) e doses de reforço (em itálico), por estado brasileiro, durante o período pós-vacinal tardio (janeiro de 2012 a agosto de 2022). Dados de cobertura nacional para vacinação total com VPC10 em crianças (desenvolvido pelos autores, dados obtidos da referência¹¹ e adaptados da referência²⁹).

ta em nível nacional (10%), benefícios substancialmente maiores relacionados à vacina ocorreram na subpopulação que vive em extrema pobreza infantil e baixa escolaridade materna (estimativas de ponto de 16%-24%) - particularmente em crianças mais jovens. Outra pesquisa demonstrou quedas consistentes associadas à VPC10 em hospitalizações por pneumonia de todas as causas em populações brasileiras de baixa e alta renda.³⁶

Por fim, um terceiro estudo comparou o impacto na taxa de hospitalização por pneumonia após a implantação da VPC10 entre as cinco regiões administrativas brasileiras - Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul⁴¹ (fig. 4). Os autores identificaram maior variação da taxa de hospitalização no período pós-vacinal na região Norte do país, onde foram observados aumentos mais significantes no IDH (muito baixo em 2003; médio em 2010; alto em 2017) e na cobertura da VPC10 (de 58,79% em 2011 para 84,28% em 2017). Nessa região administrativa, quedas significantes que poderiam ser explicadas pela vacinação foram descritas apenas nas faixas etárias de 0 a 4 anos (12,5%; $p = 0,01$), 5 a 9 anos (-38,5%; $p < 0,01$) e 10 a 14 anos (-10,7%; $p = 0,03$).⁴¹ Colocando em perspectiva essas reduções aparentemente baixas na mortalidade por pneumonia, mesmo um benefício modesto da vacina se traduziria em grande número de hospitalizações e mortes evitadas anualmente em regiões de baixa renda e altamente populosas do Brasil.^{36,39-41}

Assim como a pneumonia, não há estudos randomizados comparativos que avaliem o impacto de ambas as vacinas na DPI. Relatos recentes da América Latina abordaram o impacto

da VPC10 na DPI.⁴² O Chile relatou diminuição significativa em infecções invasivas e mortalidade em crianças - atribuída quase exclusivamente a casos de meningite⁴³ - mas, apesar desse sucesso inicial, a VPC13 substituiu a VPC10 com base no aumento de DPI causada pelo sorotipo 19A. Um grupo brasileiro avaliou mais de 14.400 episódios de meningite pneumocócica (MP) confirmados laboratorialmente ocorridos entre 2007 e 2021.⁴⁴ Nesse estudo descritivo, a incidência de MP por 100.000 habitantes foi reduzida de 2,5 durante o período pré-vacinal (2007) para 1,5 em 2015, permaneceu estável de 2016 a 2019 (1,11 casos/100.000 habitantes) e depois caiu drasticamente para 0,33-0,39 durante a pandemia de COVID-19.

SIREVA, o maior e mais confiável banco de dados brasileiro sobre DPI,¹⁶ conta com uma rede de vigilância passiva não projetada para avaliar a carga de doenças pneumocócicas, cálculos de incidência de doenças ou impacto de vacinas. Alternativamente, séries históricas hospitalares de crianças hospitalizadas com doença pneumocócica têm sido utilizadas para avaliar o efeito da VPC10 na doença grave.⁴⁵ Berezin et al. descreveram as mudanças nos episódios de DPI, taxas de mortalidade intra-hospitalar e hospitalização em unidade de terapia intensiva antes e após a inclusão da VPC10 no programa de imunização brasileiro.⁴⁵ As hospitalizações diminuíram de 20 para cinco casos por 10.000 internações pediátricas ($p < 0,0001$) e os óbitos de 6,6 para 2,0 casos por 10.000 internações ($p < 0,0001$), causados principalmente por meningite e pneumonia. Em contraste, 30% dos casos necessitaram de cuidados intensivos, sem alterações percentuais durante o período

do de avaliação. Além disso, enquanto os casos de DPI decorrentes dos sorotipos vacinais foram reduzidos, as taxas de infecção causada por SNV aumentaram.⁴⁵

Outro estudo avaliou o efeito da VPC10 em hospitalizações, necessidade de cuidados intensivos e desfechos em mais de 700 casos de infecção pneumocócica confirmada laboratorialmente em um grande hospital universitário terciário em São Paulo, Brasil.⁴⁶ De 2000 a 2022, as taxas de incidência anual de DPI em menores de 5 anos diminuíram 69% (de 5,0 para 1,16 por 1.000 internações pediátricas no período pós-vacinal tardio), enquanto foram observados aumentos em doenças graves na população de alto risco (de 36,3% para 47,2%) e nas taxas de mortalidade também em crianças saudáveis (dados não publicados).

Impacto da vacina na doença pneumocócica não invasiva (DPnI)

A colonização inicial e densa da nasofaringe com *S. pneumoniae* aumenta acentuadamente o risco de otite média aguda (OMA).⁴⁷ Após a conclusão da imunização primária com a VPC, são induzidas respostas imunes sistêmicas, e anticorpos IgA e IgG específicos para o sorotipo são detectados na saliva.^{9,48} Mesmo níveis de anticorpos ainda mais elevados após a vacinação de reforço subsequente levam a uma redução do transporte do sorotipo específico da vacina.⁴⁹ Ao reduzir ou eliminar a colonização nasofaríngea pelo pneumococo TV, as VPCs podem reduzir as infecções das mucosas, como a OMA.⁵⁰ Além disso, ao prevenir doenças precoces das mucosas causadas por TV, as vacinas conjugadas têm o potencial de interromper o *continuum* de evolução da otite média associada a pneumococo para otite média recorrente e crônica, reduzindo assim a progressão para doenças subsequentes e mais complexas causadas por SNV e NTHi.^{51,52}

Antes da implementação nacional de VPCs, os três principais patógenos bacterianos isolados do fluido do ouvido médio de crianças com OMA eram *Streptococcus pneumoniae* (até 39%), *H. influenzae* não tipável (até 23%) e *Moraxella catarrhalis* (até 15%).^{53,54} Apesar dos dados limitados e inconsistentes e do extenso debate, evidências recentes mostram que a implementação bem-sucedida da vacinação pneumocócica levou a reduções substanciais nas taxas de atendimento ambulatorial para OMA, maior eficácia para desfechos mais graves (como otite complexa, colocação de tubo de timpanostomia e otite média recorrente) e a quase-eliminação da ocorrência de tais microrganismos otopatogênicos incluídos na vacina.^{52,55-60} Além disso, como esperado para VPCs, a colonização por sorotipos vacinais diminuiu no período pós-vacinal em crianças no Brasil, enquanto, surpreendentemente, a colonização por NTHi aumentou de 26% na linha de base para 43,6%.⁶¹

Nenhum estudo avaliou o impacto da VPC10 na OM pneumocócica na população brasileira, principalmente em decorrência das limitações na obtenção de culturas de fluido de ouvido médio para diagnóstico microbiológico.⁵² Alternativamente, dados eletrônicos baseados em casos do Sistema de Informação de Consultas Ambulatoriais do Sistema Único de Saúde têm sido utilizados para medir o impacto da VPC10 na otite média pediátrica por todas as causas. Em análise de séries temporais interrompidas conduzida em Goiânia, o impacto estimado da VPC10 na OM por todas as causas foi de 43,0% (IC 95%: 41,4%-44,5%).⁶² Quando a VPC10 foi administrada a bebês saudáveis durante a primeira infância, o risco de OMA por todas as causas variou de 6% (IC 95%: -6% a 17%) a 15% (IC 95%: -1% a 28%) - com nenhuma

dessas estimativas alcançando significância.⁵⁰ Apesar dos dados encorajadores sobre o impacto da VPC10 na carga geral da otite média, o principal benefício dessas vacinas continua sendo a prevenção de doenças complicadas.⁶⁰

Impacto da vacina no transporte pneumocócico, substituição de sorótipos e carga residual de DPI

As vacinas conjugadas demonstraram impacto marcante na aquisição de sorotipos vacinais na nasofaringe.⁶³ Diferenças geográficas significantes e redistribuição de sorotipos no período pós-vacinal tardio, impulsionados pela pressão seletiva de VPCs (substituição de sorótipos), reduziram a prevalência de sorotipos incluídos na vacina, mas também houve surgimento preocupante de SNV causando doença residual.⁶ Todos os VPCs disponíveis comercialmente podem resultar em substituição. Ainda assim, não há evidências suficientes para comparações diretas a fim de verificar se as mudanças na dinâmica pneumocócica são mais pronunciadas com um produto ou outro.^{55,64} Mais de duas décadas de substituição de sorótipos após a introdução de VPCs em todo o mundo, aprendemos que a estrutura populacional de pneumococos é remodelada em decorrência da expansão de um número limitado de SNV em carreadores e doenças.²²

Dados de transporte pneumocócico também podem prever reduções em TV e SNV após a introdução da VPC. Os dados sobre o impacto da VPC10 no transporte nasofaríngeo são limitados no Brasil. Uma extensa avaliação de carreadores entre crianças residentes em São Paulo relatou redução de 91% na colonização por TV e aumento significativo em SNV - principalmente impulsionado pelo sorotipo 6C - após três anos de uso da VPC10.⁶¹ Uma análise atualizada comparou a prevalência de colonização nasofaríngea por TV entre a avaliação pré-VPC10 (2010) e pós-VPC10 (2017): o transporte por tipo de vacina diminuiu 95,5% em comparação com o valor inicial (19,8%), enquanto a colonização por SNV aumentou 185% na análise tardia pós-VPC10 - impulsionado pelo sorotipo 6C (aumento de 883,3%), isolados de SNV (aumento de 501%), tipos não VPC10 (aumento de 273,9%) e sorotipo 19A (aumento de 233,3%).⁶⁵

Apesar da importância do transporte bacteriano na patogênese da doença pneumocócica (fig. 1), os dados da mucosa não devem ser totalmente extrapolados para a infecção sintomática. Por exemplo, a substituição nasofaríngea completa de TV por não TV após a implementação da VPC leva à substituição incompleta com sorótipos menos virulentos na doença.^{55,66,67} Embora nenhum estudo randomizado e direto tenha se tornado disponível, um estudo suéco subnacional comparando regiões usando VPC10 e VPC13 em populações equivalentes revelou uma carga de DPI residual geral semelhante. No entanto, em áreas que utilizam VPC10, a participação do sorotipo foi tomada pelos tipos 6A e 19A, enquanto naquelas que usam VPC13, ela foi tomada pelos sorótipos não VPC13.⁶⁸

Da mesma maneira, no Brasil, o sorotipo 19A no grupo elegível para a vacina aumentou de uma média de 3,5% (intervalo: 1,4%-5,0%) no período pré-VPC10 e no período inicial da vacina para 39% em média de 2019 a 2021 (fig. 5). O sorotipo 3 (considerado único em razão de sua cápsula abundante, capacidade de escape da vacina e maior virulência⁶⁹) apresentou tendência semelhante, saltando de uma média de 3,2% em 2016 para 8,0% no final de 2017, atingindo dois recordes históricos de 10,2% em 2020 e 2021.⁷⁰

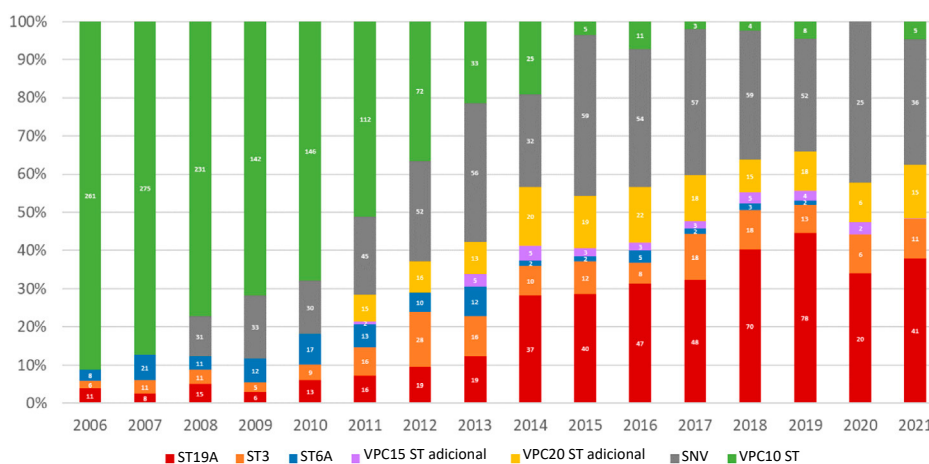


Figura 5 Distribuição de casos de IPD causados por sorotipos adicionais de VPC13 (3, 6A e 19A), sorotipos únicos de VPC15 (22F e 33F), sorotipos exclusivos de VPC20 (8, 10A, 11A, 12F e 15B) e sorotipos não vacinais (SNV) em crianças menores de 5 anos no Brasil, 2006-2021 (desenvolvido pelos autores, adaptado da referência ⁷⁰). ST, sorotipo.

Impacto da vacina em pneumococos resistentes a antibióticos

Pneumococos resistentes a antimicrobianos foram documentados em humanos já em 1917, quando a resistência à optoquina foi descrita pela primeira vez. Em 1939, a resistência à sulfonamida adquirida pelo tratamento foi relatada em um caso de meningite, mas foi somente em 1965 que o primeiro pneumococo resistente à penicilina clínica foi relatado em humanos. Durante as décadas de 1970 e 1980, a resistência pneumocócica a penicilina, trimetoprim-sulfametoxazol e eritromicina aumentou e se espalhou rapidamente em todo o mundo,^{12,18} enquanto as resistências à tetraciclina e ao cloranfenicol também foram descritas com taxas variadas. Além disso, cepas multirresistentes (definidas como suscetibilidade reduzida a três ou mais classes químicas de antimicrobianos) tornaram-se cada vez mais prevalentes e estão particularmente associadas ao transporte e doenças em crianças pequenas.¹⁸

Consequentemente, o pneumococo tem sido causa relevante de consumo de antibióticos globalmente.⁷¹ Como descrito anteriormente, as VPCs são consideradas uma estratégia poderosa para reduzir a resistência,⁷¹⁻⁷³ principalmente por impedir a disseminação horizontal de cepas não suscetíveis dentro de uma comunidade e reduzir o uso de antibióticos (aliviando, assim, a pressão de seleção de antibióticos de amplo espectro).^{18,72} Múltiplas cepas de pneumococos podem colonizar concomitantemente o mesmo hospedeiro (fenômeno conhecido como co-colonização ou portador de múltiplos sorotipos).⁶⁵ Quando associada à formação de biofilme, favorece a transferência horizontal de genes - o principal mecanismo evolutivo das espécies de *Streptococcus*.^{5,74} Dos sete sorotipos frequentemente associados à resistência (6A, 6B, 9V, 14, 19A, 19F e 23F), o sorotipo 19A é o único clinicamente significativo, globalmente prevalente, altamente multirresistente e não afetado em absoluto pela VPC10.⁷⁵

No Brasil, assim como em outros países que não incorporaram a VPC13 em seu PNI, uma combinação de expansão clonal de SNV e troca de cápsula levou ao desenvolvimento de linhagens do sorotipo 19A com alto nível de não suscetibilidade à penicilina.^{18,76,77} Em um grande estudo que avaliou 11.380 isolados do projeto SIREVA,⁷⁶ foi observada redução de infecções por cepas pneumocócicas não suscetíveis à penicilina (CIM \geq 0,125 mg/L) e ceftriaxona (CIM \geq 1,0 mg/L) durante o período inicial pós-vacinal

versus anos pré-VPC10 no Brasil. De 2014 a 2019, essa tendência foi seguida por um aumento significativo e progressivo na proporção de Spn com pontos de quebra de CIM mais altos para penicilina (39,4%) e ceftriaxona (19,7%) - impulsionado principalmente pelos sorotipos 19A, 6C e 23A (tabela 1). Além disso, a multirresistência atingiu alarmantes 75% de 2018 a 2021.⁷⁰

Carga da doença pneumocócica por sorotipos incluídos nas novas VPCs

A mudança constante na distribuição de sorotipos e doenças pneumocócicas levou ao desenvolvimento de novas plataformas de vacinas e produtos para resolver necessidades não atendidas em ambientes variados. Uma nova VPC 10-valente (VPC10-SII; Pneumosil™, Serum Institute of India, Pvt. Ltd) inclui o sorotipo 19A e outros sorotipos causadores de doenças prevalentes na América Latina e Caribe, África e Ásia, conjugados ao CRM197. O desempenho comparável às vacinas VPC10 e VPC13, baixo custo sem precedentes e pré-qualificação da OMS podem torná-la opção econômica e acessível para países de baixa e média renda (PBMR). VPCs de espectro mais amplo também foram desenvolvidas, e mais formulações estão sendo preparadas para a próxima década. Os sorotipos cobertos por essas novas VPCs estão associados a uma carga de doença mais significativa em países com programas de vacinação maduros com VPC13:⁷⁸ uma vacina 15-valente (VPC15; VaxNeuvance™, Merck Sharp & Dohme Corp.) adiciona sorotipos exclusivos 22F e 33F e é aprovada para crianças e adultos; uma vacina 20-valente (VPC20; Prevnar™20, Wyeth Pharmaceuticals LLC, uma subsidiária da Pfizer Inc.) adiciona cinco sorotipos adicionais em comparação com a VPC15 (8, 10A, 11A, 12F e 15B) e foi licenciada apenas para adultos, com aprovação para bebês esperada em breve.

No Brasil, os potenciais benefícios de uma cobertura mais ampla de sorotipos podem ser extrapolados a partir da distribuição de tais sorotipos durante os anos pós-VPC10 (fig. 5). Os sorotipos especiais da VPC15 representaram 0,5% durante os anos de 2011-2012, aumentando para 2,5% em média (variação: 0,3%-3,8%) de 2013 a 2021. Os sorotipos adicionais da VPC20 foram responsáveis por 7,5% das doenças invasivas durante o período vacinal inicial, aumentando para 11,9% em média (variação: 8,4%-15,3%) nos anos subsequentes pós-vacina. Enquanto a VPC20 visa uma cobertura mais ampla, a nova técnica de

Tabela 1 Perfil de suscetibilidade à penicilina entre cepas meníngeas e não meníngeas de *S. pneumoniae* em crianças menores de 5 anos no Brasil, 2006-2021. A prevalência do sorotipo altamente resistente 19A (ST19A) é fornecida (adaptado de Instituto Adolfo Lutz⁷⁰)

Ano	CEPAS MENÍNGEAS			CEPAS NÃO MENÍNGEAS			ST19A	
	Não suscetível	Suscetível	n	Não suscetível	Resistência intermediária	Suscetível	n	N (%)
2006	45,0%	55,0%	222	32,8%	32,8%	34,3%	64	11 (3,8%)
2007	48,6%	51,4%	220	0,0%	17,9%	82,1%	75	8 (2,5%)
2008	48,3%	51,7%	145	0,0%	14,9%	85,1%	154	15 (5,0%)
2009	46,5%	53,5%	129	0,0%	18,8%	81,2%	69	6 (3,0%)
2010	53,6%	46,4%	140	0,0%	17,3%	82,7%	75	13 (6,0%)
2011	35,7%	64,3%	126	0,0%	9,7%	90,3%	93	16 (7,3%)
2012	36,3%	63,7%	91	0,0%	7,5%	92,5%	106	19 (9,6%)
2013	32,3%	67,7%	62	0,0%	10,9%	89,1%	92	19 (12,3%)
2014	38,6%	61,4%	57	0,0%	18,6%	81,4%	87	37 (28,2%)
2015	40,0%	60,0%	55	0,0%	20,0%	80,0%	85	40 (28,6%)
2016	32,3%	67,7%	62	0,0%	16,1%	83,9%	88	47 (31,3%)
2017	48,0%	52,0%	58	0,0%	9,0%	91,0%	91	48 (32,2%)
2018	45,6%	54,4%	57	0,0%	23,1%	76,9%	117	70 (40,2%)
2019	65,0%	35,0%	80	1,1%	28,7%	70,2%	94	78 (44,6%)
2020	66,7%	33,3%	12	0,0%	28,9%	71,1%	47	20 (33,9%)
2021	66,7%	33,3%	29	0,0%	28,9%	71,1%	79	41 (38,0%)

conjugação da VPC15 resultou em respostas imunológicas melhoradas contra o sorotipo 3 em comparação com a VPC13. Dados do mundo real são necessários para abordar o impacto dessa vantagem laboratorial sobre a doença.

Perspectivas adicionais da vacinação pneumocócica

Para aliviar algumas das limitações das VPCs atualmente em uso - particularmente a questão da substituição do sorotipo e a imunogenicidade e eficácia reduzidas para o sorotipo 3 -, uma nova geração de vacinas pneumocócicas está em desenvolvimento. Novas plataformas de vacina visam antígenos proteicos pneumocócicos distintos (como proteínas de superfície pneumocócica A [PspA] e C [PspC], pneumolisina [Ply], proteína tríade histidina pneumocócica D [PhtD], fator de alongamento Tu [EF-Tu] e peptídeo 27 [Pep27]), novas tecnologias de sistema de entrega e imunogenicidade aprimorada (por meio da conjugação com receptores Toll-like e reformulação em nanopartículas). As vacinas de células inteiras podem expressar todos os antígenos proteicos sem purificação de proteínas individuais, conferindo proteção mais ampla. [Consulte as referências suplementares para leitura adicional.](#)

Perspectivas futuras para a vacinação com VPC no Brasil

Apesar do impacto significativo da VPC10 na doença pneumocócica desde 2010, o progresso tem sido continuamente prejudicado pela substituição do sorotipo. Dado que (1) a outrora hipotética proteção cruzada da VPC10 contra sorotipos relacionados à vacina (principalmente 19A) não foi confirmada em estudos clínicos e epidemiológicos do Brasil,^{45,46,65,79} e (2) a VPC10 e a VPC13 (e presumivelmente VPC10-SII, VPC15 e VPC20) têm impacto comparável na DPI, acredita-se que todos as VPCs que incluam o sorotipo 19A possam realizar mudanças dramáticas no cenário da epidemiologia do sorotipo local. Além

disso, considerando-se o já discutido efeito indireto das VPCs, essas novas vacinas podem adicionar proteção adicional a populações não vacinadas contra outros sorotipos relevantes, se administradas a crianças pequenas. Dito isso, a escolha do país entre os produtos disponíveis dependerá, em última análise, do custo da vacina, do abastecimento e de fatores logísticos.

Limitações

Este manuscrito não pretende ser uma revisão exaustiva da comparabilidade dos VPCs, mas sim uma visão geral do impacto do VPC10 no Brasil utilizando dados locais. Consequentemente, uma busca sistemática abrangente não foi realizada e, portanto, algumas das evidências disponíveis podem ter sido perdidas. Embora os dados de internações e cobertura da VPC10 tenham sido obtidos de bancos de dados administrativos, a carga da PAC mostra estimativas semelhantes quando comparadas aos dados hospitalares primários.⁸⁰ Portanto, essas fontes são confiáveis para avaliar a vacinação utilizando VPC10 como intervenção contra a pneumonia. Da mesma maneira, informações de vigilância, como o SIREVA, podem ser usadas para avaliar cepas circulantes, apoiar a tomada de decisões sobre a introdução de vacinas e para fornecer diretrizes sobre o uso de antibióticos. Entretanto, como a notificação a sistemas baseados em laboratório não é obrigatória na América Latina e no Caribe (exceto para meningite pneumocócica), esses sistemas nacionais de vigilância passiva estão sujeitos a subnotificação e falta de representatividade na ocorrência de DPI. A proporção de isolados notificados pelo SIREVA, por exemplo, em relação aos casos esperados estimados varia consideravelmente entre os países e é estimada em menos de 10% no Brasil.⁸¹ Portanto, tais dados requerem interpretação cautelosa em decorrência da disponibilidade oportuna e limitada de dados, bem como relatos heterogêneos de casos e diagnóstico laboratorial de DPI.^{42,81} Referências adicionais são fornecidas como *referências suplementares* para leitura adicional.

Conclusão

Em um cenário de melhoras consistentes na prestação de cuidados de saúde, situação socioeconômica e intervenções de saúde que impactam a mortalidade infantil no Brasil, a VPC10 acrescenta reduções relativamente modestas (mas expressivas em termos absolutos) de hospitalização e mortalidade por doenças pneumocócicas, especialmente em regiões de baixa renda do país. No entanto, o progresso tem sido continuamente prejudicado pela substituição. VPCs de espectro mais amplo poderiam fornecer proteção direta e indireta expandida contra o ST19A e outros sorotipos adicionais de importância crescente se administrados a crianças no PNI brasileiro.

Aviso legal

Os achados e conclusões dos autores são de responsabilidade dos mesmos e não representam necessariamente as opiniões das instituições citadas no artigo.

Conflitos de interesse

DJ recebeu subsídios de suporte para projetos de pesquisa da Pfizer e Merck, Sharp & Dohme e honorários da Abbott, Pfizer, GlaxoSmithKline, Janssen, Cepheid e Sanofi-Pasteur. ENB declara não haver nenhum potencial conflito de interesses. Os autores declaram que o manuscrito foi conduzido sem quaisquer relações financeiras que possam ser interpretadas como potencial conflito de interesses.

Material suplementar

O material complementar associado a este artigo pode ser encontrado na versão online em doi: [10.1016/j.jpmed.2022.11.003](https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2022.11.003).

Referências

1. 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 Health*. 2018;6:e744-e757.
2. Aliberti S, Dela Cruz CS, Amati F, Sotgiu G, Restrepo MI. Community-acquired pneumonia. *Lancet*. 2021;398:906-19.
3. Pneumococcal conjugate vaccines: WHO position paper [Internet]. *Wkly Epidemiol Rec*. 2019;94:85-104. [cited 2021 Nov 15]. Available from: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1209121/retrieve>.
4. Ganaie F, Saad JS, McGee L, van Tonder AJ, Bentley SD, Lo SW, et al. A New Pneumococcal Capsule Type, 10D, is the 100th Serotype and Has a Large cps Fragment from an Oral *Streptococcus*. *mBio*. 2020;11:e00937-20.
5. Weiser JN, Ferreira DM, Paton JC. *Streptococcus pneumoniae*: transmission, colonization and invasion. *Nat Rev Microbiol*. 2018;16:355-67.
6. Devine VT, Cleary DW, Jefferies JM, Anderson R, Morris DE, Tuck AC, et al. The rise and fall of pneumococcal serotypes carried in the PCV era. *Vaccine*. 2017;35:1293-8.
7. Simell B, Auranen K, Käyhty H, Goldblatt D, Dagan R, O'Brien KL, et al. The fundamental link between pneumococcal carriage and disease. *Expert Rev Vaccines*. 2012;11:841-55.
8. Rappuoli R, De Gregorio E, Costantino P. On the mechanisms of conjugate vaccines. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116:14-16.
9. Mackenzie GA, Hill PC, Jeffries DJ, Hossain I, Uchendu U, Ameh D, et al. Effect of the introduction of pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in The Gambia: a population-based surveillance study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:703-11.
10. Ladhani SN, Collins S, Djennad A, Sheppard CL, Borrow R, Fry NK, et al. Rapid increase in non-vaccine serotypes causing invasive pneumococcal disease in England and Wales, 2000-17: a prospective national observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:441-51. Erratum in: *Lancet Infect Dis*. 2018 Feb 6; PMID: 29395999.
11. Brazil. Ministry of Health, Informatics Department of the Brazilian Unified Health System. Informações de Saúde (TABNET) - DATASUS [Internet]. 2022 [cited 2022 Sep 1]. Available from: <https://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude-tabnet/>.
12. Chesney PJ. The escalating problem of antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Am J Dis Child*. 1992;146:912-6.
13. Taunay AE, Austrian R, Landgraf IM, Vieira MF, Melles CE. Sorotipos de *Streptococcus pneumoniae* isolados de líquido cefalorraquidiano no período de 1977-1988 na cidade de São Paulo, Brasil [Serotypes of *Streptococcus pneumoniae* isolated from cerebrospinal fluid in 1977-1988 in São Paulo City, Brazil]. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1990;32:11-5. [Portuguese].
14. Berezin EN, Carvalho ES, Casagrande S, Brandileone MC, Mimica IM, Farhat CK. *Streptococcus pneumoniae* penicillin-nonsusceptible strains in invasive infections in Sao Paulo, Brazil. *Pediatr Infect Dis J*. 1996;15:1051-3.
15. Sessegolo JF, Levin AS, Levy CE, Asensi M, Facklam RR, Teixeira LM. Distribution of serotypes and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated in Brazil from 1988 to 1992. *J Clin Microbiol*. 1994;32:906-11.
16. Di Fabio JL, Agudelo CI, Castañeda E. Sistema Regional de Vacunas (SIREVA), vigilancia por laboratorio y desarrollo de vacunas para *Streptococcus pneumoniae*: análisis bibliométrico, 1993-2019 [Regional System for Vaccines (SIREVA), laboratory surveillance and vaccine development for *Streptococcus pneumoniae*: bibliometric analysis, 1993-2019]. *Rev Panam Salud Publica*. 2020;44:e80. [Spanish].
17. Domingues CM, Verani JR, Montenegro Renoiner EI, de Cunto Brandileone MC, Flannery B, de Oliveira LH, et al. Effectiveness of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease in Brazil: a matched case-control study. *Lancet Respir Med*. 2014;2:464-71.
18. Kim L, McGee L, Tomczyk S, Beall B. Biological and Epidemiological Features of Antibiotic-Resistant *Streptococcus pneumoniae* in Pre- and Post-Conjugate Vaccine Eras: a United States Perspective. *Clin Microbiol Rev*. 2016;29:525-52.
19. Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis*. 2010;201:32-41.
20. Loughlin AM, Hsu K, Silverio AL, Marchant CD, Pelton SI. Direct and indirect effects of PCV13 on nasopharyngeal carriage of PCV13 unique pneumococcal serotypes in Massachusetts' children. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33:504-10.
21. Grant LR, Hammitt LL, O'Brien SE, Jacobs MR, Donaldson C, Weatherholtz RC, et al. Impact of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Pneumococcal Carriage Among American Indians. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35:907-14.
22. Waight PA, Andrews NJ, Ladhani SN, Sheppard CL, Slack MP, Miller E. Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:535-43.
23. Flasche S, Van Hoek AJ, Goldblatt D, Edmunds WJ, O'Brien KL, Scott JA, et al. The Potential for Reducing the Number of Pneu-

- mococcal Conjugate Vaccine Doses While Sustaining Herd Immunity in High-Income Countries. *PLoS Med.* 2015;12:e1001839.
24. Ladhani SN, Andrews NJ, Waight P, Borrow R, Slack MP, Miller E. Impact of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in infants younger than 90 days in England and Wales. *Clin Infect Dis.* 2013;56:633-40.
 25. Hanquet G, Krizova P, Valentiner-Branth P, Ladhani SN, Nuorti JP, Lepoutre A, et al. Effect of childhood pneumococcal conjugate vaccination on invasive disease in older adults of 10 European countries: implications for adult vaccination. *Thorax.* 2019;74:473-82.
 26. Schuck-Paim C, Taylor RJ, Simonsen L, Lustig R, Kürüm E, Bruhn CA, et al. Challenges to estimating vaccine impact using hospitalization data. *Vaccine.* 2017;35:118-24.
 27. Afonso ET, Minamisava R, Bierrenbach AL, Escalante JJ, Alencar AP, Domingues CM, et al. Effect of 10-valent pneumococcal vaccine on pneumonia among children, Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2013;19:589-97.
 28. Daniels JP. Health experts slam Bolsonaro's vaccine comments. *Lancet.* 2021;397:361.
 29. Guzman-Holst A, de Barros E, Rubio P, DeAntonio R, Cintra O, Abreu A. Impact after 10-year use of pneumococcal conjugate vaccine in the Brazilian national immunization program: an updated systematic literature review from 2015 to 2020. *Hum Vaccin Immunother.* 2022;18:1879578.
 30. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, October 2017 - conclusions and recommendations. *Wkly Epidemiol Rec.* 2017;92:729-47. [English, French].
 31. Loo JD, Conklin L, Fleming-Dutra KE, Deloria Knoll M, Park DE, Kirk J, Goldblatt D, O'Brien KL, Whitney CG. Systematic review of the effect of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules on prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33 Suppl 2(Suppl 2 Optimum Dosing of Pneumococcal Conjugate Vaccine For Infants 0 A Landscape Analysis of Evidence Supporting Different Schedules):S140-51.
 32. de Oliveira LH, Camacho LA, Coutinho ES, Martinez-Silveira MS, Carvalho AF, Ruiz-Matus C, et al. Impact and Effectiveness of 10 and 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccines on Hospitalization and Mortality in Children Aged Less than 5 Years in Latin American Countries: A Systematic Review. *PLoS One.* 2016;11:e0166736.
 33. Scotta MC, Veras TN, Klein PC, Tronco V, Polack FP, Mattiello R, et al. Impact of 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) on childhood pneumonia hospitalizations in Brazil two years after introduction. *Vaccine.* 2014;32:4495-9.
 34. Sgambatti S, Minamisava R, Bierrenbach AL, Toscano CM, Vieira MA, Policena G, et al. Early impact of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in childhood pneumonia hospitalizations using primary data from an active population-based surveillance. *Vaccine.* 2016;34:663-70.
 35. Abrão WM, Mello LM, Silva AS, Nunes AA. Impact of the anti-pneumococcal conjugate vaccine on the occurrence of infectious respiratory diseases and hospitalization rates in children. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2015;48:44-9.
 36. Warren JL, Shioda K, Kürüm E, Schuck-Paim C, Lustig R, Taylor RJ, et al. Impact of Pneumococcal Conjugate Vaccines on Pneumonia Hospitalizations in High- and Low-Income Subpopulations in Brazil. *Clin Infect Dis.* 2017;65:1813-1818.
 37. 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.* 2017;12:e0184204. Erratum in: *PLoS One.* 2017 Nov 30;12(11):e0189039.
 38. Schuck-Paim C, Taylor RJ, Alonso WJ, Weinberger DM, Simonsen L. Effect of pneumococcal conjugate vaccine introduction on childhood pneumonia mortality in Brazil: a retrospective observational study. *Lancet Glob Health.* 2019;7:e249-e256.
 39. Camargos P, Zhang L, Nascimento-Carvalho CM. Effect of pneumococcal conjugate vaccines on mortality from lower respiratory infections and pneumonia among under-fives. *Hum Vaccin Immunother.* 2021;17:537-545.
 40. Camargos P, Nascimento-Carvalho CM, Teixeira R, França E. Lower respiratory infections mortality among Brazilians under-five before and after national pneumococcal conjugate vaccine implementation. *Vaccine.* 2020;38:2559-65.
 41. Ferreira MN, Netto EM, Nascimento-Carvalho CM. The impact of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine upon hospitalization rate of children with pneumonia in different Brazilian administrative regions. *Vaccine.* 2021;39:2153-64.
 42. Agudelo CI, Castañeda-Orjuela C, Brandileone MC, Echániz-Aviles G, Almeida SC, 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 2006-17): a multicentre, retrospective observational study. *Lancet Infect Dis.* 2021;21:405-17.
 43. Diaz J, Terrazas S, Bierrenbach AL, Toscano CM, Alencar GP, Alvarez A, et al. Effectiveness of the 10-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV-10) in Children in Chile: A Nested Case-Control Study Using Nationwide Pneumonia Morbidity and Mortality Surveillance Data. *PLoS One.* 2016;11:e0153141.
 44. Berezin EN, Jarovsky D, Ribeiro CM, Fátima SF. The panorama of pneumococcal meningitis in Brazil, 2007-2021 (Abstract #286) [Internet]. E-poster presented at: 12th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases (ISP-PD); 2022 Jun; Toronto, Canada. [cited 2021 Nov 15]. Available from: <https://info.kenes.com/flip/isppd22/PDF.pdf>.
 45. Berezin EN, Jarovsky D, Cardoso MR, Mantese OC. Invasive pneumococcal disease among hospitalized children in Brazil before and after the introduction of a pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine.* 2020;38:1740-5.
 46. Jarovsky D. Clinical and microbiological profiles of IPD in hospitalized patients in a tertiary Brazilian hospital, 2000-2021 (Abstract #507) [Internet]. Oral presentation presented at: 12th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases (ISPPD); 2022 Jun; Toronto, Canada. [cited 2021 Nov 15]. Available from: <https://info.kenes.com/flip/isppd22/PDF.pdf>.
 47. Schilder AG, Chonmaitree T, Cripps AW, Rosenfeld RM, Casselbrant ML, Haggard MP, et al. Otitis media. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16063.
 48. Korkeila M, Lehtonen H, Ahman H, Leroy O, Eskola J, Käyhty H. Salivary anti-capsular antibodies in infants and children immunised with Streptococcus pneumoniae capsular polysaccharides conjugated to diphtheria or tetanus toxoid. *Vaccine.* 2000;18:1218-26.
 49. Choo S, Zhang Q, Seymour L, Akhtar S, Finn A. Primary and booster salivary antibody responses to a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants. *J Infect Dis.* 2000;182:1260-3.
 50. de Sévaux JL, Venekamp RP, Lutje V, Hak E, Schilder AG, Sanders EA, et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;11:CD001480.
 51. Dagan R, Pelton S, Bakaletz L, Cohen R. Prevention of early episodes of otitis media by pneumococcal vaccines might reduce progression to complex disease. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:480-92.
 52. Ben-Shimol S, Givon-Lavi N, Leibovitz E, Raiz S, Greenberg D, Dagan R. Near-elimination of otitis media caused by 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV) serotypes in southern Israel shortly after sequential introduction of 7-valent/13-valent PCV. *Clin Infect Dis.* 2014;59:1724-32.

53. Jacobs MR, Dagan R, Appelbaum PC, Burch DJ. Prevalence of antimicrobial-resistant pathogens in middle ear fluid: multinational study of 917 children with acute otitis media. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42:589-95.
54. Heikkinen T, Thint M, Chonmaitree T. Prevalence of various respiratory viruses in the middle ear during acute otitis media. *N Engl J Med.* 1999;340:260-4.
55. Izurieta P, Nieto Guevara J. Exploring the evidence behind the comparable impact of the pneumococcal conjugate vaccines PHiD-CV and PCV13 on overall pneumococcal disease. *Hum Vaccin Immunother.* 2022;18:1872341.
56. Ben-Shimol S, Givon-Lavi N, Kotler L, Greenberg D, Dagan R. 2903. Post PCV13 Dynamics of NonVaccine Serotype (NVT): Disproportionate Increase of the Additional PCV20 Candidate Serotypes in Respiratory and Invasive Disease in Young Children. *Open Forum Infect Dis.* 2019;6:S83-4.
57. Kawai K, Adil EA, Barrett D, Manganello J, Kenna MA. Ambulatory Visits for Otitis Media before and after the Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccination. *J Pediatr.* 2018;201:122-127.e1.
58. Wiese AD, Huang X, Yu C, Mitchel EF, Kyaw MH, Griffin MR, et al. Changes in Otitis Media Episodes and Pressure Equalization Tube Insertions Among Young Children Following Introduction of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine: A Birth Cohort-based Study. *Clin Infect Dis.* 2019;69:2162-9.
59. Zhou X, de Luise C, Gaffney M, Burt CW, Scott DA, Gatto N, et al. National impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on ambulatory care visits for otitis media in children under 5 years in the United States. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2019;119:96-102.
60. Sáfadi MA, Jarovsky D. Acute otitis media in children: a vaccine-preventable disease? *Braz J Otorhinolaryngol.* 2017;83:241-2.
61. Brandileone MC, Zanella RC, Almeida SC, Brandao AP, Ribeiro AF, Carvalhanas TM, et al. Effect of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* among children in São Paulo, Brazil. *Vaccine.* 2016;34:5604-11.
62. Sartori AL, Minamisava R, Bierrenbach AL, Toscano CM, Afonso ET, Morais-Neto OL, et al. Reduction in all-cause otitis media-related outpatient visits in children after PCV10 introduction in Brazil. *PLoS One.* 2017;12:e0179222.
63. Devine VT, Jefferies JM, Clarke SC, Faust SN. Nasopharyngeal Bacterial Carriage in the Conjugate Vaccine Era with a Focus on *Pneumococci*. *J Immunol Res.* 2015;2015:394368.
64. Balsells E, Guillot L, Nair H, Kyaw MH. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* causing invasive disease in children in the post-PCV era: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12:e0177113.
65. Brandileone MC, Zanella RC, Almeida SC, Cassiolato AP, Lemos AP, Salgado MM, et al. Long-term effect of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in children in Brazil. *Vaccine.* 2019;37:5357-63.
66. Hausdorff WP, Hanage WP. Interim results of an ecological experiment - Conjugate vaccination against the pneumococcus and serotype replacement. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12:358-74. Erratum in: *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12:2478-81.
67. Weinberger DM, Malley R, Lipsitch M. Serotype replacement in disease after pneumococcal vaccination. *Lancet.* 2011;378:1962-73.
68. Naucler 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.* 2017;65:1780-9. Erratum in: *Clin Infect Dis.* 2019;68:534.
69. Luck JN, Tettelin H, Orihuela CJ. Sugar-Coated Killer: Serotype 3 Pneumococcal Disease. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:613287.
70. Instituto Adolfo Lutz, Secretaria de Estado da Saúde. Boletim do Instituto Adolfo Lutz [Internet]. 2022. Available from: <http://www.ial.sp.gov.br/ial/publicacoes/boletins>.
71. Buckley BS, Henschke N, Bergman H, Skidmore B, Klemm EJ, Villanueva G, et al. Impact of vaccination on antibiotic usage: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25:1213-25.
72. Sempere J, Llamasí M, López Ruiz B, Del Río I, Pérez-García C, Lago D, et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccines and SARS-CoV-2 on antimicrobial resistance and the emergence of *Streptococcus pneumoniae* serotypes with reduced susceptibility in Spain, 2004-20: a national surveillance study. *Lancet Microbe.* 2022;3:e744-e752.
73. Andrejko K, Ratnasiri B, Hausdorff WP, Laxminarayan R, Leonard JA. Antimicrobial resistance in paediatric *Streptococcus pneumoniae* isolates amid global implementation of pneumococcal conjugate vaccines: a systematic review and meta-regression analysis. *Lancet Microbe.* 2021;2:e450-e460.
74. Valente C, Cruz AR, Henriques AO, Sá-Leão R. Intra-Species Interactions in *Streptococcus pneumoniae* Biofilms. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;11:803286.
75. Nisar MI, Jehan F, Shahid S, Ahmed S, Shakoore S, Kabir F, et al. Serotype-specific effectiveness against pneumococcal carriage and serotype replacement after ten-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV10) introduction in Pakistan. *PLoS One.* 2022;17:e0262466.
76. Brandileone MC, Almeida SC, Bokermann S, Minamisava R, Berezin EN, Harrison LH, Andrade AL. Dynamics of antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* following PCV10 introduction in Brazil: Nationwide surveillance from 2007 to 2019. *Vaccine.* 2021;39:3207-15.
77. Almeida SC, Lo SW, Hawkins PA, Gladstone RA, Cassiolato AP, Klugman KP, et al. Genomic surveillance of invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates in the period pre-PCV10 and post-PCV10 introduction in Brazil. *Microb Genom.* 2021;7:000635.
78. Huang L, Wasserman M, Grant L, Farkouh R, Snow V, Arguedas A, et al. Burden of pneumococcal disease due to serotypes covered by the 13-valent and new higher-valent pneumococcal conjugate vaccines in the United States. *Vaccine.* 2022;40:4700-8.
79. Cassiolato AP, Almeida SC, Andrade AL, Minamisava R, Brandileone MC. Expansion of the multidrug-resistant clonal complex 320 among invasive *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A after the introduction of a ten-valent pneumococcal conjugate vaccine in Brazil. *PLoS One.* 2018;13:e0208211.
80. Sgambatti S, Minamisava R, Afonso ET, Toscano CM, Bierrenbach AL, Andrade AL. Appropriateness of administrative data for vaccine impact evaluation: the case of pneumonia hospitalizations and pneumococcal vaccine in Brazil. *Epidemiol Infect.* 2015;143:334-42.
81. Nieto Guevara J, Guzman-Holst A. Laboratory-based surveillance in Latin America: attributes and limitations in evaluation of pneumococcal vaccine impact. *Hum Vaccin Immunother.* 2021;17:4667-72.